

45. ANESTÉSICOS VENOSOS

Gastão F. Duval Neto

O objetivo clássico da anestesiologia é a obtenção de inconsciência, analgesia e relaxamento muscular. Antigamente, isso era obtido pela administração de uma única substância inalatória, como o éter.

Na atualidade, após o desenvolvimento de novos anestésicos venosos, a anestesia tem se caracterizado pela administração de medicamentos com finalidades bem específicas, as quais são atingidas de maneira isolada. Sendo assim, o que sempre pareceu óbvio, mas nem sempre executável, tornou-se realidade com a utilização dos anestésicos venosos. Hoje, para obtenção de analgesia, administram-se analgésicos; para obtenção de hipnose, utilizam-se hipnóticos; e para obtenção de relaxamento muscular, empregam-se bloqueadores neuromusculares.

Os agentes mais usados em anestesia venosa incluem sedativos/hipnóticos, como propofol, midazolam, etomidato, metoexital e tiopental, e fármacos com atividade dissociativa, como a cetamina. A dexmedetomidina, um fármaco com atividade α_2 -agonista e intensa especificidade por esse receptor, bem maior que a da clonidina, surgiu recentemente como contribuição da pesquisa farmacológica com evidente utilidade clínica na atualidade.

O futuro reserva a possibilidade de uso de substâncias cada vez mais específicas ao seu sítio de ação, potentes, com meias-vidas curtas, rápido início de ação, poucos efeitos adversos e, sobretudo, com um perfil farmacocinético que viabilize a sua utilização por infusão contínua.

Os opioides devem ser incluídos como componentes da técnica de anestesia venosa, merecendo destaque os de uso corrente, como fentanil, sufentanil, alfentanil e o remifentanil.

Por outro lado, dois autores ligados à Universidade de Harvard, Kamen V. Vlassakov e Igor Kissin, publicaram no Trends in Pharmacological Science um trabalho intitulado Decline in the Development of New Anesthetics,¹ no qual concluem que o número de novos anestésicos aprovados para uso clínico pelo Food and Drug Administration (FDA) nos últimos 30 anos é muito menor do que o número dos aprovados nos 30 anos anteriores, e que os anestésicos investigados desde 1990 representam modificações nas estruturas químicas de medicações introduzidas em clínica anestésica há mais de 40 anos, sendo que nenhum deles apresentou real alteração no seu mecanismo de ação.

Segundo esses autores, os prováveis fatores responsáveis pelos fenômenos citados incluem:

- O mecanismo de ação dos anestésicos gerais (inalatórios e venosos), que ainda é desconhecido.

- A fraca motivação para as indústrias farmacêuticas sintetizarem novos fármacos nessa área.
- O notável progresso na segurança da administração dos anestésicos por especialistas em anestesiologia, com modernas técnicas de monitorização.^{1,2}

Farmacologia básica

O organismo humano, em termos de estudo farmacocinético dos fármacos venosos, deve ser considerado como constituído de vários pequenos compartimentos cheios de líquidos, os quais, em geral, são estudados em número de três. Assim, foram idealizados os **modelos matemáticos farmacocinéticos multicompartmentais**. Esses compartimentos são individualizados apenas para efeito de estudo, sendo hipoteticamente inter-relacionados entre si, funcionando como um sistema de vasos comunicantes.

O compartimento central (plasmático) é composto pelos órgãos que recebem maior fração do débito cardíaco – coração, rins, fígado, glândulas endócrinas, cérebro, baço e pulmões. Nesse compartimento, estão os locais de ação dos anestésicos venosos, denominados sítios efetores. O compartimento 2 é compreendido pelos músculos, e o compartimento 3, pelo tecido adiposo, sendo este menos vascularizado, mas representando o setor com a maior massa de tecido corporal, ou seja, o maior compartimento do organismo.

Esses compartimentos compartilham as substâncias que são administradas no compartimento central, em geral por meio da diferença de gradientes de concentração entre cada um deles, de tal forma que, quando a concentração de um compartimento aumenta, o fármaco é distribuído aos demais. Embora o trânsito seja livre de um para o outro, existem constantes de velocidade e de tempo de distribuição entre eles. As referidas constantes são denominadas k e k_{e0} , com suas constantes de tempo $t_{1/2}$ e $t_{1/2k_{e0}}$, como discutido adiante.³

Quando se administra um fármaco venoso, isso é feito dentro do compartimento central. Uma vez em circulação plasmática, o fármaco é diluído pelo conteúdo desse compartimento, gerando uma concentração da substância. Quanto maior o volume do compartimento, menor a concentração obtida, já que a diluição será mais intensa e vice-versa (**FIG. 45.1**).⁴

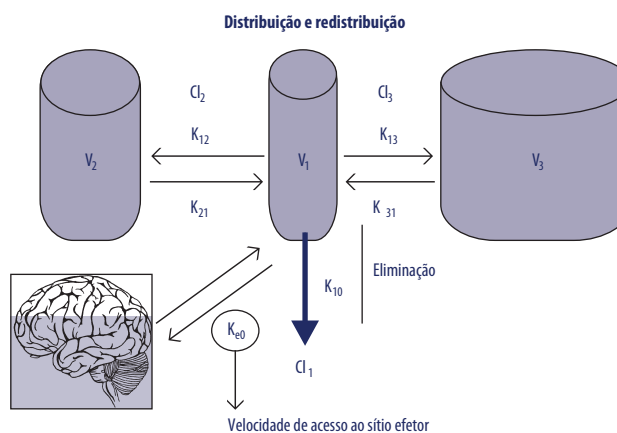


FIGURA 45.1 Modelo farmacocinético tricompartmental: processo de distribuição, redistribuição e eliminação dos anestésicos venosos.

A farmacocinética engloba todos os fatores envolvidos na relação temporal entre a administração do fármaco e sua concentração no sítio de sua ação (biofase). Essa disciplina concentra o estudo de todas aquelas constantes de transferência das substâncias de um compartimento do organismo para outro. Por exemplo, a determinação do valor de k_{12} determina com que velocidade o fármaco venoso passa do compartimento 1 para o 2 e assim por diante. Mais detalhes são discutidos a seguir. Esses valores estão disponíveis no Capítulo 46, Anestesia venosa.

De acordo com a definição dada, a farmacocinética estuda ainda o metabolismo dos fármacos, estabelecendo suas taxas de depuração (Cl, do inglês *clearance*) e volumes de distribuição (Vd). O volume de distribuição de uma substância está correlacionado com o conteúdo dela no compartimento considerado.

A farmacodinâmica quantifica a relação entre a concentração do fármaco no sítio de ação (biofase – sítio efetor) e o seu efeito específico. Portanto, é ela quem determina e quantifica a atividade farmacológica resultante da administração de uma substância, como, por exemplo, a intensidade da depressão sensorial após a administração de um hipnótico, a repercussão hemodinâmica após a administração de um opioide, etc.

É fundamental ressaltar que os dois parâmetros, farmacocinéticos e farmacodinâmicos, estabelecem relações temporais de ação, ou seja, são ambos dependentes do tempo. O entendimento dessa relação mostra-se relevante em várias situações clínicas, como no momento de compreensão da importância da administração lenta de todos os anestésicos venosos para obtenção de efeitos mais fisiológicos, principalmente no paciente idoso. Outro exemplo clínico da importância desse tipo de relação é a tentativa de abortar superficializações anestésicas não previstas, com todas as suas consequências hemodinâmicas, mediante administração de fármacos com curto tempo de acesso ao sistema nervoso central (sítio efetor) ($t_{1/2}k_{e0}$).

Embora os conceitos tradicionais de cinética e dinâmica sejam filosoficamente atraentes, representam uma situação ideal, que não pode ser aplicada no estudo farmacológico dos fármacos venosos quando administrados à espécie humana. Isso se deve a dois fatores:

- 1) O sítio primário ou os sítios de ação hipnótica/sedativa, analgésica e amnésica dos anestésicos venosos estão localizados no interior do sistema nervoso central, mas, por questões técnicas e conceituais, até hoje não foi possível medir a sua concentração em seus respectivos sítios efetores. Entretanto, está amplamente estabelecido que a concentração do fármaco no sítio efetor está em equilíbrio constante com a sua própria concentração no plasma, sendo que essa última pode ser quantificada, servindo como uma projeção de sua concentração no referido sítio efetor.

Os farmacocineticistas modernos fundamentam seus estudos em modelos analógicos matemáticos, os quais são introduzidos em programas de simulação de infusão. Vários desses modelos matemáticos de simulação computadorizada para fármacos específicos estão disponíveis atualmente.

Podem-se citar, para o propofol, os modelos Tackley (peso proporcional), Marsh (Diprifusor®), Dick & Shafer (peso e idade ajustados) e Gepts (dose peso-ajustada); para

o midazolam, os modelos Greenblatt (dose peso-ajustada) e Buher (não peso-ajustada); para o fentanil, Hug (não peso-ajustada) e Scott (não peso-ajustada); e para o alfentanil, podem-se mencionar os modelos Scott (não peso-ajustada), Maitre (peso-ajustada), Hudson (peso-ajustada), Goresky (< 1 ano), Goresky (1-18 anos) e Shafer (superfície corporal ajustada). Por fim, para o sufentanil, podem-se citar os modelos Hudson (peso-ajustada) e Bovill (peso-ajustada).

Com esses modelos, a digitação de dados como peso, idade, sexo, estado físico conforme a American Society of Anesthesiologists (ASA), etc. resulta em simulações, em tempo real, das concentrações plasmáticas e dentro do sítio efetor (receptor ou biofase) de forma bastante fidedigna.

Um exemplo desse modelo é a bomba de infusão alvo-controlada para o propofol (Diprifusor®), que incorpora o modelo farmacocinético descrito por Marsh, o qual, por meio da integração de todas as variáveis farmacocinéticas recém-citadas, infere a concentração no sítio efetor que está sendo obtida, além da sua concentração plasmática (ver detalhes no Cap. 46, Anestesia venosa).

- 2) Está estabelecido cientificamente que apenas as moléculas dos fármacos não ligadas às proteínas plasmáticas ou a outros sítios de ligação não específicos podem atingir os sítios efetores. Por outro lado, a concentração de fármaco livre somente é dosada em situações experimentais, dentro do estudo da farmacocinética básica dos anestésicos venosos. Até o momento, as informações não são suficientemente conclusivas para que se forme um julgamento sobre o possível significado da medida da concentração de fármaco livre nos estudos de quantificação cinética ou dinâmica dos anestésicos venosos utilizados em clínica anestesiológica. Como consequência, a maior parte do conhecimento atual sobre a farmacocinética desse grupo de fármacos tem sido derivada da caracterização da relação temporal entre administração venosa do fármaco e sua concentração plasmática total (ligada e livre).^{4,7}

Atualmente, os estudos de farmacodinâmica clínica podem ser analisados pela relação entre a concentração plasmática dosada do fármaco e a avaliação de um de seus efeitos farmacodinâmicos específicos, como a avaliação eletroencefalográfica por meio do estudo das suas derivadas, como faz o índice bispectral (BIS), o potencial evocado somatossensitivo ou a eletromiografia (EMG). É importante salientar que, no caso dos anestésicos venosos, as conceituações recém-descritas têm-se mostrado adequadas para a orientação de sua administração em anestesia clínica.

Embora a proposta deste capítulo seja discutir a farmacologia dos anestésicos venosos de maneira individualizada, é importante introduzir alguns conceitos farmacológicos que facilitem o entendimento do anestesista clínico no que se refere à sua infusão contínua.⁵

O primeiro conceito é o de **tempo de equilíbrio** (k_{e0}), que é o tempo decorrido entre a administração do fármaco por via venosa e seu efeito máximo terapêutico no sítio efetor. Esse parâmetro é uma determinante da dose necessária para indução anestésica. Idealmente, o k_{e0} deve ser o mais rápido possível, fazendo os efeitos da dose inicial aparecerem logo após a administração do fármaco, evitando a possibilidade da administração de doses subsequentes por interpretação errada de que

a primeira dose foi insuficiente, o que pode resultar em superdose, com os seus indesejáveis efeitos adversos.

Alguns anestésicos venosos, com exceção do fentanil, sufentanil, etomidato, midazolam e da cetamina, possuem um rápido k_{eo} , que gira em torno de 1 minuto. Esse tempo pode ser influenciado pela velocidade de injeção, fato que se torna importante na comparação entre os trabalhos científicos clínicos que avaliam o início de ação dos fármacos.

A TABELA 45.1 e as FIGURAS 45.2, 45.3 E 45.4 caracterizam a velocidade de acesso dos anestésicos venosos ao seu sítio efector no sistema nervoso central, dentro do compartimento 1 (V_1). Essas ilustrações evidenciam o tempo em que um anestésico venoso atinge a sua concentração efetiva máxima no sítio efector (efeito máximo) após a sua administração venosa. Sendo assim, elas informam clinicamente o momento exato da injeção em bólus do fármaco para a obtenção de seu efeito máximo no período desejado. Por exemplo, o remifentanil, o alfentanil e o propofol são fármacos que estão indicados para procedimentos de curta duração (intubação traqueal, endoscopias, reduções de fraturas), com recuperação rápida, bem como para abortar com

TABELA 45.1 $t_{1/2k_{eo}}$ e tempo do pico máximo de efeito*

Fármaco	Pico máximo de efeito (min)	$t_{1/2k_{eo}}$ (min)
Fentanil	3,6	4,7
Alfentanil	1,4	0,9
Sufentanil	5,6	3
Remifentanil	1,5	1
Propofol	2,2	2,4
Tiopental	1,7	1,5
Midazolam	2,8	4
Etomidato	2	1,5

*Após dose em bólus.

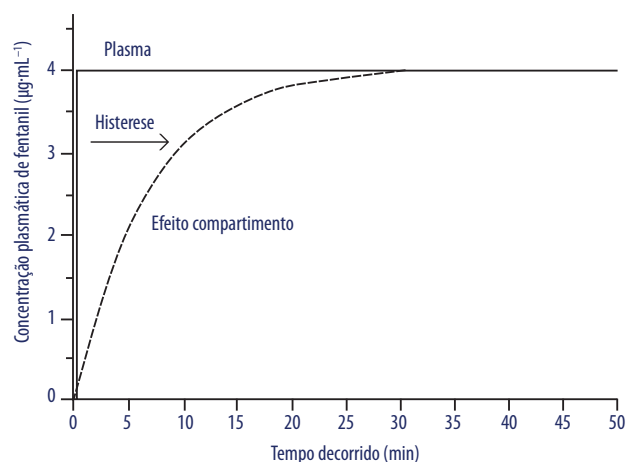


FIGURA 45.2 Simulação da elevação da concentração de fentanil no sítio efector durante uma infusão alvo-controlada, mantendo a concentração plasmática constante. Fonte: Adaptada de Fragen.⁸

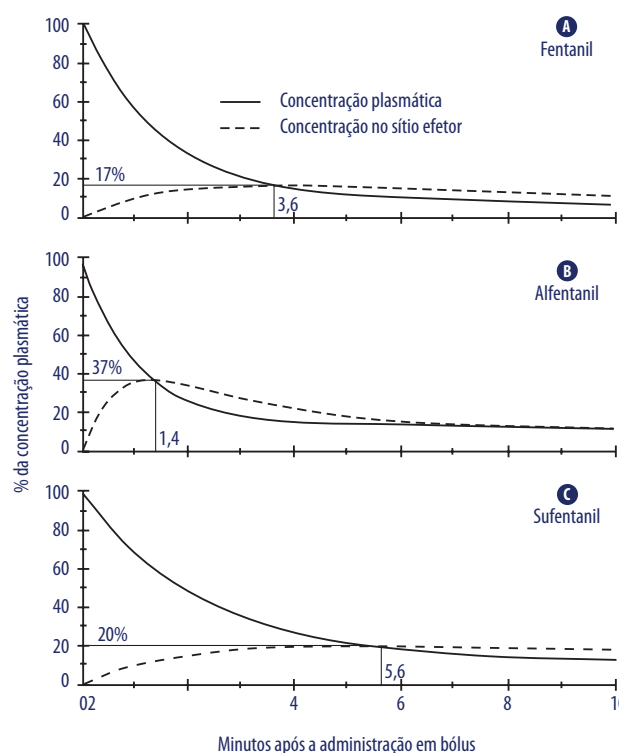


FIGURA 45.3 Relação entre a concentração plasmática e a concentração no sítio efector de opioides após a injeção em bólus.

Fonte: Adaptada de Shafer e Varvel.⁵

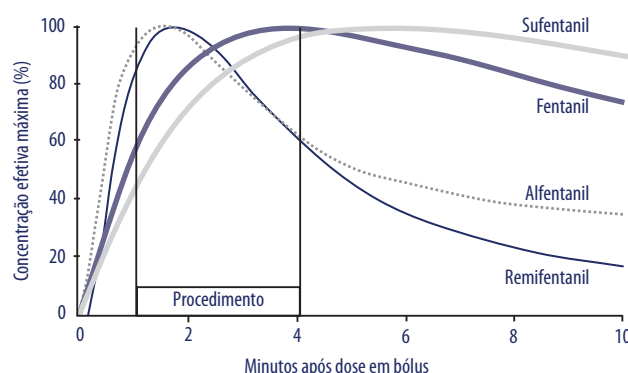


FIGURA 45.4 Simulação em modelo farmacocinético. Concentração do opioide no sítio efector após a administração de dose em bólus.

rapidez os distúrbios hemodinâmicos secundários à superficia-lização inesperada da anestesia ou por elevação da intensidade dos estímulos cirúrgicos nociceptivos ou reflexógenos.^{4-7,9,10}

O equilíbrio entre a concentração sanguínea arterial da substância e no seu sítio efector (biofase) é caracterizado pelo parâmetro farmacocinético/farmacodinâmico $t_{1/2k_{eo}}$, como visto antes, sendo essa relação aferida por meio do estudo concomitante da concentração plasmática e da repercussão eletrencefalográfica (FIG. 45.5).

O segundo conceito é o de **meia-vida contexto-sensível** (*context-sensitive half-time*). O conceito de meia-vida de eliminação ($t_{1/2\beta}$) de um fármaco é caracterizado como uma

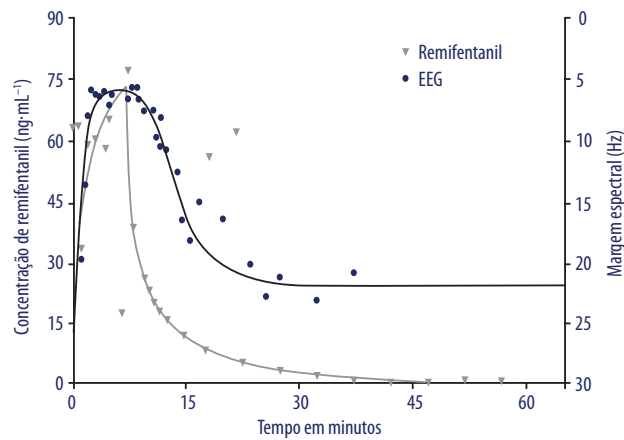


FIGURA 45.5 Representação da relação temporal entre concentração plasmática do opioide e o seu efeito farmacodinâmico (EEG).

Fonte: Adaptada de Egane colaboradores.¹¹

propriedade intrínseca dos modelos farmacocinéticos mono-compartimentais. A meia-vida é muito útil para prever a concentração plasmática de um fármaco quando sua farmacocinética pode ser descrita em um modelo monocompartimental.

No entanto, infelizmente o conceito de **meia-vida de eliminação** não se enquadra, de maneira matemática, quando é necessário computar as meias-vidas de eliminação de múltiplos compartimentos, como ocorre na realidade clínica. O organismo dos pacientes que recebem os anestésicos venosos é considerado um sistema multicompartmental (**VER FIG. 45.1**).

No modelo tricompartmental, as moléculas dos fármacos são administradas no compartimento 1, podendo mover-se de maneira reversível (bidirecional) entre os compartimentos 1 e 2, sob o controle das constantes (velocidade) k_{12} e k_{21} , e entre 1 e 3, sob o controle das constantes k_{13} e k_{31} , até que elas sejam removidas de forma irreversível do compartimento 1, em uma velocidade determinada por outra constante, k_{10} (por uma questão de convenção, todo fármaco metabolizado ou excretado é considerado como presente em um compartimento 0). As constantes k demonstram com que grau de dificuldade (maior ou menor) acontece o trânsito dos fármacos de um compartimento para outro. O volume aparente do compartimento 1 é V_1 . O movimento do fármaco entre o compartimento 1 e os compartimentos periféricos 2 e 3 constitui a distribuição; a remoção do fármaco do compartimento 1 pela via k_{10} é a eliminação (**VER FIG. 45.1**). A concentração do fármaco em cada um dos compartimentos é considerada homogênea.

É importante salientar que os modelos farmacocinéticos são estruturas idealizadas para descrever e prever a concentração plasmática de um fármaco, mas não oferecem nenhum outro conhecimento dentro da realidade anatômica ou fisiológica do organismo humano. A observação do processo representado pelo modelo tricompartmental promove a base para o entendimento dos princípios farmacocinéticos utilizados durante a infusão contínua de anestésicos venosos.

Deve-se partir da premissa de que uma situação de equilíbrio na concentração do fármaco em cada compartimento do organismo será atingida ao final de uma infusão infinitamente longa, sendo esta a interpretação válida para os modelos farmacocinéticos multicompartmentais. Com esse entendimento,

os valores para os volumes aparentes dos compartimentos periféricos, V_2 e V_3 , podem ser fixados, e o volume total, VT , pode ser definido como $VT = V_1 + V_2 + V_3$. Os volumes dos compartimentos são chamados de aparentes, pois não representam espaços físicos (orgânicos); eles meramente fornecem uma constante de proporcionalidade para explicar a relação entre a medida da concentração plasmática do fármaco e a concentração de fármaco administrada.

Atribuindo valores de volume para cada um dos compartimentos, a concentração do fármaco em cada um deles pode ser definida como a sua quantidade no compartimento dividida pelo seu volume. O movimento do fármaco, nesse tipo de modelo farmacocinético, pode ser considerado como um fluxo dependente do gradiente de concentração, em que a velocidade de transferência, de um compartimento para outro, é dependente das constantes k . De maneira similar, a velocidade com a qual o fármaco é removido do compartimento central, na unidade de tempo, é diretamente proporcional à quantidade desse fármaco nesse compartimento em cada unidade de tempo, em que k_{10} é a constante de proporcionalidade.

A depuração do compartimento central, Cl_1 , é $V_1 \cdot K_{10}$.

A determinação seriada das concentrações plasmáticas de um anestésico venoso após sua administração em bólus resulta na plotagem de uma curva com queda da concentração de forma exponencial em relação ao tempo (**VER FIG. 45.4**). Como foi comentado, o volume de distribuição (V_d) e as constantes de tempo (k) definem a velocidade de transferência da substância nos vários compartimentos do organismo, inclusive a velocidade de sua eliminação definitiva.

A interrupção da infusão contínua de anestésicos venosos resulta em um lento declínio da sua concentração plasmática (comparado com a curva de declínio de sua administração em bólus), devido principalmente à sua distribuição e redistribuição, sendo sua eliminação metabólica primária um processo de menor importância. O referido declínio está diretamente relacionado ao tempo de infusão. As **FIGURAS 45.6 E 45.7** evidenciam que a meia-vida contexto-sensível de um fármaco não é um número constante, ficando este na dependência do tempo de infusão. A duração da infusão é o contexto.

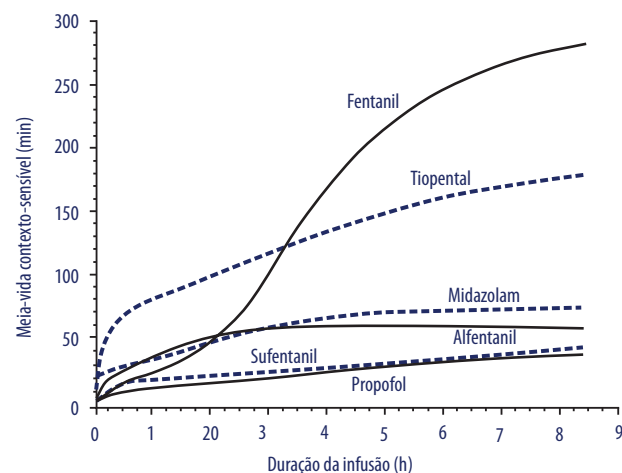


FIGURA 45.6 Meia-vida contexto-sensível em função do tempo de infusão de seis anestésicos venosos.

Fonte: Adaptada de Hughes e colaboradores.⁴

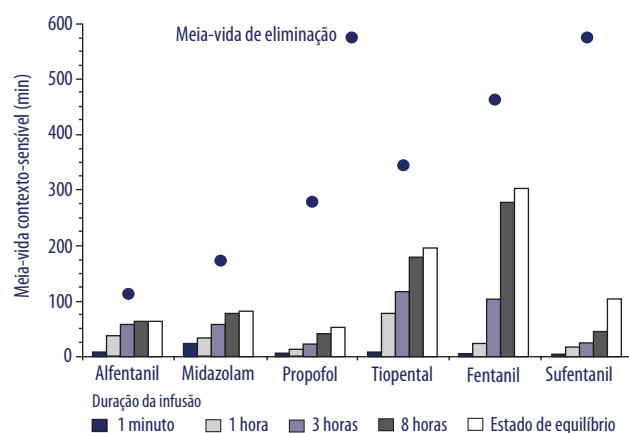


FIGURA 45.7 Modelo farmacocinético: comparação entre a meia-vida contexto-sensível e a meia-vida de eliminação dos anestésicos venosos durante diversos períodos de tempo de infusão.

Fonte: Adaptada de Hughes e colaboradores.⁴

As estratégias propostas para regulação das dosagens de substâncias utilizadas em infusão contínua durante anestesia venosa têm como objetivo principal o de titular sua infusão para obtenção de seus efeitos clínicos desejáveis e, de maneira simultânea, evitar ou minimizar os seus efeitos colaterais, isto é, evitar os “picos e vales” da concentração plasmática dos anestésicos venosos.

Alguns dos anestésicos venosos (hipnóticos ou opioides), como propofol, alfentanil e remifentanil, são caracterizados por uma estreita relação entre a sua concentração plasmática e o seu efeito expresso por uma curta meia-vida de equilíbrio ($t_{1/2} = k_{e0}$), sendo o k_{e0} uma constante de velocidade que determina o momento de equilíbrio. Assim, a administração dessas substâncias pode ser bastante fidedigna quando a sua dosagem é baseada na concentração plasmática. Entretanto, para a manutenção de uma concentração plasmática constante, torna-se essencial considerar a distribuição constante e contínua da substância pelos compartimentos 2 e 3, além do processo de eliminação. Usando os parâmetros farmacocinéticos expostos (ver Apêndice no Cap. 46, Anestesia venosa), os quais descrevem especificamente o comportamento de cada uma das substâncias utilizadas em anestesia venosa, é possível calcular a dose e a velocidade de infusão necessárias para a obtenção e manutenção das suas concentrações plasmáticas específicas (C_{SE}).

Para que se obtenha uma condição de equilíbrio, a depuração (CI, do inglês *clearance*) da substância tem de ser considerada, o que resulta em uma velocidade de infusão para atingir o equilíbrio (VI_{SE}) = $CI \cdot C_{SE}$. Por outro lado, para que se atinja essa concentração, um conhecimento adicional também deve ser considerado, o volume do compartimento central V_1 , para realizar o cálculo da dose inicial em bôlus a ser administrada ($V_1 \cdot C_{SE}$). A simples combinação entre uma dose em bôlus inicial e uma infusão contínua para manutenção não garante, de maneira segura, uma concentração plasmática estável da substância durante todo o tempo de sua administração.

Considerando que, para a maioria dos agentes venosos, os processos de distribuição e eliminação não são lineares, o comportamento da sua concentração plasmática em função do tempo (C_t) é mais bem explicado por um modelo farmacocinético multicompartmental ($C_t = Ae^{-\alpha t} + Be^{Bt} + Ce^{-\gamma t}$), onde os

diferentes componentes das funções exponenciais são valorizados em cada fase da cinética (rápida, intermediária e lenta). É óbvio que o cálculo da velocidade de infusão para manter uma determinada concentração-alvo inserida nesse contexto parece mais complexo.

Como já descrito, para a previsão da concentração plasmática do fármaco e o cálculo da velocidade de sua infusão, é necessário o exercício em um modelo matemático farmacocinético multicompartmental. Nesse tipo de modelo, o anestésico venoso é diluído no volume central de distribuição (V_C ou V_1). Além disso, a manutenção da infusão deverá ser suficiente para compensar a perda pela depuração e a perda transitória de concentração plasmática pelo processo de distribuição e redistribuição para os compartimentos periféricos, a qual é governada pelo tempo ou pelas constantes de velocidade, k_{12} , k_{21} , k_{13} e k_{31} . É importante salientar que o processo de distribuição contribui mais intensamente para a perda de concentração da substância do sítio efector (superficialização da anestesia) do que o processo de eliminação, sobremaneira na fase de indução anestésica.

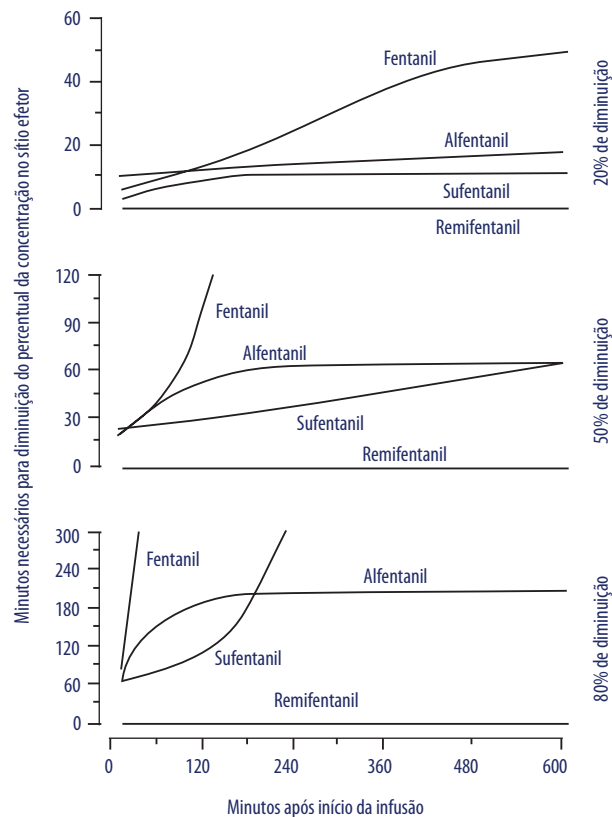
Essas considerações farmacocinéticas devem ser valorizadas como bases científicas no desenvolvimento de esquemas de infusão alvo-controlada para anestésicos venosos.

Embora a meia-vida de eliminação ($t_{1/2}\beta$) seja uma variável farmacocinética específica para um determinado fármaco, a qual teoricamente representa o tempo necessário para que a sua concentração no organismo reduza-se à metade (50%), ela não permite uma avaliação clínica das características de queda da concentração plasmática desse fármaco, quando a sua infusão é contínua, pois a $t_{1/2}\beta$ é uma variável que descreve somente o decréscimo da sua concentração no compartimento central durante a fase de eliminação (modelos monocompartmentais).

O grupo de Hughes e colaboradores⁴ corrigiu esse problema introduzindo o conceito de meia-vida contexto-sensível (*context-sensitive half-time*), que é o tempo necessário para a concentração do fármaco, no compartimento central, diminuir em 50% (*half-time*) após o término de um regime específico de infusão (p. ex., BET [bôlus, eliminação, transferência]), programado para manter uma concentração plasmática desejada constante por um período de tempo (*context*).⁵

Simulações computadorizadas baseadas em modelos farmacocinéticos de distribuição e eliminação de substâncias bem estabelecidos (tricompartimentais) evidenciaram a inadequação dos conceitos tradicionais de meia-vida de eliminação ($t_{1/2}\beta$). Por meio dessas simulações, foi possível quantificar a relação entre a duração da infusão de um anestésico venoso e o tempo necessário para a queda da sua concentração no seu sítio efector (biofase) após a interrupção da infusão ou após a administração em bôlus, e consequentemente o tempo necessário para a recuperação da atividade farmacológica. Esse tipo de informação não é fornecido pela $t_{1/2}\beta$, o que resulta em pouca utilidade clínica deste parâmetro farmacocinético convencional.

A FIGURA 45.8 evidencia a pobre correlação entre os dois parâmetros em pauta, isto é, a simulação do comportamento farmacocinético de seis anestésicos venosos mostra que o tempo necessário para diminuir em 50% a sua concentração plasmática após a infusão contínua por um período de tempo conhecido é totalmente diferente das suas respectivas meias-vidas de eliminação. Esses resultados simulados mostram a pouca utilidade clínica dos valores da meia-vida de eliminação durante anestesia venosa com infusão contínua de fármacos.^{8,12-14}



Farmacocinética dos opioides

Diminuição da concentração no sítio efetor:
 20% superficialização da anestesia
 50% meia-vida contexto-sensível
 80% despertar da anestesia

FIGURA 45.8 Espaço de tempo contexto-sensível necessário para a diminuição da concentração de anestésicos venosos no sítio efetor, em 80, 50 e 20%, durante diferentes períodos de infusão contínua.

Fonte: Shafer.¹⁵

Estudos recentes que compararam a meia-vida contexto-sensível, calculada por um modelo farmacocinético multi-compartimental simulado em situação de equilíbrio de todos os compartimentos, com a meia-vida de eliminação da maioria dos anestésicos venosos utilizados em clínica identificaram a ausência de correlação entre essas duas variáveis farmacocinéticas. Eles enfatizaram a falta de utilidade da meia-vida de eliminação em relação à sua aplicabilidade clínica durante infusão contínua de fármacos, pois a situação real é mais bem representada pela cinética policompartimental (ver Cap. 46, Anestesia venosa).

Muitos estudos têm sido publicados evidenciando a importância clínica da meia-vida contexto-sensível. Vários grupos de estudiosos da farmacocinética dos anestésicos venosos (hipnóticos e opioides) tentam mostrar a forma de curva que representa a elevação, a estabilização e a queda na sua concentração plasmática e no seu sítio efetor, durante a sua administração em bólus ou por infusão contínua.

Um exemplo da importância clínica do conhecimento da meia-vida contexto-sensível é o propofol, que pode ser administrado por infusão contínua pelo período de 1 hora – uma dose de indução de $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ seguida de uma infusão contínua clássica

de propofol de $10, 8 \text{ e } 6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ – e que resultará em uma concentração plasmática em torno de $3,5 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$. O despertar do paciente acontece com concentrações plasmáticas de propofol ao redor de $1,8 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, isto é, 50% de diminuição da concentração mantida durante o procedimento cirúrgico. A meia-vida contexto-sensível para o propofol após 1 hora de infusão é de 10 a 15 minutos, muito diferente de sua meia-vida de eliminação, que é de 250 a 300 minutos (VER FIG. 45.8).^{5,6,8,9,12,16-20}

A seguir, é apresentada a farmacologia específica dos anestésicos venosos.

Propofol

O propofol é utilizado em anestesiologia clínica por muitas razões, entre elas o seu rápido início de ação, efeitos colaterais mínimos, estabilidade hemodinâmica e, em algumas situações, potencial atividade antiemética. O propofol é o anestésico venoso que tem o perfil farmacológico mais adaptado à administração por infusão contínua.^{6-9,12,13}

Características físico-químicas

O propofol (2,3-di-isopropilfenol) é um alcalifenol com propriedades hipnóticas. Esse grupo farmacológico é composto de substâncias insolúveis em solução aquosa, porém altamente lipossolúveis em temperatura ambiente. O propofol é preparado em solução a 1% em emulsão leitosa branca, que é constituída de 10% de óleo de soja, 2,25% de glicerol e 1,2% de fosfato purificado de ovos.

Essa solução tem pH de 7, sendo discretamente viscosa, estável à luz solar e à temperatura ambiente, podendo ser diluída em solução glicosada a 5% ou salina a 0,9%. Os pacientes alérgicos a ovos não são necessariamente alérgicos ao propofol, porque esse tipo de reação costuma estar relacionado com a fração albumina do ovo.

O propofol não contém substâncias bactericidas nem bacteriostáticas em sua composição, devendo ser usado apenas individualmente. Hoje, algumas preparações comerciais estão disponibilizando o propofol com o conservante edetato dissódico.

É de grande importância a atenção no manuseio da aspiração do fármaco da ampola, manobra que deve ser realizada com o máximo de cuidado no que se refere à antissepsia do procedimento. A manipulação imprópria do propofol na seringa ou a sua utilização em múltiplos pacientes podem ser a causa de infecções e bacteremias graves. O local de enchimento nas seringas das bombas de infusão pode ser uma fonte de contaminação (*stopcock*).

Hoje estão disponíveis apresentações de 50 mL em seringas que contêm um sinalizador que pode ser identificado por uma bomba de infusão específica para realização de infusões cujo alvo é a concentração plasmática desejada, e não uma dose de infusão calculada em $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$. Essas bombas de infusão identificam a substância que está dentro da seringa (propofol), bem como a sua concentração em $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($10 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$). Essa preparação tem sido fornecida com conservante.

Mecanismo de ação

O exato mecanismo de ação dos anestésicos em geral e dos anestésicos venosos em particular permanece não totalmente compreendido. Entretanto, muito tem sido estudado e pesquisado para elucidar o sítio de ação no nível molecular. Vários

trabalhos têm sugerido que uma inibição da neurotransmissão de atividade excitatória e uma ativação da neurotransmissão inibitória são possíveis mecanismos de ação desse grupo de anestésicos.

Estudos realizados em modelos experimentais com fragmentos de tecido cerebrocortical de ratos mostram que o tiopental e o propofol produzem inibição da liberação de glutamato, dependente de potássio mediante ativação de receptores do ácido γ -aminobutírico (GABA). Esse dado sugere que o estado de anestesia resulta de uma interação entre a transmissão glutamatérgica e a liberação de GABA.

Alguns estudos mais detalhados sobre o mecanismo de ação dos anestésicos venosos demonstram que a ativação do receptor gabaérgico ocorre em duas etapas distintas. Primeiramente, o agonista se liga ao receptor; mais tarde, em uma segunda etapa, o transforma na conformação aberta, que é conseguida quando o complexo agonista-receptor sofre o processo de isomerização.

Utilizando a técnica *patch-clamp* em células sanguíneas, a literatura tem mostrado que, no caso do propofol, há um efeito predominantemente facilitador do portão do canal. Por outro lado, o midazolam tem evidenciado uma atividade que eleva a intensidade da ligação do agonista pelo receptor.

Outro tipo de mecanismo tem sido proposto para o fenômeno da geração de inconsciência produzida pelos anestésicos venosos, ou seja, por alteração da transmissão colinérgica no sistema nervoso central. Esse fato tem sido evidenciado pelo conhecido poder sedativo da escopolamina, a qual, se administrada em doses elevadas, pode gerar inconsciência, semelhante à situação de uma síndrome anticolinérgica.

Outros grupos de pesquisadores sugerem que o propofol também atue pela inibição da atividade dos receptores colinérgicos. Experiências clínicas nas quais esse fármaco foi administrado em infusão contínua até a obtenção de um estado de inconsciência, cuja monitorização foi realizada com potenciais evocados auditivos e com BIS, evidenciaram que a administração em bólus de fisostigmina resulta em retorno ao nível de consciência total dos pacientes submetidos a esse tipo de situação.

As experiências com escopolamina administrada em associação com propofol mostraram que os pacientes permaneceram inconscientes após a administração da fisostigmina. Esse fato sugere que o mecanismo de ação do primeiro fármaco não está totalmente explicado pela depressão da via colinérgica.²¹

Outras experiências clínicas realizadas em pacientes sedados com infusão contínua de midazolam, visando à observação das alterações eletrencefalográficas (ondas α) produzidas pela administração de fisostigmina, em comparação com a administração de flumazenil e placebo, mostraram que a fisostigmina causou elevação estatisticamente significativa na intensidade de onda eletrencefalográfica α e diminuiu o tempo necessário para o despertar quando comparada com placebo.^{14,16}

Farmacocinética

O propofol pode ser comparado ao tiopental no que se refere aos aspectos farmacocinéticos, como mostra a TABELA 45.2.

Tempo de equilíbrio entre a concentração no plasma e no sítio efector

A $t_{1/2k_{e0}}$ do propofol é de 2,6 minutos, o que faz o seu equilíbrio entre a concentração plasmática e no sítio efector ocorrer de

TABELA 45.2 Comparação entre os parâmetros farmacocinéticos

Variável	Propofol	Tiopental
Meia-vida de eliminação (h)	6,3	12,7
Volume de distribuição (L)	530	190
Depuração metabólica (L·min ⁻¹)	1,7	0,2
Depuração compartimental		
Compartimento rápido	1,7	2,6
Compartimento lento	2,1	0,6
Depuração total (metabólico + compartimental)	5,5	3,4

forma relativamente lenta. Conforme definição farmacológica, uma substância alcança o seu equilíbrio entre esses dois compartimentos quando completa 4,32 vezes a sua $t_{1/2k_{e0}}$. Assim, no caso do propofol, esse tempo está situado entre 8 e 10 minutos sempre que o método de infusão tiver como alvo uma dada concentração plasmática. Quando altas doses são administradas rapidamente, a exemplo de quando se injetam doses de 2 a 2,5 mg·kg⁻¹ em bólus, esse tempo é diminuído para menos da metade, pois as concentrações plasmáticas obtidas com doses como as citadas resultam em concentrações plasmáticas entre 10 e 12 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (3-4 vezes maiores do que o necessário para a perda da consciência em 50% dos pacientes).

Quando o propofol é comparado ao tiopental, nota-se que esse último apresenta uma $t_{1/2k_{e0}}$ de 1,17 minuto, sendo, portanto, mais rápido que o propofol para igualar as suas concentrações no plasma e no sítio efector.

Sendo a $t_{1/2k_{e0}}$ uma variável de tempo, ela tem a sua correlação com uma constante de velocidade chamada k_{e0} , a qual determina a rapidez com que o fármaco sai do compartimento central e penetra no sítio efector. Portanto, por meio da alteração dessa velocidade, é possível determinar o tempo de pico de ação de uma substância. Alguns modelos farmacocinéticos do propofol alteram o k_{e0} para obter tempos de pico de ação mais rápidos – um exemplo é o modelo de Schnider, cuja $t_{1/2k_{e0}}$ descrita é de 1,8 minuto, ou seja, mais rápido que o modelo de Marsh, descrito adiante.

É importante ressaltar que o equilíbrio entre as concentrações no plasma e no sítio efector, para ambos os modelos, ocorrerá em tempos diferentes. Para o modelo de Schnider, sendo a $t_{1/2k_{e0}}$ de 1,8 minuto, esse tempo fica em torno de 7 a 8 minutos. Para o modelo de Marsh, sendo a $t_{1/2k_{e0}}$ de 2,6 minutos, esse tempo fica ao redor de 12 a 14 minutos.

Depuração

Comparando a farmacocinética do propofol com a do tiopental, evidencia-se uma depuração metabólica com um índice de metabolismo hepático do propofol extremamente rápido em relação ao tiopental. Sua elevada depuração metabólica sugere sítios de metabolismo e eliminação extra-hepáticos. A depuração metabólica (sistêmica) do propofol é 10 vezes maior que a do tiopental, sendo uma das mais importantes diferenças farmacológicas e clínicas entre esse fármaco e os outros anestésicos venosos.

A depuração de distribuição dos anestésicos venosos é a medida de seu movimento entre o compartimento central (que

inclui os tecidos de equilíbrio rápido – sangue e tecidos bem perfundidos) e os tecidos mal perfundidos. A depuração compartimental do propofol e do tiopental gira em torno de 3 a 4 L·min⁻¹·70 kg⁻¹, um valor aproximado de 60 a 80% do débito cardíaco, o que sugere que a distribuição do propofol e do tiopental no organismo seja governada pelo débito cardíaco e pela perfusão tissular. O propofol tem um volume de distribuição maior que o do tiopental. A elevada lipossolubilidade dos dois fármacos implica grande deposição deles nos músculos e gordura por um mecanismo de redistribuição rápida.

Meia-vida de eliminação ($t_{1/2\beta}$) e meia-vida contexto-sensível

A meia-vida de eliminação de um anestésico venoso é diretamente proporcional ao seu volume de distribuição e inversamente proporcional à sua depuração. Ambos, propofol e tiopental, têm meias-vidas de eliminação longas, devido aos seus grandes volumes de distribuição pelos tecidos.

A diferença mais marcante entre o propofol e os outros anestésicos venosos diz respeito à sua meia-vida contexto-sensível, diferença esta que se torna mais evidente durante infusões contínuas por tempo muito longo (períodos superiores a 8 horas) (ver Cap. 46, Anestesia venosa).

Os modelos farmacocinéticos tricompartmentais evidenciam uma meia-vida rápida (π) e lenta (α) de distribuição para o propofol de 1 a 8 minutos e 30 a 70 minutos, respectivamente, e uma meia-vida de eliminação (β) de 4 a 24 horas. Esse longo tempo de eliminação é indicativo da presença de um compartimento profundo com perfusão limitada, fato que resulta em retorno lento do propofol para o compartimento central. Devido à rápida depuração desse fármaco do compartimento central, seu lento retorno a partir de compartimentos profundos não interfere de maneira significativa na queda inicial rápida da concentração sérica de propofol. Uma evidência disso é a meia-vida contexto-sensível do propofol menor do que 40 minutos após uma infusão contínua do fármaco por um período de 8 horas. Como a queda na concentração sérica de propofol necessária para o despertar dos pacientes é geralmente menor do que 50%, essa recuperação permanece rápida, mesmo após longos períodos de infusão contínua.

Quando esta variável é estudada por modelos farmacocinéticos que são incorporados na maioria das bombas de infusão disponíveis para uso clínico – neste caso, o modelo descrito por Marsh –, a meia-vida contexto-sensível para uma infusão que manteve uma concentração plasmática de propofol de 3,5 µg·mL⁻¹ durante 60 minutos será de 11 minutos. Ou seja, a partir do momento em que essa infusão for interrompida, é necessário esperar 11 minutos para que a concentração plasmática de propofol caia para a metade (1,75 µg·mL⁻¹). Com o midazolam, em infusão contínua, durante o mesmo período, para manter uma concentração plasmática de 350 ng·mL⁻¹, o tempo de declínio para a metade (175 ng·mL⁻¹) será de 33,4 minutos usando o modelo farmacocinético de Shafer (simulações farmacocinéticas computadorizadas realizadas no programa TIVA trainer® – versão 5.1).

Volumes de distribuição

As características farmacocinéticas do propofol são extraordinariamente diferentes, quanto aos aspectos de distribuição, em relação aos outros hipnóticos.

Comparando os Vd periférica do propofol com os de outros agentes venosos, fica claro que seu grande volume de distribuição ocorre principalmente em V₃ (202 litros). Também se evidencia, com o propofol, uma intensa depuração, tanto intercompartimental em V₃ quanto de eliminação, sendo essa última mais elevada do que o fluxo sanguíneo hepático. Essas diferenças farmacocinéticas resultam em um perfil da curva de relação concentração sérica-tempo diferente dos outros anestésicos venosos em uso clínico.

O grande volume de distribuição do propofol resulta em queda significativamente maior da concentração sérica desse fármaco durante a fase de distribuição rápida, comparada com outros anestésicos venosos, como o tiopental. A queda rápida na concentração sérica do propofol prevê uma concentração cinco vezes menor do que a inicial no momento em que é atingida a fase final da distribuição lenta. A relação entre os volumes de distribuição do propofol e do tiopental, após a administração em bólus, é aproximadamente a mesma que há entre suas depurações de eliminação. Assim, a forma da curva de eliminação dos dois fármacos é semelhante.

Metabolismo

O propofol é metabolizado primariamente por meio de conjugação com glicuronídeos e sulfatos – reações hepáticas de fase II –, resultando em metabólitos inativos, os quais são eliminados rapidamente pela urina. Menos de 1% é eliminado de forma *in natura* pela urina, sendo 2% eliminados pelas fezes. O propofol, diferentemente das substâncias que causam indução enzimática por meio das reações hepáticas de fase I, altera muito pouco as enzimas do complexo citocromo P450 quando comparado, por exemplo, a substâncias que dependem muito desse sistema enzimático de metabolismo, como é o caso do midazolam.

Sua depuração de eliminação é maior que o fluxo sanguíneo hepático (1.500 mL·min⁻¹). Estudos com cateterização da veia hepática, com o objetivo de avaliar a depuração hepática do propofol, mostram que somente a metade da depuração total foi realizada por essa via, sendo que a outra metade é realizada de maneira extra-hepática.

Infusões prolongadas de propofol em pacientes internados em unidades de tratamento intensivo (UTIs) ou submetidos a níveis séricos elevados, durante longos períodos de anestesia, aumentam acentuadamente o volume de distribuição, as meias-vidas de distribuição (rápida e lenta) e o tempo de eliminação desse fármaco, mas esses eventos não têm representatividade clínica no que se refere ao tempo de recuperação da anestesia.

A importância da distribuição tecidual na farmacocinética do propofol é evidente na observação da meia-vida contexto-sensível e em relação à avaliação dos sinais clínicos de recuperação anestésica. Nesse caso, pode-se observar que, mesmo após 10 horas de infusão contínua do fármaco, o decréscimo em 25% na sua concentração sérica pode ser observado em apenas três minutos, o que equivale ao aparecimento rápido de sinais clínicos de superficialização anestésica.^{5,6,9}

Situações que alteram a farmacocinética do propofol

A farmacocinética do propofol pode ser alterada por vários fatores, entre os quais estão idade avançada, obesidade, doenças preexistentes, utilização de medicação concomitante, etc.

Os idosos, comparados com os adultos jovens, apresentam diminuição na depuração do propofol, porém um menor volume no compartimento central. Já as crianças têm maior volume no compartimento central (50%) e depuração mais elevada (25%) do que os adultos. As mulheres têm volume de distribuição e depuração mais elevados do que os homens, porém meia-vida de eliminação semelhante.

As doenças hepáticas parecem implicar tempo maior para atingir uma situação de equilíbrio na concentração do fármaco no compartimento central por causa do maior volume desse compartimento nos hepatopatas. Nessa situação clínica, a depuração do propofol não é alterada e a meia-vida de eliminação é discretamente elevada. As doenças renais não alteram a farmacocinética do propofol.

A associação de propofol com fentanil pode alterar a farmacocinética do primeiro. O fentanil pode reduzir tanto a depuração intercompartimental quanto a depuração total, bem como os volumes de distribuição do propofol. Alguns estudos farmacocinéticos não confirmam as alterações farmacocinéticas resultantes da associação propofol-fentanil quando usados em dose única.^{17,18}

Farmacodinâmica

Sistema nervoso central

Uma dose de 1 mg·kg⁻¹, seguida de uma infusão contínua em dose menor do que 100 µg·kg⁻¹·min⁻¹ (dose sedativa) de propofol, altera o traçado de EEG de um paciente hígido, com ritmo α , para um ritmo predominantemente β . Quando essa infusão de concentrações sedativas é interrompida, o traçado do EEG se converte ao ritmo do controle em 30 minutos.

Uma dose de 0,5 mg·kg⁻¹ de propofol, seguida de uma infusão de 75 µg·kg⁻¹·min⁻¹, gera ondas β em derivações anteriores na eletrencefalografia (EEG), as quais estão relacionadas com o fenômeno de amnésia. O ritmo β é obtido com concentrações séricas de 0,86 µg·mL⁻¹ ($\pm 0,14$).

Doses elevadas de propofol podem ser administradas para induzir e manter a inconsciência, deprimindo a atividade elétrica da EEG de maneira dose-dependente, podendo chegar até a abolição da atividade elétrica cerebral. Essa elevação das doses diminui a amplitude e aumenta a latência dos potenciais evocados somatossensitivos. Entretanto, as infusões de propofol associadas a opioides podem ser utilizadas em pacientes neurocirúrgicos, nos quais estão sendo monitorizados potenciais evocados. Durante anestesia venosa total, com a associação de propofol e opioides, os sinais de potenciais evocados somatossensitivos são de melhor qualidade do que durante a anestesia inalatória. Quando há necessidade de monitorização por eletrocorticografia para realização de ressecções regionais corticais, deve ser evitada a administração de fármacos inalatórios em função das alterações que causam na EEG.

Vários autores têm estudado a correlação existente entre a eletrencefalografia biespectral (BIS) e os efeitos clínicos por meio da relação entre as escalas de sedação ou perda de consciência e as concentrações plasmáticas de propofol.

Um estudo recente analisou quatro grupos de pacientes diferentes, utilizando o propofol em bomba de infusão alvo-controlada. O grupo 1 recebeu propofol para alcançar concentrações plasmáticas de 1 µg·mL⁻¹, o grupo 2 recebeu concentrações de 2 µg·mL⁻¹, o grupo 3, de 3 µg·mL⁻¹ e o grupo 4, de

4 µg·mL⁻¹. As concentrações plasmáticas de propofol obtidas foram avaliadas por cromatografia líquida de alto desempenho. O grupo cujo alvo foi 1 µg·mL⁻¹ alcançou concentrações plasmáticas que variaram entre 1,19 e 1,03 µg·mL⁻¹, e todos os pacientes ficaram sedados, porém acordados e conscientes.

No período de indução anestésica com propofol, podem aparecer algumas alterações do tipo contrações tônico-clônicas, que parecem estar relacionadas com o antagonismo à glicina e com a consequente ativação do sistema extrapiramidal em nível subcortical.

O propofol diminui o fluxo sanguíneo cerebral e o consumo cerebral de oxigênio de forma paralela e de maneira dose-dependente.

A reatividade vascular cerebral ao dióxido de carbono (CO₂) é preservada. *In vitro*, esse fármaco inibe o influxo do cálcio iônico do espaço extracelular para o intracelular por meio dos canais de cálcio do tipo voltagem-dependente. Assim, de modo semelhante aos barbitúricos, o decréscimo do fluxo sanguíneo cerebral após a utilização de propofol tem direção contrária à estabelecida pela pesquisa *in vitro*, isto é, *in vivo* essa diminuição de fluxo sanguíneo parece estar relacionada com um efeito dependente da depressão metabólica cerebral.

O propofol diminui a pressão do líquido cefalorraquidiano (LCR) e eleva a resistência vascular cerebral em pacientes submetidos à craniotomia, com ou sem hipertensão intracraniana prévia. O tiopental, por causar menor diminuição na pressão arterial sistêmica do que o propofol, mantendo mais estável a pressão de perfusão cerebral, é preferido por muitos neuroanestesiologistas para procedimentos cirúrgicos intracranianos.

A pressão de perfusão cerebral é calculada pela diferença entre a pressão intracraniana e a pressão arterial média, sendo seu limite de segurança de aproximadamente 50 mmHg, com o cérebro em normotermia.

O propofol tem uma característica importante para procedimentos neurocirúrgicos e neurorradiológicos, que é a recuperação rápida após a administração de uma dose em bólus ou por infusão contínua de doses hipnóticas.

Com relação aos anestésicos inalatórios, o propofol apresenta vantagens por não causar vasodilatação cerebral. O óxido nítrico associado ao propofol não altera suas características vasoconstritoras cerebrais, nem suprime a reatividade vascular ao CO₂.

Concluindo, o propofol parece ter uma atividade hemodinâmica e metabólica cerebral muito semelhante à dos barbitúricos. É um fármaco que pode ser usado em pacientes com doença intracraniana, tendo-se o cuidado de evitar hipotensão arterial.

Vários estudos na literatura tentam avaliar a capacidade de proteção do sistema nervoso central pelos anestésicos venosos. É importante salientar, contudo, que a neuroproteção central não depende exclusivamente da capacidade do fármaco de deprimir a atividade metabólica celular, ou seja, depressão do consumo cerebral de oxigênio e glicose. Outros mecanismos estão envolvidos nesse tipo de proteção, entre eles a inibição de geração de radicais tóxicos, a inibição da elevação da frequência de despolarizações de tecidos isquêmicos, etc.

Existe um crescente interesse pela capacidade neuroprotetora de anestésicos não barbitúricos. O propofol atenua os efeitos metabólicos pós-hipóxia cerebral de maneira similar aos barbitúricos, promovendo neuroproteção semelhante. Esse efeito neuroprotetor do propofol é significativamente maior do

que o dispensado pelo isoflurano durante isquemia focal temporária devido à sua atividade antioxidante.

Outro grupo de autores pesquisa a atividade protetora da neurotoxicidade central pelo propofol por meio de sua ação de bloqueio não competitivo de receptores *N*-metil-D-aspartato (NMDA). Outros trabalhos, todavia, contestam esse tipo de propriedade do propofol.^{12,16,19,20}

Pressão intraocular

O propofol reduz a pressão intraocular e previne sua elevação pela administração de uma segunda dose imediatamente antes da realização das manobras de intubação traqueal e da administração de succinilcolina. O tiopental não fornece esse tipo de proteção.

Sistema respiratório

O propofol é um depressor respiratório de ação central que deprime a frequência e a profundidade da respiração. Com frequência ocorrem períodos de apneia após a administração de doses de indução de propofol, sendo mais comuns em pacientes ventilados com oxigênio a 100% ou hiperventilados. Doses de $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ em infusão contínua durante ventilação espontânea resultam em depressão de 30% no volume corrente, com consequente elevação da frequência respiratória no mesmo percentual.

Os fármacos depressores respiratórios (opioides) associados ao propofol aumentam o poder depressor respiratório. Em doses sedativas, o propofol causa depressão do volume corrente e do volume-minuto respiratório, bem como depressão da curva de resposta ventilatória à hipoxemia.

Esse fármaco não causa alteração do tônus da musculatura lisa brônquica, embora cause depressão da reatividade das vias aéreas à instrumentação (laringoscopia e intubação traqueal) de maneira mais intensa do que o tiopental. Esses fatos favorecem a instrumentação das vias aéreas e a colocação de prótese respiratória ou máscara laringea, embora, por outro lado, colaborem para a síndrome de aspiração pulmonar no caso de associação de estômago cheio com esse tipo de manobra. É de grande importância a utilização de manobra de Sellick nesse tipo de situação clínica.

O reflexo vasoconstritor pulmonar hipóxico é preservado durante a infusão de propofol em cirurgia com ventilação monopulmonar, aspecto em que difere dos anestésicos inalatórios, que causam inibição importante do reflexo de vasoconstrição pulmonar hipóxica quando usados em concentrações inspiradas acima de 1 concentração alveolar mínima (CAM).

Sistema cardiovascular

O propofol é o mais potente depressor cardiovascular de todos os anestésicos venosos aqui estudados, sendo esta a principal desvantagem para utilização clínica. Ele diminui o débito cardíaco, a resistência vascular sistêmica, a pressão arterial sistêmica (sistólica e diastólica) e o volume sistólico de ejeção. Concomitantemente, deprime a contratilidade miocárdica de maneira dose-dependente.

O propofol diminui a pré e a pós-carga cardíacas por ação direta na musculatura lisa vascular (arterial e venosa) e por diminuição do tônus simpático. Essa diminuição da resistência vascular sistêmica depende da dose e da velocidade de injeção, podendo chegar até a 50% de queda – o que costuma ocorrer por volta do quinto minuto, com uma leve melhora espontânea

nos momentos subsequentes, após uma dose em bólus. Isso ressalta a relevância da observação de duas precauções: a injeção lenta e a administração de líquidos por via venosa antes da injeção do propofol, a exemplo do que é feito antes da realização de bloqueios neuroaxiais. É de grande importância evitar a administração de propofol em pacientes hipovolêmicos. Alguns autores recomendam a administração de 300 a 500 mL de líquidos por via venosa antes da indução anestésica com propofol em pacientes em jejum por mais de 6 horas.

Esse fármaco provoca hipotensão arterial por causa da depressão miocárdica, da vasodilatação periférica (arterial e venular), da inibição simpática e da discreta depressão do reflexo barorreceptor. Alguns trabalhos sugerem que o propofol deprime mais intensamente o reflexo barorreceptor do que os barbitúricos, ocasionando dessa forma bradicardias mais graves.

A hipotensão arterial é mais intensa do que a provocada pelo barbitúrico em doses equipotentes de indução anestésica. Também é mais intensa no idoso do que no jovem. O propofol eleva a vagotonicidade, podendo ser a causa de intensa bradicardia, sobremaneira quando combinado com fármacos vagotônicos, como os opioides e a succinilcolina. O melhor anticolinérgico para evitar a bradicardia, nesse caso, é o glicopirrolato, que, no entanto, não faz a profilaxia da hipotensão arterial. O propofol não tem atividade arritmogênica.

A associação do isoflurano à infusão contínua de propofol resulta em diminuição da pressão arterial média devido à redução da pré-carga, sem alterar o débito cardíaco e o volume sistólico de ejeção. Quando o propofol é administrado por infusão contínua, as concentrações séricas são menores, o que resulta em uma menor incidência de hipotensão arterial do que quando são empregadas doses de indução anestésica em bólus. Para ilustrar o que foi dito, considere-se que a concentração plasmática gerada após uma dose em bólus de $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ de propofol varia entre 12 e $14 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, ao passo que uma infusão contínua alvo-controlada (Diprifusor®) não passa do alvo estabelecido na sua bomba de infusão, normalmente entre 3 e $4 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, podendo ser reduzida após a indução na razão direta da dose e do tipo de opioide que está sendo associado. O estímulo cirúrgico em geral corrige o estado de hipotensão arterial.

O propofol diminui a demanda de oxigênio pelo miocárdio, o fluxo sanguíneo miocárdico e a resistência vascular miocárdica, resultando na manutenção da estabilidade na relação oferta-demanda de oxigênio ao miocárdio. A frequência cardíaca tende a diminuir com a utilização desse fármaco (efeito vagotônico).

O propofol deve ser usado com cuidado em cirurgia cardiovascular em pacientes com curva de função ventricular comprometida.

A hipotensão arterial é dose-dependente; uma dose de 1,5 a $2,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ causa hipotensão arterial mais intensa e mais duradoura do que 4 a $6,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ de tiopental. A recuperação da hipotensão arterial e da atividade inotrópica negativa ocorre com a queda da concentração plasmática do fármaco. Apesar do efeito inotrópico negativo, o desempenho ventricular esquerdo é mais bem preservado do que quando se utiliza o metoexital em dose de indução anestésica. A venodilatação, observada por estudos ple-tismográficos, foi mais intensa com o uso de $200 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ do que com doses mais baixas, como $100 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$.

Estudos experimentais evidenciam que os miocárdios dependentes de circulação colateral toleram melhor os efeitos hemodinâmicos secundários à administração de propofol do que

os isquêmicos com disfunção ventricular. Não existem vantagens evidentes na utilização de propofol em pacientes portadores de disfunção ventricular esquerda ou em pacientes com hipotensão arterial, ou ainda na presença de diminuição da resistência vascular periférica, pois essas alterações podem ser potencializadas.

Uma dose de indução de 2 a 2,5 mg·kg⁻¹ produz uma redução de 25 a 40% na pressão arterial sistólica, independentemente da presença de doença cardíaca. Reduções em níveis similares acontecem na pressão arterial média e diastólica. As referidas reduções são acompanhadas de decréscimo na relação débito cardíaco-índice cardíaco (15%), no volume sistólico de ejeção (20%) e na resistência vascular sistêmica (15-20%). O trabalho ventricular esquerdo diminui em 30%.

A análise específica da função ventricular direita mostra que o propofol produz uma marcada redução na forma da curva de relação entre pressão e volume diastólico final.

Em pacientes portadores de doença valvar, a pressão em artéria pulmonar e a pressão capilar pulmonar são reduzidas, fato que resulta de um decréscimo na pressão arterial secundário à diminuição da pré e pós-carga.

O decréscimo na pressão arterial sistêmica após a administração de doses de indução anestésicas de propofol parece ser secundário à vasodilatação e depressão miocárdica. Essas duas atividades parecem ser dependentes da dose e da concentração plasmática.

O efeito vasodilatador do propofol parece ser secundário a uma redução no tônus simpático e a um efeito intracelular direto que influencia no processo de mobilização de cálcio.

A frequência cardíaca não se altera de maneira significativa após doses de indução de propofol, o que sugere que esse fármaco deprime os barorreceptores, fato que diminui a taquicardia em resposta à hipotensão arterial.

Durante a infusão contínua de propofol, a pressão sistólica permanece 20 a 30% abaixo dos níveis pré-indução. Em pacientes respirando ar ambiente, a manutenção de uma infusão de 100 µg·kg⁻¹·min⁻¹ resulta em uma significativa diminuição da resistência vascular sistêmica (30%), mas em débito cardíaco e volume sistólico de ejeção ventricular esquerdo inalterados.

Ao contrário, nos pacientes recebendo pré-medicação com opioides e inalação de óxido nítrico associado à infusão de propofol durante a cirurgia, a resistência vascular sistêmica não é significativamente alterada em relação à basal, mas o débito cardíaco e o volume sistólico de ejeção são diminuídos. Isso pode ser explicado pela queda do tônus simpático e pela atenuação dos reflexos compensatórios às alterações hemodinâmicas. Na presença de hipercapnia, os reflexos simpáticos são mais bem mantidos.

Uma elevação na concentração de infusão de propofol de 54 para 108 µg·kg⁻¹·min⁻¹ (≅ concentração plasmática de 2,1-4,2 µg·mL⁻¹) produz apenas uma discreta diminuição da pressão arterial sistêmica (10%).

O pico de concentração plasmática obtido após a administração de uma dose em bólus é substancialmente mais elevado do que o resultante de um esquema de infusão contínua. Como os efeitos vasodilatadores e inotrópicos negativos são dependentes da concentração, o decréscimo dos parâmetros hemodinâmicos é mais evidente nas doses de indução do propofol.

A comparação do propofol com o midazolam, quando utilizados para sedação após cirurgia de revascularização do

miocárdio, mostrou que o primeiro causou menor incidência de taquicardia (17% menos), hipertensão arterial (28% menos) e hipotensão arterial (17% menos) no período estudado. Essas diferenças de atividade nos parâmetros hemodinâmicos não alteraram a incidência nem a intensidade de eventos isquêmicos entre os dois grupos estudados.

Quando a anestesia é mantida pela infusão contínua de propofol, a frequência cardíaca é variável. Uma infusão de propofol resulta em significativa redução no fluxo sanguíneo coronariano e consumo miocárdico de oxigênio, achados estes que sugerem que a relação global entre suprimento-demanda de oxigênio miocárdico é preservada durante anestesia com infusão contínua de propofol.

As doses anestésicas de propofol produzem efeitos sobre a pressão arterial sistêmica semelhantes aos do isoflurano, por venodilatação e redução da resistência arterial sistêmica.

Vários trabalhos recentes estudam a capacidade do propofol na proteção de miocárdios isquêmicos e pós-isquêmicos. A estrutura química do propofol é semelhante à dos fármacos do tipo fenol, depuradores de radicais livres, como a vitamina E. Ele possui uma propriedade antioxidante porque o grupoamento hidroxila tem o poder de liberar hidrogênio, o qual, pela ressonância do núcleo aromático, pode ser convertido em radicais menos reativos. A liberação de radicais livres de oxigênio está envolvida em lesões miocárdicas induzidas por processos de isquemia-reperusão. A atividade antioxidante do propofol pode atenuar as disfunções ventriculares secundárias a lesões isquêmicas do miocárdio.

Estudos muito recentes demonstram que o propofol atenua as lesões mecânicas e metabólicas miocárdicas por causa da hidrogênio-peroxidase gerada pela inibição da peroxidação de lipídeos. Embora as concentrações usadas nesses estudos tenham sido consideradas muito elevadas em relação às utilizadas clinicamente, eles sugerem que o propofol pode proteger o miocárdio durante alterações dos processos oxidativos. Por outro lado, em células miocárdicas isoladas de porco, o propofol inibe o inotropismo e a responsividade β-adrenérgica, podendo dessa forma apresentar um efeito de proteção celular miocárdica.

O propofol diminui a capacidade contrátil do miocárdio após a parada cardíaca por administração de solução cardioplégica hipotérmica hipercaleêmica. Quando administrado durante o período de reperusão após curto espaço de isquemia, o **intralipid**, um solvente do propofol, melhora de maneira significativa a recuperação mecânica do miocárdio regionalmente disfuncional por aumentar o fluxo energético pós-isquêmico dos tecidos ainda recuperáveis (tecidos periféricos aos isquêmicos).

Em função do que foi discutido, alguns autores mostram que o propofol pode ser uma opção segura como anestésico venoso (pela possível proteção) em casos de miocárdios isquêmicos e durante o processo de reperusão desse tecido.

Efeito antiemético

A incidência de náuseas e vômitos é mais baixa após a utilização de propofol do que após o emprego de qualquer outro anestésico venoso. Essa característica favorece seu uso em procedimentos que por si só aumentam a incidência desses sintomas no pós-operatório, como cirurgia de estrabismo em crianças ou cirurgia ambulatorial – sobretudo cirurgias laparoscópicas

ginecológicas em mulheres jovens. A incidência de náuseas e vômitos em cirurgia ambulatorial foi significativamente menor quando usados propofol e óxido nitroso em vez de óxido nitroso e agentes inalatórios como isoflurano, enflurano ou sevoflurano. Além disso, a sua administração isolada evidenciou uma incidência menor desses sintomas do que quando associado ao óxido nitroso ou ao óxido nitroso com enflurano.

A atividade antiemética já pode ser notada com doses sub-hipnóticas de propofol (10 mg em bólus intravenoso o [IV]), que têm sido bem-sucedidas no tratamento desses sintomas. Em situações de náuseas e vômitos pós-quimioterapia, pode ser usado em infusão contínua de $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$. Essas doses também têm sido empregadas com êxito no tratamento do prurido pós-colestase e do prurido pós-administração de opioides na raquianestesia.

Estudos recentes avaliando a potencial atividade antiemética do propofol indicam que a concentração plasmática mínima efetiva para esse tipo de ação é de $350 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$. Dessa forma, tal atividade é perdida quando ele é usado apenas como agente indutor anestésico em procedimentos de média e longa duração. Para tornar mais efetiva a atividade antiemética do propofol, alguns autores propõem a sua utilização em “técnica sanduíche”; isto é, uma dose de indução e uma dose complementar administrada imediatamente antes da fase de recuperação anestésica.

Na atualidade, os efeitos antieméticos intrínsecos de doses sub-hipnóticas de propofol têm sido estudados intensamente, mas apresentado resultados muito controversos.

Um estudo randomizado e duplamente encoberto comparou a potencialidade do propofol na prevenção de vômitos em uma infusão controlada pelo paciente de 20 mg, de 40 mg e de placebo durante a primeira hora pós-operatória de cirurgia ambulatorial. O resultado evidenciou que ambas as dosagens de propofol utilizadas apresentaram um escore de náuseas, uma incidência de vômitos e a necessidade de antieméticos estatisticamente menores ($P < 0,001$) do que com o placebo. Os escores de sedação foram similares quando comparados todos os grupos, e o tempo de permanência na sala de recuperação foi menor no caso da utilização de propofol quando comparado com placebo. Dois pacientes, do grupo de propofol 40 mg, apresentaram um escore de sedação excessivo, motivo pelo qual os autores recomendam o uso de doses não superiores a 20 mg, visando à atividade antiemética sem alterações sensoriais.

Fase de recuperação

O emprego de propofol para indução anestésica em procedimentos cirúrgicos curtos resulta em recuperação rápida e retorno precoce às funções psicomotoras normais, quando comparado ao tiopental e ao metoexital, não importando o anestésico empregado na manutenção da anestesia.

O propofol, devido às suas características farmacocinéticas, promove uma recuperação rápida, superior à recuperação pós-anestesia barbitúrica, embora semelhante ao tempo de recuperação após a utilização isolada de enflurano e isoflurano. A recuperação após a administração de desflurano e sevoflurano é mais rápida do que a conferida pelo propofol.

Outros efeitos

O propofol não potencializa o efeito dos bloqueadores neuromusculares adespolarizantes ou despolarizantes, embora

forneça condições excelentes para intubação traqueal em algumas situações.

Também não desencadeia a síndrome de hipertermia maligna, sendo uma das opções de anestésico em pacientes propensos.

Após uma dose única ou infusões prolongadas, o propofol não afeta a secreção de hormônio adrenocorticotrófico e corticoides no organismo.

Esse anestésico venoso não altera as funções hepática, hematológica e fibrinolítica; entretanto a solução lipídica pode reduzir, *in vitro*, a adesividade plaquetária.

Casos de reações anafilactoides têm sido relatados com o uso clínico de propofol, porém, em todos eles, os pacientes já haviam tido reações alérgicas prévias.

Contraindicações e efeitos colaterais

A indução de anestesia geral com propofol pode ser acompanhada de uma série de efeitos colaterais, entre os quais dor durante a injeção, contrações tônico-clônicas, apneia, hipotensão arterial e, muito raramente, tromboflebitis na veia usada para sua administração.

A dor durante a injeção é menos intensa do que a provocada pelo etomidato, porém é mais intensa do que a causada pelo tiopental e semelhante à produzida pelo metoexital.

A dor causada por sua administração pode ser reduzida pela utilização de veias de grosso calibre e pela associação de lidocaína à solução. Veias do dorso da mão costumam estar mais associadas à dor durante a injeção do que veias mais proximais.

Trabalhos recentes na literatura estudam as formas efetivas de prevenção da dor por infusão de propofol. Muitos métodos com esse objetivo têm sido propostos, com índice de sucesso muito variável. Estudos realizados com grandes populações de pacientes sugerem que o método mais efetivo na profilaxia dessa dor seja a administração de lidocaína na dose de $0,2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ durante o uso de torniquete no membro e antes da administração de propofol.^{8,12,20}

Um grupo de autores não encontrou correlação entre o diâmetro do cateter venoso utilizado e a velocidade de infusão da substância com a incidência de dor.

A comparação entre o Diprivan® e o genérico do propofol (com bissulfito) em relação às suas características farmacodinâmicas durante sua administração mostrou igualdade de eficácia em termos de estabilidade hemodinâmica, tempo de indução e recuperação anestésica, porém menor incidência de dor à infusão ($P < 0,05$) na formulação contendo bissulfito. Assim, a menor incidência de dor e o menor custo da substância genérica indicam a possibilidade de a relação custo-benefício ser mais vantajosa no caso da composição com bissulfito. Por outro lado, a possibilidade de reações alérgicas ao sulfito deve ser muito bem avaliada.

Algumas pesquisas compararam a solução em forma de emulsão de Diprivan® e a solução genérica contendo o bissulfito. Esses estudos mostraram que a formulação genérica sofre um processo de descoloração no momento da abertura do frasco, bem como um significativo grau de degradação até a forma dímero do propofol. Esse processo de descoloração não acontece na preparação Diprivan®, sendo, nesse caso, mínima a quantidade de degradação do propofol. A repercussão clínica desses fenômenos ainda não está bem estabelecida.

As contrações tônico-clônicas musculares são mais comuns com propofol do que com tiopental, porém menos frequentes e menos intensas do que as que acontecem após a administração de etomidato ou metoexital.

A apneia após a utilização de propofol em dose de indução anestésica é um acontecimento relativamente frequente e em geral apresenta duração superior a 30 segundos. A associação desse fármaco com opioides aumenta a incidência e a gravidade da apneia.

A hipotensão arterial é o parafefeito mais frequentemente associado à administração venosa de propofol, podendo também ser intensificada pela associação com opioides. É provável que a administração lenta e a diminuição das doses do fármaco, em pacientes pré-hidratados, atenuem a incidência e a intensidade desse tipo de parafefeito. Por outro lado, as respostas hemodinâmicas secundárias à laringoscopia e à intubação traqueal são reduzidas mais intensamente após o emprego de propofol do que com tiopental.

Uso clínico

O propofol pode ser usado tanto em indução e manutenção da anestesia, como em sedação durante cirurgia e na UTI. Seus usos e doses podem ser observados na **TABELA 45.3**.

As doses de indução anestésica variam de 1 a 2,5 mg·kg⁻¹, sendo que a adição de opioides ou benzodiazepínicos tende a reduzir de maneira significativa.

Doses de 1 mg·kg⁻¹ (com pré-medicação) até 1,75 mg·kg⁻¹ (sem pré-medicação) são indicadas para indução anestésica de pacientes com mais de 70 anos.

A dose efetiva (DE₉₅) é de 2,25 a 2,5 mg·kg⁻¹ em pacientes adultos normais, enquanto em crianças é elevada para 3 mg·kg⁻¹ devido às peculiaridades farmacocinéticas das faixas etárias mais jovens.

Muitos esquemas de infusão (ver Capítulo 46, Anestesia venosa) para a utilização clínica de propofol são propostos com o objetivo de manter uma concentração plasmática estável do fármaco. Após uma dose de indução convencional, costuma-se empregar uma infusão de 100 a 200 µg·kg⁻¹·min⁻¹. Essa dose de infusão deve ser titulada conforme a variabilidade de resposta interpacientes e a intensidade do estímulo cirúrgico. A manutenção da infusão de propofol pode ser associada com alfentanil (1 mg de alfentanil [2 mL] + 400 mg de propofol [40 mL]). Quando essa associação é empregada, a infusão indicada é de 166 µg·kg⁻¹·min⁻¹ de propofol por 10 minutos, seguida de 133 µg·kg⁻¹·min⁻¹ por 10 minutos, sendo infundida, após, uma dose de 100 µg·kg⁻¹·min⁻¹ de maneira contínua. Esse modelo de infusão contínua resulta em uma recuperação anestésica com características semelhantes àquela na

qual foram utilizados os mesmos fármacos, porém de maneira independente.

Quando uma bomba de infusão alvo-controlada é usada, o alvo de concentração plasmática normalmente empregado para sedação varia entre 1 e 2,5 µg·mL⁻¹ dependendo da idade, do estado físico e da associação de opioides. As concentrações em anestesia geral variam entre 3 e 4 µg·mL⁻¹, mais uma vez variando de acordo com os fatores recém-citados. Quando não se dispõe de bombas de infusão alvo-controladas, ainda assim é possível realizar uma infusão alvo-controlada. Para tanto, basta utilizar programas farmacocinéticos, muitos deles disponíveis na internet. Portanto, com bombas de infusão comuns, é possível determinar as velocidades de infusão de acordo com a concentração plasmática que se deseja obter. Por exemplo, infusões contínuas de propofol em torno de 6,2 mg·kg⁻¹·h⁻¹ costumam gerar concentrações plasmáticas próximas de 3 µg·mL⁻¹.

Em procedimentos cirúrgicos curtos (< 1 h) e realizados na superfície corporal, a vantagem de uma rápida e total recuperação pós-anestésica com baixa incidência de náuseas e vômitos, obtida com a anestesia com propofol, torna-se evidente. Por outro lado, em procedimentos longos e maiores, essas vantagens são iguais às da anestesia com tiopental e isoflurano.

O propofol tem sido usado na sedação de pacientes durante anestesia regional ou em pacientes em terapia intensiva durante ventilação mecânica prolongada. Esse fármaco apresenta como vantagens durante sua infusão contínua a fácil titulação e o retorno à consciência muito rápido, mesmo durante infusão contínua prolongada.

Estudos evidenciaram que pacientes sedados em UTIs durante quatro dias com propofol recuperaram a consciência após quatro minutos do encerramento da infusão contínua do fármaco. Além disso, as concentrações plasmáticas requeridas para manutenção da sedação não se elevaram em 96 horas de infusão contínua, caracterizando, dessa maneira, o não desenvolvimento do fenômeno de tolerância.

As concentrações necessárias desse fármaco para promover a sedação de pacientes hígidos, durante anestesia regional, são a metade ou menos quando comparadas às doses utilizadas clinicamente para manter uma anestesia geral (30-60 µg·kg⁻¹·min⁻¹). Nos pacientes idosos (> 65 anos) e muito debilitados, essa dose deve ser bastante reduzida.

A partir de 1992, apareceram na literatura casos de infecções graves, sepse e mortes durante a sedação com infusão contínua de propofol, principalmente em crianças. Até o momento não existe nada definitivo que correlacione sepse grave e emprego de propofol por infusão contínua, embora os cuidados de assepsia devam ser muito rigorosos, como já alertado.

As infusões de propofol acima de 30 µg·kg⁻¹·min⁻¹ induzem um efeito amnésico. Na comparação com a infusão contínua de midazolam para a sedação de pacientes no perioperatório, a vantagem do uso de propofol é a recuperação sensorial significativamente mais rápida.^{13,15,18-20,22-25}

Midazolam

Características físico-químicas

O midazolam é o primeiro benzodiazepínico hidrossolúvel, sendo preparado em apresentações de 5 mg·mL⁻¹, bem como 1 mg·mL⁻¹, em solução aquosa sob a forma de sal (cloridrato),

TABELA 45.3 Usos e doses do propofol

Indução de anestesia geral	1 a 2,5 mg·kg ⁻¹ IV, com redução da dose a partir dos 50 anos de idade
Manutenção de anestesia	80 a 150 µg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ IV com óxido nítrico ou opioides
Sedação	10 a 50 µg·kg ⁻¹ min ⁻¹ IV

IV, intravenoso.

tamponado em pH de 3,5. É estável nessa solução, podendo ser misturado com solução salina ou Ringer lactato. Estruturalmente, o midazolam difere do diazepam pela incorporação de um íon fluoreto no anel benzênico e um grupamento imidazólico no lugar da molécula de oxigênio ligada ao carbono 2 do anel benzodiazepínico.

A principal característica que distingue o midazolam dos outros benzodiazepínicos é sua hidrossolubilidade dependente do pH a que está submetido, isto é, em pH menor que 4, é um fármaco hidrossolúvel que dispensa a utilização de propilenoglicol para sua solubilização. Esse fato diminui a incidência de irritação venosa (tromboflebites), como no caso do diazepam. Em pH fisiológico, o midazolam torna-se extremamente lipossolúvel, desse modo transpondo barreiras lipídicas com grande facilidade, o que lhe confere rápido início de ação e grande volume de distribuição.^{4,13,19,20,22}

Farmacocinética

Os três benzodiazepínicos usados em anestesia podem ser classificados, de acordo com o seu metabolismo e depuração, em fármacos de duração de efeito curta (midazolam), intermediária (lorazepam) e longa (diazepam).

A ligação proteica e o volume de distribuição dos três benzodiazepínicos em estudo não diferem de maneira significativa, embora as suas depurações sejam bastante distintas. Devido às diferenças de depuração, esses fármacos apresentam diferentes curvas de queda da concentração plasmática após a administração em bólus ou por infusão contínua.²⁶ O midazolam e o diazepam possuem diferentes meias-vidas contexto-sensíveis, como pode ser observado no Capítulo 46, Anestesia venosa. As variáveis farmacocinéticas dos benzodiazepínicos podem ser conferidas na TABELA 45.4.

Meia-vida de eliminação ($t_{1/2\beta}$) e meia-vida contexto-sensível

O midazolam possui meia-vida de distribuição curta, depuração plasmática elevada, meia-vida de eliminação curta e, por conseguinte, curta duração de efeito após uma dose única administrada por via venosa (ver características farmacocinéticas na TAB. 45.4).

Quando o midazolam é utilizado em infusão contínua para sedação em pacientes adultos, as doses recomendadas geram concentrações plasmáticas entre 70 e 110 ng·mL⁻¹. Para que essas concentrações declinem para a metade do valor em que vinham sendo mantidas a partir do momento em que suas administrações são interrompidas, ou seja, para 35 e 55 ng·mL⁻¹,

respectivamente, são necessários 35 e 40 minutos: essas são as meias-vidas contexto-sensíveis para infusões de 60 minutos com tais doses (modelo farmacocinético de Shafer).^{13,15,20,23,24,26-28}

Metabolismo

O midazolam é eliminado do plasma quase exclusivamente pelo metabolismo; menos de 1% apenas é eliminado na forma *in natura* pela urina.

Os metabólitos hidroxilados são conjugados e, depois, eliminados pela urina. O metabólito L-hidroxiimidazolam é detectado no plasma em concentrações de 40 a 80% em relação à concentração do fármaco-mãe, sendo farmacologicamente ativo no nível do receptor benzodiazepínico. O L-hidroxiimidazolam acima de 60 ng·mL⁻¹ em circulação pode ter uma atividade muito significativa no complexo receptor-canal iônico GABA-benzodiazepínico.

O término de ação dos benzodiazepínicos é primariamente o resultado de sua redistribuição entre o sistema nervoso central e os outros tecidos menos perfundidos. Por isso, durante a administração de doses repetidas ou infusões contínuas prolongadas, no caso específico do midazolam, devido à sua elevada depuração sistêmica, os níveis plasmáticos diminuirão de maneira mais rápida do que os dos outros benzodiazepínicos estudados.

Situações clínicas que alteram a farmacocinética do midazolam

Concentração de proteínas plasmáticas. O midazolam, assim como o diazepam, é um fármaco muito ligado às proteínas plasmáticas, em especial à albumina. A hipótese do mecanismo de ação de fármaco livre prevê que o efeito do fármaco esteja relacionado com sua concentração plasmática livre, porque a fração do agente não ligado às proteínas é capaz de transpor a barreira hematoencefálica e atingir o sistema nervoso central, enquanto a porção ligada às proteínas fica restrita ao espaço intravascular.

Estudos demonstram que a utilização do midazolam como agente anestésico de indução apresenta uma correlação positiva e estatisticamente significativa entre as concentrações séricas de albumina e o tempo necessário para a perda de reflexo palpebral após uma dose em bólus de midazolam.

Gestação. O volume de distribuição do midazolam costuma ser maior nas mulheres e fica aumentado durante a gestação.

Obesidade. A meia-vida de eliminação ($t_{1/2\beta}$) desse fármaco está elevada na obesidade (2,7 para 8,4 horas) devido a um decréscimo na depuração e a um aumento no volume de distribuição.

Insuficiência renal. A insuficiência renal aguda aumenta o volume de distribuição do midazolam. Sua ligação às proteínas séricas alcança um percentual de 95%. A fração não ionizada desse fármaco eleva-se no paciente renal crônico, sem aumento da depuração do midazolam sérico livre.

Insuficiência hepática. Nos casos de cirrose, a depuração hepática do midazolam está diminuída. A depuração hepática do midazolam é aproximadamente 50% do fluxo sanguíneo hepático. Por isso, todos os fatores que alteram esse fluxo sanguíneo alteram a depuração. Essa elevada depuração hepática está associada a um importante metabolismo de primeira passagem antes de o fármaco entrar em circulação sistêmica. Por essa

TABELA 45.4 Variáveis farmacocinéticas dos benzodiazepínicos

Fármacos	$t_{1/2\beta}$ (h)	Depuração (L·min ⁻¹)	Volume de distribuição (L·kg ⁻¹)	Ligação proteica (%)
Diazepam	20 a 50	0,2 a 0,5	0,7 a 1,7	97
Lorazepam	11 a 22	0,8 a 1,8	0,8 a 1,3	88 a 92
Midazolam	1,7 a 2,6	6,4 a 11	1,1 a 1,7	95
Flumazenil	0,7 a 1,3	8 a 16	0,6 a 1,6	54 a 64

razão, após sua administração oral, somente 35 a 40% da dose são liberados em circulação sistêmica para exercer sua atividade farmacodinâmica.

Uso de cimetidina. A cimetidina reduz a depuração do midazolam pela inibição enzimática causada por esse fármaco.

Tabagismo. O tabagismo aumenta a depuração do midazolam por indução enzimática.

Uso em pacientes cirúrgicos. O procedimento cirúrgico em si tem pouca atividade sobre a distribuição, embora possa levar a um aumento na meia-vida de eliminação. Existem referências na literatura de que um pequeno percentual de pacientes cirúrgicos (5-8%) pode apresentar uma $t_{1/2\beta}$ maior do que 8 horas, caracterizando esses pacientes como um grupo de metabolizadores lentos desse tipo de fármaco.^{15,20,26-28}

Farmacodinâmica

Mecanismo de ação

Os benzodiazepínicos têm propriedades hipnótico-sedativas, ansiolíticas, amnésicas, anticonvulsivantes e relaxantes musculares por ação central. Essas atividades farmacodinâmicas são estabelecidas pela ligação com receptores específicos relacionados espacial e funcionalmente ao receptor GABA-A. Farmacologicamente, os agonistas promovem a abertura do canal de cloro, hiperpolarizando a membrana; os agonistas inversos, ao contrário, inativam os canais de cloro, aumentando a excitabilidade neuronal; e os antagonistas, como o flumazenil, bloqueiam as ações tanto dos agonistas como dos agonistas inversos. Foram identificados até o momento dois subtipos de receptores benzodiazepínicos, tipo I e tipo II (também chamados BZ₁ e BZ₂), de acordo com sua sensibilidade de ligação com diferentes substâncias.

Os receptores benzodiazepínicos estão localizados em grande densidade no bulbo olfatório, no córtex cerebral, no cerebelo, no hipocampo, na substância negra e no colículo inferior e, em menor densidade, no núcleo estriado, na região subcortical e na medula. O receptor GABA-A é composto de cinco subunidades dispostas de forma pentamérica, sendo que as várias combinações de diferentes polipeptídeos α , β , γ , δ e ρ , em suas isoformas (α_1 , α_2 , α_3 , α_4 , α_5 , α_6 , β_1 , β_2 , β_3 , γ_1 , γ_2 , γ_3 , δ e ρ) irão definir suas características fisiológicas e farmacológicas.

Existem dois sítios de ligação para o GABA na subunidade β e um sítio de ligação para os benzodiazepínicos na subunidade γ_2 . Após a ativação do receptor GABA-A, o portão do canal do íon cloro é ativado, permitindo maior entrada de cloro para o interior da célula. Desse modo, a célula se torna hiperpolarizada e resistente à excitação neuronal, o que resulta em sua atividade ansiolítica, sedativa e anticonvulsivante. Alguns autores sustentam que os efeitos hipnóticos dos benzodiazepínicos são mediados por alterações do fluxo de cálcio, de forma voltagem-dependente, na membrana neuronal.

Início de ação

Estudos farmacodinâmicos avaliando o efeito dos fármacos por meio de EEG evidenciam que o diazepam apresenta um tempo de início de ação três vezes mais rápido do que o midazolam, embora os dois agentes venosos apresentem um pico máximo de efeito dentro dos primeiros minutos após sua administração venosa. A causa das diferenças de início de ação entre os dois ainda não está bem definida. O anel diazepina do

midazolam abre em soluções ácidas com pH menor que 4, elevando muito sua hidrossolubilidade. Em pH fisiológico de 7,4 e a uma temperatura de 37 °C, o anel diazepina se fecha, resultando em elevada lipossolubilidade da estrutura molecular do midazolam (v-octanol: pH 7,5, coeficiente de partição tamponado = 475), que facilita sua rápida difusão através da barreira hematoencefálica. Entretanto, o fechamento do anel diazepina é lento, ficando em torno de 10 minutos, o que talvez possa explicar a diferença de tempo de início de ação entre o midazolam e o diazepam.

Duração de ação

Conforme mencionado, o diazepam tem tempo de ação longo, o lorazepam, intermediário, e o midazolam, curto. A duração do efeito do midazolam e do diazepam, após a administração em bólus, na dose de indução anestésica, é determinada primariamente pelo fenômeno de distribuição do fármaco para o organismo de maneira semelhante ao tiopental.

A distribuição do diazepam é considerada lenta em relação à do midazolam, o que contribui para seu tempo de ação relativamente longo. O diazepam tem uma fase de distribuição rápida ($t_{1/2\pi}$), com meia-vida de 10 a 15 minutos, mas seguida de uma fase de distribuição lenta ($t_{1/2\alpha}$) com meia-vida de 1 a 2 horas. Embora o diazepam apresente meia-vida de eliminação ($t_{1/2\beta}$) de 20 horas, isso não é clinicamente significativo em comparação com o midazolam durante a utilização de uma dose em bólus e única dos dois fármacos em estudo.

O midazolam tem meia-vida de eliminação ($t_{1/2\beta}$) mais curta do que o diazepam, sendo a queda de sua concentração sérica, comparada com este, mais rápida, sobretudo após a infusão contínua dos dois agentes em questão, devido à elevada depuração do primeiro. Dessa forma, o despertar do paciente em que foi usado midazolam em infusão contínua é mais rápido do que o do paciente em que foi utilizado diazepam nas mesmas condições.

O tempo para a perda de consciência após uma dose de 0,3 mg·kg⁻¹ apresenta correlação negativa com a idade.

Sistema nervoso central

Sedação-hipnose. A injeção rápida de 10 mg de midazolam em voluntários hígidos induz inconsciência em 30 a 97 segundos, a qual tem duração de 3 a 6 minutos. Embora os pacientes estejam clinicamente despertos e aparentemente alertas, testes psicométricos muito sensíveis demonstraram alterações nas respostas motoras finas até 5 horas após a administração de 15 mg de midazolam por via venosa. Essa sensibilidade ao efeito do midazolam aumenta com a elevação da faixa etária, sendo muito intensa nas faixas etárias mais altas.

O uso de alfentanil em doses clínicas variáveis, em associação com midazolam, pode diminuir a DE₉₅ para a perda de consciência de 270 µg·kg⁻¹ para 68 µg·kg⁻¹.

A dose de indução anestésica de midazolam, 0,2 mg·kg⁻¹, não produz inconsciência em todos os pacientes. Nesse caso, mais importante do que elevar a dose de midazolam é associar outro hipnótico potente em doses baixas, como 30 a 40 mg de propofol ou 50 a 100 mg de tiopental, que completam a indução anestésica. Esses dois hipnóticos atuam sinergicamente com o midazolam.

O midazolam administrado na dose de 2 mg por via venosa antes da infusão de doses sedativas de propofol eleva a

ansiólise, a sonolência e a amnésia, comparado com a utilização de uma infusão de propofol isolado. Há alguma controvérsia com relação aos tempos de recuperação do propofol quando este é associado ao midazolam, mas diversos autores têm relatado tempos de recuperação aumentados, mesmo com associações de doses pequenas de midazolam (em torno de 2 ou 3 mg).

Amnésia. Os benzodiazepínicos podem não produzir amnésia retrógrada, mas produzem amnésia anterógrada. Comparado com outros benzodiazepínicos, o lorazepam produz a mais intensa e duradoura amnésia (acima de 6 horas após a administração de 4 mg por via intramuscular). A amnésia conferida pelo diazepam é de curta duração e não significativa, a não ser em doses elevadas (a partir de 20 mg por via venosa). O midazolam pode produzir amnésia anterógrada com doses sub-hipnóticas, de $0,15 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, por um período de cerca de 40 minutos.

A DE_{95} para a produção de amnésia com o midazolam é de $50 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, mas a curva de dose-resposta amnésica é plana, indicando variabilidade individual.

A amnésia ocorre com concentrações plasmáticas de midazolam em torno de $100 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ quando na EEG a relação β/α é igual a 1 (aumento de 20% na potência β na EEG). Uma concentração efetiva (CE_{50}) do midazolam para a amnésia tem sido identificada como de 64 a $81 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$. Essas concentrações podem ser alcançadas com doses de infusão contínuas entre 1 e $1,5 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$. A adição de $6 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ de alfentanil ao midazolam eleva o efeito amnésico em 50%.

É importante salientar que os benzodiazepínicos são fármacos desprovidos de atividade analgésica. O fato de um paciente não ter memória explícita de um evento doloroso não significa que ele não tenha memória implícita. Isso significa que, para estímulos nociceptivos, obrigatoriamente deve-se associar analgesia adequada e eficiente a fim de evitar que o paciente, embora não tenha lembrança do fato, desenvolva neuroses, crises depressivas, terrores noturnos e tantos outros transtornos psiquiátricos que têm sido descritos na literatura após eventos anestésico-cirúrgicos. A memória implícita tem sido tema de debates cada vez mais comuns, e a possibilidade de que ela ocorra é muito frequente quando fármacos com atividade amnésica são utilizados para esse fim, sem analgesia adequada. Seu diagnóstico é extremamente difícil, pois é inconsciente e não se apresenta com relato explícito do fato, mas sim por transtornos psiquiátricos dos mais diversos.

Efeito ansiolítico. Todos os benzodiazepínicos têm efeito ansiolítico. A dose para obtenção desse tipo de efeito situa-se entre a que propicia amnésia e a que induz sedação. Desse modo, deduz-se que o efeito ansiolítico é mediado por um nível baixo de ocupação dos receptores pelos agonistas benzodiazepínicos.

Efeito anticonvulsivante. Os benzodiazepínicos são efetivos como anticonvulsivantes, sobretudo em intercorrências agudas. Embora existam algumas evidências de que o midazolam seja o fármaco mais indicado para o tratamento de convulsões quando já falharam o diazepam e o lorazepam, a escolha para o tratamento de situações clínicas convulsivas a longo prazo é baseada nas características farmacocinéticas dos fármacos, isto é, o lorazepam é o escolhido em caso de tratamento a longo prazo, enquanto o diazepam e o midazolam, nesse tipo de situação, devem ser utilizados em infusão contínua.

Em cobaias, doses de $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ por via intramuscular de diazepam, midazolam e lorazepam diminuíram a incidência de fenômenos convulsivos induzidos por lidocaína, bupivacaína e etidocaína de 95% no grupo-controle para 5 a 50% no grupo de cobaias tratadas, reduzindo a mortalidade em torno de dois terços ou mais. Esse efeito protetor do sistema nervoso central não é reproduzível no sistema cardiovascular, pois as doses sedativas de benzodiazepínicos não aliviam os efeitos de injeções subsequentes de doses cardiotoxícas de bupivacaína por via venosa. Pelo contrário, comparados ao grupo-controle, ratos tratados com diazepam tiveram uma incidência de arritmias graves mais do que duplicada. Os efeitos cardiotoxícos dos anestésicos locais parecem ser mediados pelo sistema nervoso central, porque a injeção intraventricular cerebral de bupivacaína induz hipertensão arterial e arritmias em cobaias. É muito interessante notar que esses efeitos podem ser eliminados pela administração intraventricular cerebral de midazolam, o que contraria os achados antes citados. Assim, de maneira teórica, pode-se suspeitar que os benzodiazepínicos sejam de utilidade no bloqueio das reações cardiovasculares da superdosagem aos anestésicos locais.

Efeito sobre o metabolismo cerebral. Os benzodiazepínicos exercem um potente efeito sobre o metabolismo cerebral. Enquanto os barbitúricos diminuem o fluxo sanguíneo cerebral e o metabolismo cerebral de maneira proporcional, os benzodiazepínicos em doses clínicas geralmente apresentam maior efeito sobre o fluxo sanguíneo cerebral do que sobre o consumo cerebral de oxigênio metabólico.

Em experimentos com cobaias, doses anestésicas de diazepam (acima de $0,3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) e midazolam ($0,2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) diminuem o fluxo sanguíneo cerebral em cerca de 30 a 60%, sem alterar o consumo cerebral de oxigênio. Dados de pesquisa em humanos são limitados, mas a administração de midazolam por via venosa na dose de $0,15 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ diminui o fluxo sanguíneo cerebral em mais de 30%, não havendo informações sobre o seu efeito no metabolismo cerebral.

Trabalhos atuais evidenciam uma diminuição em ambos, fluxo sanguíneo cerebral (abaixo de 30% do controle) e consumo cerebral de oxigênio (abaixo de 55%), após a administração de doses elevadas de diazepam ($3\text{--}7,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) ou de midazolam ($0,57\text{--}10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$). A magnitude desse efeito do midazolam é mais intensa com a elevação da faixa etária. Mesmo com a utilização dessas macrodoses citadas, a diminuição do fluxo sanguíneo cerebral ainda fica 50% acima da diminuição obtida com a administração dos barbitúricos. Os benzodiazepínicos, portanto, não substituem os barbitúricos no que se refere à proteção cerebral.

Os benzodiazepínicos interagem com outros anestésicos para alterar o metabolismo cerebral. Doses de etanol, que sozinhas não alteram o consumo cerebral de oxigênio, quando associadas ao midazolam em doses de $0,57 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ por via venosa, dobram o decréscimo do fluxo sanguíneo cerebral e do metabolismo cerebral em experimentos com ratos.

Atividade elétrica cerebral. As doses sedativas de midazolam são associadas com uma mudança no traçado da EEG para uma intensa atividade β em 15 e 20 Hz, com desaparecimento do ritmo α . Um aumento na relação de potência β_1/α do EEG é correlacionado com o grau de amnésia induzido pela infusão contínua do midazolam (como já descrito). O midazolam aumenta a latência, mas não tem efeito sobre a amplitude dos potenciais evocados somatossensitivos.

Sistema cardiovascular

As alterações cardiovasculares causadas pelos benzodiazepínicos são mediadas predominantemente pelos centros de controle cardiovascular do sistema nervoso central, mais do que pela ação direta sobre os sítios periféricos. Essa atividade tem características depressoras. Em cobaias, a administração venosa de midazolam em dose de $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ suprime a elevação da pressão arterial sistólica induzida pela estimulação elétrica de centros hipotalâmicos e da formação reticular, mas não altera o aumento do fluxo sanguíneo infrarrenal aórtico, o qual é controlado perifericamente. Esses dados são consistentes com uma ação seletiva do midazolam no nível de sítios localizados no sistema nervoso central, com mínima ação nas vias reflexas cardiovasculares periféricas.

Comparando doses de indução anestésica de tiopental com midazolam ($0,25 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) administradas em pacientes hígidos, verifica-se que a queda da pressão arterial é maior durante a utilização de tiopental. Doses similares de indução anestésica de diazepam ($0,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) e de midazolam ($0,2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) administradas em pacientes com coronariopatia isquêmica produzem mínimas alterações hemodinâmicas. O diazepam não altera de maneira significativa a frequência cardíaca e produz um decréscimo de 10% na pressão arterial média, sendo essas alterações associadas a uma diminuição na resistência vascular sistêmica, um moderado decréscimo na pressão média de artéria pulmonar, no volume sistólico de ejeção e no índice de trabalho-ejeção do ventrículo direito.

Por outro lado, o midazolam produz mínimo aumento na frequência cardíaca (10%) e maior decréscimo na pressão arterial média (15-25%), com diminuição não significativa na resistência vascular sistêmica, na pressão em artéria pulmonar, na pressão capilar pulmonar, no volume sistólico de ejeção e no débito cardíaco direito e esquerdo. As funções ventricular miocárdica regional e global, avaliadas por angiografia com radioisótopos, não são afetadas pela administração de doses de indução anestésica de diazepam ou midazolam ($0,2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) em pacientes coronariopatas.

Como foi visto, a administração pura de benzodiazepínicos está associada a mínimas alterações hemodinâmicas, mas sua administração combinada com opioides produz significativa depressão cardiovascular. A administração de midazolam com fentanil ou sufentanil pode resultar em decréscimo importante na pressão arterial sistêmica, mais intenso do que quando o midazolam é usado de forma isolada. O mecanismo de tal sinergismo de ação está relacionado com a queda da atividade adrenérgica (tônus simpático) que acompanha esse tipo de associação de fármacos. Existem evidências de que a administração de midazolam seja acompanhada de diminuição do nível de catecolaminas circulantes.

As ações cardiovasculares do midazolam se resumem a uma discreta diminuição da pressão arterial média sistêmica, com consequente e discreta variação na frequência cardíaca. Entretanto, essa característica depressiva pode ser exacerbada pela presença de hipovolemia, utilização de β -bloqueadores ou disfunção miocárdica prévia. O midazolam não apresenta atividade arritmogênica.

O efeito dos benzodiazepínicos sobre a circulação coronariana e sua regulação depende do fármaco empregado. O diazepam é um potente coronariodilatador. Em doses sedativas de $0,1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ por via venosa, eleva o fluxo sanguíneo

coronariano em 22,5% quando administrado em pacientes sem coronariopatias e em 73% em pacientes portadores de coronariopatia isquêmica, diminuindo o consumo de oxigênio pelo miocárdio em aproximadamente 15%. Esses dados caracterizam uma moderada interrupção no sistema de autorregulação do fluxo sanguíneo coronariano. Em contraste, o midazolam administrado por via venosa na dose de indução anestésica de $0,2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ diminui o fluxo sanguíneo coronariano e o consumo de oxigênio pelo miocárdio a um quarto do normal, não alterando a produção miocárdica de lactato nem a resistência vascular coronariana. Isso indica que tal anestésico não apresenta atividade sobre o sistema de autorregulação do fluxo sanguíneo coronariano, nem sobre o metabolismo do miocárdio. Os dados apresentados sugerem que o midazolam é o benzodiazepínico com menor possibilidade de causar a síndrome do roubo no fluxo sanguíneo coronariano ao manter os mecanismos de autorregulação do fluxo sanguíneo coronariano e melhor estabilidade da perfusão nas áreas isquêmicas.

Os benzodiazepínicos podem interferir com os reflexos autonômicos periféricos em grau muito limitado. As doses de indução de diazepam e midazolam diminuem a resposta de barorreceptores em cerca de 40%, que é um grau de depressão menor do que o causado pelos anestésicos inalatórios.

Doses elevadas de midazolam deprimem diretamente a contratilidade do miocárdio em cobaias. O midazolam em doses de 1 a $10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ e o diazepam em doses de 1 a $2,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ diminuem a relação $dp/dt_{\text{máx}}$ do ventrículo esquerdo em cerca de 15%, enquanto as doses convencionais de indução desses dois fármacos (diazepam, $0,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, e midazolam, $0,25 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) não alteram esses parâmetros cardiovasculares. Visto que tais fármacos produzem sedação com concentrações plasmáticas aferidas em nanogramas por mililitro e que a CE_{50} do midazolam para o desencadeamento de efeitos cardiovasculares em humanos é de 50 a $60 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, é pouco provável que a depressão cardiovascular direta após a administração das doses clínicas de indução anestésica com midazolam tenha importância clínica.

Em pacientes portadores de insuficiência cardíaca, com elevação da pressão diastólica intraventricular, a administração de midazolam e diazepam pode produzir um efeito nitroglicérrico, ao diminuir as pressões de enchimento ventricular e melhorar o débito cardíaco.

Sistema respiratório

Após a administração de midazolam nas doses de 50 a $150 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, o volume corrente diminui e a frequência respiratória se eleva na mesma proporção, o que resulta em um aumento de apenas 10% na pressão parcial expirada de CO_2 . A associação do midazolam com opioides bloqueia esse tipo de compensação, não acontecendo a elevação da frequência respiratória secundária.

Doses de indução de midazolam ($0,15\text{-}0,2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) ou diazepam ($0,3\text{-}0,4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) deprimem a curva de resposta à inalação de CO_2 em 50 a 65% após utilização de diazepam e em 25 a 65% após midazolam.

A intensidade da depressão respiratória não varia com a velocidade de injeção. A depressão respiratória causada pela administração de midazolam é muito intensificada pela presença de doença pulmonar obstrutiva crônica, o que resulta em uma significativa depressão na curva de resposta à inalação de CO_2 . É importante salientar que o pico máximo da depressão acontece 15 minutos após a administração do fármaco, sendo a

depressão também mais prolongada do que nos pacientes com pulmões hígidos.

Embora as doses sedativas de midazolam e diazepam causem mínimas alterações ventilatórias, a depressão respiratória depois da administração desses fármacos é o maior perigo durante o seu emprego clínico em sedação consciente. Um grande número de mortes ocorreu em pacientes nos quais se utilizou midazolam para obter um estado de sedação consciente. Até o momento, as causas dessas mortes não foram totalmente esclarecidas. A hipótese mais provável é de que tenham acontecido situações de superdosagem relativa ou absoluta do fármaco ou inadequada monitorização da função respiratória durante esse período. Muitos desses pacientes estavam usando midazolam associado a opioides, que são potentes depressores respiratórios por si sós.

A associação de midazolam ($0,05 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) com fentanil ($2 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) eleva a incidência de fenômenos hipóxicos de 50%, na utilização de midazolam puro, para 90%, quando os fármacos são usados de maneira combinada. Em função disso, esse tipo de combinação de anestésicos venosos deve ser indicado somente mediante adequada monitorização da função respiratória, na vigência de oxigenoterapia e na presença de pessoal treinado em diagnóstico e tratamento de depressão respiratória.

A associação de diazepam e fentanil deve ser vista com restrições devido à depressão respiratória tardia, uma vez que são fármacos com meias-vidas longas e lipossolubilidades elevadas, o que torna a afinidade pelos receptores maior e mais duradoura.

Tônus muscular

Os benzodiazepínicos têm a propriedade de provocar relaxamento muscular de origem central, a qual tem sido postulada como uma atividade no nível de receptores de glicina no sistema nervoso central e na medula. Esses fármacos não alteram diretamente a fisiologia da junção mioneural. O midazolam não tem nenhuma interação com os bloqueadores neuromusculares, despolarizantes nem adespolarizantes.

Associação com outros fármacos

Ingestão aguda de álcool

Voluntários hígidos que consumiram $0,7 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ de etanol (equivalente a 1 litro de vinho) 4 horas após uma dose sedativa de midazolam ($0,1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) por via venosa não apresentaram diferenças estatisticamente significativas na avaliação neuropsicofisiológica em relação ao grupo-controle, que não ingeriu etanol. Isso sugere que o paciente sedado com midazolam para procedimentos ambulatoriais pode ingerir álcool depois de liberado do hospital.

Ingestão crônica de álcool

O álcool ingerido em quantidade suficiente para produzir tolerância cruzada com benzodiazepínicos pode abolir os efeitos sedativo-hipnóticos do diazepam em ratos. O fato sugere que em pacientes alcoólatras é necessário utilizar doses mais elevadas de benzodiazepínicos para atingir o mesmo nível de sedação obtido em pacientes normais.

Associação com opioides

A interação sedativo-hipnótica entre benzodiazepínicos e opioides depende da sensibilidade do método que está sendo

empregado na avaliação. A interação é altamente sinérgica em relação à hipnose, quando é avaliada pela perda da resposta ao estímulo verbal. Doses subanalgésicas de alfentanil ($3 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) reduzem pela metade a concentração efetiva (CE_{50}) com a qual o midazolam induz a inconsciência em pacientes adultos. Os efeitos aditivos desses fármacos são limitados no que se refere à sedação avaliada pela inibição locomotora em animais ou por escalas análogas visuais em humanos. Por outro lado, a interação entre benzodiazepínicos e opioides é ainda menos aditiva se a avaliação dessa interação for realizada por estímulos nociceptivos. Isso pode ser explicado pela possível atividade antianalgésica dos benzodiazepínicos.

Uso clínico

Indução anestésica

O midazolam induz a anestesia geral sem fenômenos excitatórios; sua maior vantagem em relação ao diazepam é a ausência de irritação venosa.

A indução anestésica com midazolam é mais lenta do que com tiopental, com um pico máximo plasmático obtido em três minutos após a administração venosa. A incidência de apneia nesse período é menor do que com a utilização de barbitúricos, embora a recuperação após uma dose de indução de midazolam seja mais prolongada do que com uma dose equipotente de tiopental.

Um dos principais problemas na indução anestésica com midazolam é a ampla variação na sensibilidade dos pacientes, ou seja, a grande variabilidade nas respostas à dose de indução administrada, podendo ser superiores a $0,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ em pacientes não pré-medicados. Acima de 25% dos pacientes saudáveis com menos de 50 anos permanecem conscientes após a administração de uma dose de $0,3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$. Têm sido descritas situações em que é impossível obter inconsciência com doses de midazolam de 0,4 e $0,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$.

Doses em bólus de $0,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ geram concentrações plasmáticas de $1.111 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, cujo equilíbrio com a concentração no sítio efector ocorre após 13 minutos, no momento em que a concentração no local efector e no plasma estão em torno de $634 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$. Concentrações no sítio efector acima de $500 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ costumam causar hipnose em mais de 95% dos pacientes. Doses como estas, em bólus, frequentemente resultam em concentrações plasmáticas abaixo de $200 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 60 minutos após sua administração.

O midazolam é menos seguro na indução venosa em anestesia pediátrica. O tempo de abolição do reflexo ciliar após uma dose de indução elevada de midazolam ($0,6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) pode chegar a quatro vezes o tempo necessário para eliminação do referido reflexo após a administração de tiopental em dose de $6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, sendo que um terço das crianças não perde a consciência. Em comparação, os pacientes com mais de 50 anos de idade tendem a responder à dose de indução anestésica com midazolam de maneira mais estável, geralmente em torno de $0,3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$. Essa dose deve ser reduzida para $0,15 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ em pacientes com mais de 70 anos.

Doses de $0,3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ de midazolam associadas à cetamina na dose de $0,75 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ têm sido recomendadas como técnica eficaz e segura de indução anestésica de sequência rápida em casos de cirurgia de emergência em pacientes com estômago cheio.

O midazolam tornou-se indicação frequente na indução anestésica de pacientes cardiopatas, mesmo que, quando administrado como único agente venoso nessa fase, não bloqueie as respostas hemodinâmicas às manobras de laringoscopia e intubação traqueal e que, em algumas situações, possa causar hipotensão arterial.

Manutenção da anestesia

Os benzodiazepínicos costumam fazer parte da técnica anestésica na fase de manutenção, fato justificado pela sua capacidade de produzir hipnose-sedação e amnésia. Além disso, são fármacos que permitem diminuir as doses dos anestésicos inalatórios, podendo figurar nas técnicas de anestesia balanceada, por meio de sua atividade hipnótica. Os benzodiazepínicos, como midazolam ($0,2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) ou diazepam ($0,45 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), comparados com outros hipnóticos, como tiopental ($3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), exigem menor concentração de anestésicos inalatórios ou opioides, quando combinados com óxido nítrico durante anestésias de curta duração. Entretanto, o tempo de recuperação após cirurgia ambulatorial pode ser discretamente mais demorado com a utilização de midazolam em comparação com o tiopental.

Os benzodiazepínicos são muitas vezes associados a altas doses de opioides (fentanil $35\text{-}75 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) para incrementar a amnésia e a hipnose nessa técnica de anestesia venosa. É importante salientar que a indução anestésica que inclui midazolam ($0,075\text{-}0,15 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) resulta em maior incidência de hipotensão arterial, diminuição de resistência arterial, das pressões cardíacas intracavitárias e do índice cardíaco do que quando a indução é realizada somente com opioides.

Fármaco associado em anestesia

Os benzodiazepínicos podem ser combinados com a cetamina para reduzir seus efeitos adversos, incluindo a estimulação simpática. Um exemplo disso é a combinação de midazolam ($0,15 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) com cetamina ($0,75 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) para promover uma técnica de indução sequencial rápida de anestesia em pacientes submetidos a cirurgia de emergência, resultando em pequeno aumento da frequência cardíaca, sem alteração da pressão arterial sistêmica. Essa estabilidade hemodinâmica não acontece com a técnica convencional, ou seja, com o uso de tiopental e succinilcolina. O midazolam não protege o paciente que usou cetamina da elevação da pressão intracraniana, não sendo uma boa opção de técnica anestésica em pacientes com diminuição de complacência intracraniana.

O midazolam pode ser utilizado como adjuvante na anestesia regional, podendo ser associado para sedar pacientes submetidos a bloqueios regionais neuroaxiais, sem alterar os reflexos compensatórios hemodinâmicos ou da via aérea superior. Contudo, o midazolam administrado em doses que produzem sedação profunda (irresponsividade ao estímulo verbal e mecânico) tem sido arrolado como a causa de parada cardíaca inesperada durante anestesia subaracnóidea. Em função disso, é uma recomendação formal a intensa vigilância durante essa associação de midazolam com níveis elevados de raqui-anestesia (intenso bloqueio simpático).

O midazolam e o diazepam têm sido empregados em associação com a cetamina para diminuir os fenômenos excitatórios que acontecem durante a emergência da anestesia dissociativa, principalmente no caso de pacientes adultos jovens.

O midazolam tem sido associado ao fentanil e ao alfentanil para promover sedação controlada pelo paciente durante anestesia regional.

Promoção de sedação consciente durante procedimentos invasivos

A sedação consciente é definida como a administração de um fármaco sedativo-hipnótico em doses que não suprimem a consciência nem os reflexos de proteção das vias aéreas. O midazolam continua sendo a substância mais utilizada para esse fim, apesar de diversos estudos mostrarem que o propofol tem um perfil farmacocinético mais adequado. De modo geral, a grande maioria dos estudos aponta perfis de manutenção e de recuperação melhores com o propofol, quando comparado ao midazolam. Um estudo duplamente encoberto que comparou o midazolam com o diazepam em sedação consciente para a realização de procedimentos endoscópicos evidenciou que o midazolam induziu um estado de sedação mais rapidamente e amnésia mais intensa, embora com tempos de recuperação semelhantes. Mais uma vez é importante salientar que a presença de amnésia perioperatória não significa ausência de memória implícita. Se o paciente experimentar dor durante o procedimento, a incidência de agitação aumenta muito.

Sedação pós-operatória

O midazolam tem sido usado clinicamente na sedação de pacientes em terapia intensiva durante ventilação mecânica. Alguns esquemas de infusão contínua de midazolam têm sido propostos com esse objetivo: uma dose em bólus de midazolam de $0,3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ seguida de uma infusão de $0,06 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ com duração de até 180 horas promove uma sedação satisfatória com um rápido retorno (30 minutos) ao estado de alerta e consciência em pacientes submetidos a ventilação mecânica.

Em pacientes submetidos a cirurgia de revascularização de miocárdio com técnicas anestésicas utilizando doses elevadas de opioides, a infusão de midazolam na dose de $2 \text{ mg}\cdot\text{h}^{-1}$ no pós-operatório diminui, de maneira significativa, as doses de morfina e vasodilatadores usadas durante esse período. Embora a infusão de midazolam retarde a recuperação dos movimentos espontâneos, a abertura dos olhos e o início da ventilação espontânea, ela não retarda o processo de extubação traqueal nem aumenta a permanência na UTI.

A infusão contínua da combinação de midazolam com opioides tem sido utilizada em pacientes pediátricos durante ventilação mecânica. Uma dose em bólus de $0,2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, seguida de infusão de $0,4$ a $0,6 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, promove sedação efetiva tanto em crianças como em neonatos. No caso da associação com morfina em infusão contínua na dose de $0,33 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ e discreto aumento na dose de midazolam para $3 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, promove excelente estado de sedação em pacientes com idade entre 6 meses e 8 anos no pós-operatório de cirurgia cardíaca, permitindo condições clínicas de extubação traqueal duas horas após a interrupção da infusão descrita. O tempo de recuperação pode ser prolongado no caso de insuficiência hepática ou renal. Outra associação de fármacos proposta para a sedação pediátrica em UTI consiste em uma dose de midazolam de $0,4$ a $1 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ e cetamina na dose de 10 a $70 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$.²⁹⁻³²

Complicações

A depressão respiratória e a hipotensão arterial já foram comentadas.

O diazepam dissolvido em propilenoglicol provoca irritação venosa e uma incidência de tromboflebitides de 15 a 39%, que é rara após a utilização de midazolam (0-10%).

Pode ocorrer solução com elevadas doses de indução de midazolam em pacientes não pré-medicados, mas isso não se caracteriza como um pródromo de vômitos ou de aspiração pulmonar. Reações distônicas caracterizadas por um comportamento agressivo são muito raras.

Não ocorre teratogênese com o emprego dos benzodiazepínicos.

Flumazenil

A liberação para uso clínico do antagonista específico e competitivo dos receptores GABA-A, o flumazenil, possibilitou a reversão de todos os efeitos resultantes da administração de midazolam e diazepam em infusão contínua ou em bólus. Existe a possibilidade da reversão dos seguintes efeitos: sedação-hipnose, amnésia, ansiólise e depressão respiratória. Todavia, a sua curta meia-vida de eliminação, de 1 hora, comparada com a meia-vida de eliminação acima de 3 horas dos benzodiazepínicos, pode causar problemas na reversão dos efeitos depressivos destes a longo prazo.

Com base nos dados comentados, a recomendação para a reversão da atividade benzodiazepínica residual é a titulação da dose de flumazenil pela administração de doses intermitentes de 0,2 mg até uma dose total de 1 mg. Com essa conduta, pode haver recorrência de sonolência e amnésia, mesmo após o paciente estar desperto. O grau em que isso ocorre depende da dose total de midazolam ou diazepam utilizada, da dose de flumazenil empregada na reversão dos efeitos depressores e do intervalo de tempo entre a administração do benzodiazepínico e do flumazenil.

Em pacientes ambulatoriais, a administração de 1 mg de flumazenil após uma infusão de midazolam propicia recuperação semelhante à encontrada após infusão de propofol pelo período de 1 hora, embora a reversão com flumazenil apresente um grau de sedação residual mais elevado. Esse é o perfil característico da reversão da atividade benzodiazepínica após a administração de flumazenil. Por esse motivo, tal prática em pacientes ambulatoriais tem sido condenada, já que existe a possibilidade de sedação residual em um paciente que se encontra fora do ambiente hospitalar.

A titulação da dose de flumazenil, como foi descrita, não produz isoladamente efeitos adversos. Contudo, se esse fármaco antagonista for administrado muito rápido, pode precipitar fenômenos excitatórios.

Os pacientes que fazem uso crônico de benzodiazepínicos podem apresentar um quadro de agitação psicomotora como resposta à administração de flumazenil.^{5,6,8,12,33}

Remimazolam

O remimazolam (CNS 7056) é um dos poucos fármacos venosos inovadores em anestesiologia na atualidade. Ele foi desenvolvido a partir de uma associação do remifentanil com o midazolam. Estudos preliminares de fase II caracterizam um

mínimo efeito residual desse agente no organismo, mesmo após infusões de longa duração, apresentando-se, dessa forma, como um potencial agente para utilização prolongada em terapia intensiva e como um novo anestésico sedativo em anestesia clínica. Diferentemente dos sedativo-hipnóticos atuais, apresenta menor propensão à apneia, sendo a depressão respiratória secundária ao seu uso sensível a antagonista específico, o flumazenil.

Farmacologia

O remimazolam, de maneira semelhante ao remifentanil e ao mivacúrio, sofre metabolismo por esterases tissulares não específicas ainda em circulação sanguínea.

De maneira idêntica a outros benzodiazepínicos, o remimazolam atua no receptor GABA-A. As ações dos benzodiazepínicos nos receptores GABA-A são dose-dependentes; assim sendo, doses pequenas resultam em ações ansiolíticas, e doses mais elevadas produzem ações sedativo-hipnóticas.

Farmacocinética e metabolismo

O remimazolam é submetido a hidrólise por esterases de maneira dose-independente. Em doses clínicas, as enzimas não são saturadas pelo fármaco, resultando em um não acúmulo do agente no organismo. Ou seja, a velocidade dessas reações é mantida após a primeira passagem (*first pass*), fato que o diferencia dos fármacos mais usuais, quando utilizado em doses recomendadas. Como resultado, o aumento da dose ou infusões contínuas prolongadas dificilmente influenciam os efeitos residuais pós-operatórios. Devido ao fato de a eliminação do remimazolam ser independente de órgãos excretores, pode ser usado de maneira segura em casos de insuficiência hepática e renal. Além disso, a deterioração da função excretória hepatorenal, secundária à elevação da idade, apresenta pouco impacto no perfil farmacológico do remimazolam.³⁴

Em um estudo, o remimazolam apresentou uma depuração média de $70,3 + 13,9 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$ e um volume médio de distribuição estável de 34,8 L. Esse fármaco apresenta meia-vida contexto-sensível de 7 a 8 minutos após 2 horas de infusão contínua. Tais variáveis são significativamente menores do que os valores médios apresentados pelo midazolam, porém a duração de ação do remifentanil é menor quando comparada com a do remimazolam. O propofol, quando usado em infusão contínua por períodos semelhantes de tempo, também apresenta uma meia-vida contexto-sensível similar. O que ainda precisa ser demonstrado é se o tempo de queda das concentrações do remimazolam no organismo permanece o mesmo durante os incrementos nas doses de sua infusão contínua.³⁵

Dosagem e uso clínico

Os possíveis usos clínicos do remimazolam estão situados em quatro áreas principais:

- Dose única em medicação pré-operatória.
- Dose em bólus e doses suplementares durante sedação.
- Em anestesia venosa associado a outros opioides, como parte da anestesia venosa total.
- Sedação em UTI^{34,36}.

Etomidato

Características físico-químicas

O etomidato é um derivado imidazólico carboxilado, que existe como dois isômeros, sendo que somente o isômero + é ativo como hipnótico. O seu peso molecular é de 342,31.

Ele é hidrossolúvel e instável em soluções neutras. Por isso, tem sido veiculado a muitos tipos de solventes. Atualmente, é fornecido em solução, na concentração de 2 mg·mL⁻¹ com propilenoglicol (35% por volume), com pH de 6,9 e osmolaridade de 4.640 mOsm·L⁻¹. Tem sido proposta sua diluição em um novo solvente, o 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina, que resulta em menor intensidade de dor à infusão e menor incidência de tromboflebitides, sem causar hemólise, quando comparado com o propilenoglicol.

Farmacocinética

Volume de distribuição e depuração

O etomidato possui volume de distribuição discretamente maior e depuração de eliminação mais elevada quando comparado com os barbitúricos (TAB. 45.5). A depuração do etomidato pelo fígado é muito elevada: 17 a 25 mL·kg⁻¹·min⁻¹.

Metabolismo

O metabolismo do etomidato é hepático, por hidrólise do éster. O índice de extração hepática é próximo de 1, sugerindo a contribuição de sítios extra-hepáticos de metabolismo (esterases plasmáticas) para a depuração plasmática.

O elevado índice de extração hepática tem correlação direta com o fluxo sanguíneo hepático e com a sua depuração de eliminação. Em situações clínicas de redução do fluxo sanguíneo hepático, como durante a anestesia com enflurano, a depuração de eliminação de 1.400 mL·min⁻¹ baixa para níveis de 820 mL·min⁻¹.

O padrão das curvas de sinais de recuperação em relação às doses infundidas de etomidato favorece a sua utilização em infusão contínua. Os metabólitos do etomidato são inativos.^{37,38}

Meia-vida

Em modelos tricompartmentais, a $t_{1/2\pi}$ (distribuição rápida) é de 2,7 minutos, a $t_{1/2\alpha}$ (distribuição ou redistribuição) é de 29 minutos e a $t_{1/2\beta}$ (eliminação) varia de 2,9 a 5,3 horas.

A $t_{1/2\beta}$ relativamente curta e a depuração rápida fazem do etomidato um fármaco com perfil farmacocinético favorável para administração por infusão contínua (VER TAB. 45.5).

A meia-vida contexto-sensível não é muito valorizada em função de sua indicação bastante restrita nos casos de infusão contínua.

Situações clínicas que alteram a farmacocinética do etomidato

Os fármacos que afetam o fluxo sanguíneo hepático também alteram seu metabolismo e sua $t_{1/2\beta}$. No entanto, a insuficiência hepática não altera muito a recuperação do efeito hipnótico do etomidato, pois a redistribuição do fármaco é um dos mecanismos pelos quais o efeito pós-administração é dissipado.

O etomidato está ligado às proteínas plasmáticas em 75%. Por isso, as doenças que alteram os níveis proteicos (insuficiência hepática e renal) podem variar a concentração do fármaco livre circulante no plasma, podendo a administração de uma dose clínica de etomidato resultar em efeito farmacodinâmico mais intenso do que o previsto.

Os pacientes cirróticos que possuem um volume de distribuição duplicado e uma depuração normal para o etomidato apresentam uma $t_{1/2\beta}$ o dobro da normal, sendo provável que a $t_{1/2\pi}$ e o efeito clínico não se alterem.

A idade avançada está associada à diminuição do volume de distribuição e a um decréscimo da depuração do etomidato, o que eleva a sensibilidade dos idosos a esse tipo de fármaco, tornando necessária a correção das doses a serem administradas.^{5-7,37,39}

Farmacodinâmica

Mecanismo de ação

A ação primária do etomidato em nível central é a hipnose. O etomidato potencializa o efeito inibitório do GABA sobre o receptor GABA-A, hiperpolarizando as membranas pós-sinápticas pelo aumento de condutância ao cloro. Ele age em receptores diferentes dos benzodiazepínicos, os quais são específicos.

Início de ação

O etomidato tem sido utilizado em dose única ou em infusão contínua para indução e manutenção da anestesia. O início de ação após uma dose convencional de indução de etomidato (0,3 mg·kg⁻¹) é muito rápido, isto é, um tempo de circulação braço-cérebro equivalente ao do tiopental.

Duração de ação

A duração da anestesia após dose única de etomidato está linearmente correlacionada com a dose empregada, isto é, cada

TABELA 45.5 Dados farmacocinéticos dos anestésicos venosos

	Volume de distribuição (L·kg ⁻¹)	Depuração (mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	$t_{1/2\beta}$ (h)	Ligação proteica (%)	Concentração efetiva (μg·mL ⁻¹)
Propofol	2,8	59	0,9	97	1,1
Midazolam	1,1	7,5	2,7	94	0,16
Etomidato	2,5	17	2,9	77	0,31
Cetamina	3,1	19	3,1	12	0,64
Tiopental	2,3	3,4	12	83	19,2

0,1 mg·kg⁻¹ administrado promove 100 segundos de sono. Doses repetidas de etomidato, tanto em bólus como por infusão, prolongam o período de hipnose. De qualquer forma, a recuperação é muito rápida.

A adição de pequenas doses de fentanil ao etomidato, em procedimentos cirúrgicos de curta duração, reduz as necessidades deste último, permitindo um despertar rápido.

Em pediatria, a indução anestésica pode ser obtida com a administração retal de etomidato, na dose de 6 mg·kg⁻¹. Nessa situação, a hipnose é obtida em 4 minutos, não ocasionando alterações hemodinâmicas e mantendo um tempo de recuperação rápido.

Embora seja rápida, a recuperação do etomidato é mais lenta do que a obtida após a administração por infusão de propofol.

A farmacodinâmica e a farmacocinética foram estudadas durante infusões prolongadas (48 horas) de etomidato, em terapia intensiva, em pacientes hígidos submetidos a cirurgia bucomaxilofacial. Nessa situação, a t_{1/2}β foi de 5,5 horas. Esses pacientes recuperaram-se da sedação com etomidato em 40 minutos após a interrupção da infusão, o que é um tempo quatro vezes maior do que em infusões com duração de 1 hora.^{4,5,8,19}

Sistema nervoso central

O etomidato em doses de 0,3 mg·kg⁻¹ induz a hipnose por ação central, e não possui atividade analgésica.

Com a utilização de doses de 0,2 a 0,3 mg·kg⁻¹ de etomidato, acontece uma redução percentual do fluxo sanguíneo cerebral de 35% e do consumo cerebral de oxigênio de 45%, sem alteração da pressão arterial média. Assim, a pressão de perfusão cerebral é mantida, podendo resultar em efeito benéfico de elevação na relação oferta-demanda de oxigênio cerebral.

O etomidato administrado em doses clínicas suficientes para a depressão da atividade eletrencefalográfica diminui em 50% a pressão intracraniana de pacientes com hipertensão prévia, chegando, muitas vezes, a níveis pressóricos intracranianos normais. Essa normalização é mantida durante as manobras de intubação traqueal. Para a manutenção dessa situação de estabilidade da pressão intracraniana, é necessária a infusão contínua de etomidato em doses elevadas, como 60 µg·kg⁻¹·min⁻¹.

A reatividade vascular cerebral ao CO₂ é mantida durante a anestesia com etomidato. Portanto, de maneira teórica, a hiperventilação pode potencializar a queda da pressão intracraniana causada por esse agente venoso.

Existem citações na literatura que alertam para a possibilidade de o etomidato apresentar propriedades neuroprotetoras iguais às fornecidas pelo tiopental e superiores às do isoflurano. O etomidato produz alterações na EEG semelhantes às produzidas pelo tiopental. Inicialmente, apresenta um aumento na amplitude α com fortes descargas β, seguidas por um misto de ondas α e θ, com predomínio de ondas δ antes do início da supressão das descargas. A ausência de ondas β, na fase de indução, constitui a diferença eletrencefalográfica entre a ação central do etomidato e do tiopental.

O etomidato tem sido responsabilizado por atividade convulsiva do tipo grande mal. Na EEG, aumenta a atividade de focos epileptogênicos, tornando-se útil na cirurgia em que eles são extirpados. As contrações tônico-clônicas que aparecem com uso clínico do etomidato não estão relacionadas com alterações na EEG. Essas contrações parecem ser o resultado de um efeito liberador proveniente do nível medular.

O etomidato aumenta a amplitude das respostas de potenciais evocados na EEG, sendo útil em neurocirurgia quando essas respostas são de baixa amplitude.

Sistema cardiovascular

A principal vantagem do etomidato é a mínima atividade hemodinâmica quando utilizado em doses clínicas convencionais. O etomidato em dose de 0,3 mg·kg⁻¹ causa alterações insignificantes na elevação do débito cardíaco e uma discreta diminuição na frequência cardíaca, na resistência vascular sistêmica e na pressão arterial sistêmica. Essas alterações após a injeção duram no máximo 3 minutos, retornando ao normal em 5 minutos. Essa dose de etomidato resulta em um efeito nitroglicerina na circulação coronariana, isto é, o fluxo coronariano é elevado sem que haja aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio. A resistência vascular coronariana diminui sem alterar a pressão de perfusão coronariana. O etomidato causa discretas alterações hemodinâmicas nos pacientes portadores de doença valvar cardíaca e, comparado ao tiopental, ainda causa menor grau de hipotensão quando administrado aos pacientes com hipovolemia moderada.

O etomidato não sensibiliza o miocárdio às catecolaminas. Ele pode causar bradicardias graves quando associado a um opioide ou à succinilcolina, pois os três fármacos causam diminuição da frequência cardíaca. Essa bradicardia também pode acontecer na associação de etomidato com propofol e succinilcolina.

Sistema respiratório

Em doses equivalentes, utilizadas durante a indução anestésica, o etomidato causa menor depressão respiratória do que o propofol e o tiopental. Sua intensidade depende da dose, da velocidade de injeção e da pré-medicação empregadas. Os opioides usados na pré-medicação causam maior depressão respiratória em relação aos outros fármacos.

Os efeitos desse fármaco sobre os reflexos de vias aéreas, tônus da musculatura brônquica, frequência e profundidade da ventilação, resposta ao CO₂ inspirado e resposta à hipoxemia podem ser importantes.

O etomidato pode causar breves períodos de soluço ou tosse, embora não cause liberação de histamina ou aumento da resistência em vias aéreas, podendo ser administrado com segurança em pacientes asmáticos.

Ocasionalmente, a indução anestésica com etomidato pode ser acompanhada de um breve período de hiperventilação seguido de apneia. Essa apneia é mais prolongada do que a causada pelo propofol.

As alterações respiratórias secundárias à administração de etomidato podem resultar em discreta elevação da pressão parcial arterial de dióxido de carbono (PaCO₂) (± 15%) sem queda da pressão parcial arterial de oxigênio (PaO₂).

Sistema endocrinológico

O etomidato foi arrolado, em estudos realizados entre 1981 e 1982, como o agente etiológico de morte em pacientes sedados com esse fármaco por longos períodos de tempo (em torno de 5 dias) em UTIs. Esse fenômeno foi atribuído à insuficiência suprarrenal pós-infusão prolongada. Outros estudos realizados em UTI não evidenciaram elevação na mortalidade após a infusão prolongada desse agente. A diferença em relação ao grupo

anterior é a de que esses pacientes haviam recebido suporte farmacológico com altas doses de corticoides em função do protocolo de tratamento do politrauma adotado nessas unidades. Tal fato confirma a hipótese da etiologia de supressão suprarrenal descrita para os casos em que houve elevação da mortalidade após uso de etomidato em infusão contínua por grandes períodos de tempo.

A atividade endócrina específica do etomidato que resulta em insuficiência suprarrenal é uma inibição, dose-dependente e reversível, da enzima 11 β -hidroxilase, a qual converte o 11-deoxicortisol em cortisol e, em menor intensidade, uma atividade inibitória sobre a 17 α -hidroxilase. Essa atividade causa elevação dos precursores do cortisol, como 11-deoxicortisol e 17-hidroxiprogesterona, bem como elevação de hormônio adrenocorticotrófico. A inibição enzimática causada pelo etomidato parece estar relacionada com radicais livres originários da estrutura molecular desse agente, os quais se ligam ao citocromo P450. Essa inibição resulta na diminuição da ressíntese de ácido ascórbico, o qual é necessário para a síntese de esteroides humanos.

É importante salientar que não existem dados na literatura que demonstrem um efeito negativo em relação à supressão suprarrenal temporária associada às doses de indução anestésica de etomidato, que tem sido utilizado como agente indutor em situações clínicas de elevado grau de estresse anestésico-cirúrgico (sepse, trauma, alterações hemodinâmicas, etc.), sem diferença significativa no índice de morbimortalidade comparado com os outros anestésicos venosos.⁴⁰

Contraindicações e efeitos adversos

O etomidato está associado a uma elevada incidência de náuseas e vômitos (30-40%) se comparado com a incidência desses sintomas causada pelo metoexital (10%). Essa incidência é elevada pela associação com opioides (fentanil). Tais sintomas são um importante motivo para caracterizar uma anestesia com etomidato como insatisfatória. Parece uma atitude prudente evitar a utilização clínica desse agente em pacientes propensos a náuseas e vômitos ou em procedimentos que elevem a sua incidência (correção de estrabismo ou cirurgia ambulatorial).

Podem ocorrer flebites e tromboflebites superficiais na veia usada para a administração de etomidato, as quais em geral se evidenciam clinicamente dentro de 48 a 72 horas após a anestesia. Essa incidência pode ser mais elevada quando o etomidato é administrado através de veias de pequeno calibre.

A incidência (0-50%) de dor com a injeção desse fármaco é semelhante à que acompanha a injeção de propofol, podendo ser eliminada pela administração prévia de lidocaína em dose de 20 a 40 mg ou pela utilização de veias de grosso calibre.

Contrações musculares tônico-clônicas e soluço são sintomas que podem acompanhar a administração clínica de etomidato em uma incidência variável de 0 a 70%.

Uso clínico

O uso clínico do etomidato é muito apropriado em casos de pacientes com doença cardiovascular, hiper-reatividade brônquica e hipertensão intracraniana. A estabilidade hemodinâmica conferida pela administração desse agente é a melhor em relação aos outros anestésicos venosos. A dose de indução do

etomidato, quando utilizado em associação com o fentanil, é de 0,3 mg·kg⁻¹.

Esse anestésico venoso possui características farmacocinéticas que favorecem sua infusão contínua, embora a supressão suprarrenal transitória, já discutida, seja uma realidade clínica.

Um esquema de infusão contínua de etomidato é a administração de uma dose de 100 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ durante três minutos, seguida de 20 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ por 27 minutos e então uma infusão de 10 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ pelo resto do tempo necessário. Esse esquema de infusão permite um despertar em 10 minutos após sua administração. Outro esquema de infusão mais simples é a administração de 100 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ por 10 minutos, seguidos de 10 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ durante todo o período restante, o que mantém as mesmas características de recuperação.

Estudos farmacológicos evidenciam que a anestesia com etomidato associada a óxido nítrico ou opioides requer uma concentração plasmática do fármaco em torno de 400 a 500 ng·mL⁻¹, sendo que essa concentração pode ser obtida com os esquemas recém-descritos. O despertar dos pacientes ocorre com concentrações plasmáticas de 300 ng·mL⁻¹.^{25,37-39,40,41}

Cetamina

Características físico-químicas

A cetamina tem peso molecular de 238, sendo parcialmente hidrossolúvel e apresentada sob a forma de solução límpida cristalina, com pKa de 7,5. Sua lipossolubilidade é 5 a 10 vezes maior do que a do tiopental.

A cetamina é preparada em uma solução discretamente ácida (pH 3,5-5,5), em concentrações de 10, 50 e 100 mg·mL⁻¹ de solução de cloridrato de sódio, contendo um conservante, o cloridrato de benzotônio. Sua estrutura molecular tem dois isômeros óticos ou enantiômeros.

Farmacocinética

A administração venosa de cetamina apresenta uma curva típica de relação concentração plasmática *versus* tempo. A queda da concentração desse fármaco no plasma tem características bifásicas, com uma fase de distribuição inicial e rápida, com duração acima de 45 minutos, seguida de uma fase de eliminação longa, com duração de horas.

A concentração plasmática de cetamina necessária para a obtenção de um estado de anestesia fica em torno de 1 a 3 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$.

As características farmacocinéticas da cetamina não variam de maneira significativa quando analisadas por modelos farmacocinéticos tricompartmentais, com doses variadas, administradas por via venosa. Doses entre 0,125 e 3,7 mg·kg⁻¹ apresentam $t_{1/2\pi} = 0,5 \text{ min } (\pm 0,2)$; $t_{1/2\alpha} = 9 \text{ min } (\pm 4)$; $t_{1/2\beta} = 158 \text{ min } (\pm 36)$; $\text{Cl} = 20,8 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1} (\pm 8,8)$; e $\text{Vd} = 2,3 \text{ L}\cdot\text{kg}^{-1} (\pm 1,1)$.

Ligação com proteínas e depuração

A cetamina não se liga intensamente às proteínas plasmáticas; sua ligação com elas oscila entre 27 e 47%. As proteínas de ligação com a cetamina são a albumina e a α_1 -ácido glicoproteína. Essa ligação é dependente do pH, o que faz a queda do pH diminuir principalmente a ligação com a albumina.

O elevado índice de extração do plasma e a intensa depuração intrínseca hepática desse fármaco, associados à sua

relativamente alta fração plasmática livre, fazem as alterações nas proteínas plasmáticas não modificarem de maneira significativa a depuração da cetamina.

Metabolismo

A cetamina é metabolizada no nível de um sistema enzimático microsomal hepático. A via metabólica mais importante é a que envolve a *N*-desmetilação, a qual forma a norcetamina (metabólito I), posteriormente hidroxilada para originar a hidroxi-norcetamina. Esses produtos são conjugados aos glicuronídeos hidrossolúveis e excretados na urina. O metabólito I pode ter uma atividade de 20 a 30% da cetamina.^{4-7,19,20,38,42}

Farmacodinâmica

Mecanismo de ação

A cetamina produz inconsciência e analgesia de maneira dose-dependente. A anestesia gerada por sua administração é denominada anestesia dissociativa.

Atualmente, o papel dos aminoácidos excitatórios na geração de nocicepção está bem definido. O glutamato e o aspartato participam na transmissão neuronal em vários níveis das vias nociceptivas (corno dorsal da medula) como agonistas dos receptores NMDA.

O principal sítio molecular de ação da cetamina é o receptor NMDA, no qual atua como um antagonista não competitivo. Além desse tipo de atividade, também reduz a liberação pré-sináptica de glutamato. O antagonismo de receptores colinérgicos nicotínicos e muscarínicos pode ser outro mecanismo de ação da cetamina, com relevância clínica. Tem sido sugerido que a ação sobre os receptores nicotínicos pode ser a responsável pelos efeitos comportamentais secundários à utilização dessa substância.

A potencialização da ação do GABA é uma atividade da cetamina em doses elevadas, embora seja contestada por muitos autores.

Uma fraca afinidade pelos receptores opioides tem sido atribuída à cetamina. Recentemente, um estudo mostrou que os efeitos analgésicos da cetamina não foram influenciados pela administração de naloxona (antagonista dos opioides).

A cetamina é uma mistura racêmica de isômeros R(-) cetamina e S(+) cetamina. O último possui 3 a 4 vezes mais potência analgésica, depuração 35% mais elevada e volumes de distribuição semelhantes quando comparado com a R(-) cetamina.

De maneira interessante, ambos os isômeros possuem a mesma potência na interação com os receptores colinérgicos, fato que pode explicar a alta incidência de efeitos psicomiméticos (alucinógenos) com a R(-) cetamina, quando empregada em doses equianalgésicas à da S(+) cetamina. O principal metabólito é a norcetamina, a qual tem potência analgésica muito próxima à da R(-) cetamina, podendo ser muito importante para a analgesia quando a cetamina é administrada por via oral e submetida a elevado grau de metabolismo de primeira passagem.

O sítio anatômico primário de ação da cetamina parece ser o sistema de projeção talamocortical. Esse fármaco deprime seletivamente a atividade neuronal em algumas regiões do córtex (sobretudo as áreas de associação/cognitivas) e do tálamo, enquanto, simultaneamente, estimula partes do sistema límbico, incluindo o hipocampo. Esse tipo de atividade

cria uma situação denominada desorganização funcional de vias não específicas em áreas mesencefálicas e talâmicas.

Existem evidências de que a cetamina deprime a transmissão de impulsos na porção bulbar medial da formação reticular, região que é importante na transmissão do componente afetivo-motivacional da nocicepção da medula para os centros cerebrais altos.

O bloqueio de canais de sódio, no nível do sistema nervoso central, não tem se mostrado como uma possibilidade de mecanismo de ação da cetamina. A ocupação dos receptores opioides pela cetamina no cérebro e na medula pode ser a causa de sua potente atividade analgésica. O enantiômero S(+) tem evidenciado, experimentalmente, alguma atividade no receptor opioide μ , colaborando, dessa forma, para a geração de analgesia por esse anestésico venoso.

Como foi visto, estudos experimentais e clínicos evidenciam que a cetamina é um antagonista não competitivo do NMDA. O antagonismo exercido pela cetamina nesse tipo de receptor não apenas potencializa a analgesia, mas também pode evitar a situação clínica caracterizada como um estado de hiperatividade e hiper-responsividade da via nociceptiva, gerada após a sua estimulação intensa, como no caso da dor no perioperatório.⁴³ Além dos mecanismos citados, estudos alertam para uma atividade analgésica mais prolongada e independente da atividade da cetamina no receptor NMDA, uma atividade ligada à alteração da transmissão sináptica de longo prazo.⁴⁴

Início de ação

A cetamina possui peso molecular baixo, pKa próximo do pH fisiológico e lipossolubilidade relativamente alta. Com essas características físico-químicas, ela atravessa a barreira hematoencefálica rapidamente, apresentando, assim, tempo de início de ação curto, em torno de 30 segundos. O seu efeito máximo ocorre em 1 minuto.

Duração de ação

A duração do efeito anestésico da cetamina depende da dose administrada: as doses elevadas prolongam a duração do tempo de anestesia. Existe uma boa correlação entre a concentração plasmática do fármaco e seu efeito farmacodinâmico no nível do sistema nervoso central. A redistribuição rápida da cetamina e da norcetamina do cérebro para os tecidos periféricos confere à primeira um curto período de atividade anestésica. Na dose de 0,5 mg·kg⁻¹, a duração da hipnose é de 2 minutos; na de 1 mg·kg⁻¹, a duração é de 6 minutos; na de 1,5 mg·kg⁻¹, é de 8 minutos; e na dose de 2 mg·kg⁻¹, a duração da anestesia por cetamina é de 10 minutos.

O término do período de hipnose acontece com níveis plasmáticos elevados de cetamina, em torno de 1 µg·mL⁻¹ durante a fase de redistribuição do fármaco do sistema nervoso central para os tecidos periféricos menos perfundidos (depuração intercompartimental). Também existe a participação do metabolismo para o término da atividade anestésica após a administração de uma dose em bôlus de cetamina.

A concomitante administração de benzodiazepínicos (diazepam e midazolam) com cetamina prolonga o tempo de atividade anestésica.

O término da ação analgésica da cetamina, após a administração de uma dose em bôlus, ocorre com concentrações plasmáticas muito mais baixas do que as necessárias para a

manutenção da anestesia. O fim desse efeito da cetamina é dependente de seu metabolismo hepático na fase de eliminação (concentrações plasmáticas sub-hipnóticas – $0,1 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$), e não na fase de redistribuição. A analgesia conferida pela cetamina pode ser conseguida com doses menores do que as necessárias para a obtenção de anestesia.

Sistema nervoso central

A cetamina produz inconsciência e analgesia de maneira dose-dependente. O estado de anestesia conferido pela administração desse fármaco é denominado anestesia dissociativa, assemelhando-se a um estado de catalepsia, diferente dos outros tipos de anestesia venosa, que simulam uma situação de sono normal. A cetamina produz uma situação clínica de intensa analgesia, porém muitas vezes mantendo os pacientes com os olhos abertos e alguns reflexos. Os reflexos corneano, de tosse e de deglutição podem estar presentes, mas não devem ser considerados como tendo valor de proteção das vias aéreas.

Um efeito positivo da administração da cetamina durante estímulos nociceptivos foi observado na indução anestésica com $5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ comparada com propofol na dose de $2,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ após 1 minuto de relaxamento muscular obtido com rocurônio na dose de $0,6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$. Embora o relaxamento muscular tenha sido semelhante nos dois grupos, o relaxamento das pregas vocais e a resposta de contração diafragmática (tônico-clônica) foram mais leves com a administração de cetamina. Esse pode ser um efeito analgésico intenso da cetamina, contribuindo para a melhor condição de intubação traqueal.

Embora a cetamina possa elevar a pressão intracraniana, estudos recentes consideram-na como uma boa opção para anestesia de pacientes com lesão cerebral ou para cirurgia intracraniana. Durante anestesia com propofol e normocapnia, foi demonstrado que a adição de cetamina não altera o fluxo sanguíneo em artéria cerebral média, nem a responsividade vascular cerebral ao CO_2 .

Estudos mostram uma elevação na pressão arterial média e na pressão de perfusão cerebral com a administração de $\text{S}(+)$ cetamina em cobaias pós-assistolia, sem a geração de edema cerebral quando comparada com a administração de salina durante anestesia barbitúrica e opioide.

Outros trabalhos na literatura evidenciam que a cetamina reduz a resposta vasodilatadora cerebral ao CO_2 arterial. Essa resposta retorna aos valores normais após a administração de nitroglicerina, sugerindo que a cetamina inibe a formação de óxido nítrico, que é o principal responsável pela vasodilatação secundária à hipercapnia. Entretanto, durante a anestesia com cetamina, a autorregulação cerebrovascular parece ser preservada, enquanto os anestésicos inalatórios a alteram, além de tornarem esse tipo de reflexo muito lento.

Experimentos realizados em ratos para analisar o metabolismo cerebral da glicose mostram que a $\text{S}(+)$ cetamina reduz ou mantém esse metabolismo em várias regiões do cérebro, ao passo que a administração de $\text{R}(-)$ cetamina resulta em elevação desse metabolismo em um terço das regiões e em diminuição no restante das porções cerebrais.

Eletrencefalografia

A cetamina causa atividade excitatória no sistema nervoso central, detectada no traçado da EEG pelo desenvolvimento de ondas com atividade θ , bem como pelo traçado semelhante à

atividade convulsiva, no hipocampo (*petit mal*), o que eleva o consumo cerebral de oxigênio. A presença de sinais eletrencefalográficos de ondas tipo θ indica atividade analgésica.

A elevação do fluxo sanguíneo cerebral, consequente ao aumento do metabolismo cerebral, e a elevação do tônus adrenergico sistêmico são as causas do aumento da pressão intracraniana, que acompanha a administração da cetamina. Esse tipo de atividade pode ser diminuído pela administração concomitante de tiopental ou benzodiazepínicos.

A responsividade cerebrovascular ao CO_2 é mantida com a anestesia dissociativa. Dessa forma, a redução da PaCO_2 poderá atenuar os efeitos hipertensivos da cetamina sobre a pressão intracraniana.

Diferentes doses de cetamina administradas em associação com a infusão de propofol ($3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$) com o objetivo de observar a ação sobre o sono, a reação ao estímulo nociceptivo e as alterações na eletrencefalografia biespectral (BIS) mostraram que a interação entre propofol e cetamina é aditiva, com exceção da resposta no BIS, e que a cetamina reverte a depressão causada pelo propofol. A cetamina também reverte a depressão do BIS causada pelo midazolam, de uma frequência de 60 para 90. Por outro lado, a cetamina bloqueia a elevação da frequência do BIS que é observada durante o estímulo nociceptivo exercido ao longo da sedação com propofol.

Reações psicológicas

A cetamina pode causar reações psicológicas indesejáveis, as quais ocorrem durante a fase de recuperação anestésica. Essas reações são denominadas reações de emergência e se caracterizam principalmente por sonhos vívidos, sensações extracorpóreas (sensação de flutuar fora do corpo) e alucinações (interpretação errada do que é real). Essas sensações costumam resultar em agitação psicomotora, confusão mental, euforia ou medo. As manifestações ocorrem na maioria das vezes dentro da primeira hora pós-anestésica, durando pouco tempo.

Uma das causas postuladas para esse tipo de reação é a de que a cetamina, deprimindo núcleos centrais relacionados com a audição e visão, favorece uma interpretação errada de estímulos auditivos e visuais.

A incidência desse tipo de ocorrência oscila entre 3 e 100%, tendendo aos percentuais mais elevados quando a cetamina é utilizada como anestésico único.

O isômero $\text{S}(+)$ da cetamina promove uma incidência de alterações psicomiméticas significativamente menor quando comparado a doses equipotentes do seu isômero $\text{R}(-)$ isolado ou da sua mistura racêmica.

Fatores que influenciam as reações de emergência

Há vários fatores que exercem influência sobre a incidência de reações de emergência: um deles é a idade (pacientes pediátricos apresentam menor incidência de reações de emergência). Outro é a dose administrada (sua elevação aumenta a incidência). Outro fator diz respeito aos antecedentes psiquiátricos (pacientes neuróticos e psicóticos apresentam aumento de incidência). Por fim, o uso concomitante de fármacos também pode ser citado, pois o midazolam e o diazepam diminuem tal incidência.

Sistema cardiovascular

A cetamina é o único anestésico venoso que apresenta características farmacodinâmicas de estimulação cardiovascular. Quando administrada a cobaias em experimentação, com o

sistema nervoso autônomo intacto, resulta em intenso aumento da frequência cardíaca, do débito cardíaco e da pressão sistólica ventricular. Esses efeitos podem ser eliminados pelo tratamento prévio com propranolol, indicando que a cardioestimulação secundária à administração de cetamina é mediada pelo aumento do tônus adrenérgico.

A administração de cetamina diretamente na circulação cerebral evoca uma resposta imediata de elevação na pressão arterial sistêmica, no débito cardíaco e na frequência cardíaca. Esses efeitos são abolidos pelo pentobarbital. A conclusão é que os efeitos adrenérgicos periféricos da cetamina são mediados pela ativação do sistema nervoso central.

A elevação desses parâmetros hemodinâmicos está associada ao aumento do trabalho e do consumo de oxigênio pelo miocárdio. O coração normal é capaz de aumentar o suprimento de oxigênio secundário ao aumento do débito cardíaco, diminuindo a resistência vascular coronariana e mantendo a oferta de oxigênio ao miocárdio proporcional ao seu aumento do consumo. As alterações hemodinâmicas não são relacionadas com as doses administradas, isto é, não existe diferença nas respostas cardiovasculares entre a administração de uma dose de 0,5 ou 1,5 mg·kg⁻¹ por via venosa. É também interessante notar que a administração da segunda dose desse fármaco apresenta menores efeitos cardiovasculares que a primeira. Em pacientes com hipertensão pulmonar, a administração de cetamina tende a aumentar mais a pressão e a resistência em artéria pulmonar do que a pressão arterial e a resistência vascular sistêmica.

O mecanismo por meio do qual a cetamina atua no sistema vascular é complexo. Não parece ser periférico, como por inibição de barorreceptores, mas possivelmente tenha a participação de estruturas do sistema nervoso central. Existem algumas evidências de que a cetamina atenua a função dos barorreceptores, via alteração da função de receptores NMDA no nível dos núcleos do trato solitário. A injeção direta de cetamina no sistema nervoso central produz imediata resposta adrenérgica com repercussão hemodinâmica. Esse fármaco também propicia a liberação de noradrenalina dos feixes adrenérgicos, elevando sua concentração no sangue venoso. Tal atividade pode ser bloqueada pela administração de tiopental, benzodiazepínicos e droperidol.

In vitro, a cetamina evidencia um efeito inotrópico negativo, que parece ser mediado por sua atuação na corrente iônica através das membranas das células musculares e neuronais cardíacas.

A resposta adrenérgica secundária à administração de cetamina supera seus efeitos depressores cardiovasculares diretos. Existem ações desse fármaco sobre o sistema nervoso periférico cuja real importância ainda não está bem definida. A cetamina inibe a recaptação intraneural de catecolaminas de forma semelhante ao efeito da cocaína; além disso, inibe a captação extraneuronal de noradrenalina.

Estudos sobre a atividade adrenérgica da cetamina, usando nervos fibulares de voluntários hígidos, durante anestesia com cetamina, evidenciaram uma queda do débito adrenérgico quando a pressão arterial sistêmica se eleva. O fluxo autonômico se regulariza quando a pressão é normalizada com a utilização de nitroglicerina, o que indica que o controle barorreceptor continua funcionando. Entretanto, a concentração plasmática de adrenalina e de noradrenalina se eleva, o que permite que se conclua que a cetamina possui atividade predominante de diminuição da recaptação de catecolaminas, resultando em

aumento do tônus adrenérgico local tissular. Esse fenômeno é mais intenso com a S(+) cetamina, sendo ausente com a administração de R(-) cetamina. Esses efeitos são bloqueados pelos bloqueadores β-adrenérgicos, como o esmolol, e são exacerbados pela administração de dopamina.

O fluxo sanguíneo renal de ratos é mais bem mantido com a anestesia com cetamina quando comparado à anestesia venosa total com propofol.

A estimulação do sistema cardiovascular após a administração de cetamina nem sempre é clinicamente desejada. Há uma série de métodos farmacológicos preconizados para bloquear a indução de taquicardia e hipertensão arterial causada por esse agente. Tais métodos incluem a administração de antagonistas adrenérgicos (α e β), bem como de uma série de vasodilatadores e clonidina, embora a administração prévia de benzodiazepínicos (diazepam ou midazolam) seja o método farmacológico mais efetivo nesse tipo de situação.

Sistema respiratório

A cetamina utilizada em doses clínicas produz mínima depressão respiratória. No entanto, em pacientes respirando espontaneamente ar ambiente, a cetamina na dose de 2 mg·kg⁻¹ por via venosa, administrada de maneira rápida em bólus, resulta em diminuição significativa na PaO₂, que dura de 5 a 10 minutos. Em contraste, os pacientes pré-medicados com diazepam (10-15 mg via intramuscular [IM]), que receberam cetamina na dose de 2 mg·kg⁻¹ infundida durante 60 segundos em respiração espontânea, não apresentaram alterações importantes na PaO₂, nem na diferença arteriovenosa de oxigênio (DavO₂).

A administração de cetamina na dose de 1 mg·kg⁻¹ durante partos vaginais não alterou significativamente os gases arteriais maternos, nem os fetais.

A resposta à inalação de CO₂ é mantida durante a anestesia com cetamina. A anestesia dissociativa com cetamina produz depressão respiratória somente quando administrada em altas doses ou muito rapidamente. Por outro lado, alguns estudos identificam discreta atividade estimulante respiratória quando o fármaco é usado em doses baixas.

Durante cirurgias realizadas com intubação seletiva, ventilando apenas um pulmão, a utilização de cetamina em infusão contínua reduz a fração *shunt* e eleva a PaO₂, comparada com a anestesia realizada com halotano.

A anestesia com cetamina mantém a capacidade residual funcional, o volume-minuto e o volume corrente estáveis e produz aumento na contribuição dos músculos intercostais para geração de volume corrente, em relação à contribuição gerada pelo diafragma.

A administração de cetamina em pacientes com broncospasmo aumenta a complacência pulmonar e diminui a resistência das vias aéreas.

Estudos evidenciam que a cetamina produz relaxamento da musculatura brônquica por antagonizar o efeito espasmogênico da histamina e potencializar o efeito broncodilatador da adrenalina. Embora bloqueie os efeitos da adrenalina sobre o relaxamento muscular brônquico, o propranolol não altera o efeito da cetamina nas vias aéreas. Esse dado sugere que a atividade da cetamina mediando broncodilatação não utiliza somente os receptores β-adrenérgicos.

A cetamina tem-se mostrado mais efetiva do que o halotano e o enflurano na prevenção do broncospasmo experimentalmente induzido. A capacidade da cetamina de antagonizar o

broncospasmo induzido por antígenos pode estar relacionada com sua atividade vagolítica ou com sua atividade direta na musculatura lisa brônquica.

As secreções salivares e brônquicas mucosas são aumentadas com a administração de cetamina, tornando necessário o uso profilático de atropina ou congêneres.

Embora seja propalada a manutenção de reflexos protetores de vias aéreas durante a anestesia com cetamina, tem sido documentada síndrome de aspiração de conteúdo gástrico com o emprego desse tipo de técnica.

Analgesia preventiva

Nenhum estudo tem demonstrado atividade analgésica preventiva após utilização clínica de cetamina. Um dos grandes problemas da pesquisa nessa área é que o efeito de uma única substância pode ser mascarado pelo efeito de outra administrada concomitantemente (p. ex., anestésicos locais, opioides, etc.). Entretanto, o emprego de cetamina com atividade em receptores NMDA, em baixa dosagem, combinado com a abordagem multimodal, venosa e peridural, é uma técnica de analgesia pós-operatória promissora, com possíveis características relacionadas à prevenção.

Efeitos na imunossupressão

Durante sepse e lesão de reperfusão pós-isquêmica cerebral e miocárdica, a ativação de neutrófilos e a subsequente elevação da adesividade endotelial, assim como o aumento na produção de citocininas e de proteínas reativas, elevam a morbimortalidade dos pacientes. Estudos muito recentes demonstram que a cetamina reduz significativamente a ativação de leucócitos durante processos sépticos e isquêmicos, além de suprimir a produção de citocininas pró-inflamatórias em sangue humano *in vitro*.

Estudos realizados com o objetivo de observar as diferentes ações dos dois isômeros em corações de cobaias mostraram que a S(+) cetamina foi efetiva na diminuição da adesividade neutrocitária, enquanto a R(–) cetamina apresentou um efeito negativo, isto é, piorou a perda de líquidos intravasculares coronarianos.

Uma redução na adesividade celular de leucócitos e plaquetas tem sido evidenciada com a utilização de cetamina.

Outros efeitos

A cetamina produz elevação de tônus, com ocasionais espasmos musculares, embora possa ser usada com segurança em casos de suspeita de hipertermia maligna e miopatias. Essas alterações de tônus muscular parecem ser produzidas pela ação direta da cetamina na junção neuromuscular pós-sináptica, por interferir com o fluxo e a fixação do cálcio nesse nível.

A cetamina produz discreta elevação na glicemia, em torno de 12%, comparada com a produzida pelo halotano, que é de 55%, ou a ocasionada pelo tiopental, ao redor de 72%.

Esse fármaco não altera os níveis de renina, como se supunha no passado. Ele tem efeito semelhante ao do tiopental e ao do etomidato no que se refere à pressão intraocular, ou seja, durante a indução anestésica ele diminui a pressão, que retorna ao nível basal com as manobras de intubação traqueal.

Uso clínico

Até recentemente, o uso clínico da cetamina era restrito à indução anestésica de pacientes hipovolêmicos ou com

comprometimento cardiovascular grave e pacientes pediátricos, ou a situações em que há precariedade de material para suporte de anestesia.

Situações de tolerância a opioides

Recentemente, as pesquisas têm sugerido outras opções de emprego clínico para a cetamina. A descoberta do papel dos receptores NMDA na analgesia, no fenômeno *wind-up* e na possível atividade durante o desenvolvimento de tolerância aos opioides são áreas novas de indicação para emprego dessa substância.

Imunossupressão

As propriedades imunossupressoras da cetamina têm sido alvo de constante pesquisa, sobretudo em síndromes sépticas ou isquêmicas cerebrais ou miocárdicas.

A síntese da forma S(+) cetamina como uma substância com melhores características farmacodinâmicas em relação à forma R(–) cetamina, com maior potência, depuração mais rápida, menores efeitos alucinógenos e atividade protetora cerebral e miocárdica, tornou-se uma boa opção dentro da anestesia venosa, especialmente em neurocirurgia e cirurgia geral em cardiopatas.

Analgesia pós-operatória

Recentes revisões da literatura têm indicado a cetamina para sedação, anestesia geral e controle da dor pós-operatória. A utilização de cetamina associada com opioides ou propofol representa uma opção ótima e segura para indução e manutenção de técnicas de anestesia venosa total.

Cirurgia cardiorácica

Muitos anestesiológicos consideram a cetamina como o fármaco de escolha para indução e manutenção de anestesia em pacientes com tamponamento cardíaco ou pericardite constritiva porque ela mantém a estabilidade hemodinâmica em função de um tônus adrenérgico elevado.

O uso de cetamina em pacientes pediátricos submetidos a cateterismo cardíaco promove um estado de hipnose e sedação com menor incidência de arritmias cardíacas, em comparação com os anestésicos inalatórios.

Comparada com o propofol, ela mantém melhor a pressão arterial em vários tipos de doença cardíaca, embora o tempo de recuperação seja mais longo. A associação entre midazolam e baixas doses de cetamina tem sido usada para procedimentos de cardioversão.

Pacientes criticamente doentes

A cetamina eleva a pressão sistólica e diastólica em situações de choque hipovolêmico e séptico. Comparada com tiopental ou benzodiazepínicos, mantém melhor a perfusão dos órgãos vitais. É importante salientar que a cetamina pode elevar o déficit de base e a produção de lactato em pacientes hemodinamicamente instáveis.

Alguns pacientes criticamente doentes reagem à administração de cetamina com súbita queda do débito cardíaco e hipotensão arterial grave. A explicação para esse fenômeno é a depleção de catecolaminas e a exaustão do sistema nervoso adrenérgico, predominando assim o efeito depressor do fármaco.

Pacientes com doença pulmonar

A cetamina produz efeitos salutares sobre a resistência em vias aéreas, sendo dessa maneira uma boa indicação para a indução anestésica com sequência rápida de fármacos em pacientes com hiper-reatividade de vias aéreas.

A cetamina causa menores repercussões durante a anestesia com ventilação de um só pulmão.

Anestesia e analgesia obstétrica

Baixas doses de cetamina ($0,2-0,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), utilizadas como analgesia de parto, resultam em elevados índices de Apgar e grande aceitação por parte da gestante.

A cetamina associada ao óxido nitroso durante cesariana produz rápida indução e excelente amnésia com analgesia, com baixa incidência de fenômenos de emergência na mãe e elevados índices de Apgar nos recém-nascidos.

A cetamina é o fármaco de eleição para indução de anestesia geral em pacientes obstétricas durante síndromes hemorrágicas.

Anestesia para pacientes queimados

A cetamina tem sido muito empregada em procedimentos de limpeza e curativos seriados nas lesões de pacientes queimados. As vantagens de sua utilização nessa situação clínica devem-se à ausência de toxicidade em administrações repetidas, à estabilidade hemodinâmica em pacientes geralmente hipovolêmicos, à sua efetividade por via intramuscular, sobremaneira em pediatria, e à intensa analgesia conferida aos pacientes.

Cirurgia pediátrica

Em razão de sua efetividade por via oral, intramuscular e retal para obtenção de indução anestésica, seu uso é recomendado em cirurgia pediátrica.

Indução anestésica

Usam-se doses de $0,5$ a $1,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ IV ou 4 a $6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ IM. A dose deve ser diminuída se utilizada em associação com tiopental ($1-2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), midazolam ($0,075-0,15 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) ou propofol ($0,75-1,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) ou em pacientes criticamente doentes ou idosos.

Manutenção de anestesia

Empregam-se doses de 15 a $45 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ($\cong 1$ a $3 \text{ mg}\cdot\text{min}^{-1}$), em infusão contínua IV com suplementação de óxido nitroso a 50 a 70% em oxigênio. Se a cetamina for infundida em combinação com óxido nitroso após a indução com tiopental ou propofol, a dose de manutenção deverá ser elevada para 30 a $90 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$.

Analgesia ou sedação

Usam-se doses de $0,2$ a $0,8 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ IV durante 3 a 4 minutos ou 2 a $4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ IM, seguida de infusão de 5 a $20 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ com suplementação de oxigênio inspirado.

Contraindicações

A utilização clínica da cetamina é contraindicada em pacientes portadores de hipertensão intracraniana ou lesões expansivas

intracranianas, doença isquêmica coronariana grave, aneurismas cerebrais ou doenças psiquiátricas compensadas ou descompensadas.^{37,38,42-48}

Opioides – fentanil, sufentanil, alfentanil e remifentanil

O termo opioide se refere a toda substância exógena, natural ou sintética, que se liga especificamente com qualquer uma das subpopulações de receptores opioides, produzindo, por meio dessa ligação, algum tipo de efeito agonista.

A classificação de opioides que interessa ao anestesiológico pode ser simplificada da seguinte forma:

- **Opioides naturais:** alcaloides derivados do ópio.
- **Derivados fenantrênicos:** morfina e codeína.
- **Opioides semissintéticos:** resultado de modificações simples na estrutura molecular da morfina, como metilmorfina e diacetilmorfina (heroína).
- **Opioides sintéticos:** opioides que contêm o núcleo fenantrênico da morfina, porém manufaturados por processos de síntese química. Incluem derivados da morfina (levorfanol), derivados da metadona, derivados do benzomorfan (pentazocina) e derivados da fenilpiridina (meperidina, fentanil e seus congêneres). Os quatro opioides mais usados em clínica anestesiológica são o fentanil, o alfentanil, o sufentanil e o remifentanil.^{44,49}

Receptores opioides

Existem muitos tipos de receptores opioides, cada um deles mediando uma série de efeitos farmacológicos em resposta à sua ativação por um opioide com atividade agonista.

O opioide agonista ideal é aquele que tem alta especificidade pelo receptor e que, quando ativado, produz efeitos desejáveis (analgesia, sedação, etc.), apresentando especificidade pequena ou nula para receptores associados com a geração de efeitos adversos (depressão respiratória, náuseas, dependência física, etc.).

Os receptores μ ou receptores morfinomiméticos são os principais responsáveis pela analgesia gerada em nível supramedular. Assim, a ativação de uma subpopulação denominada receptores μ_1 resulta em analgesia. Por outro lado, a ativação de receptores μ_2 gera depressão respiratória, bradicardia, sedação, dependência física e euforia. A β -endorfina é o ligante agonista endógeno dos receptores μ (mu), enquanto seus ligantes agonistas exógenos são a morfina, a meperidina, o fentanil, o alfentanil, o sufentanil e o remifentanil. A naloxona é um antagonista; liga-se ao receptor sem ativá-lo.

A função dos receptores δ (delta) é a de modular a atividade dos receptores opioides. A leucil-encefalina é o principal agonista endógeno desse tipo de receptor.

A analgesia e a sedação, sem depressão respiratória significativa, estão relacionadas com a ativação de receptores κ (capa). Os opioides agonistas/antagonistas atuam principalmente por meio desse tipo de receptor. Os receptores κ estão localizados basicamente no córtex cerebral, enquanto os receptores μ estão essencialmente distribuídos pelo neuroeixo.

A ativação de receptores opioides θ (teta) ou ν (nü) resulta em sintomas excitatórios do sistema nervoso, como disforia, hipertonia, alucinações, taquicardia, hipertensão arterial e taquipneia.

Os receptores μ estão localizados predominantemente nas lâminas I e IV do córtex cerebral, corpo estriado, tálamo (porção dorsomedial e ventral), hipotálamo, substância cinzenta periaquedutal e periventricular, núcleo da rafe mediano, núcleo caudado e núcleo do putame. Os receptores δ estão localizados sobretudo nas lâminas II, III e V do córtex cerebral, do corpo estriado, da amígdala, do tubérculo olfatório e do núcleo pontino. Os receptores μ e δ estão localizados em conjunto na lâmina IV do córtex cerebral, do núcleo do trato solitário, nas fibras vagais, no núcleo ambíguo, na substância gelatinosa do corno dorsal da medula (lâminas II e III) e no núcleo do trigêmeo.

Farmacocinética do fentanil, sufentanil e alfentanil

A análise da farmacocinética de um fármaco confere ao anestesiológico o entendimento de como manejar sua administração clínica. Os dados farmacocinéticos e físico-químicos dos opioides estão resumidos na **TABELA 45.6**. Inicialmente são analisados os opioides com uso atual em anestesia venosa – fentanil, sufentanil e alfentanil – e, a seguir, o remifentanil, de introdução mais recente, que apresenta características farmacocinéticas bastante peculiares.^{5,49}

Fentanil

Frequentemente um modelo tricompartmental é usado para estudar a queda de concentração plasmática do fentanil depois da injeção única desse fármaco. Após a utilização, por via venosa, em humanos, a concentração sérica do fentanil cai rapidamente. Mais de 98% da dose injetada são eliminados do plasma em 1 hora. A meia-vida de distribuição rápida ($t_{1/2\pi}$) é de 1 a 2 minutos, e a segunda queda, devida à distribuição lenta do fármaco ($t_{1/2\alpha}$), se dá em 10 a 30 minutos. As variações nas concentrações cerebrais de fentanil ocorrem paralelamente com suas concentrações plasmáticas.

A capacidade que um opioide tem de penetrar no sistema nervoso central, atingindo a biofase, depende primariamente de sua fração não ionizada livre, isto é, não ligada à proteína, e de seu coeficiente de partição óleo-sangue, em um pH de 7,4 (**VER TAB. 45.6**). De acordo com esses dados, o fentanil e o sufentanil penetram no sistema nervoso central 150 vezes mais rápido do que a morfina, enquanto o alfentanil o faz 10 vezes mais rápido do que o fentanil.

O volume de distribuição ($3,6 \text{ L}\cdot\text{kg}^{-1}$) e a depuração ($10\text{-}20 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) do fentanil são elevados em relação aos da morfina.

A lipossolubilidade do fentanil é elevada (coeficiente óleo/água = 813), o que justifica seu grande volume de distribuição, o

qual é o resultado de uma elevada captação do fármaco pelos tecidos, fato que limita seu acesso hepático, dificultando sua depuração. Em função disso, há necessidade de retorno do fentanil à circulação sistêmica, para que seja metabolizado e eliminado do organismo. Essa é a causa de uma meia-vida de eliminação ($t_{1/2\beta}$) elevada, em torno de 3 a 6 horas. Alguns autores sugerem que o grande volume de distribuição do fentanil resulta em ampla variabilidade nas suas concentrações plasmáticas durante a fase de eliminação. Essa variabilidade é dependente, em grande parte, do fluxo sanguíneo muscular e pode contribuir para o aparecimento do segundo pico de concentração sérica do fentanil. Esse segundo pico pode ser a causa de depressões respiratórias tardias após a utilização de altas doses de fentanil. A elevada depuração hepática, que é igual ao fluxo sanguíneo hepático, e o elevado índice de extração hepática, que é próximo de 1, minimizam a contribuição da circulação hepatointérica na geração de um segundo pico sérico desse agente.

Dos 80% de fentanil que estão ligados às proteínas, 40% estão ligados à hemoglobina. O pKa desse fármaco é alto (8,4) em pH fisiológico, motivo pelo qual cerca de 80% da dose injetada pode estar sob a forma ionizada (**VER TAB. 45.6**).^{50,51}

Sufentanil

O sufentanil é um opioide altamente lipossolúvel, o que lhe confere grande afinidade pelos receptores opioides, quando comparado com o fentanil e a morfina.

O pKa do sufentanil (8) em pH fisiológico é idêntico ao da morfina, liberando somente 20% da concentração de fármaco injetado sob a forma não ionizada.

Esse opioide é duas vezes mais lipossolúvel que o fentanil e se liga intensamente às proteínas plasmáticas (93%), incluindo a α_1 -ácido glicoproteína.

A curva de concentração sérica decresce conforme um modelo tricompartmental, apresentando $t_{1/2\pi}$ de 1,4 minutos e $t_{1/2\alpha}$ de 17 minutos. A $t_{1/2\beta}$ é de 164 minutos, sendo o seu volume de distribuição de $2,86 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$, enquanto sua depuração hepática fica em torno de $13 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$. O índice de extração hepática é elevado, 0,8, fazendo as alterações no fluxo sanguíneo hepático modificarem de maneira significativa a sua eliminação.

O alto grau de ligação proteica e o baixo volume de distribuição são as explicações prováveis para a $t_{1/2\beta}$ de curta duração, comparada com a do fentanil. A utilização de doses altas desse fármaco aumenta significativamente sua meia-vida de eliminação e, como consequência, a duração de seu efeito clínico. É importante salientar que a variabilidade dos parâmetros farmacocinéticos é maior com o sufentanil do que com o fentanil.⁵⁰⁻⁵²

TABELA 45.6 Dados farmacocinéticos dos opioides

	$t_{1/2\pi}$ (min)	$t_{1/2\alpha}$ (min)	$t_{1/2\beta}$ (h)	Volume de distribuição ($\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$)	Depuração ($\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)	Ligação proteica	pKa
Morfina	1,2 a 2,3	9 a 13	1,7 a 2,2	3,2 a 3,4	15 a 23	26 a 36	7,93
Fentanil	1,4 a 1,7	13 a 28	3,1 a 4,4	3,2 a 5,9	11 a 21	79 a 87	8,43
Sufentanil	1,4	17,7	2,7	2,86	13	92,5	8,01
Alfentanil	1 a 3,5	8,2 a 16,8	1,2 a 1,7	0,5 a 1	5 a 7	89 a 92	6,5
Remifentanil		0,9 a 1,96	0,05 a 0,14	0,25 a 0,39		70	

Alfentanil

Os parâmetros farmacocinéticos do alfentanil também são descritos na **TABELA 45.6**. As suas $t_{1/2\pi}$ e $t_{1/2\alpha}$ são rápidas. Sua depuração é menor do que a do fentanil. É relevante ressaltar que, apesar de sua depuração não ser elevada, seu pequeno volume de distribuição limita a possibilidade de acúmulo do fármaco nos tecidos, o que resulta em uma $t_{1/2\beta}$ curta, isto é, de 1 a 2 horas.

O alfentanil é menos lipossolúvel do que o fentanil e o sufentanil. Isso resulta em uma pequena estocagem desse fármaco nos sítios ativos (biofase) do tecido cerebral e medular. Esse fato explica o rápido declínio da atividade do alfentanil sobre o sistema nervoso central após a interrupção de sua administração.

Ele possui pKa de 6,5, fato que contribui para a liberação de uma elevada porção de sua forma não ionizada em pH fisiológico, isto é, em torno de 90%, o que favorece sua penetração no sistema nervoso central e, por conseguinte, no compartimento efetor (biofase) com maior rapidez do que o fentanil e o sufentanil.

Seu metabolismo é hepático, com índice de extração hepática de 0,3 a 0,5. Devido a essas características farmacocinéticas (pequeno volume de distribuição), o alfentanil pode ser usado durante a indução e a manutenção de anestesia geral venosa sob a forma de infusão contínua, sem produzir sedação intensa ou depressão respiratória prolongadas no pós-operatório.

Fatores que alteram a farmacocinética dos opioides

Dose

As alterações nas doses de opioides não modificam de maneira muito significativa sua farmacocinética. Já efeitos farmacodinâmicos, como hipotensão arterial, com diminuição do fluxo sanguíneo hepático, podem contribuir para a alteração das características farmacocinéticas dos opioides.

Equilíbrio acidobásico

A acidose respiratória durante a administração de fentanil eleva o grau de sua ionização (aumento da atividade sobre os receptores opioides), aumenta o fluxo sanguíneo cerebral e diminui sua ligação com as proteínas, o que resulta em maior liberação de fármaco ativo no compartimento efetor (biofase). Isso pode dificultar o metabolismo desse opioide, facilitando o seu acúmulo no organismo e intensificando sua atividade depressora no sistema nervoso central. O alfentanil, por ter pKa de 6,5, não é tão afetado pelas alterações de pH.

A hiperventilação transoperatória pode aumentar o tempo da depressão respiratória pós-anestésica depois da utilização de fentanil. A alcalose favorece o aumento da porção não ionizada do fármaco, aumentando sua penetração no sistema nervoso central, mesmo diminuindo o fluxo sanguíneo cerebral e aumentando sua ligação com as proteínas plasmáticas. A hipocapnia sequestra os opioides no interior do tecido cerebral, dificultando sua mobilização e prolongando o tempo de depressão respiratória (fração ionizada). Desse modo, tanto a acidose como a alcalose respiratória prolongam ou exacerbam a depressão respiratória causada por opioides, principalmente no pós-operatório imediato.

Ligação com proteínas plasmáticas

Os três opioides, fentanil, sufentanil e alfentanil, ligam-se às proteínas plasmáticas e, entre elas, à α_1 -ácido glicoproteína.

Doenças inflamatórias, estresse cirúrgico, artrite reumatoide, câncer e pneumonias levam a um aumento na ligação com os opioides por causa da elevação das concentrações de α_1 -ácido glicoproteína. A gravidez e os anovulatórios diminuem as concentrações séricas desse tipo de proteína.

O aumento de α_1 -ácido glicoproteína em pacientes com câncer eleva sua ligação com o alfentanil, limitando o seu volume de distribuição (24%) e a sua depuração. Como esses dois fatores farmacocinéticos têm efeitos contrários à eliminação do fármaco, o resultado é que a sua $t_{1/2\beta}$ não se altera de forma significativa.

A ligação proteica dos opioides é alterada por variações de pH.

Idade

A idade altera de maneira significativa a farmacocinética dos opioides. Várias explicações são dadas para esse fenômeno, incluindo a sensibilidade do sistema nervoso central à morfina, ao fentanil e ao alfentanil nos extremos de idade. Outra explicação é o aumento da porcentagem de gorduras, a diminuição de ligação proteica, a diminuição do fluxo sanguíneo hepático e a alteração da função enzimática com a elevação da faixa etária.

Hepatopatias

O sítio primário do metabolismo dos opioides é o fígado. As situações que determinam diminuição de fluxo sanguíneo hepático (menor oferta de fármaco ao fígado) ou as modificações de função hepatocelular (lesão celular com alterações enzimáticas) prolongam os efeitos dos opioides.

Nefropatias

A insuficiência renal não altera a farmacocinética do fentanil. Os metabólitos do fármaco acumulam-se no organismo, mas não são ativos nem tóxicos.

Os estudos sobre a administração de alfentanil em pacientes com insuficiência renal evidenciam aumento em sua atividade clínica devido a um acréscimo no seu volume de distribuição e a um aumento na sua fração livre.

O sufentanil não altera sua farmacocinética em pacientes com insuficiência renal.

Circulação extracorpórea

Pode alterar significativamente a farmacocinética dos opioides de várias formas: hipotermia, hemodiluição, alteração da função das proteínas, hipotensão arterial, etc.

Farmacodinâmica

Sistema nervoso central

Os opioides produzem um espectro amplo e similar de ações sobre esse sistema. O resultado dessas ações é uma depressão dose-dependente exercida sobre ele, que resulta em analgesia, sedação e, em doses mais elevadas, na perda da consciência.

A potência do fentanil é de 80 a 100 vezes maior do que a da morfina; o sufentanil, por sua vez, é 500 a 1.000 vezes mais potente do que esta, enquanto o alfentanil possui um quinto a um décimo da potência do fentanil.

A análise da EEG mostra que os opioides, mesmo em doses elevadas, atuam de maneira localizada no sistema nervoso central, isto é, por meio de receptores, o que diferencia sua

atividade farmacodinâmica daquela exercida por outros anestésicos gerais, os quais deprimem o sistema nervoso central e outras áreas do organismo de forma mais intensa e menos específica.

Doses baixas de fentanil ($3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) produzem alterações mínimas no EEG, enquanto doses mais elevadas ($30\text{-}70 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) resultam na geração de ondas lentas e de alta voltagem (ondas δ), as quais sugerem um estado de anestesia (inconsciência, analgesia e amnésia).

O sufentanil ($0,1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) produz alterações no EEG similares às produzidas pelo fentanil em doses equipotentes. Essas alterações são mais evidentes durante a administração desses fármacos em pacientes idosos.

Os efeitos produzidos pelo alfentanil sobre o sistema nervoso central são diferentes dos anteriores. Esse fármaco, em concentrações de $125 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, produz alterações eletroencefalográficas com características de menor sincronismo no traçado, com menos atividade δ , sugerindo menor profundidade anestésica em relação ao fentanil e ao sufentanil.

Dados de EEG também sugerem que o alfentanil atinge o compartimento efetor (biofase) no interior do sistema nervoso central mais rápido que o fentanil e o sufentanil. A análise espectral da EEG mostra que existe um lapso de tempo de 1 minuto entre a elevação da concentração plasmática de alfentanil e o aparecimento de alterações que causa na EEG, ao passo que, com a utilização de fentanil e sufentanil, esse espaço de tempo ultrapassa os 6 minutos (dissociação cinético-dinâmica dos opioides).

Os potenciais evocados somatossensitivos não são alterados significativamente por esse tipo de fármacos.

O fentanil, em doses clínicas elevadas, causa reduções no fluxo sanguíneo cerebral e no consumo cerebral de oxigênio em torno de 50% e de 35% respectivamente. O sufentanil ocasiona alterações semelhantes às causadas pelo fentanil. O fentanil e o sufentanil não alteram a absorção de LCR, mas diminuem sua produção. Por esses motivos, podem ser recomendados para cirurgia de portadores de doenças que elevam a pressão intracraniana. Entretanto, o sufentanil e o alfentanil podem elevar a pressão do LCR em pacientes portadores de tumores cerebrais, ao passo que o fentanil, não. O mecanismo responsável por essa diferença sobre a pressão intracraniana não está explicado.

Rigidez muscular

Os opioides podem causar aumento do tônus muscular, chegando a situações de intensa rigidez. Esse fenômeno é caracterizado por aumento do tônus muscular de intensidade variável, que atinge principalmente os músculos torácicos e abdominais. A rigidez em geral acontece logo após a perda de consciência, podendo prejudicar tanto a ventilação espontânea como a mecânica, se o paciente não estiver sob a ação de bloqueadores neuromusculares. A infusão rápida ou o emprego de doses muito altas aumentam a incidência, que é mais elevada com uso de alfentanil do que com fentanil e sufentanil.

O mecanismo que provoca esse fenômeno ainda não está bem definido, embora trabalhos científicos recentes apontem para a possibilidade de que seja um resultado da ativação de receptores μ localizados em interneurônios gabaérgicos, os quais se encontram no núcleo estriado, no núcleo mediano da rafe e no núcleo caudado. O tiopental, o diazepam e o midazolam

e a pré-curarização de bloqueadores neuromusculares podem prevenir, atenuar ou tratar essas situações de elevação do tônus muscular após utilização de opioides. O relaxamento muscular com succinilcolina suprime esse tipo de efeito adverso.

Sistema cardiovascular

Em contraste com a morfina e a meperidina, o fentanil e seus derivados (alfentanil e sufentanil), por não induzirem a liberação de histamina, conferem estabilidade cardiocirculatória muito grande, tanto no período de indução anestésica como na manutenção da anestesia geral. Pela mesma razão, não produzem vasodilatação venular e arteriolar secundária à atividade da histamina.

Os opioides produzem bradicardia de maneira dose-dependente, provavelmente por estímulo de núcleos vagais medulares altos. Sendo o resultado de mecanismos vagais, a bradicardia pode ser atenuada pela administração de atropina.

As concentrações séricas de opioides necessárias para a produção de inotropismo negativo, por ação direta sobre o miocárdio, são muito mais elevadas do que as clinicamente usadas em anesthesiologia.

O fentanil, quando utilizado como anestésico único, tem mostrado algumas alterações na estabilidade cardiovascular. Há relatos de ocorrência de hipertensão arterial e taquicardias transoperatórias (em esternotomias), as quais acontecem sobremaneira em pacientes que apresentam boa função ventricular e submetidos a cirurgias cardíacas com circulação extracorpórea. A causa dessas alterações hemodinâmicas tem sido atribuída à superficialização da anestesia. A associação de fentanil com óxido nitroso, benzodiazepínicos, etomidato ou propofol diminui a possibilidade de o paciente recobrar a consciência durante a anestesia, mas aumenta o poder de depressão do opioide sobre o sistema cardiovascular. É importante salientar que o fentanil, em doses de $50 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, associado ao óxido nitroso a 50%, não produz alterações hemodinâmicas significativas quando essa técnica é empregada em pacientes com função ventricular normal, mas modifica discretamente a situação hemodinâmica em pacientes com função ventricular alterada.

Situações de hipotensão arterial têm sido descritas após a administração de fentanil associado com tiopental, etomidato, midazolam e propofol, o que não acontece na associação com cetamina.

Estudos comparando o emprego de fentanil e sufentanil durante cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea mostram que as situações de hipertensão arterial ocorrem mais no grupo de pacientes que utilizou o fentanil do que no grupo que usou sufentanil. Além disso, esse quadro é mais facilmente revertido com doses suplementares de sufentanil do que de fentanil (TAB. 45.7).

Estudos randomizados e duplamente encobertos, realizados durante cirurgia geral, comparando fentanil, morfina e sufentanil, mostraram que o sufentanil foi o único dos anestésicos venosos que manteve a anestesia em plano cirúrgico e sem alterações hemodinâmicas significativas.

A comparação entre o tiopental, o etomidato, o midazolam e o propofol e os opioides (fentanil, sufentanil e alfentanil) mostrou que estes, sobretudo o alfentanil, foram capazes de prevenir ou inibir as respostas adrenérgicas secundárias às manobras de intubação traqueal (VER TAB. 45.7).

TABELA 45.7 Comparação farmacodinâmica clínica entre os opioides

	Morfina	Fentanil	Sufentanil	Alfentanil
Estabilidade hemodinâmica na indução	0	4+	4+	2+
Hipertensão intraoperatória				
Prevenção	0	2+	3+	4+
Controle dos episódios agudos	0	1+	2+	3+
Rapidez da recuperação	1+	1+	2+	3+

O fentanil promove uma excelente estabilidade cardiovascular durante a indução e manutenção da anestesia geral, tanto em cirurgia geral como cardíaca. A administração muito rápida desse tipo de fármaco pode causar hipotensão arterial.

A utilização clínica do alfentanil apresenta duas vantagens em relação aos outros opioides no sistema cardiovascular: 1) Durante as situações de hipertensão arterial transoperatória, o retorno aos números normais ocorre mais rapidamente com a administração de uma dose em bólus de alfentanil, em comparação com grandes doses sem bólus de fentanil e morfina. 2) Devido às suas características farmacocinéticas, o alfentanil, mesmo usado em doses suplementares elevadas, não retarda a recuperação pós-operatória (VER TAB. 45.7).

Sistema respiratório

A estimulação de receptores μ pelos opioides causa depressão respiratória, dose-dependente, que acontece no nível dos centros respiratórios, no tronco encefálico.

A curva de ventilação em resposta à inalação de CO_2 é desviada para a direita após a administração desse tipo de fármaco.

O fentanil, em doses de $10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, administrado durante a indução anestésica, em geral não é causa de depressão respiratória no pós-operatório. As doses repetidas de fentanil, mesmo que pequenas, podem dificultar a queda de sua concentração plasmática, por dificultarem o processo de distribuição rápida e lenta. Concentrações plasmáticas de $1,5$ a $3 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ de fentanil estão associadas a alterações significativas da curva de ventilação em resposta à inalação de CO_2 .

Os efeitos farmacodinâmicos do alfentanil e do sufentanil sobre a ventilação são semelhantes aos causados pela administração de fentanil, com exceção dos casos de administração repetida de pequenas doses de opioides, que, no caso do alfentanil, não alteram significativamente o tempo de depressão respiratória.

Casos de depressão respiratória tardia ou recorrente têm sido relacionados com a utilização de doses elevadas de morfina, fentanil, sufentanil e alfentanil. O mecanismo envolvido não está esclarecido. Alguns investigadores citam como causa desse fenômeno um segundo pico de concentração sérica de opioides durante sua meia-vida de eliminação. A secreção de fentanil pela mucosa gástrica (20%) e o seu sequestro em meio ácido, com posterior passagem para o duodeno e reabsorção em meio alcalino, podem ser um mecanismo que explica esse tipo de depressão respiratória tardia. O mecanismo sugerido,

contudo, parece pouco provável devido ao elevado índice de extração hepática de todos os opioides. Outra explicação para o segundo pico sérico do fármaco é que haveria um sequestro de opioides no pulmão (primeira passagem), com posterior liberação do fármaco na circulação sistêmica.

Uso clínico

Dose única ou doses intermitentes

Fentanil. A utilização de baixas doses de fentanil ($2\text{-}10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) associadas a óxido nitroso, benzodiazepínicos, propofol, etomidato, tiopental ou a agentes inalatórios é uma conduta muito comum durante a anestesia geral. Elas podem ser seguidas de doses repetidas de 25 a $100 \mu\text{g}$ administradas em intervalos de 45 a 60 minutos.

Doses elevadas de fentanil ($25\text{-}100 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) têm sido usadas em indução de anestesia geral, principalmente em cirurgias de grande porte (cardíacas ou neurológicas). Essas doses elevadas de opioides produzem perda de consciência e um efetivo bloqueio das respostas hemodinâmicas durante as manobras de laringoscopia e intubação traqueal, sem depressão significativa da função ventricular.

Sufentanil. O sufentanil pode ser utilizado com técnicas de anestesia balanceada. Doses de $0,25$ a $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ de sufentanil associadas a tiopental em doses de 3 a $4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ produzem perda de consciência e indução anestésica suave. A manutenção dessa anestesia pode ser obtida com a administração de doses intermitentes de $0,1$ a $0,25 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ associadas a inalação de óxido nitroso ou fármacos inalatórios.

Alfentanil. O alfentanil tem sido usado de várias formas em anestesia balanceada. Pequenas doses de 2 a $2,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, administradas em associação com tiopental em dose de 3 a $4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, induzem anestesia geral com atenuação dos reflexos hemodinâmicos secundários às manobras de laringoscopia e intubação traqueal.

Doses elevadas, de 50 a $150 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, podem ser administradas para obtenção de indução anestésica, sem fármacos associados. A perda de resposta verbal em 50% dos pacientes adultos, não pré-medicados, ocorre com doses em torno de $100 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$. Doses intermitentes de 5 a $10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ podem ser utilizadas no período transoperatório para manter uma concentração sérica estável (analgesia). É importante salientar que existe grande variabilidade de resposta ao alfentanil durante os estímulos cirúrgicos (concentração plasmática na qual o fármaco exerce a sua função em 50% dos casos [CP50]). Em razão disso, a frequência e a magnitude das doses em bólus devem ser cuidadosamente tituladas com base nas respostas clínicas a esses estímulos.

Infusão contínua

Uma prática comum durante a anestesia clínica é a administração venosa intermitente de opioides, o que resulta em variações rápidas e frequentes das concentrações plasmáticas e no sistema nervoso central desses fármacos. Por isso, a profundidade da anestesia (analgesia) oscila entre os níveis plasmáticos terapêuticos desejados. Com o uso do método de infusão contínua de fármacos, esse problema é resolvido e, além disso, possibilita uma diminuição na concentração total do fármaco administrado, resultando em um tempo mais curto de recuperação pós-anestésica.

Os dados farmacocinéticos permitem o cálculo da dose inicial (DI) e da dose de infusão para manutenção da anestesia

(DIM) nesse tipo de técnica de administração de opioides. As seguintes equações podem ser usadas para o cálculo das referidas doses:

- $DI (\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}) = C_p (\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}) \times V_d (\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1})$.
- $DIM (\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}) = C_p (\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}) \times CI (\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1})$.

em que **C_p** é a concentração plasmática terapêutica do fármaco utilizado, **V_d** é o volume de distribuição do fármaco utilizado e **CI** é a depuração do fármaco utilizado.

Para atingir uma concentração plasmática estável do fármaco em curto espaço de tempo, é necessária a administração de uma dose inicial, em bólus ou infusão rápida (*priming dose*).

No cálculo da dose inicial, é muito importante o conhecimento do volume de distribuição do fármaco a ser utilizado. No momento em que esse volume é saturado com a dose inicial, a distribuição começa a ter um valor menor para o cálculo da infusão. Nesse ponto, a manutenção da concentração plasmática terapêutica do fármaco fica dependente de sua depuração (ver equação anterior).

Estudos recentes indicam que a melhora da estabilidade hemodinâmica durante a anestesia clínica pode ser obtida com a infusão contínua de fármacos, como o fentanil e o alfentanil.

Fentanil. Concentrações plasmáticas de 1 a 2 ng·mL⁻¹ conferem analgesia, mas níveis de 20 a 30 ng·mL⁻¹ costumam ser necessários para a obtenção de analgesia cirúrgica. Se essa administração estiver associada ao óxido nítrico, concentrações séricas de 18 a 20 ng·mL⁻¹ de fentanil são necessárias para a manutenção de estabilidade hemodinâmica durante as cirurgias cardíacas.

Uma dose inicial de 50 a 70 μg·kg⁻¹, administrada em bólus, seguida de uma infusão de 0,5 a 3 μg·kg⁻¹·min⁻¹, resulta em uma concentração sérica de fentanil estável em torno de 20 ng·mL⁻¹.

Durante cirurgias intra-abdominais, é necessária uma dose inicial de 10 μg·kg⁻¹, seguida de dose de infusão para manutenção da anestesia de 2 μg·kg⁻¹·min⁻¹, associada ao óxido nítrico, o que resulta em concentrações plasmáticas em torno de 5 ng·mL⁻¹ do fármaco.

Alfentanil. Durante cirurgia cardiovascular, o alfentanil pode ser usado com uma dose inicial de 50 a 125 μg·kg⁻¹, seguida de dose de infusão para manutenção da anestesia de 0,6 a 3 μg·kg⁻¹·min⁻¹.

Durante cirurgias superficiais, são necessários níveis plasmáticos de 100 a 200 ng·mL⁻¹ de alfentanil, obtidos mediante administração de uma dose inicial de 50 a 70 μg·kg⁻¹, seguida de dose de infusão para manutenção da anestesia de 0,3 a 0,6 μg·kg⁻¹·min⁻¹.

Para procedimentos cirúrgicos intra-abdominais, são necessários níveis plasmáticos de 200 a 500 ng·mL⁻¹, obtidos com uma dose inicial de 70 a 150 μg·kg⁻¹, seguida de dose de infusão para manutenção da anestesia de 0,7 a 1,5 μg·kg⁻¹·min⁻¹.

Remifentanil

O remifentanil é o mais recente opioide da família do fentanil em uso clínico desde 1996. Farmacologicamente, o remifentanil é semelhante ao fentanil e seus congêneres, produzindo analgesia, depressão respiratória e outros efeitos característicos desse grupo de substâncias, sendo a diferença farmacológica mais evidente entre eles a sua atividade de duração ultracurta.

O remifentanil costuma apresentar um rápido início de ação, bem como um rápido e previsível término de atividade farmacológica.

Em virtude do seu rápido início e término de ação, mostra-se particularmente interessante para utilização em infusão contínua, permitindo que o anestesiológista antecipe e trate rapidamente as superficializações inesperadas da anestesia durante o procedimento cirúrgico (aumento inesperado do estímulo nociceptivo ou geração de reflexos intensos).

Além disso, o remifentanil não se acumula no organismo, mesmo após a sua infusão contínua por longos períodos de tempo. Essa característica o diferencia dos opioides tradicionais (fentanil, sufentanil e inclusive alfentanil), os quais têm o seu uso por infusão contínua muitas vezes restrito, devido à possibilidade de acúmulo e consequente desenvolvimento de toxicidade em função da concentração, do volume e do tempo de infusão.

Os agonistas de receptores μ, como fentanil, sufentanil e alfentanil, distribuem-se amplamente pelo organismo, sobretudo nos compartimentos 2 (músculos) e 3 (gorduras), os quais são pouco perfundidos. Dessa maneira, após a interrupção da sua infusão contínua, sua redistribuição para o compartimento central pode resultar em efeitos adversos no período pós-operatório (depressão respiratória prolongada ou recorrente).

Contrariamente ao metabolismo dos congêneres do fentanil, cujo metabolismo e excreção dependem de processos hepáticos e renais, o remifentanil, por não depender dessas funções para o término de sua atividade opioide, não necessita, em teoria, de correção em sua titulação nos casos de insuficiência renal ou hepática, como visto adiante.

Distribuição

A distribuição do remifentanil pode ser descrita em modelos farmacocinéticos bi ou tricompartmentais. O modelo tricompartmental descreve um compartimento central (1) constituído de sangue e tecidos bem perfundidos, inclusive o sítio efector, por meio do qual o remifentanil se distribui rapidamente. Além desse, são descritos os compartimentos periféricos (2 e 3), que são menos perfundidos.

A lipossolubilidade do remifentanil é menor do que a do sufentanil e do fentanil, porém semelhante à do alfentanil. Embora a distribuição do remifentanil no compartimento 2 seja muito rápida, a sua distribuição no 3 é muito limitada, sendo responsável por apenas 5% da distribuição total da substância no organismo. Essa característica contrasta com a cinética dos opioides convencionais, em particular no caso de infusões contínuas por tempo muito prolongado, quando pode ocorrer intensa deposição e acúmulo deles no compartimento 3 (gorduras).

O volume de distribuição, que reflete a lipossolubilidade dos opioides individualmente, é significativamente menor para o remifentanil quando comparado aos opioides tradicionais. O volume de distribuição em estado de equilíbrio (V_{dEE}) do remifentanil é de 0,39 L·kg⁻¹ (± 0,25) em comparação com 0,52 L·kg⁻¹ (± 0,2) do alfentanil.

O tempo de equilíbrio entre a concentração no plasma e no sítio efector ($t_{1/2k_{e0}}$) é muito rápido para o remifentanil, bastante semelhante ao do alfentanil e, por outro lado, significativamente menor do que o do sufentanil e o fentanil (VER FIGS. 45.3 E 45.4).

Cerca de 70% da dose administrada de remifentanil se une às proteínas plasmáticas, sendo dois terços à α_1 -ácido glicoproteína. Esse modesto grau de ligação proteica contrasta com os 90% de ligação proteica dos opioides convencionais. Desse fato resulta que a administração de remifentanil em associação com fármacos que têm um elevado índice de ligação proteica não aumenta de modo significativo a fração livre circulante (fração ativa).

Metabolismo

O remifentanil é rapidamente metabolizado mediante hidrólise por esterases inespecíficas plasmáticas e tissulares.

Ele é um potente agonista de receptores opioides μ que contém um grupo metiléster, que o deixa suscetível à hidrólise por esterases inespecíficas. Essa característica torna o tempo de ação do remifentanil curto e previsível.

A hidrólise dessa substância, em seu grupo metiléster propiônico, produz um metabólito de ácido carboxílico (GR 90291). A $t_{1/2\beta}$ desse metabólito é mais longa que a do remifentanil, variando entre 88 e 137 minutos. Por outro lado, esse metabólito é cerca de 4.600 vezes menos potente do que a molécula-mãe, quando avaliado pelas alterações eletrencefalográficas induzidas por opioides com atividade μ , não contribuindo, dessa forma, para o prolongamento da atividade farmacológica do remifentanil.

Estudos prévios com testes *in vitro* indicam que o remifentanil não é um bom substrato para atuação enzimática das pseudocolinesterases, não havendo, supostamente, necessidade de redução de suas doses nos casos de deficiência de qualquer um dos tipos dessa enzima. Tais estudos são corroborados pelo relato de um caso de pseudocolinesterase atípica tratado com succinilcolina associada a remifentanil, o que resultou em bloqueio neuromuscular prolongado, com resposta ao remifentanil normal.

Eliminação

O processo de eliminação do remifentanil pode ser estudado pelas taxas de declínio da concentração plasmática de forma bi ou triexponencial, conforme o cálculo realizado com modelo bi ou tricompartmental.

Os resultados desses estudos identificam o seguinte:

- $t_{1/2\alpha} = 0,94$ a $1,96$ minutos.
- $t_{1/2\beta} = 5,3$ a 14 minutos.

Quando é calculado um terceiro componente, a $t_{1/2\gamma} = 25$ a 137 minutos.

A contribuição do compartimento 3 para as características farmacocinéticas globais do remifentanil é muito pequena, isto é, não mais do que 5%. Assim, o tempo necessário para que a concentração plasmática do remifentanil se reduza em 50% após um período de infusão contínua (meia-vida contexto-sensível) é de 3 a 5 minutos, sendo significativamente menor do que a sua meia-vida de eliminação ($t_{1/2\beta}$).

Meia-vida contexto-sensível

Como discutido no início deste capítulo, a meia-vida de eliminação ($t_{1/2\beta}$), no seu conceito teórico, não reflete adequadamente a curva de queda da concentração plasmática global em modelos tricompartmentais, ou seja, a situação de infusão contínua clínica real.

As variáveis farmacológicas de duração de ação clínica e da meia-vida contexto-sensível dos anestésicos venosos são calculadas levando-se em consideração a dependência do período de tempo de infusão em consequência do seu acúmulo nos compartimentos 2 e 3. Por conseguinte, as decisões quanto à dose a ser administrada e à duração de ação esperada não devem ser baseadas na $t_{1/2\beta}$, mas, sim, na meia-vida contexto-sensível.

A meia-vida contexto-sensível é definida como o tempo necessário para que a concentração de um fármaco no plasma ou no sítio efetor sofra uma redução em 50% após um período de tempo de infusão variável e conhecido. Esse parâmetro farmacodinâmico, no caso do remifentanil, pode ser analisado em um sistema tricompartmental, sendo, nesse caso, geralmente muito curto, pois o fármaco é removido do compartimento central (compartimento 1) em consequência de sua distribuição e metabolismo após uma dose em bôlus. Nessa situação, isto é, após a administração de uma dose em bôlus, existe pouca diferença entre os opioides tradicionais (fentanil, sufentanil e alfentanil) e o remifentanil.

Quando a infusão contínua dos opioides se mantém por longo tempo, a meia-vida contexto-sensível dos opioides tradicionais aumenta, o que não ocorre com o remifentanil (VER FIG. 45.8). O tempo necessário para que ocorra a redução na concentração de remifentanil, no plasma e no sítio efetor permanece uniformemente curto, independente do tempo da infusão. Tal fato evidencia a ausência de acúmulo desse tipo de opioide no organismo, o que contrasta com os opioides tradicionais, os quais se acumulam de maneira significativa no compartimento 3 e, a seguir, sofrem redistribuição (após o término da infusão), podendo produzir um retardo importante na fase de recuperação, incluindo até mesmo o alfentanil (VER FIG. 45.8).

Estudos foram realizados com simulações farmacocinéticas computadorizadas avaliando a meia-vida contexto-sensível do remifentanil, sufentanil, alfentanil e fentanil após infusão contínua durante 240 minutos. As meias-vidas contexto-sensíveis calculadas foram 3,7; 33,9; 58,5; e 262 minutos, respectivamente. Esses trabalhos evidenciam a ausência de acúmulo do remifentanil mesmo após infusão contínua prolongada. Deve-se salientar que durante a infusão contínua de sufentanil e de alfentanil, até 240 minutos, a meia-vida contexto-sensível do sufentanil foi menor do que a do alfentanil.

Outros estudos foram realizados com o objetivo de comparar a meia-vida contexto-sensível do remifentanil em relação à do alfentanil após 180 minutos de infusão contínua. Os resultados mostraram uma meia-vida contexto-sensível de 3,2 a 5,4 minutos para o remifentanil e de 47 a 54 para o alfentanil, corroborando os resultados dos estudos anteriores.

Sistema cardiovascular

É um fato comum, como em todos os outros agonistas de receptores opioides μ , que o remifentanil produza efeitos hemodinâmicos moderados, dos quais os mais frequentes são hipotensão arterial e bradicardia.

Durante a manutenção da anestesia, esse opioide produz uma queda da pressão arterial em torno de 15% do seu nível basal, acompanhada de bradicardia moderada. Esses efeitos podem ser benéficos para diminuir a demanda de oxigênio pelo miocárdio em coronariopatas, bem como para reduzir as perdas sanguíneas.

A utilização associada de remifentanil com anestésicos venosos, como propofol, tiopental ou midazolam, resulta em sinergismo do efeito depressor hemodinâmico, como bradicardias e hipotensões arteriais mais graves.

A resposta rápida e previsível no caso da mudança nas concentrações de infusão do remifentanil pode ser usada durante o procedimento cirúrgico para atenuar as respostas hemodinâmicas aos estímulos nociceptivos, como intubação traqueal, incisão de pele e superficialização inadvertida da anestesia, mantendo, dessa forma, a estabilidade hemodinâmica.

Estudos evidenciam que o aumento na taxa de infusão do remifentanil antes de eventos de estresse, como intubação traqueal, incisão de pele ou inserção de cateter para cirurgia videolaparoscópica, não provoca alterações adicionais na pressão arterial. Por exemplo, a mudança na concentração infundida de $0,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ (alteração de 27% em relação à pressão arterial basal) para $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ (alteração de 30% em relação à pressão arterial basal) implica alteração de apenas 3% na pressão arterial.

São observadas reduções na frequência cardíaca de 7 e 26% após a indução da anestesia quando esse opioide é associado ao tiopental ou ao propofol respectivamente. Essas reduções são semelhantes às encontradas nas combinações das substâncias hipnóticas citadas com o alfentanil, ou seja, de 6 e 26% respectivamente.

A liberação de histamina está relacionada com distúrbios hemodinâmicos secundários à administração de certos anestésicos e bloqueadores neuromusculares. Após a administração de doses em bólus de remifentanil de 2,5 e $15 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, as concentrações de histamina plasmática permanecem inalteradas.

Estudos realizados durante prostatectomias, analisando a relação entre as concentrações plasmáticas desse opioide e a concentração de noradrenalina, evidenciam que o remifentanil é cerca de 15 vezes mais potente do que o alfentanil na atenuação das respostas das catecolaminas secundárias aos estímulos cirúrgicos.

Sistema nervoso central

O remifentanil tem grande número de indicações em neurocirurgia devido à rápida e total recuperação anestésica por ele conferida, a qual é importante na maioria dos procedimentos cirúrgicos e diagnósticos, sem a necessidade da utilização de naloxona.

Os efeitos do remifentanil sobre a neurofisiologia central não diferem dos outros opioides, embora ele tenha meia-vida contexto-sensível menor do que a dos opioides tradicionais, incluindo até o alfentanil.

Durante a manutenção de normocarbia, o remifentanil não causa elevação da pressão intracraniana em procedimento de craniotomia. Estudos recentes confirmam que esse opioide promove excelente condição de estabilidade hemodinâmica durante estímulos nociceptivos em craniotomias, mantendo rápida recuperação da anestesia venosa total, quando associado ao propofol.

Trabalhos de investigação laboratorial em modelos experimentais *in vivo* demonstraram que o remifentanil não altera a velocidade de produção e de reabsorção de LCR, podendo ser indicado em casos de hipertensão intracraniana, quando o suporte ventilatório é mantido (normocarbia).

O remifentanil pode ser uma indicação, quando associado ao propofol, nas craniotomias com paciente consciente. Outra

indicação é a sua utilização na sedação de pacientes submetidos a ventilação mecânica em terapia intensiva, principalmente para manter a estabilidade hemodinâmica durante os procedimentos de aspiração traqueal, revertendo a sedação com rapidez e permitindo a avaliação neurológica imediata.

Com base no que foi exposto, pode-se dizer que o remifentanil atende às exigências da neurocirurgia e não altera a pressão intracraniana, nem o tônus vascular cerebral, não tendo influência, portanto, nas situações clínicas em que existe diminuição da complacência intracraniana.

O remifentanil na dose em bólus de $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ não apresenta nenhum efeito direto sobre a pressão intracraniana e mantém uma variação na pressão arterial média dentro de 20% em comparação com os valores basais, mantendo, assim, a pressão de perfusão cerebral. Além disso, mantém intacta a reatividade vascular cerebral, isto é, conserva a resposta vasoconstritora secundária à hipocapnia.

Sistema respiratório

O remifentanil, como todos os opioides usados em clínica anestesiológica com atividade μ , produz depressão respiratória dose-dependente. É importante ressaltar que essa depressão é rapidamente revertida de forma espontânea após a dose em bólus ou pela interrupção da infusão contínua.

Na comparação de doses equipotentes de alfentanil e remifentanil, o primeiro causou depressão respiratória com menor frequência e menos intensa que o segundo. Durante a administração de doses em bólus equipotentes, o remifentanil causou depressão na curva de resposta à PaCO_2 e a PaO_2 20 vezes mais intensa do que a causada pelo alfentanil. Essa é mais uma evidência clínica da necessidade de suporte ventilatório durante a administração de remifentanil.

A administração de uma infusão contínua de 4 horas com concentração de $0,025 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ de remifentanil ou de $0,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ de alfentanil resultou em uma recuperação da depressão respiratória mais rápida quando a substância utilizada foi o remifentanil (média $\leq 8,3$ min vs. 61 min), sendo a possibilidade de depressão respiratória tardia com remifentanil praticamente impossível (recirculação).

A administração de uma dose em bólus de remifentanil de $2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ durante 1 minuto em geral provoca significativa depressão respiratória ($\text{SaO}_2 < 85\%$) em pacientes hígidos, o que não acontece em doses inferiores à citada. Por esse motivo, sua administração em bólus não é recomendável caso não se disponibilize ao paciente uma efetiva assistência ventilatória.

Efeito analgésico

O remifentanil é um analgésico potente, com início rápido de ação. O efeito analgésico guarda íntima correlação com a dose empregada, sendo que seu efeito máximo em doses clínicas ocorre após 1 a 3 minutos de sua administração.

A potência analgésica do remifentanil após sua administração em bólus é 21,5 vezes maior que a conferida pelo alfentanil. Esse efeito analgésico desaparece muito rapidamente após a interrupção da sua infusão, exigindo o início imediato de medicação para analgesia pós-operatória no final do procedimento cirúrgico (morfina, anti-inflamatórios não esteroides, bloqueios regionais, o próprio remifentanil, etc.).

A eficácia analgésica do remifentanil também foi demonstrada no período pós-operatório. A administração pode ser

continuada após o encerramento do procedimento cirúrgico em uma concentração de infusão reduzida ($0,04\text{--}0,1\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$). Essa concentração de infusão no pós-operatório exige monitorização muito efetiva da função ventilatória.

Rigidez muscular esquelética

A rigidez muscular é um efeito farmacológico reconhecido de todos os agonistas de receptores opioides do tipo μ , possivelmente relacionada com hiperatividade de estruturas no tronco encefálico ou em núcleos da base cerebral.

Estudos na literatura evidenciam que o remifentanil, quando administrado na dose de $0,5$ a $2\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ e em associação com infusão de propofol, provoca rigidez muscular esquelética (de intensidade leve a moderada) em apenas 1% dos pacientes, não interferindo com a função ventilatória. Essa rigidez pode ser atenuada pela administração prévia de um bloqueador neuromuscular em dose mínimas, como o cisatracúrio.⁵⁰⁻⁵²

Remifentanil em situações especiais

Insuficiência renal e hepática

O remifentanil se diferencia dos opioides tradicionais por manter um perfil farmacocinético relativamente constante em uma série de doenças.

A diferença nas vias metabólicas do remifentanil em relação aos outros opioides permite sua utilização em pacientes nefropatas ou hepatopatas, sem grandes correções nas suas doses.

O acúmulo do principal metabólito do remifentanil, GR 90291, é 200 vezes maior do que o do fármaco principal em pacientes com insuficiência renal quando comparado com pacientes normais, nos quais o acúmulo é de somente sete vezes em relação ao remifentanil. Entretanto, como o GR 90291 é 4.600 vezes menos potente do que o remifentanil, há pouca probabilidade de que ocorra acúmulo de concentrações clinicamente significativas desse metabólito mesmo após infusões de $2\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ por períodos de até 12 horas.

A recuperação da função ventilatória após anestesia com remifentanil mostra-se rápida tanto em pacientes hígidos como naqueles com insuficiência renal. Da mesma forma que os pacientes com insuficiência renal, os portadores de insuficiência hepática não alteram a farmacocinética nem a farmacodinâmica clínica do remifentanil. Isso se deve ao fato de o remifentanil ser metabolizado por esterases inespecíficas plasmáticas ou tissulares, e não pelo fígado.

Estudos realizados mostram que a farmacocinética desse opioide e de seu metabólito (GR 90291) permanece inalterada em pacientes com grave comprometimento hepático que aguardam transplante quando comparados a pacientes com função hepática normal. Nesses estudos, os pacientes hepatopatas e normais receberam uma infusão contínua de remifentanil em doses baixas ($0,0125\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) durante 1 hora, seguida de manutenção com $0,025\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ durante 3 horas. Os resultados evidenciaram que as concentrações sanguíneas de remifentanil foram semelhantes tanto no grupo de pacientes com hepatopatias como nos normais. A depuração do remifentanil foi de 30 a $40\ \text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ nos dois grupos estudados. A $t_{1/2\beta}$ do remifentanil situou-se na faixa de $4,3$ a $5,6$ minutos em ambos os grupos.

Existe a recomendação da utilização do remifentanil durante a anestesia de pacientes hepatopatas, inclusive durante transplantes hepáticos, sem necessidade de ajustes da dose.

Paciente idoso

A farmacologia do remifentanil está ligeiramente alterada no idoso. Esse fato se exacerba a partir dos 65 anos de idade. Como consequência, é recomendável que a dose de remifentanil seja reduzida em 50%, com titulação subsequente de acordo com as necessidades específicas do paciente. A TABELA 45.8 apresenta a repercussão da idade sobre os parâmetros farmacocinéticos do remifentanil.

Apesar de o remifentanil ser bem tolerado pelo paciente idoso, a incidência de efeitos adversos cardiovasculares (hipotensão arterial e bradicardia) se exacerba nessa faixa etária (> 65 anos).

Estudos farmacocinéticos sobre o remifentanil evidenciam aumento da taxa de equilíbrio entre a concentração no plasma e no sítio efetor ($t_{1/2k_{e0}}$) nos pacientes idosos quando comparados com os jovens. Isso sugere que o remifentanil tem um acesso mais lento ao sistema nervoso central no idoso em relação ao jovem, o que explica o fato de um efeito máximo do opioide ser mais demorado em faixa etária mais elevada.

Paciente pediátrico

O perfil farmacocinético desse opioide não parece diferir muito em relação ao do adulto, quando realizadas correções ponderais.

Um estudo sobre a farmacocinética do remifentanil foi realizado em pacientes pediátricos com idades de 2 a 12 anos, submetidos a anestesia geral, excluindo cirurgias com circulação extracorpórea. Após a indução anestésica, iniciou-se infusão contínua de remifentanil de $5\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ durante 1 minuto; a seguir foram analisadas amostras de sangue colhidas em veia periférica nos seguintes momentos: 1, 2, 3, 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180 e 240 minutos, utilizando cromatografia gasosa-espectrométrica de massa. Na maioria dos pacientes (11/13), a farmacocinética do remifentanil caracterizou-se por depuração elevada ($\text{Cl } 45,3\ \text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$), taxa semelhante à apresentada por pacientes adultos após a correção por peso.

Na utilização de remifentanil em anestesia pediátrica (2-12 anos de idade), empregam-se doses semelhantes às usadas nos adultos. Essa recomendação está baseada na experiência clínica de 129 crianças submetidas a cirurgia de estrabismo, das quais 68 receberam esse opioide. Quando utilizado nesse contexto, e associado ao óxido nítrico, o remifentanil administrado em dose em bólus de $1\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, seguida de infusão de $1\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, foi tão eficaz quanto o alfentanil, o isoflurano ou o propofol para produção de anestesia satisfatória com estabilidade hemodinâmica e recuperação rápida.

TABELA 45.8 Efeito da idade sobre os parâmetros farmacocinéticos do remifentanil

	30 anos	50 anos	75 anos
Cl ($\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)	39	35	29
Vd ($\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$)	312	245	162
Vc (V_1) ($\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$)	96	80	59
CE ₅₀ (ng·mL ⁻¹)	17,3	13,5	8,7
K _{e0} (min)	1	0,71	0,29

Paciente obstétrica

O remifentanil está contraindicado em analgesia obstétrica peridural devido à presença de glicina em sua formulação.

Estudos realizados em pacientes obstétricas submetidas a cesariana evidenciaram que o remifentanil venoso associado a lidocaína e adrenalina peridural produz analgesia tão eficaz quanto a associação de fentanil com lidocaína e adrenalina peridural. O índice de capacidade adaptativa e neurológica neonatal de Amiel-Tison e o índice de Apgar foram semelhantes nos dois grupos estudados. Duas pacientes do grupo remifentanil apresentaram diminuição da frequência respiratória para menos de 10 movimentos por minuto e sedação considerada excessiva.

Um estudo clínico randomizado realizado em pacientes submetidas a cesariana evidenciou que a administração de remifentanil antes da incisão peritoneal reduziu parcialmente a resposta de estresse hormonal materna. Esse resultado clínico deve ser ponderado em relação a uma transitória, mas significativa, depressão neonatal. Os autores consideraram, no caso de utilização de remifentanil venoso em cesarianas, mandatória a presença de material e pessoal para reanimação neonatal no ambiente cirúrgico.⁵³

Nos mesmos estudos, a análise do remifentanil revelou maior depuração média nas pacientes grávidas, o que pode ser explicado pelo aumento da volemia no final da gestação.

A relação da concentração média de remifentanil entre a artéria e a veia umbilical é de 0,3, indicando metabolismo eficiente desse fármaco por esterases tissulares neonatais, não havendo acúmulo de GR 90291.

Concluindo, verificou-se que as concentrações sanguíneas do remifentanil são significativamente mais baixas no cordão umbilical (50%) do que na circulação materna. Essa diferença pode ser devida ao extenso metabolismo do remifentanil no nível placentário ou por sua difusão limitada através da placenta.

Paciente obeso

A obesidade (mórbida) pode ser um problema no cálculo de doses apropriadas para uso de anestésicos venosos. Além disso, a restrição ventilatória secundária à obesidade potencializa os efeitos depressores respiratórios dos anestésicos venosos. Por outro lado, a volemia desse grupo de pacientes está geralmente aumentada, com o tecido adiposo pouco perfundido.

A administração repetida ou prolongada de opioides lipossolúveis pode resultar em acúmulo de fármaco no tecido adiposo, possibilitando a geração de toxicidade, consequente à redistribuição do agente para o compartimento central após a interrupção de sua infusão, causando elevação importante na sua concentração plasmática e depressão respiratória tardia. Sendo assim, deve-se considerar a possibilidade de diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos agentes venosos em pacientes obesos.

A comparação entre os dados de concentração *versus* tempo, em pacientes cirúrgicos obesos e não obesos, indicou alteração pronunciada na farmacocinética do remifentanil nos primeiros. A farmacocinética desse opioide em pacientes obesos é mais bem correlacionada com cálculos realizados com base no peso corporal ideal do que com base no peso corporal aferido.

Estudos realizados com remifentanil em pacientes obesos comparados aos não obesos em relação às diferenças de dados farmacocinéticos evidenciaram que a depuração, o volume de

distribuição e V_1 correlacionam-se melhor, nas situações de obesidade, com o peso corporal ideal do que com o real.

A hipotensão arterial sistêmica e a bradicardia, que são parâmetros hemodinâmicos adversos, são mais frequentes em pacientes considerados obesos, e o seu aparecimento está correlacionado com concentrações plasmáticas mais elevadas nesse grupo especial de pacientes.

Por conseguinte, com base nos achados descritos, recomenda-se que as doses de remifentanil para pacientes obesos ou morbidamente obesos sejam baseadas em seu peso ideal, e não no seu peso corporal aferido.

Paciente em circulação extracorpórea

É possível esperar uma redução do metabolismo do remifentanil durante cirurgia com circulação extracorpórea e hipotermia devido à diminuição da atividade enzimática, tanto no plasma como nos tecidos.

Estudos utilizando doses em bólus de remifentanil analisaram pacientes submetidos à revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea e hipotermia em relação à farmacologia desse agente venoso. Um grupo desses pacientes recebeu $2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ e o outro grupo, $5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$. Cada paciente recebeu três doses em bólus, sendo a primeira antes do início da circulação extracorpórea com normotermia, a segunda durante circulação extracorpórea com hipotermia, e a terceira, durante circulação extracorpórea com normotermia. Esse estudo de farmacocinética foi realizado com base em um modelo bicompartimental, analisando sobretudo o volume de distribuição em equilíbrio e a depuração. Quanto ao volume de distribuição, não foi identificada nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, ao passo que, quanto à depuração, o grupo de $5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ exibiu redução de 20% durante o período de hipotermia, quando comparado com o período de normotermia. Ambas as doses de remifentanil provocaram redução na pressão arterial nos dois grupos de pacientes quando estavam normotérmicos (14-25%) antes da circulação extracorpórea; entretanto, houve pouca alteração da pressão arterial durante o período de hipotermia, mesmo sem a compensação pela bomba de perfusão.

Essa diminuição da depuração durante circulação extracorpórea com hipotermia foi demonstrada em outros estudos. Na dose de $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ em infusão contínua do remifentanil, houve uma elevação na sua concentração plasmática de 30% durante a circulação extracorpórea com hipotermia, em comparação com o período de normotermia. Essa resposta pode ser justificada pela influência depressora da hipotermia sobre as esterases plasmáticas e tissulares.

A utilização de doses elevadas de opioides tradicionais (fentanil, sufentanil e alfentanil) para produção de analgesia durante a cirurgia cardíaca resulta, inevitavelmente, em depressão respiratória ou, por vezes, depressão respiratória recorrente, exigindo ventilação mecânica prolongada e monitorização pós-operatória por longos períodos. Todavia, estudos usando o remifentanil nesse tipo de cirurgia mostram que mais de 70% dos pacientes foram elegíveis para extubação precoce (*fast tracking*).

Quanto às conclusões e recomendações para a utilização de remifentanil em cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea e hipotermia moderada ($> 28^\circ\text{C}$), uma análise retrospectiva de dados obtidos de uma série de estudos mostrou que os pacientes anestesiados com remifentanil tiveram alta da UTI em um período de tempo significativamente mais curto do que

os tratados com doses elevadas de opioides tradicionais. Assim, em síntese, embora ocorra redução moderada na depuração desse opioide ao longo do período de hipotermia induzida durante a circulação extracorpórea, ele pode ser administrado com segurança nesses pacientes, sem a necessidade de ajustes de doses.

Paciente com deficiência de colinesterases plasmáticas

O remifentanil é metabolizado por esterases inespecíficas plasmáticas e tissulares, mas não pela colinesterase plasmática. Isso foi confirmado pela demonstração de taxas semelhantes de hidrólise do remifentanil no sangue total, plasma e eritrócitos reconstituídos de pacientes com deficiência genética homozigótica de colinesterases e de indivíduos hígidos. Portanto, não há necessidade de ajuste posológico em pacientes com esse tipo de deficiência.^{51,52}

Anestesia venosa total com remifentanil e propofol

A anestesia venosa total com a combinação de remifentanil e propofol proporciona atenuação eficaz das respostas aos estímulos cirúrgicos intraoperatórios durante a manutenção da anestesia.

Os vários estudos clínicos fornecem algumas informações técnico-científicas:

- Durante a manutenção da anestesia, o remifentanil em uma taxa de infusão inicial de $0,25 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ propicia atenuação das respostas aos estímulos cirúrgicos mais efetiva que o alfentanil nas doses clinicamente recomendadas.
- Os valores de dose efetiva em 50% dos casos (DE_{50}) e concentração efetiva em 50% dos casos (CE_{50}) do remifentanil para inibir as respostas à incisão de pele e inserção abdominal de trocar com concentrações plasmáticas alvo-controladas de propofol de $2 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (obtidas por uma dose em bólus de $2 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, seguidas de infusão de $100 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) são de $0,105 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ e de $4,22 \text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, respectivamente.
- A utilização de doses sub-hipnóticas de propofol ($< 100 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ em pacientes com menos de 55 anos de idade) em combinação com remifentanil aumenta a probabilidade de gerar um estado de consciência com analgesia.
- O remifentanil na dose de $0,25 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, associado ao propofol na dose de $75 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, proporciona controle superior das respostas aos estímulos cirúrgicos quando comparado ao alfentanil associado ao propofol nas doses de $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ e de $75 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, respectivamente.^{11,52,54-58}

Agonistas α_2 -adrenérgicos – clonidina, dexmedetomidina, mivazerol

Na década de 1960, os agonistas α_2 -adrenérgicos foram sintetizados com a intenção de promover a sua atividade descongestionante, mediante sua ação vasoconstritora local, promovendo diminuição do edema na mucosa nasal e, consequentemente, desobstrução. Nessa ocasião, com alguma surpresa, detectou-se elevada incidência de sedação e hipotensão arterial durante a utilização dessas substâncias. A partir daí, a clonidina foi fabricada e indicada no tratamento da hipertensão arterial sistêmica.

O desenvolvimento da pesquisa de agonistas α_2 -adrenérgicos com alta especificidade resultou na síntese de fármacos

com atividade seletiva para o sistema nervoso central (sedação e analgesia) e para o controle de distúrbios hemodinâmicos, com interesse na área de anestesiologia e terapia intensiva.

Farmacologia

A clonidina, agente imidazólico, é o protótipo desse grupo de substâncias, apresentando início de ação lento (30 minutos) e uma $t_{1/2\beta}$ (eliminação) de 9 a 12 horas.

Uma segunda geração de agonistas α_2 -adrenérgicos foi introduzida em clínica médica, farmacologicamente caracterizados por curta duração de efeito e intensa atividade α_2 -agonista e elevada seletividade α_2 em relação à α_1 -adrenérgica.

Como exemplo dessa geração de agonistas α_2 -adrenérgicos, podem-se citar o mivazerol e a dexmedetomidina, os quais apresentam uma $t_{1/2\beta}$ de cerca de 4 e 2,3 horas, respectivamente. O volume de distribuição e a depuração da dexmedetomidina são similares aos do fentanil, sendo a sua seletividade da relação α_2/α_1 adrenérgica 7 a 8 vezes maior do que a da clonidina (1.620 vs. 220 respectivamente).

A elevada especificidade α_2 -adrenérgica da dexmedetomidina confere sedação aos pacientes, com manutenção da capacidade cooperativa e de despertar quando estimulados verbalmente pelo médico assistente ou pessoal de enfermagem.

O uso desse fármaco em terapia intensiva não tem evidenciado depressão respiratória quando em doses clínicas, e suas alterações hemodinâmicas são mínimas, controláveis e previsíveis.

Diferentemente dos outros anestésicos utilizados em clínica, os agonistas α_2 -adrenérgicos possuem potente atividade hipnótica/sedativa mediante um único tipo de receptor. Eles atuam em receptores adrenérgicos pré e pós-sinápticos. Os receptores α_2 -adrenérgicos são classificados em vários subgrupos, α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} e α_{2D} , dependendo de sua ligação com substâncias radioativas, durante estudos de perfil farmacológico.

Mecanismo de ação

A maioria dos receptores α_2 -adrenérgicos tem sua atividade mediada por inibição da ligação guanina-proteína G_i , o que resulta em diminuição da formação de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), com consequente alteração de várias funções de subsistemas intracelulares.

É importante salientar que nem toda atividade desses receptores se estabelece pela queda dos níveis de AMPc, mas pela ação direta da proteína G sobre os canais iônicos da membrana celular, especificamente em canais de potássio. Existem evidências de que alguns subtipos de receptores α_2 -adrenérgicos têm a sua ação farmacológica mediada pela atividade em diferentes espécies de segundo mensageiro.

O subgrupo dos receptores α_2 -adrenérgicos responsável pela mediação da atividade sedativa e analgésica é o receptor α_{2A} -adrenérgico; já os efeitos cardiovasculares são mediados pelo α_{2B} .

A principal ação farmacológica dos agonistas α_2 -adrenérgicos é a inibição da liberação de noradrenalina, fato que resulta na diminuição da excitabilidade do sistema nervoso central, especialmente no cerúleo. Estudos mostram que a liberação de noradrenalina no cerúleo é regulada pelo receptor α_{2A} , sem a influência dos receptores $\alpha_{2B/C}$. Em contraste com o que

foi citado, o óxido nitroso exerce a sua atividade analgésica via receptores dos subgrupos $\alpha_{2B/C}$.

As substâncias agonistas α_2 -adrenérgicas extrapolam o interesse específico clínico, pois abrem uma janela para o entendimento dos mecanismos de ação dos anestésicos gerais. Tem sido demonstrado experimentalmente que o etomidato interage parcialmente com receptores α_2 -adrenérgicos cerebrais e que sua ação hipnótica é parcialmente revertida pelo emprego de antagonistas α_2 -adrenérgicos como o atipamezol, o que comprova o tipo de substrato de ação da substância em pauta. A cetamina e o propofol não apresentam esse tipo de comportamento farmacológico.

Alguns opioides evidenciam interações com os agonistas α_2 -adrenérgicos, como a atividade antitremor da petidina.

Utilização em anestesia clínica

Pré-medicação

As propriedades ansiolíticas e sedativas associadas, bem como as simpatolíticas, são de grande interesse na medicação pré-anestésica, sobretudo com a clonidina e a dexmedetomidina. Sua administração atenua as respostas adrenérgicas hemodinâmicas (taquicardia) secundárias à intubação traqueal mais efetivamente do que a lidocaína e o fentanil. Muitos estudos mostram o efeito benéfico do uso desse tipo de fármacos.

Período intraoperatório

É de grande interesse clínico a capacidade antinociceptiva dos agonistas α_2 -adrenérgicos em diminuir de maneira significativa as necessidades de anestésicos. Estudos prévios demonstram que a clonidina reduz em torno de 50% a concentração alveolar mínima do halotano, enquanto a dexmedetomidina diminui a necessidade dessa mesma substância inalatória em 90%. Entretanto, um trabalho científico mais recente, utilizando a dexmedetomidina, em doses semelhantes às empregadas em sedação em terapia intensiva, em pacientes de 55 a 70 anos de idade, mostrou que a concentração alveolar mínima do sevoflurano diminuiu apenas em 17%. Estudos em animais de experimentação mostram que esse grupo de fármacos não somente reduz as necessidades de anestésicos, mas também evidencia uma atividade anestésica própria (atividade anestésica intrínseca dos agonistas α_2 -adrenérgicos).

A sua utilização transoperatória resulta em:

- Menor necessidade de anestésicos (venosos ou inalatórios).
- Recuperação pós-anestésica mais precoce.
- Menor necessidade de analgésicos no pós-operatório.
- Menor tempo de permanência na sala de recuperação pós-anestésica.

Os intensos distúrbios hemodinâmicos pós-administração em bólus ou injeção rápida de dexmedetomidina podem prejudicar esse tipo de prática clínica.

A ativação de receptores α_2 -adrenérgicos pré-sinápticos por agonistas atenua a liberação de noradrenalina, o que resulta na diminuição da incidência de hipertensão arterial e na elevação do tônus simpático. Todavia, se administrados em doses elevadas, os agonistas α_2 -adrenérgicos produzem uma vasoconstrição transitória mediada pela ativação dos receptores α_{2B} -adrenérgicos.

A administração de agonistas α_2 -adrenérgicos potentes, como a dexmedetomidina, é caracterizada por uma resposta bifásica da pressão arterial média: inicialmente elevação da

pressão por 5 a 10 minutos, seguida por decréscimo de cerca de 10 a 20% dos valores basais iniciais. A frequência cardíaca diminui devido à resposta dos barorreceptores, estabilizando-se, posteriormente, em um nível mais elevado, porém mais baixo do que o nível basal inicial.

O efeito relaxante muscular dos agonistas α_2 -adrenérgicos parece não ser mediado pela junção mioneural. Ele parece ser o resultado de uma ação central dessas substâncias, semelhante aos benzodiazepínicos. A dexmedetomidina produz relaxamento muscular, evitando a incidência de rigidez muscular pós-administração de opioides, por meio de ação central.

Os agonistas α_2 -adrenérgicos têm capacidade de proteger o sistema nervoso central. A isquemia neuronal parece ser secundária, na maioria das vezes, à ativação de uma via catecolaminica. Mediante bloqueio deste mecanismo, tais agonistas podem exercer a sua atividade protetora neuronal, embora isso não esteja bem esclarecido. A melhoria na incidência de lesões neurológicas após a administração de dexmedetomidina, a qual é revertida pela ação de antagonistas α_2 -adrenérgicos específicos (atipamezol), confirma que a atividade redutora do tônus adrenérgico no sistema nervoso central tem papel importante na extensão das lesões neurológicas.

Período pós-operatório

Durante o pós-operatório, os níveis de dor estão frequentemente elevados, resultando em aumentos dos níveis plasmáticos de catecolaminas. Além disso, durante esse período, há com frequência um comprometimento da função ventilatória, seja por atividade residual de anestésicos depressores ou pela presença de dor (abdominal ou torácica).

Os agonistas α_2 -adrenérgicos têm-se mostrado benéficos na analgesia pós-operatória, tanto pela sua atividade intrínseca analgésica, como pela ação simpatolítica, sem gerar depressão respiratória.

Esse grupo de substâncias potencializa os efeitos de outros analgésicos (opioides) sem agravar os seus efeitos adversos (depressão respiratória). A combinação de agonistas α_2 -adrenérgicos com opioides potencializa o poder analgésico dos últimos, em função da atuação em diferentes substratos anatomofarmacológicos.

Os antagonistas α_2 -adrenérgicos (atipamezol) revertem efetivamente os efeitos sedativos e hemodinâmicos da dexmedetomidina em experimentação em voluntários humanos. O atipamezol possui uma $t_{1/2}\beta$ de 1 a 2 horas, semelhante à da dexmedetomidina. Dessa forma, o atipamezol pode ser introduzido na prática clínica como um antagonista específico das atividades sedativas/hipnóticas das substâncias α_2 -adrenérgicas, quando indicada a reversão desse tipo de atividade farmacológica.

Isquemia miocárdica

O estresse e a elevação dos níveis de catecolaminas são os principais fatores geradores de isquemia coronariana perioperatória. Sendo assim, a modulação da atividade simpática pode ser benéfica na prevenção das complicações cardiovasculares durante esse período. Ao contrário dos antagonistas β -adrenérgicos, que exercem sua atividade anti-isquêmica diretamente nos receptores adrenérgicos do coração, os agonistas α_2 -adrenérgicos reduzem as concentrações periféricas de catecolaminas devido à sua ação no sistema nervoso central, não exercendo efeito inotrópico negativo miocárdico.

Dessa maneira, os agonistas α_2 -adrenérgicos diminuem a variabilidade de respostas hemodinâmicas durante a anestesia e apresentam, ainda, efeitos anti-isquêmicos coronarianos perioperatórios.

Estudos mostram efeitos seguros e efetivos de redução na instabilidade hemodinâmica e incidência de isquemia coronariana do mivazerol quando administrado no período perioperatório de pacientes portadores de vasculopatias graves.⁵⁹

Um grande estudo epidemiológico multicêntrico realizado em 61 hospitais na Europa, durante dois anos e meio, tendo como população-alvo 2.854 pacientes coronariopatas graves, submetidos a cirurgia vascular periférica (48%), torácica e abdominal (32%) e ortopédica (20%), evidenciou que a administração de mivazerol não alterou a incidência de infarto do miocárdio ou morte por problemas cardíacos na população de pacientes estudados. Contudo, o mivazerol administrado por via oral durante 15 dias, para pacientes portadores de angina instável, elevou significativamente a capacidade de fazer exercícios e diminuiu a incidência e a intensidade de angina durante a sua realização.

A administração de clonidina em pacientes submetidos a revascularização do miocárdio resultou em menor incidência de hipertensão arterial e taquicardia, mas elevou as bradicardias e hipotensões arteriais. Por outro lado, a clonidina possibilitou uma redução nos gastos de anestésicos gerais e uma extubação traqueal mais precoce.

Existem muitas evidências de que a administração de dexmedetomidina aos pacientes com risco cardiovascular alto seja tão segura quanto a da clonidina, possivelmente conferindo mais benefícios do que esta.^{36,60-63}

Considerações finais

Nos últimos 30 anos, tem se evidenciado um declínio no desenvolvimento de novos anestésicos (venosos e inalatórios), o qual tem sido monitorado por um novo modelo de análise de pesquisa – o *scientometrics*. Devido à grande margem de segurança dos anestésicos previamente desenvolvidos e clinicamente usados na atualidade, a mortalidade dependente do procedimento anestésico continua diminuindo, fato que evidentemente resulta na redução da pressão da comunidade anestesiológica pela síntese de novos anestésicos com maior margem de segurança. É importante salientar que o declínio da morbimortalidade citado se deve ao concomitante e enorme investimento no contexto da administração desses anestésicos: atenção direta e constante no controle da anestesia clínica por anestesiológicos treinados na área, sistema sofisticado de monitorização e introdução de protocolos específicos de segurança em anestesia (bombas de infusão e programas matemáticos farmacocinéticos).

O desenvolvimento de novos anestésicos com elevada margem de segurança não somente diminuiu a morbimortalidade anestésica, como também causou uma verdadeira transformação na farmacoeconomia na área da anestesiologia clínica. O gasto das instituições na compra de novos anestésicos é altamente compensado pela segurança em sua administração associada ao baixo índice de complicações perioperatórias.

Entretanto, o futuro da anestesiologia pode mudar rapidamente com o entendimento da farmacodinâmica, especificamente do mecanismo de ação dos anestésicos venosos mais usados na prática clínica.

Nesse momento, fatores de relativo estímulo ao desenvolvimento de fármacos anestésicos venosos seguros também podem ser oriundos da crescente expansão na administração de anestésias fora do centro cirúrgico. Deve ser ressaltado que tais procedimentos, como os da medicina intervencionista hemodinâmica, exigem suportes distintos dos da anestesia convencional, fármacos anestésicos novos, sistemas diferenciados de monitorização, colaboradores treinados, bem como técnicas e equipamento de administração de fármacos anestésicos (programas e bombas) com características de alta precisão e segurança.

Outro fator que estimula o desenvolvimento da anestesia (tanto venosa quanto inalatória) é a avaliação do resultado por meio da verificação da morbidade em relação específica ao procedimento anestésico. De modo geral, a verificação era exercida avaliando-se genericamente a morbimortalidade por um período de 30 dias pós-operatórios, mas hoje essa avaliação é mais rigorosa e dirigida à anestesia, envolvendo a observação de uma recuperação dinâmica, funcional e de qualidade de vida que extrapola 30 dias pós-operatórios. Por outro lado, a crescente elevação da faixa etária dos pacientes submetidos à anestesia e a maior possibilidade do estabelecimento de alterações cognitivas pós-operatórias (imediatas e a longo prazo) elevam a exigência do uso de fármacos previsíveis e inócuos em sua ação central (demandando conhecimento detalhado de seus mecanismos de ação central e da sua reversibilidade). E, por fim, a provável interação dos anestésicos na modulação da resposta imunológica em pacientes portadores de câncer aumenta a responsabilidade do anestesiológico com relação à possibilidade de facilitação da metastatização de tumores. Entretanto, um *workshop* realizado na Irlanda reuniu pesquisadores na área de câncer e anestesiologia e concluiu que:

- O conceito de que técnicas anestésicas e/ou analgésicas afetam o desfecho de pacientes submetidos a cirurgia oncológica não encontra suporte consistente na literatura atual.
- As informações disponíveis sobre a atividade da morfina em pacientes portadores de câncer são conflituantes ao extremo, possivelmente devido ao uso de diferentes modelos experimentais. A administração de longo prazo desse opioide em doses subanalgésicas em cobaias, submetidas ou não a procedimentos cirúrgicos, pode ser causa de metastatização tumoral. Em contraste, outros modelos experimentais contestam esses achados referentes ao poder de exacerbação da evolução tumoral.
- A morfina parece não possuir efeito carcinogênico nos estudos baseados em evidências médicas, de forma que não existem dados que suportem as mudanças de atitude clínica.
- Existe a necessidade do desenvolvimento de estudos que envolvam múltiplas especialidades médicas (imunologia, oncologia, cirurgia) e de áreas básicas (patologia, bioquímica, histologia, fisiologia).
- O grupo de especialistas no tema recomenda ensaios clínicos randomizados para avaliar o efeito dos medicamentos adjuvantes usados durante a anestesia para cirurgias oncológicas sobre a atividade oncogênica e metastatizante. Essas avaliações incluiriam o uso de anestesia regional, analgésicos, lidocaína venosa e anti-inflamatórios não esteroides.⁶⁴

Com base nos fatos descritos, é possível que, em um futuro muito próximo, a segurança da anestesia venosa seja mais seriamente questionada e maiores alterações no armamentário anestésico sejam possíveis, se não inevitáveis. É provável que

fármacos que propiciem rápido início de ação (mais baixo K_{e0}), tempo de ação ultracurto, tempo de inconsciência, sedação, ansiólise, amnésia anterógrada e até modificações nos estados dissociativos da cetamina venham a ser viabilizados no futuro.

Finalizando, cumpre ressaltar que muitos estudos publicados nos últimos tempos, incluindo ensaios em fase I, evidenciam as seguintes linhas de pesquisa em anestésicos venosos:

- Remimazolam: um recente ensaio clínico confirma a sua significativa mais rápida recuperação quando comparado com o midazolam.
- Análogos do etomidato: são estudados no sentido de propiciar um rápido metabolismo sem supressão adrenocortical.
- MR04A3 e AZD3043 (agonistas do GABA): encontram-se em fase I de pesquisa com respostas clínicas muito variáveis.

Referências

- Vlassakov KV, Kissin I. Decline in the development of new anesthetics. *Trends Pharmacol Sci.* 2016;37(5):344-52.
- Vlassakov KV, Kissin I. A quest to increase safety of anesthetics by advancements in anesthesia monitoring: scientometric analysis. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:2599-608.
- Sear J. Pharmacology of intravenous anesthetics. *Curr Anesthesiol Rep.* 2000;2:359-67.
- Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology.* 1992;76(3):334-41.
- Shafer SL, Varvel JR. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection. *Anesthesiology.* 1991;74(1):53-63.
- Fragen RJ. Clinical pharmacology and applications of intravenous induction agents. In: Bowdle TA, Horita A, Kharasch ET. *The pharmacologic basis of anesthesiology: basic science and practical applications.* New York: Churchill Livingstone; 1994.
- Fragen RJ. Comparative pharmacology of drugs used for induction of anesthesia. In: *Yearbook of anesthesia.* Chicago: Yearbook Medical; 1986.
- Fragen RJ. Infusion of intravenous anesthetics. In: Fragen RJ. *Drugs infusion in anesthesiology.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996.
- Fragen RJ. Barbiturates. In: Miller RD. *Anesthesia.* New York: Churchill Livingstone; 1994.
- Mortier EP, Struys MR. Monitoring the depth of anesthesia using bispectral analysis and closed-loop controlled administration of propofol. In: van Aken H. *Clinical anesthesiology: practice and research.* London: Baillière Tindall; 2001.
- Egan TD, Minto CF, Hermann DJ, Barr J, Muir KT, Shafer SL. Remifentanyl versus alfentanil: comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology.* 1996;84(4):821-33.
- Fragen RJ, Avram MJ. Nonopioids intravenous anesthetics. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. *Clinical anesthesia.* New York: J.B. Lippincott; 1989.
- Geissen HP, Epema AH, Henning RH, Krijnen HJ, Hennis PJ, den Hertog A. Inotropic effects of propofol, thiopental, midazolam, etomidate, and ketamine on isolated human atrial muscle. *Anesthesiology.* 1996;84(2):397-403.
- Absalom AR, Glen JJ, Zwart GJ, Schnider TW, Struys MM. Target-controlled infusion: a mature technology. *Anesth Analg.* 2016;122(1):70-8.
- Shafer SL. ASA Refresher Course. [S.l.: s.n.]; 1996. Cap. 19.
- Darnobid JA. The pharmacology of total intravenous anesthesia. *Int Anesthesiol Clin.* 2015;53(2):13-27.
- White PF. Clinical use of newer intravenous induction drugs. *Anesth. Analg.* 1988;67:105-12.
- Whitwam JG. Intravenous induction agents. In: *Clinics in anesthesiology.* London: Saunders; 1984. p. 215-50.
- Hales TG, Olsen RW. Basic pharmacology of intravenous induction agents. In: Bowdle TA, Horita A, Kharasch ET. *The pharmacologic basis of anesthesiology: basic science and practical applications.* New York: Churchill Livingstone; 1994.
- Henthorn TK. Pharmacokinetics of intravenous induction agents. In: Bowdle TA, Horita A, Kharasch ET. *The pharmacologic basis of anesthesiology: basic science and practical applications.* New York: Churchill Livingstone; 1994.
- Reed SJ, Plourde G, Tobin S, Chapman CA. Partial antagonism of propofol anaesthesia by physostigmine in rats is associated with potentiation of fast (80-200 Hz) oscillations in the thalamus. *Br J Anaesth.* 2013;110(4):646-53.
- Kokita N, Hara A. Propofol attenuates hydrogen peroxide-induced mechanical and metabolic derangements in the isolated rat heart. *Anesthesiology.* 1996;84(1):117-27.
- Schraag S. Theoretical basis of target controlled anesthesia: history, concepts and clinical perspectives. In: van Aken H. *Clinical anesthesiology: practice and research.* London: Baillière Tindall; 2001.
- Sebel PS, Lowdon JD. Propofol: a new intravenous anesthetic. *Anesthesiology.* 1989;71(2):260-77.
- Forman SA. Clinical and molecular pharmacology of etomidate. *Anesthesiology.* 2011;114(3):695-707.
- Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, Greenblatt DJ. Midazolam: pharmacology and uses. *Anesthesiology.* 1985;62(3):310-24.
- Lignat F, Sherbetjian E, Kratochwil N, Jones R, Suenderhauf C, Otteneder MB, et al. Characterization of pharmacokinetics in the Göttingen Minipig with reference human drugs: an in vitro and in vivo approach. *Pharm Res.* 2016;33(10):2565-79.
- Pieri L. Preclinical pharmacology of midazolam. *Br J Clin Pharmacol.* 1983;16 Suppl 1:175-275.
- Bühner M, Maitre PO, Crevoisier C, Stanski DR. Electroencephalographic effects of benzodiazepines. II. Pharmacodynamic modeling of the electroencephalographic effects of midazolam and diazepam. *Clin Pharmacol Ther.* 1990;48(5):555-67.
- Klotz U, Ziegler G. Physiology and temporal variation in hepatic elimination of midazolam. *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 1982;32(1):107-12.
- Prys-Roberts C, Hug Jr CC, editors. *Pharmacokinetics of anesthesia.* Oxford: Blackwell; 1987.
- Quilan JJ, Firestone LL. Clinical pharmacology and applications of benzodiazepines agonists and antagonists. In: Bowdle TA, Horita A, Kharasch ET. *The pharmacologic basis of anesthesiology: basic science and practical applications.* New York: Churchill Livingstone; 1994.
- Dunton AW, Schwam E, Pitman V, McGrath J, Hendler J, Siegel J. Flumazenil: US clinical pharmacology studies. *Eur J Anaesthesiol Suppl.* 1988;2:81-95.
- Goudra BG, Singh PM. Remimazolam: the future of its sedative potential. *Saudi J Anaesth.* 2014;8(3):388-91.
- Rogers WK, McDowell TS. Remimazolam, a short-acting GABA(A) receptor agonist for intravenous sedation and/or anesthesia in day-case surgical and non-surgical procedures. *Drugs.* 2010;13(12):929-37.
- Wesolowski AM, Zaccagnino MP, Malapero RJ, Kaye AD, Urman RD. Remimazolam: pharmacologic considerations and clinical role in anesthesiology. *Pharmacotherapy.* 2016;36(9):1021-7.
- Fernández Galinski S, Gutiérrez de Simone JW, Espinosa Soldevilla W. [Etomidate in ambulatory anesthesia]. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 1986;33(5):342-4.
- Van de Velde M. Cardiovascular effects of anaesthetic drugs. *Curr Opin Anesthesiology.* 1997;10(4):275-9.
- Dolin SJ. Drugs and pharmacology. In: Padfield NL, editor. *Total intravenous anaesthesia.* Oxford: Butterworth-Heinemann; 2000. p. 13-35.
- Stoelting RK, Miller RD. Intravenous anesthetics. In: Stoelting RK, Miller RD. *Basics of anesthesia.* 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 2000. p. 58-69.
- Kotani Y, Shimazawa M, Yoshimura S, Iwama T, Hara H. The experimental and clinical pharmacology of propofol, an anesthetic agent with neuroprotective properties. *CNS Neurosci Ther.* 2008;14(2):95-106.
- White PF, Way WL, Trevor AJ. Ketamine—its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology.* 1982;56(2):119-36.
- Mion G, Villevieille T. Ketamine pharmacology: an update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings). *CNS Neurosci Ther.* 2013;19(6):370-80.
- Sleigh J, Harvey M, Voss L, Denny B. Ketamine – more mechanisms of action than just NMDA blockade. *Trend Anesth Crit Care.* 2014;4(3):76-81.
- Lupton T, Prat O. Tutorial de anestesia da semana WFSA: fármacos endovenosos utilizados para indução anestésica. Rio de Janeiro: SBA; 2010.
- Flood P, Krasowsky M. Ketamine: a general anesthetic that does not potentiate GABA-A receptors. *Anesth Analg.* 2000;90:S408.
- Gajraj N, Withe P. Clinical pharmacology and applications of ketamine. In: Bowdle TA, Horita A, Kharasch ET. *The pharmacologic basis of anesthesiology: basic science and practical applications.* New York: Churchill Livingstone; 1994.
- Johansen JW. Monitoring pharmacologic effects of anesthesia. *Curr Anesthesiology Reports.* 2000;2(5):369-76.
- Al-Hasani R, Bruchas MR. Molecular mechanisms of opioid receptor-dependent signaling and behavior. *Anesthesiology.* 2011;115(6):1363-81.
- Bovill JG, Dahan A. Mechanisms of action of opioids. *Curr Anesthesiology Reports.* 2000;2(5):353-8.
- Bovill JG, Sebel PS, Stanley TH. Opioid analgesics in anesthesia: with special reference to their use in cardiovascular anesthesia. *Anesthesiology.* 1984;61(6):731-55.
- Cox EH, Langemeijer MW, Gubbens-Stibbe JM, Muir KT, Danhof M. The comparative pharmacodynamics of remifentanyl and its metabolite, GR90291, in a rat electroencephalographic model. *Anesthesiology.* 1999;90(2):535-44.
- Draisci G, Valente A, Suppa E, Frassanito L, Pinto R, Meo F, et al. Remifentanyl for cesarean section under general anesthesia: effects on maternal stress hormone secretion and neonatal well-being: a randomized trial. *Int J Obstet Anesth.* 2008;17(2):130-6.
- Egan TD. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl: an update in the year 2000. *Curr Opin Anesthesiology.* 2000;13(4):449-55.
- Kern SE, Xie G, White JL, Egan TD. A response surface analysis of propofol-remifentanyl pharmacodynamic interaction in volunteers. *Anesthesiology.* 2004;100(6):1373-81.
- Mertens MJ, Olofson E, Engbers FH, Burm AG, Bovill JG, Vuyk J. Propofol reduces perioperative remifentanyl requirements in a synergistic manner: response surface modeling of perioperative remifentanyl-propofol interactions. *Anesthesiology.* 2003;99(2):347-59.
- Bouillon TW, Bruhn J, Radulescu L, Andresen C, Shafer TJ, Cohane C, et al. Pharmacodynamic interaction between propofol and remifentanyl regarding hypnosis, tolerance of laryngoscopy, bispectral index, and electroencephalographic approximate entropy. *Anesthesiology.* 2004;100(6):1353-72.
- Perioperative sympatholysis. Beneficial effects of the alpha 2-adrenoceptor agonist mivazerol on hemodynamic stability and myocardial ischemia. MCSPI—Europe Research Group. *Anesthesiology.* 1997;86(2):331-45.
- Scholz J, Tonner PH. Alpha2-adrenoceptor agonists in anesthesia: a new paradigm. *Curr Opin Anesthesiology.* 2000;13(4):437-42.
- Afonso J, Reis F. Dexmedetomidine: current role in anesthesia and intensive care. *Rev Bras Anesthesiol.* 2012;62(1):118-33.
- Bagatini A, Gomes CR, Masella MZ, Rezer G. Dexmedetomidine: pharmacology and clinical application. *Rev Bras Anesthesiol.* 2002;52(5):606-17.
- Buggy DJ, Borgeat A, Cata J, Doherty DG, Doornebal CW, Forget P, et al. Consensus statement from the BJA Workshop on Cancer and Anesthesia. *Br J Anaesth.* 2015;114(1):2-3.

Questões de Provas do TSA

45.1 (TSA/2016) Mulher de 33 anos, 55 kg e 1,55 m será submetida à discotomia lombar percutânea com sedação e infiltração de anestésico local. Dexmedetomidina, na dose de $8 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ por 10 minutos, seguida de $0,5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ para manutenção foi utilizada para a sedação. Após 15 minutos de infusão da medicação cursa com hipertensão arterial sistêmica e bradicardia. Esse evento pode ser explicado pelo(a):

- Ativação do *locus ceruleus*.
- Agonismo alfa-2 adrenérgico pós-sináptico.
- Agonismo alfa-1 adrenérgico pré-sináptico.
- Ativação ganglionar simpática paravertebral.

45.2 (TSA/2016) Mulher 32 anos, 68 kg e 1,58 m, previamente hígida é submetida à lipobdominoplastia sob anestesia peridural e sedação com dexmedetomidina. Após 6 horas de procedimento, a paciente passa a não responder a doses intermitentes de efedrina (dose total 75 mg). A provável explicação para esse fato é a ocorrência de:

- Aumento do AMP cíclico na musculatura lisa vascular.
- Esgotamento de vesículas noradérgicas pré-sinápticas.
- Feedback negativo pelo estímulo α -2 adrenérgico pré-sináptico.
- Redução da afinidade à noradrenalina do receptor α -1 adrenérgico pós-sináptico.