

A Evolução da Qualidade dos Agentes Anestésicos Venosos *

Sérgio D. Belzarena, TSA¹

Belzarena SD - The Improvement of Intravenous Anesthetics Agents

KEY WORDS - ANESTHETICS: Intravenous

1. Definindo qualidade em agentes anestésicos venosos
2. Opióides: as primeiras drogas de uso venoso?
3. Hipnóticos: de Pearl Harbor à etanolona
4. Benzodiazepínicos: agonistas e antagonistas
5. Interações: novos fármacos?
6. Apêndice: entendendo farmacocinética e farmacodinâmica moderna.
7. Conclusões

Seção 1 - Definindo Qualidade em Agentes Anestésicos Venosos

Qualidade é definida como aquilo que caracteriza uma coisa, e na medicina moderna entendemos como sinônimos qualidade e excelência, ou seja, aquilo que é melhor ou superior quando comparado com seu semelhante. Para discutir a evolução da qualidade dos agentes venosos usados em anestesia, inicialmente devemos conceituar este termo. É difícil definir qualidade em anestesiologia¹; porém geral-

mente se relaciona com o resultado obtido e com o grau de satisfação alcançado pelo paciente.

Em termos clínicos podemos definir qualidade dos agentes venosos através dos três conceitos clássicos: eficácia, segurança e efeitos indesejáveis. Modernamente foi incluído o custo como o quarto componente da definição.

A eficácia está vinculada à ação principal da droga em questão. Pode ser sedação, hipnose, analgesia e se demonstra obtendo o efeito desejado com a menor quantidade do fármaco (potência da droga) e com menos efeitos indesejáveis. Também são importantes para determinar a eficácia farmacodinâmica os fatores físico-químicos e farmacocinéticos que têm influência na duração do efeito e, em anestesiologia, podem ser decisivos durante as fases de indução e recuperação.

A segurança se determina por critérios objetivos, como a relação entre dose efetiva e dose letal em animais de laboratório e sobretudo pela ausência de efeitos colaterais indesejáveis que ponham o paciente em risco. Como exemplo temos a depressão respiratória causada pelo agente ou o grave broncoespasmo por liberação de histamina, decorrente da administração venosa da droga que, são efeitos que comprometem a segurança.

Os efeitos adversos também incluem aqueles que, sem comprometer a vida do paciente, ocasionam desconforto ou alteram o curso da recuperação pós-operatória. Os mais frequentes são náuseas e vômitos. Colateralmente interferem no custo, porque obrigam a investir em métodos para prevenir os desvios podendo ser responsáveis por retardo na alta

* Trabalho realizado na Santa Casa de Misericórdia de Santana de Livramento, RS

¹ Anestesiologista da Santa Casa de Misericórdia de Santana de Livramento, RS

Correspondência para Sérgio D. Belzarena
Rua José A. Domingues, 96
97574-710 Livramento - RS

Apresentado em 31 de janeiro de 1997
Aceito para publicação em 10 de maio de 1997

© 1997, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

hospitalar e podem levar ao emprego de terapias subsidiárias, como quando administramos metoclopramida para tratar vômitos no pós-operatório.

O custo não é aquele do preço da embalagem e sim a soma dos custos causados a partir do uso do fármaco. O fármaco de qualidade para uso venoso será potente, sem efeitos adversos e globalmente de baixo custo.

Seção 2 - Opióides: As Primeiras Drogas de Uso Venoso?

Os opióides são utilizados como analgésicos, por isso sua eficácia será determinada pela potência analgésica, embora seja importante lembrar que tal potência está vinculada também a fatores físico-químicos e farmacocinéticos. Isto explica parcialmente algumas diferenças farmacodinâmicas aparentes. No entanto, em princípio, ajustando-se a dose e a via de administração, teoricamente podemos obter o mesmo resultado com qualquer opióide. Este é o conceito de dose equianalgésica. A potência se traduz clinicamente por analgesia e tem outros componentes benéficos, como estabilidade hemodinâmica durante manobras nociceptivas como a intubação. O opióide mais potente obtém o resultado com menor número de moléculas e, entre os disponíveis, o sufentanil é o mais potente.

Embora haja menção aos efeitos do suco de papoula em papiros datados de 1500 a.C., a primeira descrição fundamentada de seu uso foi feita por Teofrasto, no ano 300 a.C. Em 1803, Serturner separou os alcalóides do suco, sendo denominados fenantrênicos e benzilisoquinolínicos, e nomeou um deles, o cicloperhidrofenantreno, morfina. Rapidamente foi determinada a estrutura química e diversas modificações levaram a formar famílias com estruturas diferentes e ações semelhantes. Em 1939 foi sintetizada a meperidina que deu origem à família das piperidinas, a cuja estrutura pertencem as drogas atualmente em uso².

Em linguagem farmacológica, todos são

denominados opióides, mas no passado foram divididos em opiáceos quando eram produzidos a partir de alterações na estrutura da morfina e opióides se fossem sintéticos e com menor número de anéis.

Mesmo havendo pequenas diferenças entre as drogas, uma estrutura espacial em T está presente em todos os compostos sendo essencial para interagir com o receptor. O anel piperidínico forma a barra horizontal que se liga ao receptor e confere ao composto atividade opióide. O grupo hidroxifenil forma a barra vertical. O isômero levo-rotatório é mais ativo.

Os receptores foram identificados na década de 70 e os mais importantes são *mu* (μ), *kappa* (κ) e *delta* (δ). A maioria dos efeitos é processada pelo receptor *mu*, cuja estrutura foi identificada nos anos 90. É uma proteína com sete campos extracelulares que determinam sua interação específica com os opióides. Se a interação é agonista ocorre o efeito no interior da célula. É mediado por uma proteína G intracitoplásmica, produzindo inibição da adenilciclase e da formação de AMPc. Isto leva à inibição pré-sináptica da liberação de neurotransmissores e hiperpolarização pós-sináptica. Há inibição da corrente de cálcio nos canais dependentes de voltagem e aumento da condutância ao potássio.

Quando a molécula opióide se une ao receptor e ocorre uma resposta biológica de grande intensidade, ela é denominada agonista, por exemplo, o fentanil. Se mesmo com elevada ocupação de receptores a resposta é de baixa intensidade, temos um agonista parcial, por exemplo, a buprenorfina. Um antagonista como a naloxona ocupa o receptor sem desencadear resposta celular. Uma mesma molécula pode ser agonista num receptor e antagonista em outro, sendo chamada agonista-antagonista. Em geral, os opióides exercem seu efeito agonista no receptor *kappa*, sendo incapazes de ativar o receptor *mu*. Estas características definem a atividade intrínseca do opióide.

A união opióide-receptor pode ser fraca

e permitir que a associação-dissociação ocorra rapidamente, como o fentanil, ou ser uma união muito forte, permanecendo a droga unida ao receptor por muito tempo, como a buprenorfina. A primeira seria uma ligação iônica, fácil de reverter com um antagonista competitivo, a segunda seria covalente e a reversão é muito difícil. O grau de afinidade do opióide com o receptor explica diferenças na duração do efeito e na facilidade para a reversão.

Até alguns anos atrás a morfina era considerada o opióide por excelência e as drogas novas eram comparadas a ela. Atualmente, o fentanil é o opióide mais usado em anestesia, sendo o moderno padrão de comparação.

O alfentanil é um opióide de potência e duração de ação menores quando comparado ao fentanil^{3,4}. Duas características são responsáveis pelas diferenças do alfentanil: o pH de 6,5 faz com que a maior parte da dose permaneça não ionizada no pH fisiológico e isto, associado a sua lipossolubilidade - que de acordo com um estudo de permeabilidade meníngea seria a ideal⁵ - facilita seu acesso às estruturas do SNC. Devido a sua baixa lipossolubilidade tem pequeno volume de distribuição, o que limita a transferência para outros tecidos e permite manter alta a concentração plasmática após dose única ou infusão contínua. Por isso, sua ação se inicia e termina mais rápido que a do fentanil.

O uso mais apropriado do alfentanil é em cirurgias de curta duração⁶ em *bolo* único ou repetido ou em infusão contínua associado a outros fármacos, como o propofol (anestesia venosa total) ou com anestésicos inalatórios (anestesia balanceada)⁷. Como tem baixa potência analgésica, sua eficácia é menor durante procedimentos muito dolorosos como a esternotomia⁸. Após infusão contínua, a incidência de náuseas e vômitos com esta droga é maior⁹.

O sufentanil é dez vezes mais potente que o fentanil, sendo o opióide mais potente disponível para uso clínico em humanos; no entanto, causa menos depressão respiratória que o fentanil¹⁰⁻¹². Seu efeito analgésico intenso é obtido com pequena ocupação de recep-

tores, o que significa alta eficácia dentro do conceito atual de poupança de atividade no receptor.

A tolerância à ação dos opióides pode ocorrer no receptor, caracterizando-se por dessensibilização e dissociação das sub-unidades NK-1, NK-2 e AMPA do receptor da proteína G, responsável pela ação no citoplasma. Também pode ser por diminuição do número de receptores na membrana, e esta parece ser a causa da tolerância aguda aos opióides. Ou pode ocorrer porque outros sistemas interferem, facilitando a transmissão dolorosa. Isto seria o que acontece na tolerância crônica. Estudos mostraram que o sufentanil pode reverter o estado tolerante causado pela administração crônica de morfina. Isto foi demonstrado no laboratório e em pacientes com dor crônica de origem neoplásica.

O uso clínico do sufentanil estará relacionado a situações em que é necessária uma estimulação intensa do receptor por curto espaço de tempo ou em pacientes com dor crônica que desenvolveram tolerância a outros opióides, em particular à morfina. Por sua elevada potência analgésica e boa margem terapêutica, é o opióide ideal para cirurgias com estímulo nociceptivo intenso e/ou duração prolongada (cardíaca e semelhantes). Em dor crônica está provado que 14 µg/hora de sufentanil por via peridural produzem analgesia de boa qualidade em pacientes que desenvolveram tolerância a 250 mg/dia de morfina oral ou 50 mg/dia de morfina peridural¹³.

O remifentanil é um novo opióide cuja potência analgésica é similar à do fentanil. Sua estrutura foi inteiramente desenhada a partir da análise molecular do esqueleto piperidínico, introduzindo-se as alterações necessárias para permitir a hidrólise por esterases¹⁴.

Seu metabolismo depende da ação de esterases plasmáticas inespecíficas, sendo esta a primeira anilino-piperidina que independe do sistema hepático para sua eliminação. Isto determina uma meia-vida plasmática de 4-8 minutos. Sua farmacocinética determina um efeito

de curta duração, residindo aí sua principal vantagem. O composto resultante do metabolismo inicial tem potência analgésica 1/2000 a 1/4000 da droga mãe, não tendo ação clínica.

O uso clínico do remifentanil, aparentemente, está dirigido para a infusão contínua, o que pode ser uma desvantagem quando se pensa no custo agregado dos aparelhos necessários para esta técnica e também pela necessidade de uma maior monitorização, já que a interrupção da infusão pode causar perda súbita da analgesia. No entanto, o fato de não depender dos sistemas hepático e renal e, aparentemente, independe também da dose e do tempo de infusão para terminar sua ação, faz com que o remifentanil tenha garantido um lugar na prática clínica no futuro ¹⁵.

Nos últimos 30 anos foram desenvolvidos opióides que aumentaram as possibilidades terapêuticas, permitindo que hoje a anestesia seja mais segura e com menor incidência de efeitos adversos e de complicações peri-operatórias.

Seção 3 - Hipnóticos: De Pearl Harbor à Eltanolona

A introdução clínica, por Waters e Lundy em 1934, do primeiro agente apropriado para produzir hipnose foi turbulenta devido ao episódio, que atualmente está melhor esclarecido, sobre a mortalidade cirúrgica ocorrida na batalha de Pearl Harbor durante a II Guerra Mundial ¹⁶. O tiopental foi desenvolvido tendo-se em mente um barbitúrico que tivesse rápido início de ação e produzisse hipnose de boa qualidade, sem incorrer nos fenômenos de excitação que apresentavam os fármacos disponíveis naquela época (hexobarbital etc). Superadas as dificuldades iniciais, ele se transformou no padrão de comparação com os demais hipnóticos que foram sendo posteriormente introduzidos na prática clínica. Vários destes hipnóticos (alfatesin, propanidida) tiveram vida breve e foram retirados do mercado; outros como o metohexital sobrevivem, porém são

pouco utilizados e finalmente alguns, como a eltanolona, estão em fase inicial de desenvolvimento.

Embora não seja o hipnótico ideal, o tiopental tem uma história destacada por sua segurança, previsibilidade e por produzir hipnose rápida e de curta duração, terminando seu efeito, normalmente, por redistribuição. A baixa incidência de efeitos cardiovasculares e respiratórios indesejáveis também favorece seu uso, que, no entanto, está limitado por algumas ações adversas que foram as que promoveram a procura de novos agentes hipnóticos. A mais importante delas é a demora na recuperação após a administração de doses repetidas ou após infusão contínua, quando a finalização do efeito passa a depender do metabolismo hepático, sendo independente da redistribuição entre territórios de irrigação desigual ¹⁷. Outras, menos importantes por sua menor incidência, são as lesões por injeção intra-arterial acidental e a depressão miocárdica e/ou respiratória que ocorre em pacientes com insuficiência orgânica ou como consequência da administração de doses superiores às recomendadas. Durante algum tempo houve controvérsias quanto ao efeito neuro-protetor de doses altas de tiopental e, embora este efeito fosse mais fácil de ser demonstrado em animais do que em humanos, é provável que seja real ¹⁸. Esta proteção é conseqüente à depressão da atividade do sistema nervoso central produzida pelo tiopental. O inconveniente é que, para se obter este resultado, são necessárias doses elevadas em pacientes geralmente debilitados, o que leva a importante depressão do sistema cardiovascular. Por isso e por dispormos de fármacos mais apropriados para este fim, seu uso hoje é muito restrito.

O metohexital teria um perfil farmacológico melhor quando administrado em doses repetidas ou por infusão contínua, porém um estudo demonstrou que a capacidade de dirigir estava diminuída oito horas após seu uso, comparado com seis horas após o tiopental ^{19,20}. Um efeito indesejável do metohexital é a possibilidade de provocar convulsões ²¹.

O receptor do ácido gama amino butírico (GABA) é o lugar onde os barbitúricos exercem sua ação molecular. O GABA é um neurotransmissor inibitório e seu receptor está vinculado ao canal de cloro. Ao interagirem ocorre aumento da condutância ao cloro. Há, na mesma região, um sítio específico para barbitúricos e outro para os benzodiazepínicos. É provável que o etomidato e o propofol tenham mecanismo de ação semelhante para produzir o efeito hipnótico.

O etomidato foi introduzido em 1972. Seus efeitos favoráveis, incluindo indução rápida - uma circulação entre o local de injeção e o cérebro - proteção cerebral e boa estabilidade cardiovascular e respiratória, associados à rápida recuperação tanto após injeção única como em infusão contínua, facilitaram muito sua aceitação no meio anesthesiológico^{22, 23}. No entanto, relatos de observações em unidades de tratamento intensivo, indicando aumento da mortalidade em pacientes que eram sedados com infusão de etomidato, motivaram editoriais em revistas que aconselharam a restrição do uso ou até mesmo sua retirada do mercado. O problema estaria relacionado à inibição da produção hormonal na cortical da glândula supra-renal pelo uso do etomidato²⁴. Em anesthesiologia a importância desta inibição, se é que existe, não está bem determinada devido a sua curta duração. Este efeito inibitório tem duração de aproximadamente uma hora após dose única e entre seis a nove horas após uma infusão contínua de duas a três horas de duração.

O etomidato também pode produzir outros efeitos indesejáveis, em particular mioclonia, soluço e dor no local da injeção ao iniciar sua administração. Apresenta também elevada incidência de náuseas e vômitos no pós-operatório. Isto diminuiu seu emprego por algum tempo, mas seu perfil farmacológico favorável não só permitiu sua manutenção como vem levando a um aumento de seu uso. Contribuiu para isso também seu preço, que em nosso meio é menor quando comparado a outros hipnóticos, diferentemente do que ocorre em outros países, onde é bastante caro.

O propofol é o hipnótico de uso mais recente em anestesia^{25,26}. Suas ações favoráveis incluem indução anestésica rápida e também rápida recuperação, mesmo após infusão contínua prolongada²⁷. Seus efeitos adversos incluem: a) dor à injeção, que é menor quando se utiliza uma veia calibrosa; b) depressão hemodinâmica, incluindo diminuição da pressão arterial e do débito cardíaco, com manutenção da frequência cardíaca (depressão do baro-reflexo). Também causa apnéia de duração ligeiramente menor que a causada por barbitúricos e significativamente maior quando comparada ao etomidato, podendo ser bastante prolongada quando associada a opióides. O efeito miocárdico do propofol foi bastante debatido; atualmente, entretanto, concluiu-se que ele exerce uma ação depressora (inotrópica negativa) direta e um efeito vasodilatador periférico menos intenso²⁸. A ausência de preservativos antibacterianos e o tipo de solvente utilizados propiciam a rápida contaminação do propofol após a abertura da ampola, tendo sido atribuído a esta droga certos casos de febre pós-operatória. Em razão disto, há recomendações na bula para que seja usada técnica asséptica estrita e descartar o resto após o uso. Ainda há controvérsias sobre sua capacidade de, em doses sub-hipnóticas, tratar o prurido causado por opióides espinhais. Uma característica interessante do propofol é sua ação anti-hemética que tem valor para procedimentos ambulatoriais, onde náuseas e vômitos são complicações importantes.

A cetamina foi testada em humanos em 1965 e cinco anos depois foi lançada comercialmente. Ela produz um estado anestésico próprio denominado anestesia dissociativa já que, aparentemente, funcionalmente *desorganiza* estruturas do SNC, produzindo um estado muito diferente do padrão observado com outros anestésicos, que se assemelha a um sono normal. Depois da fase inicial, na qual seus efeitos cardiovasculares e respiratórios foram destacados pelas diferenças em relação aos barbitúricos disponíveis, a frequência de sua utilização

foi diminuindo, principalmente devido às reações psicológicas adversas que se registravam no período pós-operatório imediato. Estas reações são, geralmente, de curta duração; porém, às vezes, muito desagradáveis para o paciente. Podem ser diminuídas preferentemente por benzodiazepínicos e, com menor eficácia, por outros fármacos, mas não desaparecem completamente, qualquer que seja a medicação associada^{29,30}. O segundo fator para diminuir seu uso foi a introdução de outros agentes com perfil farmacológico mais favorável.

A cetamina tem um mecanismo de ação diferente, envolvendo ações no receptor NMDA, que modula efeitos excitatórios no SNC, atuando também nos receptores opióides e no receptor nicotínico de acetilcolina³¹⁻³³. Isto explica sua potente ação analgésica central e sua fraca ação bloqueadora neuromuscular periférica.

De todos os agentes anestésicos para uso venoso é o único que produz simultaneamente hipnose e analgesia de forma consistente. Modernamente está sendo reavaliado seu valor como analgésico sistêmico ou espinal, nos estados dolorosos em que o bloqueio do receptor NMDA é importante. Nestes casos, são usadas doses muito reduzidas em comparação às que se administram para anestesia, o que reduz os efeitos psicológicos. No futuro será determinado seu real valor, se é que existe, no manejo dos processos de ativação neuronal no corno posterior da medula (agressão traumática periférica ou central por injúria direta) que têm como base a liberação de aspartato, iniciando uma cascata deletéria.

A cetamina é comercializada como uma mistura racêmica de dois isômeros; no entanto, alguns estudos sugerem que o estereoisômero (S+) tem maior potência que o (R-), e ao mesmo tempo é menos psicoativo. Um estudo sobre dor pós-operatória em humanos mostrou que pode ser quatro vezes mais potente como analgésico e duas vezes mais potente como hipnótico comparado à mistura racêmica³⁴.

A eltanolona, inicialmente conhecida como pregnanolona, é um novo hipnótico de

curta duração de ação para uso por via venosa. É um metabólito da progesterona, por isso existe naturalmente no organismo humano. Nos estudos primários foi demonstrado que tem potência três vezes maior que o propofol e provoca menor depressão hemodinâmica. Comparada ao tiopental é seis vezes mais potente³⁵⁻³⁷.

Seção 4 - Benzodiazepínicos: Agonistas e Antagonistas

Os benzodiazepínicos rapidamente tiveram sucesso na anestesiologia, porque são um conjunto de drogas que têm previsibilidade - todas compartilham as mesmas ações farmacodinâmicas, com pequenas variações na intensidade do efeito, porém sem variações qualitativas - têm ampla margem de segurança terapêutica, certamente maior que qualquer um dos outros hipnóticos disponíveis, e sua titulação permite facilmente passar do efeito ansiolítico (com dose mínima) à sedação (com dose pequena) até chegar à hipnose com dose moderada ou grande. Esta plasticidade, associada ao perfil farmacológico, que inclui amnésia anterógrada e boa estabilidade cardiovascular e respiratória, fizeram com que seu uso em anestesiologia fosse crescente.

Dentre os benzodiazepínicos, diazepam, lorazepam e midazolam são os mais usados. O lorazepam restringiu-se praticamente ao uso oral como medicação pré-anestésica, devido a sua longa duração de efeito e a sua grande potência para produzir amnésia. O diazepam e o midazolam são utilizados também por via parenteral. Recentemente, uma nova fórmula do diazepam conseguiu eliminar o efeito fleboirritante e reacendeu o interesse por seu uso venoso, apesar de esta modificação ter vindo acompanhada de um incremento significativo no preço, se comparado à fórmula anterior. Como o midazolam é hidrossolúvel no pH apresentado na ampola, a injeção venosa não causa dor nem irritação posterior. As alterações que ocorrem em sua molécula em função do aumento do pH pela diluição no plasma levam a

um aumento da lipossolubilidade, favorecendo um efeito rápido e com meia vida de eliminação menor, se comparado ao diazepam. A lipossolubilidade adquire importância especial no início e na duração da ação de qualquer benzodiazepínico, quando se administra uma dose única em *bolo*. O midazolam tem o maior coeficiente n-octanol/água entre os benzodiazepínicos disponíveis para uso clínico³⁸.

O flumazenil atua como antagonista no receptor benzodiazepínico, ocupando-o sem produzir resposta biológica na célula e impedindo que ocorra a interação agonista/receptor. Administrado sem a presença concomitante do agonista seus efeitos são desprezíveis, uma vez que sua atividade benzodiazepínica intrínseca é muito limitada. No entanto, injetado em pacientes sob ação benzodiazepínica intensa seus efeitos são notáveis, com rápida recuperação da sedação ou hipnose, inclusive com possível efeito rebote (agitação psicomotora) quando doses grandes são administradas em *bolo*. Como sua ação farmacológica é breve, deve ser usado em infusão contínua ou em pequenos *bolos* repetidos, para não haver risco de re-sedação. Sua capacidade de reverter a depressão respiratória causada por altas doses de benzodiazepínicos é menos confiável de acordo com os dados atuais. Este efeito dos benzodiazepínicos na respiração se caracteriza por maior depressão dos receptores periféricos à hipóxia, diferente do que ocorre nos receptores centrais à hipercapnia, e certamente este é um aspecto que deve ser melhor estudado³⁹⁻⁴².

O receptor celular dos benzodiazepínicos é o que está melhor caracterizado e o conhecimento sobre como se processa a interação é o mais completo entre todas as drogas de uso venoso, apesar de não estar determinado o sítio de sua ação hipnótica, se no receptor vinculado ao receptor GABA ou diretamente no canal de cloro, ou mais provavelmente em canais de cálcio dependentes de voltagem. Sabemos que as ações ansiolítica, anticonvulsivante e de relaxamento muscular se exercem no receptor do ácido gama amino butírico. O GABA é um neuro-

transmissor inibitório no SNC que, facilitando a condutância ao cloro, hiperpolariza a célula, aumentando a resistência à transmissão sináptica⁴³. A ação amnésica é muito mais complexa, envolvendo mecanismos ainda desconhecidos.

Seção 5 - Interações: Novos Fármacos?

Quando dois ou mais fármacos são administrados juntos, entre eles se estabelecem interações variadas, que basicamente podem ser agonistas, antagonistas ou agonistas inversos. Quando as ações são aumentadas, os fármacos ditos agonistas podem ser divididos em aditivos (se o resultado final é igual à soma algébrica de cada um) ou sinergistas (o resultado final é maior que a soma deles). Um antagonista inibe a ação de outra droga, geralmente impedindo o relacionamento com o receptor. Temos antagonismo competitivo se a droga antagonista pode ser revertida com o aumento da concentração do agonista e antagonismo não competitivo quando a inibição não é reversível mesmo aumentando-se a dose. Finalmente, recentemente estão sendo estudados os agonistas inversos, que são drogas que agem no receptor e da mesma forma que o agonista causam um efeito biológico intracelular, porém com resultado oposto. Por exemplo: o midazolam é agonista no receptor benzodiazepínico, o flumazenil é antagonista competitivo e o Ro 15-4513 é agonista inverso. A administração de midazolam produz um efeito de hiperpolarização na célula. O Ro 15-4513 facilita a despolarização, aumentando os efeitos excitatórios. Administrando-se o flumazenil isoladamente, praticamente não ocorrem efeitos celulares, mas se aplicado na presença de midazolam ou do Ro 15-4513 ele reverte suas ações.

Em relação às drogas de uso venoso, em geral os benzodiazepínicos estabelecem interações agonistas, aditivas ou sinergistas, para produzir sedação e hipnose⁴⁴⁻⁴⁶. O mesmo ocorre quando opióides são associados a hip-

nóticos, e as ações de sedação e hipnose têm aumento sinérgico. Já o efeito analgésico do opióide permanece inalterado ou tem um ligeiro incremento, sendo uma interação agonista parcial (menor que aditiva) ⁴⁷⁻⁵⁰.

Quando várias drogas são injetadas associadas, o que é muito freqüente em anestesia - por exemplo, benzodiazepínico na pré-anestesia com hipnótico e opióide na indução - as interações são mais complexas e mais difíceis de serem previstas, já que as combinações agem produzindo uma nova droga completamente diferente. Ou seja, como se estabelecem diversos graus de agonismo e até de antagonismo entre elas, não há uma regra fácil ou fórmula que permita prever qual será o resultado final. No entanto, é importante saber que habitualmente ocorre incremento sinérgico das ações depressoras, que podem ser desejáveis (hipnose) ou indesejáveis (depressão respiratória), com poucas alterações da analgesia. A duração do efeito tem aumento aditivo, mas pode ser mais prolongado em pacientes especiais ^{45,47}.

Seção 6 - Entendendo Farmacocinética e Farmacodinâmica Moderna

A grande maioria dos estudos realizados sobre farmacocinética usa o conceito de meia vida de eliminação para descrever a relação entre o tempo e a concentração plasmática da droga em questão. A partir disto surgiu a idéia de que conhecendo-se a meia vida de eliminação seria possível calcular facilmente a quantidade de droga a administrar para obter uma concentração plasmática estável, como mantê-la através de infusão contínua e o tempo necessário para que seu efeito termine. Entretanto, isto não ocorre de forma tão simples em anestesiologia e já em 1960 Price ¹⁷, estudando o tiopental, introduziu os conceitos modernos. Sob este aspecto, o primeiro ponto a destacar é a forma de administração de drogas em nossa especialidade. Os estudos farmacocinéticos que deram origem à terminologia usada foram feitos

com drogas de uso oral e crônico. Os anestésicos são usados por via venosa, de forma aguda e, na maioria das vezes, o tempo é limitado, podendo ser medido em minutos ou horas. O segundo ponto está vinculado à necessidade de se definir o que é término do efeito, porque, se fizermos a avaliação em termos de meia vida de eliminação, quase todas as drogas atualmente utilizadas apresentam valores que na escala temporal são muito superiores aos usados para o procedimento cirúrgico ou até para que o paciente tenha alta hospitalar em procedimentos ambulatoriais ou alta da SRPA. Exemplo: a meia vida de eliminação do tiopental é de 11,6 horas; porém, quando administramos 5 mg.kg⁻¹ sua ação anestésica finaliza muito antes e o paciente pode ser então encaminhado a seu destino.

Para o anestesiológico, é fundamental gravar os conceitos de concentração na biofase - lugar ideal em que a droga tem suas ações - e de que o tempo para finalização do efeito anestésico - seja hipnose, analgesia, depressão da função muscular - é independente da curva de eliminação plasmática, a qual muitas vezes não permite, através da análise multicompartmental geralmente usada, prever como será o comportamento da droga em questão ⁵¹.

Para atender às peculiaridades da anestesia foi criado um modelo experimental em computador que, posteriormente testado clinicamente, tem se mostrado adequado para prever o comportamento farmacocinético dos anestésicos usados por via venosa. O conceito de *meia vida contexto pertinente* permitiu que vários fatores fossem unidos e explicassem por que clinicamente ocorriam situações inesperadas ⁵².

A concentração na biofase, responsável pelo efeito desejado, pode estar aumentando ao mesmo tempo que a concentração plasmática está diminuindo. Isto é particularmente observado com os bloqueadores neuromusculares; porém, também é verdadeiro com opióides como o fentanil, cuja concentração plasmática no primeiro minuto cai rapidamente, alcançando seu efeito analgésico máximo posteriormente, no terceiro minuto ⁵³.

A diminuição da concentração na biofase ativa, que ocorre a partir do pico de ação da droga, é responsável pelo término do efeito. Também é independente da concentração plasmática. Por isso, em anestesia, na grande maioria dos casos o término da ação e a recuperação do paciente ocorrem por redistribuição entre a biofase e outros compartimentos que não foram inicialmente saturados, devido a sua irrigação menor e não por eliminação ou biodegradação da droga.

Em termos teóricos, se fizermos uma infusão contínua de longa duração, é possível que ocorra a saturação completa do organismo e nesta circunstância teremos eliminação e término do efeito como descrito na farmacocinética tradicional, embora no mundo real isto seja muito difícil.

Conclusões

Etomidato, propofol e etanolona são drogas que apresentam algumas vantagens em relação aos barbitúricos que estão em uso há 50 anos. Estas vantagens demonstram-se nas características para indução da anestesia e durante infusão contínua com rápida recuperação. No entanto, estão longe de ser as drogas ideais e têm custo maior que o tiopental.

Desde o primeiro benzodiazepínico até o midazolam e o antagonista flumazenil houve uma grande melhora na qualidade destas drogas. O midazolam notoriamente é um fármaco que foi programado para uso em anestesia e o grande aumento de seu emprego por anestesiolistas é prova de que os objetivos foram alcançados. Seu preço é maior se comparado ao diazepam tradicional, porém menor que o novo diazepam com solvente hidrossolúvel.

O alfentanil, o sufentanil e o remifentanil têm algumas vantagens em relação ao fentanil e muitas e grandes vantagens em relação à morfina; no entanto, ainda não são os opióides ideais. Estes novos opióides são mais caros que os antecessores.

O desenvolvimento de novas drogas teve custo alto e causou gastos importantes que a indústria tenta recuperar. Historicamente, o desafio do anesthesiologista está em saber aproveitar as vantagens e ao mesmo tempo diminuir riscos e custo. Assim obtemos qualidade em nosso trabalho.

Belzarena SD - A Evolução da Qualidade dos Agentes Anestésicos Venosos

UNITERMOS - ANESTÉSICOS: Venoso

REFERÊNCIAS

01. Eichhorn JH - Quality assurance in anesthesia. *Anesth Analg*, 1989;68:36-42.
02. Ferrante MF - Opioids, em: Ferrante MF, VadeBoncouer TR - Postoperative Pain Management. New York, Churchill, Livingstone, 1993;145.
03. Stanski DR, Hug CC - Alfentanil - a kinetically predictable narcotic analgesic. *Anesthesiology*, 1982;57:435-438.
04. Bovill JG, Sebel PS, Blackburn CL et al - The pharmacokinetics of alfentanil: a new opioid analgesic. *Anesthesiology*, 1982;57:439-443.
05. Bernards CM, Hill HF - Physical and chemical properties of drug molecules governing their diffusion through the spinal meninges. *Anesthesiology*, 1992;77:750-756.
06. Sinclair ME, Cooper GM - Alfentanil and recovery. *Anaesthesia*, 1983;38:435-437.
07. White PF, Coe V, Shafer A et al - Comparison of alfentanil with fentanyl for outpatient anesthesia. *Anesthesiology*, 1986;64:99-106.
08. Mc Donnell TE, Bartkowski RR, Williams JJ - ED50 of alfentanil for induction of anesthesia in unpremedicated young adults. *Anesthesiology*, 1984; 60:136-140.
09. Okum GS, Colonna-Romano P, Horrow JC - Vomiting after alfentanil anesthesia: effect of dosing method. *Anesth Analg*, 1992;75:558-560.
10. Hudson RJ, Bergstrom RG, Thomson IR et al - Pharmacokinetics of sufentanil in patients undergoing abdominal aortic surgery. *Anesthesiology*, 1989;70:426-431.
11. Monk JP, Beresford R, Ward A - Sufentanil. A review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs*, 1988;36:286-313.
12. Bailey PL, Streisand JB, East KA et al - Differences in magnitude and duration of opioid depression and analgesia with fentanyl and sufentanil. *Anesth Analg*, 1990;70:8-15.
13. de Leon Casasola O, Lema MJ - Epidural sufentanil for acute pain control in a patient with extreme opioid dependence. *Anesthesiology*, 1992;76:853-856.
14. Glass PS, Hardman D, Kamiyama Y et al - Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short acting opioid: remifentanil (G187084B). *Anesth Analg*, 1993;77: 1031-1040.

15. Bowdle TA, Camporesi EM, Maysick L et al - A multicenter evaluation of remifentanyl for early postoperative analgesia. *Anesth Analg*, 1996; 83:1292-1297.
16. Bennets FE - Thiopentone anaesthesia at Pearl Harbour. *Br J Anaesth*, 1995;75:36-38.
17. Price HL - A dynamic concept of the distribution of thiopental in the human body. *Anesthesiology*, 1960;21:40-52.
18. Michenfelder JD - A valid demonstration of barbiturate-induced brain protection in man at last. *Anesthesiology*, 1986;64:140-142.
19. Hudson RJ, Stanski DR, Burch PG - Pharmacokinetics of methohexital and thiopental in surgical patients. *Anesthesiology*, 1983;59:215-219.
20. Kortila K, Linnoila M, Ertama P et al - Recovery and simulated driving after intravenous anesthesia with thiopental, methohexital, propanidid or alphadione. *Anesthesiology*, 1975; 43:291-299.
21. Rockoff MA, Goudzousian NG - Seizures induced by methohexital. *Anesthesiology*, 1981;54:333-335.
22. Gooding JM, Smith RA, Weng JT et al - Etomidate: clinical experience with a new solvent. *Anesthesiology Review*, 1979;6:23-26.
23. Morgan M, Lumley J, Whitwam JG - Respiratory effects of etomidate. *Br J Anaesth*, 1977;49:233-236.
24. Duthie DJR, Fraser R, Nimmo WS - Effect of induction of anaesthesia with etomidate on corticosteroid synthesis in man. *Br J Anaesth*, 1985;57: 156-159.
25. Adam HK, Brigs LP, Bahar M et al - Pharmacokinetic evaluation of ICI 35 868 in man: single induction doses with different rates of injection. *Br J Anaesth*, 1983;55:97-102.
26. Sebel PS, Lowdon JD - Propofol: a new intravenous anesthetic. *Anesthesiology*, 1989; 71:260-277.
27. Shafer A, Doze VA, Shafer SL et al - Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia. *Anesthesiology*, 1988;69:348-356.
28. Hug CC, McLeskey ChH, Nahrwold ML et al - Hemodynamic effects of propofol: data from over 25.000 patients. *Anesth Analg*, 1993;77:S21-29.
29. White PF, Way WL, Trevor AJ - Ketamine: its pharmacology and therapeutics uses. *Anesthesiology*, 1982;56: 119-136.
30. White PF, Ham J, Way WL et al - Pharmacology of ketamine isomers in surgical patients. *Anesthesiology*, 1980;52:231-239.
31. Anis NA, Berry SC, Burton NR et al - The dissociative anesthetics, ketamine and phencyclidine, selectively reduce excitation of central mammalian neurones by N-methyl aspartate. *Br J Pharmacol*, 1983;79:565-575.
32. Finck AD, Ngai SH - Opiate receptor mediation of ketamine analgesia. *Anesthesiology*, 1982;56: 291-297.
33. Wachtel RE - Ketamine decreases the open time of single-channel currents activated by acetylcholine. *Anesthesiology*, 1988;68:563-570.
34. Mathisen LC, Skjelbred P, Skoglund LA et al - Effect of ketamine, an NMDA receptor inhibitor, in acute and chronic orofacial pain. *Pain*, 1995;61:215-220.
35. Qi J, Tang J, Wang BG et al - Eltanolone as alternative to propofol for ambulatory anesthesia. *Anesthesiology*, 1996; 85:A8.
36. Gray H, Holt BL, Whitaker DK et al - Preliminary study of a pregnanolone emulsion (kabi 2213) for i.v. induction of general anesthesia. *Br J Anaesth*, 1992;68:272-276.
37. Van Hemelrick J, Muller P, Van Aken H et al - Relative potency of etanolone, propofol and thiopental for induction of anesthesia. *Anesthesiology*, 1994;80:36-41.
38. Dundee JW, Halliday NJ, Harper KW et al - Midazolam: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs*, 1984;28: 519-543.
39. Forster A, Gardaz JP, Suter PM et al - Respiratory depression by midazolam and diazepam. *Anesthesiology*; 1980;53: 494-497.
40. Alexander CM, Gross JB - Sedative doses of midazolam depress hypoxic ventilatory responses in humans. *Anesth Analg* 1988;67:377-382.
41. Lauen PM, Schwilden H, Stoeckel H et al - The effects of a benzodiazepine antagonist Ro 15-1788 in the presence of stable concentrations of midazolam. *Anesthesiology*, 1985; 63:61-64.
42. Roncari G, Ziegler WH, Guentert TW - Pharmacokinetics of the new benzodiazepine antagonist Ro 15-1788 in man following intravenous and oral administration. *Br J Clin Pharmacol*, 1986;22:421-428.
43. Mohler H, Richards JG - The benzodiazepine receptor: A pharmacological control element of brain function. *Eur J Anesthesiol*, 1988;2:15-24.
44. Vinik HR, Bradley Jr EL, Kissin I - Midazolam-alfentanil synergism for anesthetic induction in patients. *Anesth Analg*, 1989;69:213-217.
45. Short TG, Plummer JL, Chui PT - Hypnotic and anaesthetic interactions between midazolam, propofol and alfentanil. *Br J Anaesth*, 1992;62:162-167.
46. Kissin I, Vinik HR, Castillo R et al - Alfentanil potentiates midazolam-induced unconsciousness in subanalgesic doses. *Anesth Analg*, 1990;71:65-69.
47. Belzarena SD - Anestesia venosa com alfentanil, etomidato e midazolam para cirurgia ginecológica ambulatorial de pequeno porte. *Influência da dose de midazolam*. *Rev Bras Anesthesiol*, 1996;46:387-393.
48. Tverskoy M, Fleishman G, Bradley Jr EL et al - Midazolam-thiopental anesthetic interactions in patients. *Anesth Analg*, 1988;67:342-345.
49. Vinik HR, Bradley Jr EL, Kissin I - Midazolam-alfentanil synergism for anesthetic induction in patients. *Anesth Analg*, 1989;69:213-217.
50. Ben Shlomo I, Abd-El Khalim H, Ezry J et al - Midazolam acts synergistically with fentanyl for induction of anesthesia. *Br J Anaesth*, 1990;66:45-47.
51. Fischer DM- (Almost) everything you learned about pharmacokinetics was (somewhat) wrong. *Anesth Analg*, 1996; 83:901-903.
52. Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR - Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetics models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology*, 1992;76: 334-341.
53. Shafer SL, Varvel JR - Pharmacokinetics, pharmacodynamics and rational opioid selection. *Anesthesiology*, 1991;74:53-63.