

Opióides em Anestesia: Da Morfina ao Remifentanil

José Roberto Nocite, TSA

Os opióides são analgésicos por excelência, podendo ser empregados para proporcionar um dos componentes básicos do ato anestésico, a analgesia¹.

A morfina em doses elevadas foi proposta como agente único em anestesia para cirurgia cardíaca em 1969 por Lowenstein e cols². No ano seguinte, De Castro introduzia a *anestesia analgésica* com macrodoses de fentanil³. Com ambos opióides, entretanto, ficaram logo patentes algumas desvantagens, entre as quais a grande dificuldade para se definir uma dose hipnótica capaz de evitar a memorização de eventos per-operatórios e a depressão respiratória prolongada no período pós-operatório. Esta última decorria de efeitos cumulativos sobre o Sistema Nervoso Central associados a características farmacocinéticas dos dois opióides^{4,5}.

Os atributos da droga ideal para uso em anestesia incluem início imediato do efeito farmacológico e regressão rápida do mesmo. Este conceito levou à pesquisa e à liberação para uso clínico de dois outros opióides, alfentanil e sufentanil. Ambos apresentam valores de meia-vida de eliminação plasmática, após dose única, inferiores aos da morfina e do fentanil⁶⁻⁸. Tendo em vista a possibilidade de administração, através de infusão venosa contínua, ambos foram propostos para emprego em anestesia venosa total, associados a agentes hipnóticos^{9,10}. Não obstante, a necessidade de administração de antagonista para reverter depressão respiratória, após interrupção da infusão com ambos os opióides^{11,12}, indica que há acúmulo e que eles ainda não preenchem todos os requisitos da droga ideal para uso em anestesia. Com efeito, estudos farmacocinéticos mostraram que o alfentanil e o sufentanil apresentam valores de meia-vida de eliminação plasmática crescentes,

de acordo com a duração da infusão, indicando acúmulo das drogas nesta situação¹³.

O remifentanil é o mais recente opióide proposto para uso em anestesia. É um agonista puro de receptores μ com perfil farmacodinâmico semelhante ao do fentanil¹⁴. A característica que o diferencia dos demais opióides é o seu metabolismo. O remifentanil é um éster que, degradado por esterases plasmáticas e teciduais, origina metabólitos praticamente inativos com relação aos receptores μ . Além disso, possui volumes de distribuição extremamente pequenos. Da combinação destes dois fatores, resulta o efeito ultracurto do remifentanil¹⁵. Tanto a velocidade com que se obtém equilíbrio entre as concentrações plasmática e cerebral como a velocidade com que ambas as concentrações decaem, após dose única ou interrupção da infusão, são extremamente elevadas. Por outro lado, ao contrário do que ocorre com alfentanil e sufentanil, o valor da meia-vida de eliminação plasmática é baixo, independentemente da duração da infusão¹⁶. Isto indica que não há acúmulo da droga, mesmo após administração de altas doses por períodos de tempo prolongados.

As características farmacocinéticas e farmacodinâmicas do remifentanil sugerem algumas possibilidades na prática anestésica: 1) técnicas que utilizam doses elevadas de opióide com rápida recuperação e baixo risco de depressão ventilatória no pós-operatório; 2) analgesia profunda, mas transitória, em situações onde isto é desejável, como por ocasião de um bloqueio oftálmico retro ou peribulbar; 3) infusão contínua em anestesia venosa total, sem necessidade de titulação acurada em pacientes ventilados, uma vez que mesmo a administração de sobredose acarretará pouco tempo adicional

para a recuperação ao final do procedimento. Por outro lado, o anesthesiologista deverá estar alerta para o efeito evanescente do remifentanil: no caso de interrupção da infusão durante a cirurgia, em poucos minutos o paciente acordará com dor. O controle da dor pós-operatória também deverá ser considerado, uma vez que o efeito analgésico do remifentanil desaparece poucos minutos após o término da administração. Parece, portanto, que se chegará, com o remifentanil em anestesia venosa, a uma situação similar à encontrada na anestesia inalatória com sevoflurano e desflurano.

Concretizar-se-ão estas previsões e possibilidades na prática anestésica? Quem viver, verá. . .

José Roberto Nocite, TSA
Caixa Postal nº 707
14100-000 Ribeirão Preto, SP

REFERÊNCIAS

01. Woodbridge P - Changing concepts concerning depth of anesthesia. *Anesthesiology*, 1958; 18: 536-550.
02. Lowenstein E, Hallowell P, Levine FH et al - Cardiovascular response to large doses of intravenous morphine in man. *N Engl J Med*, 1969; 281:1389-1393 .
03. De Castro J - L'anesthésie analgésique à base de fortes doses de Fentanyl en période peroperatoire. *Ars Med*, 1970; 4:87.
04. Stanski DR, Greenblatt W, Lowenstein E - Kinetics of intravenous and intramuscular morphine. *Pharmacol Ther*, 1978; 24:52-59.
05. Scott JC, Stanski DR - Decreased fentanyl and alfentanil dose requirements with age. A simultaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. *J Pharmacol Exp Ther*, 1987; 240:159-166.
06. Bovill JG, Sebel PS, Blackburn C et al - The pharmacokinetics of alfentanil (R 39209): a new opioid analgesic. *Anesthesiology*, 1982; 57:439-443.
07. Bovill JG, Sebel PS, Blackburn C et al - The pharmacokinetics of sufentanil in surgical patients. *Anesthesiology*, 1984; 61:502-506.
08. Hudson RJ, Bergstrom RG, Thomson IR et al - Pharmacokinetics of sufentanil in patients undergoing abdominal aortic surgery. *Anesthesiology*, 1989; 70:426-431.
09. Schuttler J, Kloos S, Schwilden H et al - Total intravenous anaesthesia with propofol and alfentanil by computer assisted infusion. *Anaesthesia*, 1988; 43 (Suppl):2-7.
10. Fragen RJ - Total intravenous anesthesia. *Seminars in Anesthesia*, 1992; 2:131-137.
11. Nocite JR, Cagnolati CA, Serzedo PSM et al - Anestesia venosa total com propofol e alfentanil. *Rev Bras Anesthesiol*, 1991; 41:247-252.
12. Nocite JR, Serzedo PSM, Nunes AMM et al - Sufentanil em infusão venosa contínua para cirurgias abdominais. *Rev Bras Anesthesiol*, 1995; 45: 235-243.
13. Hughes MA, Glass PSA, Jacobs JR - Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic agents. *Anesthesiology*, 1992; 76:334-341.
14. Dershwitz M, Rosow CE - Remifentanil: a truly-short-acting opioid. *Seminars in Anesthesia*, 1996; 15:88-96.
15. Egan TD, Lemmens HJ, Fiset P et al - The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (GI 87084 B) in healthy adult volunteers. *Anesthesiology*, 1993; 79:881-892.
16. Westmoreland CL, Hoke JF, Sebel PS et al - Pharmacokinetics of remifentanil (GI 87084 E) and its major metabolite (G19029 I) in patients undergoing elective inpatient surgery. *Anesthesiology*, 1993; 79:893-903 .