



Sociedade Brasileira
de Anestesiologia

Bases da Anestesia Venosa

Antônio Fernando Carneiro
Marcos Antônio Costa de Albuquerque
Rogean Rodrigues Nunes

EDITORES

Antônio Fernando Carneiro
Marcos Antônio Costa de Albuquerque
Rogean Rodrigues Nunes

BASES DA ANESTESIA VENOSA

SBA

Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Rio de Janeiro

2016

Bases da Anestesia Venosa

Copyright© 2016, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra, por qualquer sistema, sem prévio consentimento da SBA.

Diretoria

Antônio Fernando Carneiro
Ricardo Almeida de Azevedo
Tolomeu Artur Assunção Casali
Sérgio Luiz do Logar Mattos
Erick Freitas Curi
Rogean Rodrigues Nunes
Enis Donizetti Silva

Coordenador do Livro

Marcos Antônio Costa de Albuquerque - Presidente da Comissão de Educação Continuada

Capa, Projeto Gráfico e Diagramação

Marcelo de Azevedo Marinho

Supervisão

Maria de Las Mercedes Gregoria Martin de Azevedo

Revisão Bibliográfica

Teresa Maria Maia Libório

Auxiliar Técnico

Marcelo de Carvalho Sperle

Ficha catalográfica

S678b Bases da Anestesia Venosa / Editores: Antônio Fernando Carneiro, Marcos Antônio Costa de Albuquerque e Rogean Rodrigues Nunes

Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Anestesiologia/SBA, 2016.

140 p.; 25cm.; ilust.

ISBN 978-85-98632-33-9

Vários colaboradores.

1. Anestesiologia – Estudo e ensino. I. Sociedade Brasileira de Anestesiologia. II. Carneiro, Antônio Fernando. III. Nunes, Rogean Rodrigues. IV. Albuquerque, Marcos Antônio Costa de.

CDD - 617-96

O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade de seu(s) autor(es).

Produzido pela Sociedade Brasileira de Anestesiologia.

Material de distribuição exclusiva aos médicos anestesiologistas.

Produzido em outubro/2016

Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Rua Professor Alfredo Gomes, 36 - Botafogo - Rio de Janeiro - RJ

CEP 22251-080 - Tel.: (21) 3528-1050 - E-Mail: sba@sba.com.br - Portal: <https://www.sbahq.org/>

Fanpage: <https://www.facebook.com/sociedadebrasileiradeanestesiologia> - YouTube: <https://www.youtube.com/user/SBAwebtv>

EDITORES

Antônio Fernando Carneiro

- TSA/SBA, Presidente da Sociedade Brasileira de Anestesiologia;
- Responsável pelo CET/SBA do Hospital Crer;
- Vice-diretor da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás, GO;
- Doutor em medicina pela Santa Casa de São Paulo, SP.

Marcos Antônio Costa de Albuquerque

- TSA-SBA, Presidente da Comissão de Educação Continuada da SBA;
- Responsável pelo CET Menino Jesus de Praga do HU da Univ. Fed. de Sergipe;
- Mestre e doutor em ciências da saúde.

Rogean Rodrigues Nunes

- TSA-SBA, Diretor do Departamento Científico da SBA;
- Instrutor Corresponsável pelo CET Hospital Geral do Inamps de Fortaleza;
- Mestre e doutor em anestesia; pós-graduado em cardiologia; pós-graduado em engenharia clínica;
- Professor de medicina da UNICHRISTUS.

AUTORES/COAUTORES

Airton Bagatini

- TSA/SBA, Membro do Conselho Superior da SBA;
- Instrutor Corresponsável pelo CET-SBA do SANE;
- Coordenador assistencial do Centro Cirúrgico do Hospital Ernesto Dornelles, Porto Alegre, RS.

Daniel Volquind

- TSA/SBA, Presidente da Comissão Examinadora do Título Superior em Anestesiologia da SBA;
- Instrutor no CET da Universidade Federal e Ciências da Saúde de Porto Alegre.

Ed Carlos Rey Moura

- Mestre em ciências pela Universidade Federal de São Paulo;
- Doutorando em ciências pela Universidade Federal de São Paulo;
- Professor da Universidade Federal do Maranhão.

Ivani Rodrigues Glass

- TSA/SBA, Membro do Comitê de Anestesia Venosa.

José Eduardo Bagnara Orosz

- TSA/SBA, Presidente do Comitê de Anestesia Venosa;
- Instrutor Corresponsável no CET Hospital e Maternidade Celso Pierro - Pont.Univ.Católica de Campinas.

Luiz Fernando dos Reis Falcão

- TSA/SBA; Membro do Comitê de Anestesia Cardiovascular e Torácica da SBA;
- Professor e chefe do Serviço de Anestesia da Universidade Federal de São Paulo;
- Pós-doutorado pela Universidade de Harvard.

Marcos Antônio Costa de Albuquerque

- TSA-SBA, Presidente da Comissão de Educação Continuada da SBA;
- Responsável pelo CET Menino Jesus de Praga do HU da Univ. Fed. de Sergipe;
- Mestre e doutor em ciências da saúde.

Maria Angela Tardelli

- TSA/SBA, Editora Chefe da Revista Brasileira de Anestesiologia;
- Instrutora Corresponsável no CET Disciplina de Anestesia, Dor e Terapia Intensiva UNIFESP/EPM.
- Professora Assistente da Disciplina de Anestesia, Dor e Terapia Intensiva da Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

Paulo César de Abreu Sales

- TSA/SBA, Membro da Comissão Examinadora do Título Superior em Anestesiologia da SBA;
- Responsável pelo CET Hospital Universitário São José da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais.

Plínio da Cunha Leal

- TSA/SBA;
- Mestre e doutor em ciências pela Universidade Federal de São Paulo;
- Professor da Universidade Federal do Maranhão.

Rita de Cassia Rodrigues

- TSA/SBA;
- Primeiro Tesoureiro da Sociedade de Anestesiologia do Estado de São Paulo.

Roberto Manara Victorio Ferreira

- TSA/SBA, Instrutor Corresponsável pelo CET da PUC/Sorocaba;
- Mestre em ciências da saúde pela Unifesp.

Rogean Rodrigues Nunes

- TSA-SBA, Diretor do Departamento Científico da SBA;
- Instrutor Corresponsável pelo CET Hospital Geral do Inamps de Fortaleza;
- Mestre e doutor em anestesia; pós-graduado em cardiologia; pós-graduado em engenharia clínica;
- Professor de medicina da UNICHRISTUS.

Sara Lúcia Ferreira Cavalcante

- TSA/SBA, Membro da Comissão de Ensino e Treinamento da SBA;
- Instrutora Corresponsável pelo CET Hospital Geral do Inamps de Fortaleza.

Vera Maria Silveira de Azevedo

- TSA/SBA, Membro do Comitê de Anestesia Ambulatorial da SBA;
- Instrutora Corresponsável no CET Menino Jesus de Praga do HU da Universidade Federal de Sergipe.

Vicente Faraon Fonseca

- TSA/SBA;
- Membro da equipe de anestesia SANE, Porto Alegre, RS;
- Membro da equipe de transplantes cardíacos do Instituto de Cardiologia de Porto Alegre, RS.

Waleska Lissa Dalprá

- Médica anestesista do Serviço de Cirurgia Cardiovascular da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, RS.

APRESENTAÇÃO

Um livro feito com o esmero que a técnica merece, que aborda desde partes básicas para o melhor entendimento do leitor iniciante até capítulos mais aprofundados. A grande diferença nesta bela obra reside no fato de a farmacocinética e a farmacodinâmica serem discutidas com detalhes e clareza.

O capítulo sobre fármacos adjuvantes traz uma adequação maior pelo fato da frequente utilização. Assim, esse conhecimento – engrandecido pelos conceitos básicos sobre opioides e hipnóticos – mostra a vanguarda brasileira relacionada com a anestesia venosa total. A monitorização intraoperatória incorporada aqui como grande ferramenta visa ao caminho do ideal, no qual teremos maior precisão sobre o controle da infusão e respostas espectrais. Dessa forma, obtém-se um suporte que nos levará a respostas fundamentais sobre questionamentos importantes dessa técnica, desde o primeiro até o último parágrafo.

Rogean Rodrigues Nunes
Diretor do Departamento Científico da SBA

Antônio Fernando Carneiro
Presidente da SBA

SUMÁRIO

Prefácio	09
Capítulo 1	
Farmacocinética Aplicada	11
<i>Marcos Antônio Costa de Albuquerque</i>	
Capítulo 2	
Farmacodinâmica da Anestesia Venosa	21
<i>Ivani Rodrigues Glass</i>	
Capítulo 3	
Modelos Farmacocinéticos	27
<i>Marcos Antônio Costa de Albuquerque e Paulo César de Abreu Sales</i>	
Capítulo 4	
Sistemas de Infusão	33
<i>Roberto Manara Victorio Ferreira</i>	
Capítulo 5	
Monitorização do Estado Anestésico	41
<i>Rogean Rodrigues Nunes</i>	
Capítulo 6	
Anestesia Venosa e Profundidade Anestésica	51
<i>Rogean Rodrigues Nunes e Sara Lúcia Ferreira Cavalcante</i>	
Capítulo 7	
Hipnóticos Venosos	59
<i>Airton Bagatini, Vicente Faraon Fonseca e Waleska Lissa Dalprá</i>	
Capítulo 8	
Opioides	73
<i>José Eduardo Bagnara Orosz</i>	
Capítulo 9	
Bloqueadores Neuromusculares na Anestesia Venosa	85
<i>Maria Angela Tardelli e Rita de Cassia Rodrigues</i>	
Capítulo 10	
Fármacos Adjuvantes	95
<i>Plínio da Cunha Leal, Ed Carlos Rey Moura e Luiz Fernando dos Reis Falcão</i>	
Capítulo 11	
Prevenção de Náuseas e Vômitos Pós-Operatórios	105
<i>Marcos Antônio Costa de Albuquerque</i>	
Capítulo 12	
Neuroproteção	113
<i>Daniel Volquind</i>	
Capítulo 13	
Analgésia Intraoperatória e Pós-Operatória	121
<i>Vera Maria Silveira de Azevedo</i>	

PREFÁCIO

O livro *Bases da Anestesia Venosa* foi organizado segundo uma sequência de capítulos para que ele se torne uma leitura agradável, com enfoque na farmacocinética e farmacodinâmica, proporcione o entendimento dos fármacos disponíveis e sua monitorização e forneça orientações relacionadas com os modelos farmacocinéticos. Este texto apresenta aspectos relativos a desfechos importantes na realização da anestesia geral, bem como o enfoque do uso de adjuvantes.

Esta obra foi preparada com base em observações diárias das necessidades dos anestesiológicos de aprendizado da utilização da técnica da anestesia venosa e esta edição proporciona a esses profissionais uma revisão dos conhecimentos básicos dessa matéria.

Esperamos preencher tão importante lacuna e levar capítulos contextualizados aos nossos ilustres colegas.

Agradecemos aos colegas que envidaram esforços para elaborar cada capítulo. À Diretoria da SBA, ao diretor científico, Dr. Rogean Nunes, a Mercedes Azevedo, Marcelo Marinho, Marcelo Sperle e Teresa Libório, nossos agradecimentos e reconhecimento de todo o trabalho despendido para que o produto final apresente excelente qualidade. Que o conteúdo possa contribuir para a melhora da rotina de trabalho dos profissionais da anestesiologia. Aquele que não continua aprendendo perde a oportunidade de redescobrir novos horizontes.

Marcos Antônio Costa de Albuquerque
Anestesiologista – TSA/SBA



CAPÍTULO

1

FARMACOCINÉTICA APLICADA

Marcos Antônio Costa de Albuquerque

BASES DA ANESTESIA VENOSA

Farmacocinética Aplicada

Introdução

O conhecimento da farmacocinética e farmacodinâmica – desde os princípios básicos, estendendo-se aos fármacos sedativo-hipnóticos, analgésicos opioides e não opioides, relaxantes musculares –, associado ao aprendizado do manuseio da técnica de anestesia venosa total, é condição essencial para a execução adequada da técnica.

A farmacocinética é a relação entre a dose e a concentração, ou seja, tudo aquilo que o organismo faz com o fármaco, desde a absorção até sua eliminação, e farmacodinâmica é a relação entre a concentração e o efeito, portanto, refere-se aos efeitos que os fármacos causam no organismo, sejam eles benéficos ou não. Trataremos, neste capítulo, de aspectos relativos à farmacocinética aplicada à anestesia venosa total (AVT).

Qualidade e segurança em anestesia têm motivado discussão em fóruns, congressos e sociedades de anestesiologia no mundo. Com foco na anestesia venosa, esse binômio passa pela escolha da forma de indução, pois, dependendo da utilização – em *bolus*, *bolus* intermitentes, infusão contínua ou em infusão alvo controlada –, teremos comportamentos diferentes dos fármacos, que podem variar de subdoses, doses adequadas (aquelas que estão dentro da janela terapêutica) ou sobredoses.

Outro parâmetro que deve ser observado, quando se tem a finalidade de indução rápida, é que o fármaco escolhido deve ter velocidade alta e tempo de ação curto, pois, dessa forma, ele chegará ao receptor (sítio efetor – local onde o fármaco age) mais rapidamente. Entretanto, esse fármaco deve ter pouco ou nenhum acúmulo para ser eliminado e, no fim da anestesia, teremos pouco ou nenhum metabólito ativo. Por outro lado, ligando-se à vertente da analgesia, impõe-se um planejamento adequado de analgesia pós-operatória, principalmente se o opioide escolhido for o remifentanil. Outros aspectos devem ser considerados e discutidos, em decorrência de estudos publicados, em que a utilização de anestesia venosa sem opioide (*opioid free*) vem sendo praticada com a utilização de outros fármacos em substituição aos opioides. Alguns fármacos, como lidocaína, cetamina, alfa₂ agonistas e sulfato de magnésio, são utilizados para promover o bloqueio de estruturas subcorticais e impedir as alterações provocadas pela falta de analgesia intraoperatória.

Princípios básicos

Inicialmente, devemos entender os conceitos farmacocinéticos fundamentais que são volume (*v*) e *clearance* (CI). Se certa quantidade de fármaco é introduzida no organismo e, a seguir, medirmos a concentração e o volume, obteremos proporcionalidade entre a quantidade e a concentração:

$$\text{Concentração} = \text{dose/volume}$$

Ao estudar o volume de distribuição, necessitamos entender que ele não é necessariamente igual ao absoluto dos tecidos corporais, mas corresponde ao volume aparente em que a dose do fármaco deveria misturar-se para obter a concentração medida no plasma².

Clearance é a capacidade que o organismo tem de remover o fármaco do sangue ou do plasma. É a constante de proporcionalidade que relaciona a velocidade de remoção do fármaco com a concentração plasmática, representada pelas unidades volume/tempo:

$$\text{Velocidade de remoção do fármaco} = \text{clearance} \times \text{concentração}$$

O *clearance* descreve uma capacidade intrínseca do organismo, não uma velocidade real de remoção do fármaco. Para fármacos com farmacocinética linear, o *clearance* é uma constante.

Podemos, então, observar que a infusão contínua de fármacos venosos é baseada em duas equações importantes, que definem a dose de ataque, ou dose inicial, e a taxa de infusão da manutenção, descrita anteriormente³.

Entretanto, o cálculo das concentrações requeridas de fármacos venosos para alcançar uma concentração alvo envolve diferentes fatores, que devem ser considerados. Primeiro, o plasma não é o sítio de ação dos fármacos venosos; o sítio em que estes produzem seus efeitos é o cérebro. Para alcançar o sítio de ação, os fármacos são redistribuídos do sangue para o cérebro. Ao mesmo tempo, os fármacos estão sendo também redistribuídos para outros tecidos do organismo³.

Modelo Unicompartimental²

É possível combinar volume e *clearance* para ter o modelo clássico de um compartimento. Para dada quantidade de fármaco, quanto maior for o volume de distribuição, menor será a concentração e vice-versa.

O processo de depuração do fármaco desse compartimento é de primeira ordem, diretamente proporcional à concentração.

Para os fármacos que se comportam como um modelo unicompartimental, para atingir uma concentração alvo constante (C_T), devemos dar um *bolus* da C_T/v com a finalidade de alcançar uma concentração inicial e, a seguir, dar uma velocidade de infusão $C_T \times Cl$ para mantê-la. Esse esquema é o que utilizamos quando queremos a manutenção da dose de ataque.

Modelo tricompartmental¹

O compartimento central é o local no qual o fármaco é depositado inicialmente. É responsável pela determinação da concentração plasmática, quando uma dose ou a massa de um anestésico é utilizada. Quanto maior o compartimento central, menor a concentração final, desde que mantida a mesma dose. Crianças têm compartimento central maior que adultos e idosos. Esse é o motivo pelo qual se recomenda a utilização de doses maiores na criança, quando comparadas com o adulto e com o idoso.

O segundo compartimento é representado pelo grupo de músculos, que corresponde aos tecidos, com média vascularização.

O terceiro compartimento é o responsável pela captação do anestésico, em geral lipossolúvel, pois esse compartimento é representado pela gordura. Esse compartimento é o responsável por elevar a probabilidade de acúmulo de fármacos após infusão contínua^{1,2}. O propofol possui um elevado volume de distribuição no terceiro compartimento e tem forte tendência a acumular-se durante infusão contínua. Esse problema é minimizado pela alta velocidade de metabolismo que o propofol apresenta. O fármaco ideal para infusão contínua, entre outras características, deve ter um pequeno volume no terceiro compartimento^{1,2}.

Muitos fármacos usados em anestesia comportam-se como modelos de dois ou três compartimentos. O recebimento e a eliminação do fármaco são realizados pelo volume do compartimento central, e a distribuição e redistribuição, pelos compartimentos periféricos. Inicialmente, nesse modelo, o fármaco está presente apenas no compartimento central, e, com o passar do tempo, distribui-se para os compartimentos periféricos. O segundo compartimento é o que se equilibra mais rapidamente com o plasma, representando o volume periférico rápido; o terceiro é o volume periférico lento^{1,2}. A soma desses volumes constitui o volume de distribuição em estado de equilíbrio (V_{dss}). O *clearance* central é também conhecido como metabólico ou de eliminação, e os *clearances* que ligam os volumes periféricos ao volume central são denominados intercompartimentais ou de distribuição. Cada *clearance* intercompartimental é uma constante de proporcionalidade que relaciona o fluxo final de fármacos para os compartimentos e o gradiente de concentração entre os compartimentos.

Assim como os volumes de distribuição não são volumes reais, a concentração aparente nos volumes periféricos não é necessariamente igual à concentração verdadeira do fármaco nesses locais. Os volumes de distribuição periféricos são determinados de modo que, em estado de equilíbrio dinâmico, a concentração aparente seja igual à concentração plasmática.

De acordo com a teoria do modelo tricompartmental, o organismo humano pode ser dividido, para fins didáticos, em três compartimentos distintos, nos quais os fármacos são administrados. É a partir desse raciocínio que a maioria dos autores tem descrito a dispersão de um fármaco no organismo. Um dos conceitos mais importantes em AVT é o da concentração.

Como o fármaco é carregado pelo sangue para cada compartimento corporal, o fluxo de entrada e saída para cada um desses compartimentos determina a concentração. Portanto, os locais de maior débito cardíaco recebem o fármaco com mais rapidez e em um primeiro momento. Encéfalo, rins, fígado, baço, coração, pulmões e glândulas endócrinas são os primeiros locais a receberem os fármacos administrados e são chamados de compartimento um ou central. Desses locais, os fármacos se distribuem para os músculos, denominados compartimento dois, e, destes, para a gordura, denominada compartimento três. À medida que ocorre a passagem do fármaco entre um compartimento e outro, por diferença de concentração, podem-se determinar constantes de trânsito entre um compartimento e outro.

Quando um fármaco é administrado por meio de uma veia periférica, em determinada dose, em mg.kg^{-1} ou em $\mu\text{g.kg}^{-1}$, obtém-se um efeito que será maior ou menor, de acordo com o volume que diluir essa massa. Um efeito desejado ou indesejado depende muito mais da concentração final e livre do fármaco do que da dose inicial administrada.

Quando um fármaco é administrado, cria-se uma concentração em determinado período de tempo, gerando um efeito. Quando o efeito guarda uma relação estreita com a concentração, pode-se calcular o regime de infusão necessário para obter-se um efeito clínico desejado e previamente programado. A limitação da técnica depende da intensidade do estímulo gerado pela manipulação de cada cirurgião, da distorção farmacológica em manter a concentração prevista próximo da medida real, de alterações do volume do compartimento central, de erro na entrega do fármaco por parte da bomba de infusão e da desconexão ou perda do acesso venoso.

Biofase^{1,2}

É também conhecida como local de ação. Portanto, é onde os fármacos atuam, independentemente de seus efeitos. Esses locais, em geral, são receptores com barreiras biológicas determinadas por membranas proteicas. Isso faz com que os anestésicos venosos, em sua maioria, sejam lipoproteicos, a fim de ultrapassarem essas barreiras com mais rapidez para exercer a ação. Há, portanto, um retardo ou uma latência entre a administração inicial de um fármaco e o aparecimento dos primeiros efeitos. Isso ocorre porque o fármaco precisa sair do plasma, local onde é depositado por meio de uma veia periférica, e chegar até a molécula do receptor. Esse tempo será tanto maior quanto menor for a velocidade de passagem do medicamento do plasma para o receptor. Daí o termo Ke_0 .

O Ke_0 determina a velocidade na qual um fármaco deixa o compartimento central, onde foi administrado, e entra no compartimento de ação. Configura-se como uma constante de velocidade de equilíbrio entre as concentrações do plasma e da biofase (sítio de ação).

Quanto maior o Ke_0 , maior a velocidade de entrada de um fármaco no compartimento de ação. Por conseguinte, menor será o tempo gasto para que isso ocorra. Assim, fármacos com $T_{1/2}$ Ke_0 curtos possuem Ke_0 altos e início de ação rápido e vice-versa, denotando, então, que o $T_{1/2}$ Ke_0 representa o tempo para que ocorra a metade do fenômeno de equilíbrio, se a concentração plasmática for mantida constante.

Por meio da manipulação do valor de Ke_0 atribuído a um modelo farmacocinético de um fármaco, é possível alterar o tempo de início de ação deste. Quando se utiliza uma bomba de infusão alvo controlada (IAC), que tem um Ke_0 alto na descrição do modelo usado, o início de ação do fármaco será mais rápido porque essa variável é utilizada no cálculo da dose em *bolus* que a bomba vai administrar. Em consequência, esse sistema fará uma indução mais rápida, mas utilizará uma dose maior do fármaco durante a indução. A probabilidade de hipotensão arterial, quando se utiliza esse sistema com o propofol, por exemplo, será maior. Se o *software* que gerencia o modelo tiver um Ke_0 mais baixo, o cálculo da dose em *bolus* será menor e a indução, mais lenta, diminuindo a intensidade e a probabilidade de efeitos colaterais, como a hipotensão arterial⁴.

Histerese

É o tempo para que um fármaco atinja o equilíbrio entre a concentração plasmática e o local de ação ou biofase. Por definição farmacológica, o equilíbrio entre os compartimentos plasmáticos e a biofase, para fármacos venosos, corresponde a 4,32 meias-vidas do fármaco. Assim, o produto $T_{1/2} \text{Ke}_0 \times 4,32$ corresponde ao tempo de equilíbrio entre o compartimento plasmático e a biofase. O tempo de histerese do propofol pode ser calculado de acordo com a $T_{1/2} \text{Ke}_0$, que é de 2,4 minutos. Significa que as concentrações plasmáticas e o local efetor de propofol estarão em equilíbrio, após um regime de administração contínuo, em torno de 12 minutos. Esse tempo será menor para os fármacos cujo $T_{1/2} \text{Ke}_0$ for menor. Dos opioides, o alfentanil e o remifentanil possuem $T_{1/2} \text{Ke}_0$ de apenas 1 minuto. São exemplos de opioides adequados para indução rápida. Uma forma de diminuir o tempo de equilíbrio entre os compartimentos plasmático e efetor é aumentar a dose de indução utilizada em *bolus* quando a bomba inicia a infusão. Toda bomba de infusão alvo controlada utiliza um cálculo inicial para administrar a primeira dose de ataque. Essa dose é obtida pelo produto entre o volume de distribuição do fármaco, no compartimento central, e o alvo plasmático escolhido pelo anestesiólogo. Assim, quando é determinada uma IAC de propofol, com um alvo inicial de $4 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, a dose inicial a ser administrada pelo sistema será $4 \times \text{Vdss}$ do propofol. Ou seja: 4×17 ou $20 = 68$ a $80 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$. O Vdss do propofol varia de acordo com o modelo descrito, entre 17 e 20 litros. A dose de manutenção é estabelecida por meio de cálculos mais complexos^{2,5-7}.

Meia-vida contexto-dependente¹

A meia-vida contexto-dependente, ou contexto-sensitiva, foi descrita inicialmente por Hughes, em 1992, e determina o tempo para que ocorra a diminuição da concentração plasmática de um fármaco para a metade do valor em que este se encontrava durante a infusão, a partir do momento em que a administração for interrompida. A partir do ponto de equilíbrio entre a concentração plasmática e na biofase, é possível determinar em quanto tempo um fármaco deverá alcançar a metade da concentração plasmática que ele mantinha, quando a administração foi interrompida. Esse conceito é muito importante em IAC, pois faz com que um sistema dotado das variáveis farmacológicas necessárias para esse cálculo possa inferir o tempo de despertar ou de retorno à ventilação espontânea, de acordo com o cálculo da concentração prevista a cada momento. As limitações desse cálculo variam diretamente com a margem de erro do modelo, uma vez que este não mede a concentração diretamente no plasma, apenas faz uma inferência com base em cálculos matemáticos. Ainda, características do fármaco e do paciente, bem como a associação com outros fármacos, podem alterar o resultado clínico observado ou esperado. A meia-vida contexto-dependente é utilizada para estudar os fármacos em infusão alvo controlada e incorpora as meias-vidas de eliminação, de distribuição lenta e rápida. Já para a administração de *bolus*, considera-se apenas a meia-vida de eliminação.

Janela Terapêutica¹

É a concentração plasmática em que o fármaco que está sendo administrado situa-se entre Cp_{50} (concentração plasmática na qual o fármaco exerce sua função em 50% dos

casos) e Cp95 (concentração plasmática na qual o fármaco exerce sua função em 95% dos casos).

O conceito de janela terapêutica foi introduzido para explicar que a dose de fármacos administrados em anestesia não deve ser tão elevada a ponto de os efeitos colaterais serem tão intensos, nem tão baixa a ponto de aumentar o risco de não serem suficientes para a ação a que foram propostos. Uma anestesia geral com hipnóticos e opioides poderá ser realizada por meio de uma grande variedade de combinações, entre elas: 1) concentração elevada de hipnótico + concentração baixa de opioide; 2) concentração média de hipnótico e de opioide (efeito sinérgico máximo entre ambos); e 3) concentração baixa de hipnótico + concentração elevada de opioide. Diversos trabalhos descreveram a janela terapêutica para o propofol, quando associado a diversos opioides^{8,9}. O pioneiro talvez tenha sido um estudo de Vuyk J. e col., de 1997, que descreveram a janela terapêutica do propofol quando associado ao fentanil, alfentanil ou sufentanil⁸. As concentrações de propofol, em $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ no local efector, onde foram descritos os melhores tempos de recuperação, quando ele foi administrado junto com o fentanil, alfentanil ou sufentanil, foram, respectivamente, 3,7, 3,5 e 3,3. As concentrações, em $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, de fentanil, alfentanil e sufentanil foram mantidas, respectivamente, em 2,1, 85 e 0,15⁹.

Formas de infusão dos fármacos venosos¹

Bolus

Quando um fármaco é administrado em *bolus*, cria-se, em curto espaço de tempo, uma concentração acima da necessária para gerar o efeito desejado. Depois, segue-se um período em que a concentração declina com rapidez, até alcançar concentrações plasmáticas abaixo das quais não há mais efeito clínico. Um fármaco administrado em *bolus* tem o início e o término de ação igualmente rápidos. Isso ocorre, sobretudo, pela redistribuição do fármaco para compartimentos corporais onde não exercem o efeito desejado. Por exemplo, o propofol administrado em *bolus*, na dose de $2,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, atinge uma concentração plasmática quatro a cinco vezes maior que a necessária para induzir hipnose em paciente adulto. A concentração no local efector de propofol, necessária para a indução de inconsciência, tem sido descrita por diversos autores e varia entre 1,1 e $4,7 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ¹⁰⁻¹¹. Da mesma forma que a hipnose ocorre com rapidez, os efeitos colaterais também aparecem como consequência da sobredose inicial a que o paciente foi submetido. Assim, entre as desvantagens da administração de fármacos venosos em *bolus*, pode-se citar o aumento da incidência de efeitos colaterais gerados pela elevada concentração.

Para fármacos administrados em *bolus*, após a administração do medicamento na corrente circulatória, há duas fases de distribuição e uma fase de eliminação. As duas fases de distribuição são a inicial e a tardia, denominadas, respectivamente, distribuição rápida e lenta. A fase de eliminação é responsável pela depuração do fármaco do organismo e ela depende dos processos fisiológicos de depuração, metabolismo e excreção. Cada uma das fases de distribuição determina, respectivamente, uma meia-vida. Assim, estão descritas três meias-vidas para os fármacos venosos: meia-vida de distribuição rápida, lenta e de

eliminação. A meia-vida de eliminação é calculada a partir do momento em que o fármaco começa a ser metabolizado. Como o efeito clínico depende da redistribuição para outros tecidos que não exercem ação, a correlação da meia-vida de eliminação com o tempo de ação do fármaco, observado na clínica diária, não coincide com o que está descrito pela literatura. Por isso, atualmente, recomenda-se a utilização da meia-vida de eliminação apenas para fármacos utilizados em dose única ou *bolus*.

Apesar da necessidade de uma dose de ataque ou de *bolus*, necessária para produzir o efeito farmacológico desejado, ela não pode usualmente ser calculada com base no volume inicial de distribuição do fármaco (que é primariamente o volume sanguíneo), mas deveria usar o volume aparente de distribuição, o qual representa o fármaco distribuído para o equilíbrio com a biofase, denotando a necessidade de um volume maior³.

Infusão Contínua¹

Quando o fármaco é administrado em infusão contínua, obtém-se concentração plasmática constante, pois, à medida que o fármaco sofre redistribuição e metabolização, nova oferta de fármaco está sendo realizada, mantendo-se, assim, a concentração plasmática desejada ou próxima dela. A infusão contínua de fármacos venosos pode ser realizada de duas formas. A primeira, com o auxílio de bomba de infusão manual. Nessa situação, as doses a serem utilizadas são calculadas pelo anestesiológico, que regula a bomba de acordo com a necessidade. As limitações dessa técnica são as variações geradas nas concentrações plasmáticas dos fármacos e a tendência, caso a infusão não seja alterada, é ao acúmulo de fármacos, podendo levar a resultados menos previsíveis. A segunda forma se dá com o auxílio de bomba de infusão dotada de um sistema de IAC. Nesse caso, apenas a concentração alvo desejada é informada à bomba que, por meio de sistema computadorizado que contém o modelo farmacocinético do fármaco, controla a dose a ser administrada de acordo com as mudanças de alvo informadas pelo anestesiológico. Um modelo farmacocinético é a descrição da identidade do fármaco, pois é ele quem descreve quais as velocidades de passagem entre compartimentos corporais, metabolismo e Ke_0 , entre outras informações. Existem vários modelos farmacocinéticos (matemáticos) em uso para hipnóticos e opíodes, e o anestesiológico deve conhecê-los acuradamente, para a escolha do modelo adequado para cada paciente, baseando-se em suas características e perfis farmacocinéticos, bem como a presença de comorbidades. Já na avaliação pré-anestésica, poderá ser planejada a escolha da técnica, dos fármacos e do modelo farmacocinético que melhor se adapta a performance do paciente.

Considerações finais

Após a revisão da farmacocinética aplicada da anestesia venosa, é importante que, quando da utilização de infusão contínua, a escolha dos fármacos seja fundamentada naqueles que apresentem o seguinte perfil farmacocinético: Ke_0 alto, $T_{1/2}$ Ke_0 baixo, volume de distribuição no terceiro compartimento baixo e *clearance* alto. Dessa forma, estaremos garantindo ao paciente um padrão anestésico com a utilização de fármacos que agem rapidamente, se acumulam pouco e possuem eliminação rápida.

Referências

1. Nora FS. Anestesia venosa total em regime de infusão alvo-controlada. Uma análise evolutiva. *Rev Bras Anesthesiol*, 2008;58;179-92.
2. Shafer SL, Youngs EJ. Basic of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Principles, em: White PF. Textbook of intravenous anesthesia. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997.
3. Sear J. Total intravenous anesthesia. In: Longnecker DE, Brown DL, Newman MF et al. *Anesthesiology*. New York: McGraw-Hill, 2008. cap. 42.
4. Coetzee JF, Glen JB, Wuim CA et al. Pharmacokinetic model selection for target-controlled infusions of propofol. Assessment of three parameter sets. *Anesthesiology*, 1995; 82:1328-45.
5. Shafer SL, Gregg KM – Algorithms to rapidly achieve and maintain stable drug concentrations at the site of drug effect with a computer controlled infusion pump. *J Pharmacokinet Biopharm*, 1992;20;147-69.
6. Glass PSA, Shafer SL, Jacobs JR et al. Intravenous drug delivery systems. In: Miller RD. *Anesthesia*, 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1994. cap.13.
7. Shafer SL, Schwinn DA. Basic principles of pharmacology related to anesthesia. In: Miller RD. *Miller's Anesthesia*, 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2005; cap. 3.
8. Vuyk J, Engbers FHM, Burn AG et al. Pharmacodynamic interaction between propofol and alfentanil given for induction of anesthesia. *Anesthesiology*, 1996; 84:288-99.
9. Vuyk J, Mertens MJ, Olofsen E et al. Propofol anesthesia and rational opioid selection: determination of optimal EC50-EC95 propofol-opioid concentrations that assure adequate anesthesia and a rapid return of consciousness. *Anesthesiology*, 1997;87:1549-62.
10. White M, Schenkels MJ, Engbers FH et al. Effect-site modeling of propofol using auditory evoked potentials. *Br J Anaesth*, 1999;82:333-9.
11. Struys MM, De Smet T, Depoorter B et al. Comparison of plasma compartment versus two methods for effect compartment- controlled infusion for propofol. *Anesthesiology*, 2000;92:399-406.



CAPÍTULO
2

**FARMACODINÂMICA DA
ANESTESIA VENOSA**

Ivani Rodrigues Glass

BASES DA ANESTESIA VENOSA

Farmacodinâmica da Anestesia Venosa

A farmacodinâmica é a relação entre a concentração do fármaco no sítio de ação (biofase – sítio efetor) e seu efeito específico, podendo ser avaliada pelo eletroencefalograma (EEG), por meio do estudo de suas derivadas, como faz o índice bispectral (BIS), o potencial evocado somatossensorial ou a eletromiografia. Em particular, “é o que a droga faz com o organismo”¹. Portanto, ela determina e quantifica a atividade farmacológica resultante da administração de uma substância, como a intensidade da depressão sensorial após a administração de um hipnótico ou a repercussão hemodinâmica após o uso de um opioide². A extensão desses efeitos estabelece a eficácia da droga, sua potência e o índice terapêutico.

Curva Dose-Resposta

O efeito de um fármaco depende da quantidade administrada, isto é, da dose. Se a dose estiver abaixo de um limiar crítico, não há efeito. As curvas dose-resposta demonstram a relação entre a dose de um fármaco administrado e o efeito farmacológico resultante. São caracterizadas por diferenças na potência, eficácia e respostas individuais. A potência de uma droga está relacionada com a quantidade necessária para produzir determinado efeito, de modo que quanto menor a concentração necessária, mais potente é a droga. Duas drogas podem ter a mesma eficácia, mas se uma produz o efeito máximo com 1 mg enquanto a segunda produz com 100 mg, esta é menos potente¹.

A eficácia, ou atividade intrínseca, de um fármaco é a capacidade de produzir seu efeito máximo, independentemente da concentração necessária. Os efeitos adversos indesejáveis de uma droga podem limitar a dose para abaixo da concentração associada a seu efeito máximo. A eficácia e a potência de uma droga não estão necessariamente relacionadas³.

A **Figura 1** mostra variantes entre a relação dose e efeito. Indica o deslocamento do EC_{50} (algumas vezes chamada de C_{50} , é a concentração que produz 50% do efeito máximo) para diferentes potenciais da droga, ou seja, quanto mais alto for o EC_{50} menor é a potência da referida droga. A posição da curva dose-resposta sobre o eixo das abscissas (eixo x) é uma indicação da potência da droga.

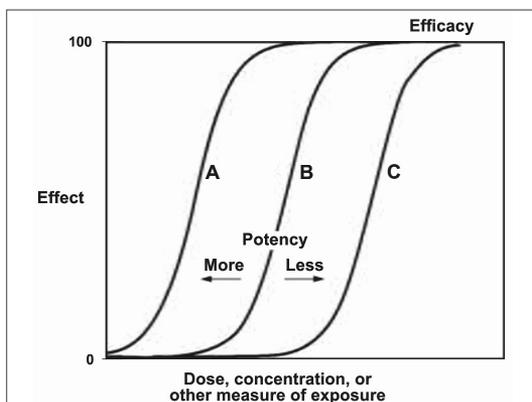


Figura 1 – Relação entre eficácia, potência e variabilidade individual³

A DE_{50} (dose efetiva) é a dose necessária para produzir determinado efeito farmacológico em 50% da população. A DL_{50} (dose letal) é a dose de uma droga requerida com probabilidade de causar morte em 50% dos indivíduos. O índice terapêutico de uma droga é definido como a relação entre a DL_{50} e a DE_{50} (DL_{50}/DE_{50})¹ (Figura 2). Por causa disso, quanto mais alto o índice terapêutico de uma droga, mais segura ela é para uso clínico.

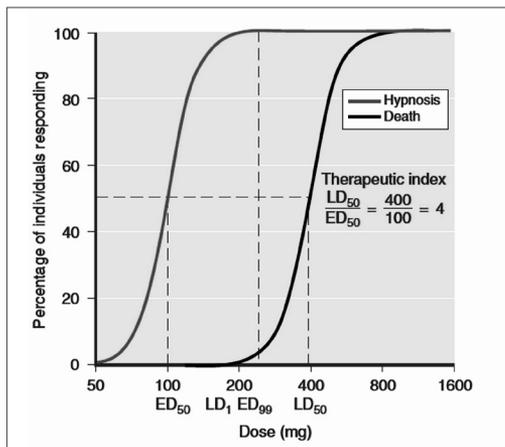


Figura 2 – Relação entre a DE_{50} , a DL_{50} e o índice terapêutico¹

Receptores das Drogas

Os receptores são macromoléculas que pela interação da droga com uma molécula proteica específica na dupla camada lipídica de membranas celulares exerce os efeitos farmacológicos (Figura 3).

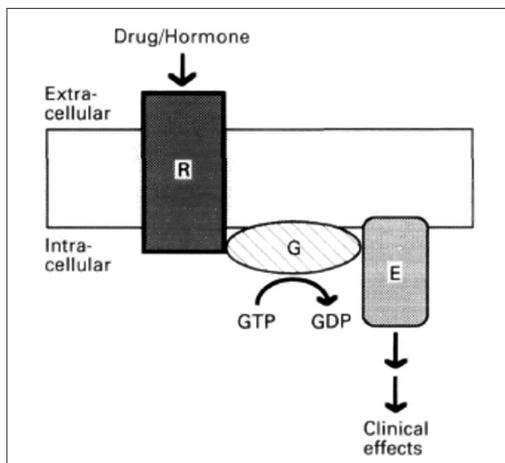


Figura 3 – Os receptores transmembrana (R) estão localizados na membrana celular e se ligam a drogas ou hormônios na superfície extracelular. Receptores ligados a agonistas interagem com as proteínas dos nucleotídeos de guanina (proteína G). Com a energia fornecida pela hidrólise da guanina trifosfato (GTP) em guanina difosfato (GDP), as proteínas G ativadas são capazes de interagir com sistemas efetores (E), levando a respostas clinicamente conhecidas⁴

Os fármacos que se ligam a receptores mimetizam os efeitos dos hormônios endógenos ou dos neurotransmissores e são capazes de produzir um efeito máximo; com potências

diferentes são chamados de agonistas. Esse efeito pode ser de estímulo ou inibitório. Agonistas parciais são drogas incapazes de produzir o efeito máximo, mesmo em concentrações altas. As drogas antagonistas se ligam aos receptores, são desprovidas de atividade reguladora intrínseca e inibem ou previnem os efeitos agonistas. Os antagonistas competitivos se ligam de modo reversível aos receptores e podem ser deslocados quando da administração de um agonista em alta concentração. Os antagonistas não competitivos (irreversíveis), no entanto, por se ligarem ao receptor com elevada afinidade, este complexo, não podem ser revertidos mesmo que doses elevadas do agonista sejam administradas³. A ligação das drogas com os receptores obedece à lei de ação das massas, isto é, quanto maior for a concentração de droga livre ou receptor não ocupado, maior será a tendência em formar o complexo receptor-droga (**Figura 4**).

Os receptores ligados aos canais iônicos reguladores por ligantes incluem o receptor colinérgico nicotínico; o receptor GABA e os receptores de glutamato, aspartato e glicina. Os receptores acoplados à proteína G, de importância clínica, são adrenérgicos, opioides, colinérgicos muscarínicos, histamina e dopamina.

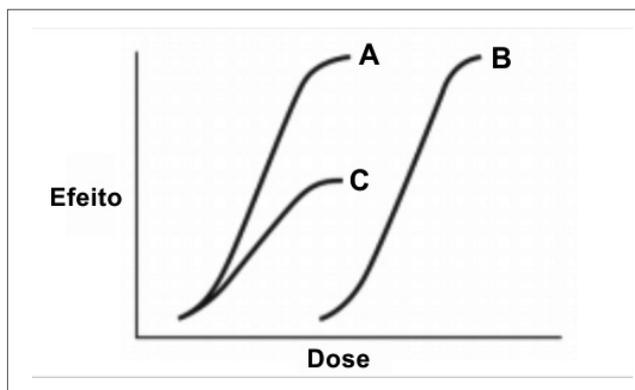


Figura 4 – Curva dose-efeito: (A) agonista mais potente; (B) agonista menos potente; e (C) agonista parcial⁵

Mecanismo de Ação das Drogas Venosas

Os anestésicos venosos têm como efeito principal uma depressão reversível e dose-dependente do SNC que pode ocorrer desde a sedação ao coma. As drogas que modificam a atividade funcional do SNC devem exercer sua ação no axônio, quando interferem com a condução do impulso nervoso, ou na sinapse, quando afetam a passagem desse impulso para o neurônio imediato⁶. Os principais mecanismos de ação das drogas endovenosas são mediados por canais iônicos, como ionóforos (receptor GABA) ou por proteínas G (receptor opioide)⁶.

No SNC, as sinapses podem ser divididas em dois grandes grupos:

1 - As sinapses excitatórias têm como principais neurotransmissores a acetilcolina e os aminoácidos, destacando-se entre eles o glutamato, os quais provocam despolarização nas células alvo⁶. O receptor para o aminoácido mais conhecido é o n-metil-d-aspartato (NMDA), encontrado, principalmente, no córtex cerebral e na medula espinhal. Os receptores NMDA são áreas pós-sinápticas de ação da cetamina para reduzir a estimulação do

SNC⁷. A ligação simultânea do glutamato com a glicina, um coagonista, é obrigatória para a ativação do receptor. A cetamina liga-se ao receptor da fenciclidina no canal NMDA e inibe a ativação do canal pelo glutamato de maneira não competitiva. O magnésio, de maneira voltagem-dependente, bloqueia o canal em repouso, e a abertura ocorre somente mediante a despolarização e ligação simultânea dos agonistas⁹.

2 - Nas sinapses inibitórias, o ácido gama-aminobutírico (GABA) e a glicina são os principais neurotransmissores. O GABA interage com dois tipos de receptor, GABA_A e GABA_B. O complexo GABA_A¹⁰ é composto de duas subunidades denominadas α e β . A ativação desse complexo aumenta a condutância ao íon cloro para o interior da célula por causa do gradiente de concentração. Dessa forma, aumenta a carga negativa em relação à superfície externa da membrana, quando ocorre hiperpolarização. Várias substâncias agem no complexo GABA_A, sejam como agonistas, antagonistas ou como moderadoras¹¹.

Os barbitúricos com ação hipnótica intensificam os efeitos do GABA, provavelmente por aumentar o tempo que o ionóforo cloro permanece aberto, sem, contudo, modificar a condutância para esse íon¹⁰. O propofol, além dos efeitos no receptor GABA_A e na glicina, também tem ação inibitória nos canais de sódio e receptor 5HT₃, o que pode explicar seus efeitos antieméticos⁸ (Figura 5).

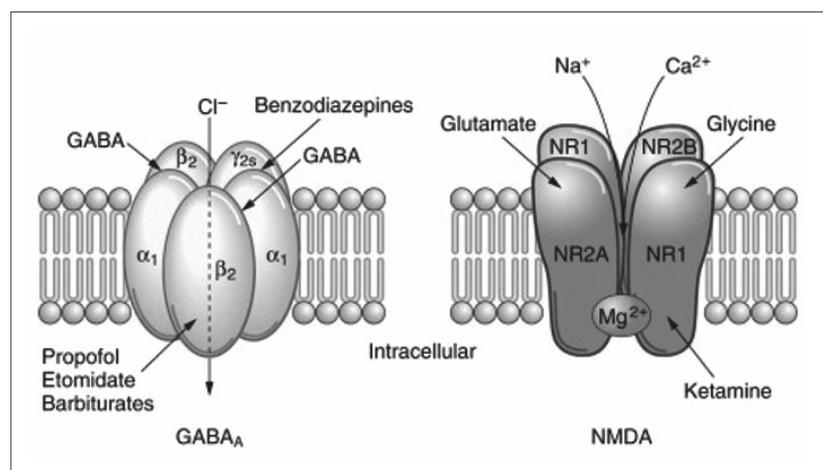


Figura 5 – Mecanismo de ação do receptor GABA_A pelos fármacos benzodiazepínicos, barbitúricos, etomidato e propofol e do receptor NMDA pela cetamina¹²

Ao se ligarem a pontos específicos, diferentes daqueles para os quais os barbitúricos apresentam afinidade, os benzodiazepínicos promovem aumento do fluxo do íon cloro, provavelmente por acelerar a frequência de abertura do canal respectivo¹⁰. Os benzodiazepínicos são os únicos moduladores que agem no complexo GABA-ionóforo cloro que dispõem de antagonistas utilizados na prática clínica, o flumazenil⁶.

Para melhor compreensão, a **Tabela 1** reúne os anestésicos intravenosos mais comuns com seu sítio de ação. O isoflurano é mostrado apenas como efeito comparativo.

Tabela 1 – Comparação dos agentes intravenosos e seu local de ação¹²

	GABA _A Receptors	NMDA RECEPTORS	2PK RECEPTORS	GLYCINE RECEPTORS	AMPA RECEPTORS	5-HT RECEPTORS
Thiopental	↑↑			↓	↓↓	↓
Benzodiazepines	↑↑			↑*	↓*	↑*
Etomidate	↑↑		↑	↑		
Propofol	↑↑	↓		↑↑	↓	↓
Ketamine	↑	↓↓	↑			↑
Dexmedetomidine (α ₂ agonist)	↑*	↓*				
Isoflurane	↑↑	↓	↑↑	↑↑	↓↓	↑↑

REFERÊNCIAS

1. Kim TK, Obara S, Johnson KB. Basics principles of pharmacology. In: Miller RD (editor). Miller' Anesthesia, 8th ed. Philadelphia: Elsevier, 2015. p. 590-613.
2. Duval Neto GF. Anestésicos venosos. In: Manica J. Anestesiologia: princípios e técnicas. 3ªed. Porto Alegre: Artmed, 2004; p. 560-97.
3. Shafer SL. Basic pharmacologic principles. In: Miller RD, Pardo Jr MC. Basics of anesthesia, 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2011; p. 35-49.
4. Schwing DA. Adrenoceptors as models for G protein-coupled receptors: structure, function and regulation. Br J Anaesth, 1993;71:77-85.
5. Romero FE, Tardelli MA. Anestesia venosa. In: Amaral JLG, Geretto P, Tardelli MA et al. Anestesiologia e medicina intensiva: guia de medicina ambulatorial e hospitalar da Unifesp – EPM. São Paulo: Manole, 2011, cap. 4.
6. Duarte DF. Farmacocinética e farmacodinâmica dos anestésicos venosos. Rev Bras Anesthesiol, 1994;44:35-42.
7. Yamamura T, Harada K, Okamura A et al. Is the site of action of ketamine anesthesia the N-methyl-D-aspartate receptor? Anesthesiology, 1990;72:704-10.
8. Aitkenhead, AR, Moppett IK, Thompson JP. Intravenous anaesthetic agents. In: Aitkenhead, AR, Moppett IK, Thompson JP. Smith and Aitkenhead's textbook of anaesthesia. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2013, p. 37-55.
9. Petrenko AB, Yamakura T, Baba H et al. The role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in pain: a review. Anesth Analg, 2003;97:1.108-16.
10. Bormann J. Electrophysiology of GABAA and GABAB receptors subtypes, Trends Neurosci, 1988;11:112-6.
11. Ema SJ, Möhler H. Aminobutyric acid (GABA) receptors and their association with benzodiazepine recognition sites. In: Meltzer HY (editor). Psychopharmacology: the third generation of progress. New York: Revenpress, 1987. p. 265-71.
12. Garcia P, Whalin MK, Sebel PS. Intravenous anesthetics. In: Hemmings HC. Pharmacology and physiology for anesthesia. Philadelphia: Elsevier. 2013. p. 137-58.



CAPÍTULO

3

MODELOS FARMACOCINÉTICOS

Marcos Antônio Costa de Albuquerque e
Paulo César de Abreu Sales

BASES DA ANESTESIA VENOSA

Modelos Farmacocinéticos

Introdução

Os anestésicos venosos não opioides foram introduzidos na prática médica na década de 1940, e, inicialmente, os barbitúricos começaram a ser usados. Posteriormente, incorporaram-se a cetamina, os benzodiazepínicos, o etomidato e o propofol à rotina anestésica.

Até então, sua utilização era condicionada ao *bolus* ou *bolus* intermitente. O aparecimento das bombas de infusão manuais possibilitou, por meio de cálculos matemáticos primários, o início do uso da anestesia venosa total, que teve seu pico com a construção de modelos farmacocinéticos (matemáticos), que evoluíram para a anestesia venosa total em infusão alvo-controlada (IAC). Atualmente, dispomos de diferentes modelos para os hipnóticos e para os opioides.

O propofol, por sua performance farmacocinética, é um fármaco que possibilita o manuseio adequado em IAC e apresenta o maior número de modelos apresentados pelos estudiosos. Destacam-se os modelos de Marsh, Schnider e fast-Marsh, entre outros, bem como os modelos de White, Schuttler e Cortinez e, mais recentemente, o modelo de Eleveld.

A utilização da IAC possibilitou o avanço da anestesia em alça fechada, que apresenta benefícios para os pacientes, pois usa a logística de intercâmbio entre o paciente, o monitor e as bombas de infusão, com o melhor monitoramento no desenrolar da anestesia.

Os resultados da realização da IAC são visíveis e envolvem a mais eficiente monitorização da anestesia, o menor uso de fármacos, o melhor controle de administração do fármaco, bem como os aspectos de farmacoeconomia, que, embora discutíveis, deverão ser considerados os custos diretos e indiretos para o balizamento da questão.

Os modelos farmacocinéticos e farmacodinâmicos representam um perfil bem variável que, muitas vezes, não traduz a realidade para qualquer tipo de população, com suas diferentes características, o que nos obriga a uma análise crítica para escolher individualmente qual modelo utilizar para cada paciente.

Construção dos modelos farmacocinéticos

É importante o entendimento de que a construção de modelos farmacocinéticos (matemáticos) se dá em ambientes controlados, em geral com pacientes saudáveis, o que pode, com seu uso e em diferentes populações, apresentar algum viés. A proposta do sistema de IAC é converter um objetivo de concentração plasmática em uma infusão de velocidade variável que ajusta, com o tempo, a forma como o modelo farmacocinético descreve a transferência por meio da distribuição da substância entre os tecidos profundos e como ocorre sua eliminação. A velocidade de infusão é influenciada pelos parâmetros dos modelos, que são, principalmente, o volume central (V_1) e a eliminação desde V_1 ($Cl_1 = V_1 \times k_{10}$). Quanto maior for o V_1 , maior será o bolo inicial; por outro lado, a eliminação será o grande determinante da infusão. O V_1 define também parte da transferência para os tecidos

profundos caracterizados como V2 e V3 ao influenciar as constantes de transferência V2 ($k_{12} = Cl_2 / V_1$) e V3 ($k_{13} = Cl_3 / V_1$).

A performance de um modelo farmacocinético⁶

A performance de erro (PE) de cada modelo farmacocinético, para cada fármaco, pode ser determinada utilizando-se a fórmula que segue:

$$PE (\%) = \frac{C_m - C_p}{C_p} \times 100^*$$

em que:

C_m = concentração medida;

C_p = concentração prevista.

São consideradas quatro medidas para a avaliação da performance de um modelo farmacocinético:

1. Média da performance de erro (MDPE).
2. Média absoluta da performance de erro (MDAPE).
3. Wobble.
4. Divergência.

Média da performance de erro: é o cálculo da performance de erro para cada paciente, com base nos achados de infusão venosa alvo-controlada, com determinado modelo farmacocinético. A média é o resultado da população estudada e representa um valor dos desvios obtidos das concentrações medidas em comparação com as concentrações previstas. Será *positivo* quando a concentração medida *exceder* a concentração prevista. Significa que o modelo subestima a concentração medida, ou seja, a C_m será maior que a indicada na bomba. Será *negativo* quando a concentração medida *for menor* que a concentração prevista, ou seja, o modelo superestima a concentração medida, então a C_m será menor que a indicada na bomba.

Média absoluta da performance de erro: é a medida de inexatidão ou de erro do sistema utilizado. Também é um resultado da média populacional e compara concentrações medidas e previstas do fármaco estudado, dentro de um modelo farmacocinético de infusão alvo-controlada. Representa o valor absoluto do erro em porcentagem. Indica em que percentual um fármaco se desvia do alvo, ou seja, atribui uma quantidade através de um valor numérico. Será positivo ou negativo de acordo com o cálculo da performance de erro.

Wobble: representa o cálculo da variabilidade das performances de erro medidas em cada um dos pacientes.

Divergência: representa o quanto são diferentes os valores das concentrações medidos longe do alvo estabelecido. Uma performance de erro pode indicar que todos os pacientes têm medidas de concentração distantes do alvo, mas todas elas próximas entre si, ou seja, pequena divergência. De outra forma, os resultados das performances de erro de cada paciente podem estar longe do alvo e, além disso, distantes uns dos outros, indicando uma divergência elevada.

Na **Tabela 3.1** encontramos o MADPE e o MDPE em diferentes modelos farmacocinéticos do propofol.

Tabela 3.1 – MADPE, MDPE global e fases da anestesia em diferentes modelos

	MDPE %	MDAPE %	MDPE % 1-5 min infusão rápida	MDPE % manutenção	MDPE % recuperação
Marsh	2,3 (-31 -33)	24,6 (11-37)	17,7 (-41 -71)	12,7 (-28 -53)	-10,5 (-46 -64)
White	-12,6 (32-16)	21,4 (13-37)	-14,9(-53 -27)	3 (-29 -42)	-8,7 (-46 -64)
Schnider	-0,1 (21-33)	23,6 (13-42)	-36,8 (-59 -5,7)	9,9 (-15 -63)	15,5 (-28 -96)

Modelos farmacocinéticos de propofol

O propofol é o hipnótico venoso mais utilizado em infusão contínua alvo-controlada, o que é justificado por sua excelente performance, que apresenta adequada interação hipnótico/opioide, com obtenção das melhores respostas nas diversas fases do transoperatório. O propofol tem algumas características próprias, como sua elevada solubilidade em gordura e depuração e instalação relativamente rápida com efeito previsível, entretanto, existe dificuldade na descrição de sua cinética, em decorrência de seu impacto hemodinâmico.

A primeira IAC comercial foi em 1996, com a utilização do diprifusor, com a incorporação do módulo IAC (AstraZeneca, Macclesfield, Reino Unido), que utilizou o modelo de Marsh^{1,3}, por meio da modificação do modelo farmacocinético descrito por Gepts e cols.^{2,3} A partir daí, outros modelos foram desenvolvidos, inclusive novas bombas de infusão foram colocadas em uso com a permissão de utilização dos diferentes modelos.

Atualmente, no Brasil, dispomos de bombas de infusão com modelos de Marsh, Schnider e fast-Marsh e, recentemente, a nova bomba de infusão da Terumo, com o modelo farmacocinético de Marsh e introdução de um novo Ke0 (constante de velocidade) aceitável.

O modelo de Marsh só inclui a covariável peso no compartimento V1 (0,228 l·kg⁻¹), com isso, os bolos poderiam resultar em um volume elevado em certas populações. O modelo Marsh funciona para determinadas populações, mas é questionado por não incluir outras variáveis, como idade, gênero e massa magra, na construção de seus parâmetros.

O modelo comercial do diprifusor condicionou o uso de uma seringa pré-preenchida, tornando-o um modelo fechado, que, com o desenvolvimento de outras bombas, possibilitou sua utilização em sistema aberto. Posteriormente, por volta de 1998, foi apresentado o modelo de Schnider, que foi desenvolvido com outras variáveis, como idade, peso e massa magra, com a inserção de um ke0 diferente do proposto por Marsh. Com o lançamento desse modelo, foram introduzidas, no mercado, outras bombas de infusão, como a Base Primea®, de Fresenius Kabi, e a Asena PK®, da Cardinal Health, que lançou esse modelo em conjunto com a IAC de remifentanil e sufentanil.

A maior discussão em relação aos modelos farmacocinéticos é em torno da concentração, se será com o alvo em plasma ou efeito. Outro ponto que merece discussão profunda é o relativo a constante de velocidade (Ke0), pois sua variação na elaboração dos diferentes modelos produz modificações no equilíbrio entre o plasma e o local de efeito (histerese),

podendo influenciar na logística do fluxo, que interferirá na saturação dos compartimentos, pois essa constante age diretamente sobre o tempo de equilíbrio do fármaco.

Outra crítica que se faz aos modelos farmacocinéticos em uso atualmente é em relação ao tamanho da amostra que foi avaliada para a validação deles.

O modelo de Schnider, que incorpora outras variáveis em sua construção, apresenta alguns pontos que devem ser observados, pois considera o V1 fixo em 4,27 l, ou seja, independentemente do peso ou da idade do paciente, a carga infundida inicialmente será a mesma, o que poderá promover alterações em determinados pacientes.

A White⁴, na construção de seu modelo farmacocinético, incorporou o gênero e a idade ao volume de distribuição central (V1), na tentativa de reduzir o viés do modelo de Marsh, entretanto, não adicionou uma constante de equilíbrio ao efeito.

De maneira geral, a maior dificuldade na escolha do modelo de melhor performance decorre da falta de estudos prospectivos independentes que avaliem globalmente cada um deles, além do fato de que estudos em populações específicas necessitam de consolidação para um melhor direcionamento. O que temos é que, no modelo de Schnider, na indução, a concentração plasmática é subestimada na fase de decaimento, entretanto, os estudos publicados até o momento não apontam superioridade de nenhum dos modelos em uso, e durante a manutenção da anestesia em geral, todos têm similaridades.

Populações especiais

Obesos⁵

No paciente obeso, a adequação do uso do modelo farmacocinético assume peculiaridades que necessitam de aprimoramento. O modelo de Marsh, como já discutido, só considera em sua construção, o peso. O modelo de Schnider incorporou a equação de James para a covariável massa magra, entretanto, essa equação funciona apenas para o índice de massa corporal (IMC) > 42 kg/m², em homens, e > 35 kg/m², em mulheres, não sendo possível sua utilização em IMC superior a esses⁵.

O modelo de Marsh, com base em um ajuste de peso corporal corrigido (peso ideal + 0,4 [peso real – peso ideal]), provou ser ainda mais impreciso do que usar o próprio peso real. No modelo de Schnider, o problema é pior, porque há dois graves inconvenientes relacionados com essa população. Primeiro, o V1 fixo, é ruim para os obesos, que têm débito cardíaco alto, o que representa a expansão de V1, que requer maior massa de droga para a indução, para superar essa fase. Em segundo lugar, descreve que a eliminação ocorre de acordo com o peso, a altura e a massa magra, sem influência da idade. Com o modelo de Schnider, um paciente obeso recebe menos propofol proporcionalmente ao peso. Já para pacientes com baixo peso, o modelo de Schnider infunde 30% menos que o de Marsh na fase inicial, porém, 3 minutos depois, e infunde 15% mais que o modelo de Marsh.

Cortinez e cols.^{7,8}, em avaliação dos modelos existentes de propofol, encontraram um erro no modelo de Schnider de 42% e no de Marsh de 41%, com viés positivo para Schinder (subestima) e negativo para Marsh (superestima).

Idosos⁵

Essa população é a que apresenta dados mais escassos com relação aos estudos dos modelos farmacocinéticos, pois estes pouco incluíram pacientes idosos e mais raramente ainda os com mais de 70 anos. Com relação ao modelo de Marsh, a crítica sobressai por ter como única variável o peso, ou seja, a idade do paciente não foi incluída na construção do modelo. Dessa forma, parâmetros como volume de distribuição e *clearance* são considerados os mesmos para qualquer idade para um mesmo peso. A logística para a utilização desse modelo seria por meio da redução da concentração proposta para uso. Os modelos de Schnider e White incluem a idade como variável, entretanto, estudos de validação prospectivos necessitam de confirmação. O Schnider tem um comportamento inicial de diferenciar o jovem do idoso com o mesmo peso, infundindo maior massa de propofol, entretanto, após uma hora, essa diferença não cresce mais. Já o White não faz essa diferença inicial, só mais tardiamente.

O Schnider diferencia basicamente a transferência para o segundo compartimento; o White diferencia todos os compartimentos; e o Marsh não diferencia nenhum compartimento com relação a idade.

Um estudo adequado para utilização nessa população deverá considerar variáveis que permitam o entendimento da concentração eficaz baseada na idade.

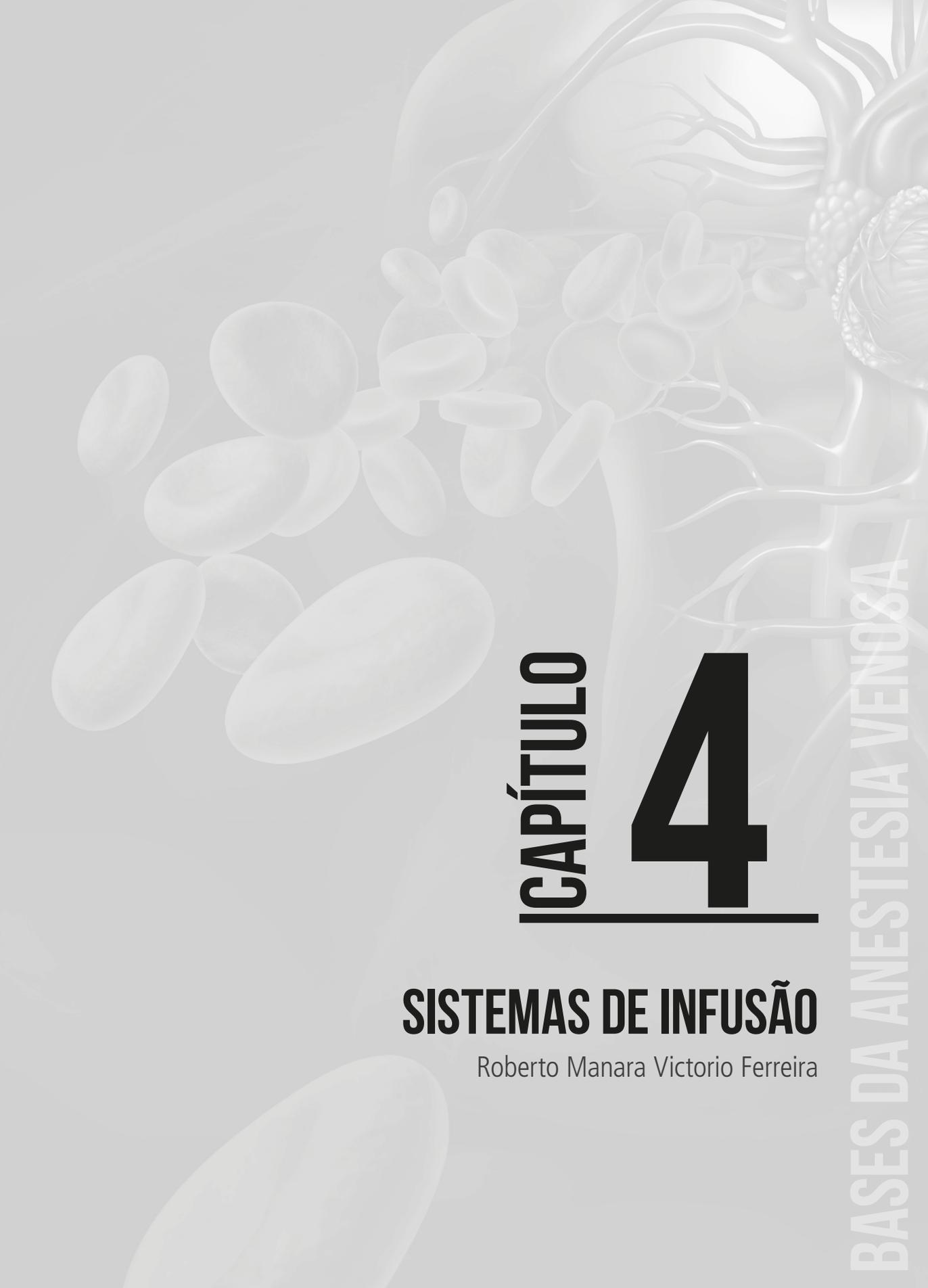
O Ke0

É uma constante de velocidade que faz parte do modelo farmacocinético e tem sido motivo de muitas investigações, em que cada modelo propõe constantes diferenciadas. Há necessidade de estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos simultâneos com medição de níveis plasmáticos para observar se a velocidade de infusão impacta no valor do Ke0 ou na farmacodinâmica do fármaco. Atualmente, temos modelos com diferentes Ke0 incorporados e, mais recentemente, o modelo de Marsh, com um Ke0 de 0,26 que estava sendo utilizado no Brasil pela Astra Zeneca em seu diprifusor, que foi substituído por uma versão com Ke0 de 0,6.

A ideia de que necessitamos conhecer todos os modelos disponíveis e o manuseio de cada um deles, por meio da melhor escolha, se mantém, bem como é fundamental considerar o paciente com suas comorbidades e equalizar a administração de um ou de outro modelo, preservando sempre o princípio das boas práticas de qualidade e segurança.

Referências

1. Marsh B, White M, Morton N et al. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. Br J Anaesth 1991;67:41-8.
2. Gepts E, Camu F, Cockshott ID et al. Disposition of propofol administered as constant rate intravenous infusion in humans. Anesth Analg, 1987;66:1256-63.
3. Glen JB, Servin F. Evaluation of the predictive performance of four pharmacokinetic models for propofol. Br J Anaesth, 2009;102:626-32.
4. White M, Kenny GN, Schraag S. Use of target controlled infusion to derive age and gender covariates for propofol clearance. Clin Pharmacokinet, 2008;47:119-27.
5. Sepúlveda PO. Qué aprendimos de los modelos de propofol? Rev Chil Anest, 2011;40:66-76.
6. Nora FS. Modelos farmacocinéticos: avaliação crítica. In: Duarte NMC, Pires OC, Nunes CEL et al. Anestesia venosa total. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2011. p. 59-71.
7. Cortínez LI, Penna A, Olivares L, Sepúlveda P. Propofol pharmacokinetics in obese patients. In: Congress of Total Intravenous Anaesthesia, 2, 2009, Berlin. Abstracts. World Society of Intravenous Anaesthesia, 2009.
8. Cortínez LI, Anderson BJ, Penna A et al. Influence of obesity on propofol pharmacokinetics: derivation of a pharmacokinetic model. Br J Anaesth, 2010;105:448-56.



CAPÍTULO
4

SISTEMAS DE INFUSÃO

Roberto Manara Victorio Ferreira

Sistemas de Infusão

Introdução

Os sistemas de infusão tornaram-se importantes, principalmente na década de 1970, com o advento da necessidade cada vez maior das terapias endovenosas¹⁻³.

Em torno de 80% dos pacientes hospitalizados recebem terapia por infusão, sendo a administração contínua de drogas a aplicação mais importante desses sistemas¹.

Durante a indução e manutenção da anestesia, os anestésicos venosos podem ser administrados de várias formas: doses em *bolus*, intermitentes e em infusão contínua. Entretanto, essa última apresenta uma série de vantagens:

- indução mais estável, suave e previsível;
- manutenção também mais estável, com a possibilidade de ajustes mais rápidos, para combater as modificações dos estímulos cirúrgicos;
- despertar mais suave e previsível^{4,5}.

Com o advento de agentes hipnóticos e opioides com perfis farmacocinéticos favoráveis, como o propofol, o remifentanil, o sufentanil e o alfentanil, respectivamente, criou-se a possibilidade do uso de técnicas de infusão venosa contínua⁶. Para que isso fosse possível, sistemas de infusão cada vez mais precisos e seguros foram desenvolvidos, possibilitando o emprego de várias técnicas de infusão de anestésicos venosos⁷.

Os sistemas de infusão são formados basicamente por um reservatório, equipo e dispositivo para determinar o fluxo^{7,8}. Entre as características desses sistemas, algumas são muito importantes, como o sistema de alimentação elétrico bivolt e seguro, detecção de ar na linha, alarme de limite de oclusão, controle de pressão de infusão, fornecimento de fluxo contínuo e função inalterada por campo eletromagnético. Outras são desejáveis, como versatilidade, possibilidade de infusão de dose programável em *bolus*, tela com informações sobre as técnicas de infusão, interface digital, reconhecimento automático do agente anestésico e alarmes de desconexão sensíveis⁷.

Histórico

As primeiras infusões foram realizadas na década de 1950^{1,5}, com a utilização das agulhas de Rochester. Já na década de 1960, houve a necessidade de dispositivos de infusão mais precisos, sendo concebidos os dispositivos automáticos, como o de Watkins^{1,5,6}. Já nas décadas de 1970 e 1980, ocorreu a introdução dos dispositivos eletrônicos e digitais e, na década de 1990, os sistemas de infusão com algoritmo de correção e modelos farmacocinéticos acoplados ganharam importância^{1,6,7}.

Tipos de sistema de infusão

Didaticamente, existem três tipos:

1. Controle manual de fluxo

Consiste nos sistemas de infusão comumente utilizados para infusão venosa. Eles são formados por um reservatório, um equipo com câmara de gotejamento e pinça e uma linha de infusão. Utilizam o mecanismo gravimétrico e têm como vantagem ser simples e de baixo custo; como desvantagem, a imprecisão, o posicionamento do reservatório, a viscosidade e temperatura do líquido e a formação de coágulo na linha de infusão^{1,4}.

2. Controlador de infusão

Consiste em um sistema de infusão formado por um reservatório, um equipo com câmara de gotejamento, uma pinça e um mecanismo para controle de gotas, que é uma linha de infusão. Permite o controle de infusão e utiliza o mecanismo gravimétrico. Tem como vantagem permitir o controle mais preciso da infusão e como desvantagem não ser preciso a baixas pressões^{1,4}.

3. Bomba de infusão

É um equipamento utilizado quando é necessário empregar fluxos maiores que os obtidos com os sistemas gravitacionais ajustados manualmente. São dispositivos que não utilizam o mecanismo gravimétrico. Ela tem como vantagem a alta precisão e infusão não pulsátil e como desvantagem a necessidade de padronização de seringa e equipo, quando aplicável^{1,4}.

As bombas de infusão são compostas por:

3.1. Circuito de controle

É responsável pelo funcionamento da bomba de infusão. Tem como função controlar o mecanismo de infusão com base nas informações inseridas, alterando as taxas de infusão, controlando os sensores, disparando alarmes e calculando a dose da droga utilizada. A infusão pode ser feita com controle volumétrico (unidade de volume por tempo – ml/h) ou não volumétrico (número de gotas por unidade de tempo – gotas/min),

3.2. Painel de controle

É um painel para a inserção de dados da infusão.

3.3. Tela

Tela de visualização dos dados da infusão em tempo real.

3.4. Alarmes

Garantem a segurança do equipamento. Os alarmes podem ser de ar no equipo, de fluxo livre, de limite de oclusão, de fim de infusão, de bateria fraca.

3.5. Mecanismos de infusão

Entre os mecanismos de infusão temos:

Mecanismo peristáltico

É determinado pela pressão de um tubo por onde passa o líquido. Pode utilizar um mecanismo rotativo (o rotor pressiona os rolos contra o tubo flexível) ou linear (placas que pressionam o tubo contra o tubo flexível, acionando o motor justaposto às placas)¹.

Mecanismo com seringa

Utiliza uma seringa como reservatório do líquido que é movimentada por um motor que aciona o êmbolo com uma pressão constante¹.

Mecanismo de pistão ou diafragma

Utiliza um pistão que permite a infusão a partir de movimentos de entrada e saída no equipo. Apresenta grande precisão, entretanto, com fluxo pulsátil¹.

3.6. Motor

Os motores acionam os mecanismos de infusão. Podem ser de passo ou de corrente contínua.

3.7. Sensores

Entre os sensores, temos:

- sensor de gota;
- sensor de ar;
- sensor de pressão.

Tipos de bomba de infusão

Existem vários tipos de bomba de infusão, como as de uso geral, as de insulina, as de uso ambulatorial, para analgesia controlada pelo paciente, as implantáveis^{10,11}. Entretanto, entre as bombas mais precisas para uso em anestesia venosa total estão:

1. Bomba de infusão alvo controlada

É uma bomba de infusão dotada de computador e microprocessador, com um modelo farmacocinético tricompartmental inserido capaz de realizar cálculos complexos e, assim, determinar a concentração do fármaco infundido em certos compartimentos corporais, principalmente no compartimento plasmático e efeito^{6,8,9,12}.

O primeiro modelo farmacocinético para infusão alvo controlada foi descrito em 1981 por Schwilden⁷, e vários outros modelos foram desenvolvidos até hoje. O primeiro sistema de infusão alvo controlada comercializado no mundo foi o Diprifusor (AstraZeneca®), em 1996 (exclusivo para o propofol), e, mais recentemente, vieram os sistemas de segunda geração para infusão alvo controlada, como Alaris Asena (Alaris Medical®), Base Primea e Agilia (Fresenius®) e Perfusor Space (B.Braun®), que permitem a infusão não só do propofol como de outros fármacos, e Diprifusor Terumo 372 (AstraZeneca-Terumo®), que libera apenas o propofol.

Esse método de infusão possui a vantagem de ser mais previsível, possibilitando indução mais suave e com maior estabilidade hemodinâmica, apresenta manutenção com maior

rapidez nas alterações das concentrações anestésicas e uma recuperação mais previsível da anestesia.

2. Bomba de infusão de malha ou alça fechada

A bomba de infusão de alça fechada, ou *close loop pumps*, representa a evolução da infusão alvo controlada. Seu funcionamento acontece por meio de um sistema de monitorização hemodinâmica, nível de consciência (BIS, EEG) e bloqueio neuromuscular que permite fazer com que a bomba de infusão alvo controlada seja informada e disponibilize mais ou menos droga, com o objetivo de manter o equilíbrio entre o compartimento plasmático e o efeito^{13,14}.

A anestesia por alça fechada foi inicialmente proposta em 1950⁵, entretanto, recentemente, as bombas de infusão puderam ser mais bem desenvolvidas por causa da possibilidade de sistemas de monitorização hemodinâmica e de níveis de consciência mais sensíveis.

Com base na possibilidade de monitorização do nível de consciência por EEG, foi possível desenvolver esses equipamentos, e estudos recentes determinam a possibilidade de indução e manutenção da anestesia venosa total^{10,11,13,14}.

Os sistemas envolvidos nas bombas de alça fechada são bastante complexos e dependem das variações entre o compartimento plasmático e os efeitos clínicos¹⁵ nas diversas populações.

Quando comparadas com outras bombas de infusão, as bombas de infusão de alça fechada apresentam como vantagem menor consumo de drogas, estabilidade hemodinâmica, recuperação mais rápida no pós-operatório e diminuição da variabilidade individual do operador¹⁶. Entretanto, essas vantagens dependem do sistema envolvido e de sua segurança e variabilidade¹⁷.

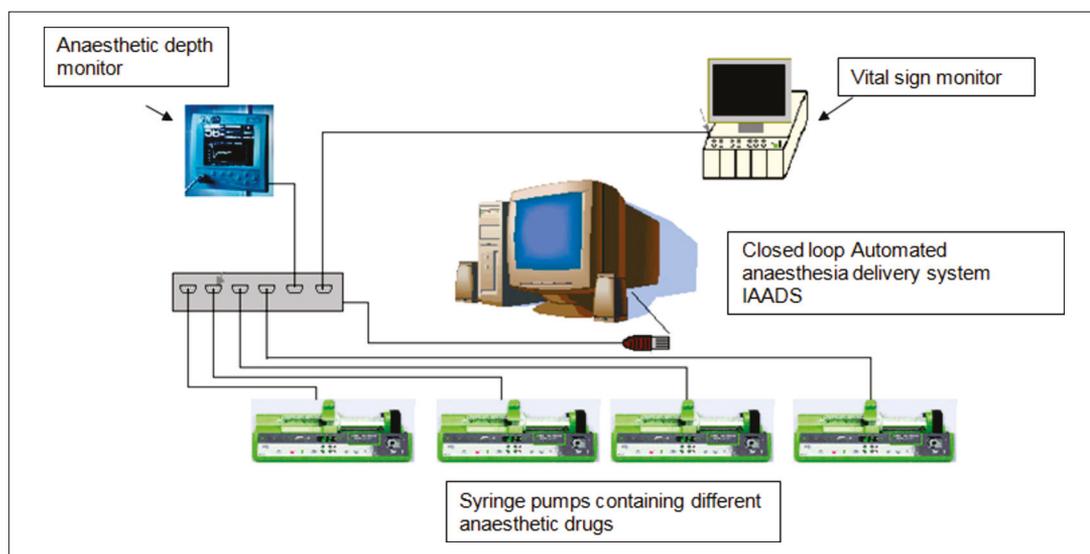


Figura 1 – Bomba de infusão de malha ou alça fechada

3. Sedação personalizada assistida por computador

Consiste em um método que permite, por meio de monitorização fisiológica do paciente e de sua participação, a liberação de hipnótico para sedação leve e moderada. Com o auxílio

de um computador integrado a um dispositivo, há a liberação de doses pré-programadas e limitadas de agente hipnótico, o que permite também a execução, pelo paciente, de dose *bolus* restrita. O dispositivo não tem autonomia de aumentar ou diminuir essas doses, o que o difere do sistema de alça fechada. O primeiro sistema para infusão de propofol liberado para uso nos Estados Unidos foi o Sedasys^{®18,19}.



Figura 2 – Sistema de infusão Sedasys

Eventos adversos que envolvem sistemas de infusão

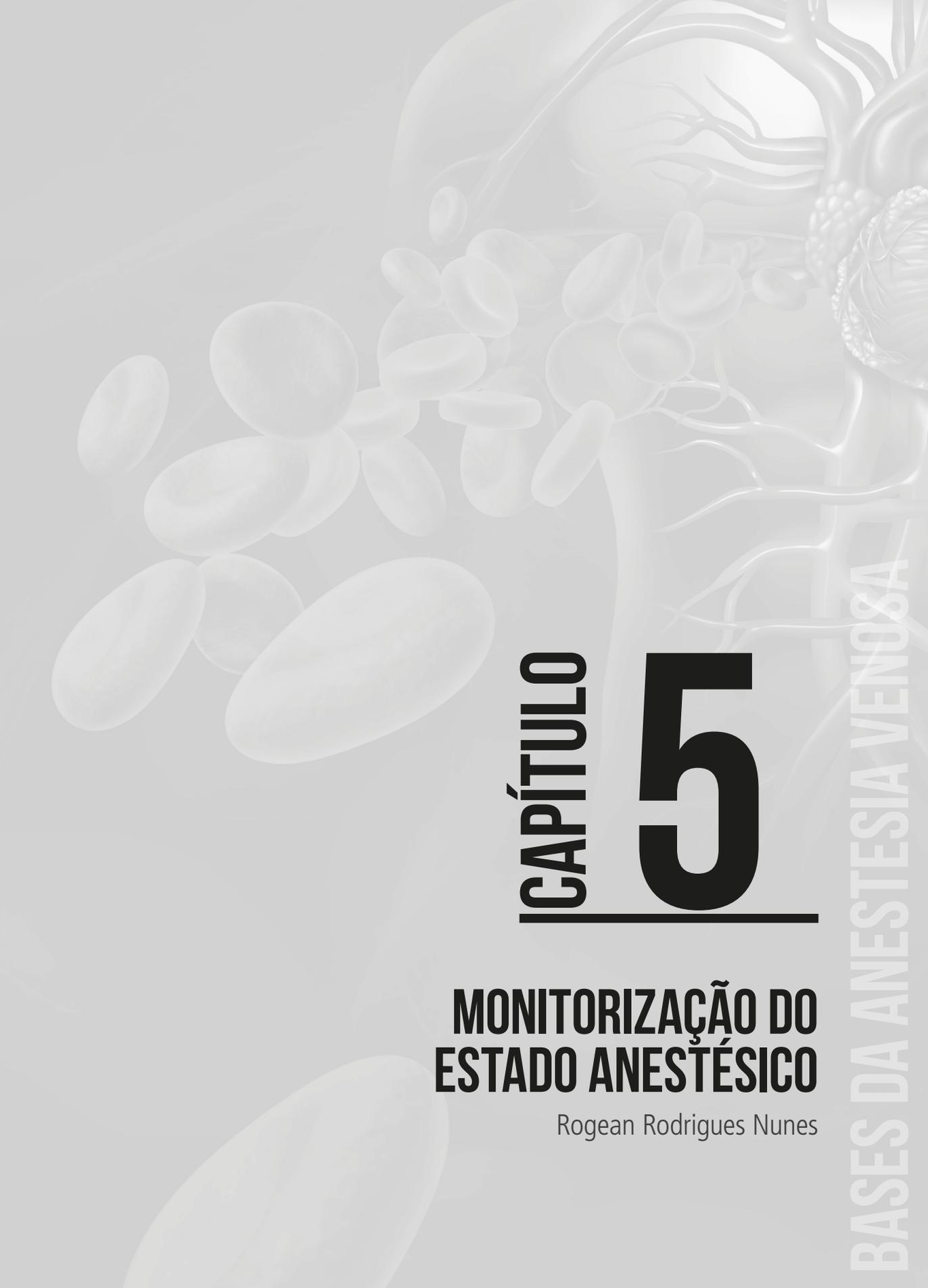
Entre os eventos mais comuns estão o fluxo livre ou inadequado, a interferência magnética e as infecções ou necroses no local de infusão.

Inspeção e calibração dos sistemas de infusão

As bombas de infusão são sistemas que devem ter rotina de inspeção e calibração. Essa última não deve apresentar mudanças durante todo o seu ciclo de vida (5 a 10 anos)²⁰. Devem ser avaliados o desempenho e a segurança.

Referências

1. Button VLSN. Dispositivos de infusão. In: Calil JS (Coord.). Equipamentos Médico-Hospitalares e o Gerenciamento da Manutenção: capacitação a distância. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2002. cap. 8, p. 301-30.
2. Glass PS. Intravenous drug delivery systems. In: Fragen RJ (Ed). Drug Infusion in Anesthesiology. 2. ed, Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996. cap. 2, p. 25-70.
3. Glass PSA, Shafer SL, Jacobs JR et al. Intravenous drug delivery system. In: Miller RD (Ed). Anesthesia. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1994. cap. 13, p. 299-416.
4. General purpose infusion pump. Health Devices, 1997; 26:36-75.
5. Bickford RG. Automatic electroencephalographic control of general anesthesia. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1950; 2:9-6.
6. Youngs EJ, Shafer SL. Basic of pharmacokinetics and pharmacodynamics principles. In: White PF. Intravenous Anesthesia. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997. cap. 10, p. 10-26.
7. Schwilden H, Stoeckel H, Schuttler J et al. Pharmacological models and their use in clinical anaesthesia. Eur J Anaesthesiol, 1986; 3:175-208.
8. Glen JB, White M. A comparison of the predictive performance of three pharmacokinetic models for propofol using measured values obtained during target-controlled infusion. Anaesthesia, 2014; 69:550-7.
9. Glass PS. Automated control of anesthesia ten years later: futuristic novelty or present day reality. Can J Anaesth, 2010; 57:715-9.
10. Absalom AR, De Keyser R, Struys MM. Closed loop anesthesia: are we getting close to finding the holy grail? Anesth Analg, 2011; 112:516-8.
11. Struys MM, Sahinovic M, Lichtenbelt BJ et al. Optimizing intravenous drug administration by applying pharmacokinetic/pharmacodynamic concepts. Br J Anaesth, 2011; 107:38-47.
12. Dussaussoy C, Peres M, Jaoul V et al. Automated titration of propofol and remifentanyl decreases the anesthesiologist's workload during vascular or thoracic surgery: a randomized prospective study. J Clin Monit Comput, 2014; 28:35-40.
13. Cannesson M, Rinehart J. Closed-loop systems and automation in the era of patients safety and perioperative medicine. J Clin Monit Comput, 2014; 28:1-3.
14. Rinehart J, Chung E, Canales C et al. Intraoperative stroke volume optimization using stroke volume, arterial pressure, and heart rate: closed-loop (learning intravenous resuscitator) versus anesthesiologists. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2012; 26:933-9.
15. Rinehart J, Alexander B, Le Manach Y et al. Evaluation of a novel closed-loop fluid-administration system based on dynamic predictors of fluid responsiveness: an in silico simulation study. Crit Care, 2011; 15:R278.
16. Hemmerling TM, Charabati S, Zaouter C et al. A randomized controlled trial demonstrates that a novel closed-loop propofol system performs better hypnosis control than manual administration. Can J Anaesth, 2010; 57:725-35.
17. Sahinovic MM, Absalom AR, Struys MM. Administration and monitoring of intravenous anesthetics. Curr Opin Anaesthesiol, 2010; 23:734-40.
18. Avidan MS, Mashour GA. Prevention of intraoperative awareness with explicit recall: making sense of the evidence. Anesthesiology, 2013; 118:449-56.
19. Pambianco DJ, Vargo JJ, Pruitt RE et al. Computer-assisted personalized sedation for upper endoscopy and colonoscopy: a comparative, multicenter randomized study. Gastrointest Endosc, 2011; 73:765-72.
20. Infusion pump inspection frequencies. How often is inspection really needed? Health Devices, 1998; 27:148-50.



CAPÍTULO
5

**MONITORIZAÇÃO DO
ESTADO ANESTÉSICO**

Rogean Rodrigues Nunes

Monitorização do Estado Anestésico

Introdução

Um dos mais importantes ganhos na anestesia nos últimos tempos foi admitir que anestesia superficial com despertar, consciência intraoperatória e memória são um problema real com consequências psicológicas deletérias para uma importante parcela dos pacientes.¹ Por outro lado, a anestesia profunda parece estar associada a aumento da morbi-mortalidade.²

Manter o nível adequado da profundidade da anestesia é fundamental. Níveis demasiadamente superficiais ou profundos podem ser desastrosos a curto e longo prazo. O paciente espera que seu procedimento seja absolutamente indolor e que toda a cirurgia aconteça enquanto ele dorme, sem qualquer tipo de percepção ou memória sobre o que ocorreu durante aquele período. É importante reforçar que este conceito é aplicado para a anestesia geral, e o paciente deve sempre ser bem orientado caso o planejamento anestésico seja para anestesia regional associada à sedação, situação esta que pode ter episódios de despertar não associados à dor ou imobilidade.

A consciência intraoperatória acidental (CIOA) é o desfecho final indesejável de anestesia insuficiente. A pesquisa da consciência leva em consideração a capacidade de um indivíduo em apresentar respostas a estímulos e/ou a comandos.

A monitorização cerebral se faz necessária na prática clínica atual da anesthesiologia. Evitar o excesso de doses anestésicas é de grande importância, não só pela possibilidade de diminuir os efeitos adversos imediatos dos anestésicos, tais como depressão cardiovascular e respiratória, mas também para evitar prejuízos cognitivos em pacientes com baixa reserva neuronal. A CIOA é a intercorrência anestésica mais temida no que se refere à administração inadequada de agentes anestésicos. Sinais autonômicos não são capazes de orientar no ajuste dos fármacos, uma vez que há diversos componentes do contexto clínico que interferem na função autonômica.

Este documento tem como objetivo avaliar conceitos relacionados à monitorização da profundidade anestésica, bem como mostrar as atuais evidências e apresentar recomendações para o uso intraoperatório da monitorização da atividade elétrica cerebral. As recomendações podem ser adotadas, modificadas ou rejeitadas de acordo com as necessidades clínicas e suas possíveis restrições.

Conceitos

Com o intuito de prevenir o despertar não-intencional e os prejuízos da anestesia profunda, o avanço no campo da monitorização cerebral e a compreensão mais adequada dos processos neurobiológicos que envolvem consciência e memória foram necessários. Para um adequado entendimento dessa abordagem alguns conceitos são importantes:

a. Consciência - termo de significado amplo. Para a neurociência traduz a relação entre o indivíduo e o meio, suas respostas aos estímulos externos e sua auto-percepção. Tem dois componentes: nível e conteúdo de consciência³.

b. Nível de consciência (*arousal/ wakefulness*) - refere-se a estar adormecido ou vigíl. Existe uma integração entre determinados núcleos presentes no tronco cerebral, hipotálamo, núcleos da base, que irão estimular ou inibir o córtex e o tálamo, regulando o ciclo sono-viglia⁴.

c. Conteúdo de consciência (*awareness*) - refere-se ao conjunto de informações estabelecido em bases funcionais do sistema cortical e tálamo-cortical. Enquanto as estruturas subcorticais interagem para manter o córtex acordado e estimulado, determinadas regies do córtex têm o papel de processar o conteúdo de conscincia⁵.

O nível de consciência pode não se relacionar ao conteúdo de consciência. Um paciente comatoso tem nível e conteúdo de consciência reduzidos. O paciente em estado vegetativo possui o ciclo sono-vigília intacto, mas o conteúdo de consciência comprometido, não sendo capaz de interagir voluntariamente, reconhecer pessoas ou processar informaes^{6,7}. (**Figura 1**)



Figura 1- Componentes da consciência: nível e conteúdo de consciência

d. Memória -  a aquisição, formação, conservação e evocação de informaes. São classificadas quanto  duração, funo e contedo⁸.

e. Memória declarativa ou explícita - refere-se a informaes resgatadas voluntaria ou espontaneamente.

f. Memória não-declarativa implícita - refere-se a informaes que não são resgatadas voluntaria ou espontaneamente, capazes de gerar alteraes comportamentais⁹.

g. Amnesia - déficit na formação ou resgate de memórias. Os anestésicos podem afetar tanto a memória explícita como a implícita, mas a memória explícita parece ser mais suscetível  amnesia induzida pelos frmacos¹⁰.

Monitorização clínica da profundidade anestésica

Alguns parâmetros fisiológicos são empregados para medir a profundidade anestésica e, orientar a escolha e o ajuste das doses dos anestésicos. São utilizados a pressão arterial, frequência cardica, alteraes do padrão respiratório, atividade motora somática e esquelética,

sudorese, lacrimejamento, diâmetro pupilar e reflexos cutâneos vasomotores¹¹. No entanto, a depender das condições clínicas do paciente, assim como das medicações utilizadas, esses parâmetros podem ter pouca representatividade na avaliação da profundidade anestésica¹².

Taquicardia, hipertensão, sudorese e lacrimejamento usualmente são considerados sinais de analgesia inadequada. No entanto, a estimulação simpática nem sempre é consequência da percepção do estímulo doloroso. Há situações em que o parasimpático pode ser predominantemente estimulado, como na resposta autonômica decorrente de estímulo nociceptivo no esôfago. Neste caso, fibras vagais estão predominantemente envolvidas, desencadeando diminuição da frequência cardíaca¹¹

Domino et al.¹³, avaliando 4.183 casos de processos encerrados nos EUA entre 1961 e 1995 identificaram 79 casos (1,9%) de despertar com memória. A maioria dos casos de despertar era de mulheres, pacientes com mais de 60 anos de idade, estado físico (ASA) P1 e P2 e cirurgias eletivas. Além disso, experientes anestesistas foram incapazes de distinguir casos de despertar, baseados em sinais clínicos, avaliando as fichas de anestesia deste estudo.

A presença de movimento em resposta ao estímulo doloroso tem sido um dos métodos de avaliação da potência dos agentes anestésicos. Ainda que a resposta motora seja mediada por reflexos medulares, sua presença é sinal importante de inadequação anestésica, o que torna o paciente suscetível ao risco de despertar e ter consciência intraoperatória¹¹.

Durante as cirurgias sob anestesia geral, é a resposta motora que possibilita saber se o paciente é capaz de atender voluntariamente a comandos, assim como reagir a estímulos dolorosos. Quando é empregado bloqueador neuromuscular, este agente inviabiliza resposta motora em atender voluntariamente aos comandos, ou de resposta reflexa motora a estímulos dolorosos.

O uso do bloqueador neuromuscular está relacionado à CIOA, e quando não utilizado raramente ocorre¹⁴.

Para preservar as respostas motoras de pacientes cirúrgicos e farmacologicamente paralisados, a utilização da técnica do antebraço isolado (TABI) é a alternativa padrão. Consiste no isolamento de um dos antebraços com manguito pneumático, insuflado antes da injeção venosa do bloqueador neuromuscular, impedindo a ação do fármaco no membro temporariamente isquemiado¹⁴.

A ocorrência de resposta motora com a TABI é graduada em cinco níveis:

- Nível 0: ausência de resposta ou de movimento espontâneo.
- Nível 1: movimentos aleatórios, não associados a quaisquer estímulos.
- Nível 2: movimentos em resposta a estímulos táteis, incluindo os dolorosos (2a: movimento não localizado, 2b: movimento que localiza o estímulo).
- Nível 3: movimento em resposta direta ao comando verbal.
- Nível 4: movimento em resposta a perguntas ou opções de resposta.
- Nível 5: movimentos espontâneos e propositais, evidenciando a intenção do paciente em se comunicar.

Embora os níveis de resposta mais encontrados sejam de 0 e 3, observa-se que, mesmo em nível 3 não ocorre CIOA, o que foi demonstrado em estudo de Kerssens e col.¹⁵, onde parâmetros hemodinâmicos não se correlacionaram com a presença ou ausência de resposta, mas os parâmetros eletroencefalográficos, tais como BIS e SEF 95%, que evidenciaram melhor integração entre seus valores e a observação clínica através da TABI⁴.

Monitorização elétrica da profundidade anestésica

O eletroencefalograma (EEG) bruto apresenta bandas de frequências características, classificadas de acordo com faixas de oscilação, em: *Gamma*, *Beta*, *Alpha*, *Theta*, *delta* e *Slow* (Figura 2)^{16,17}.

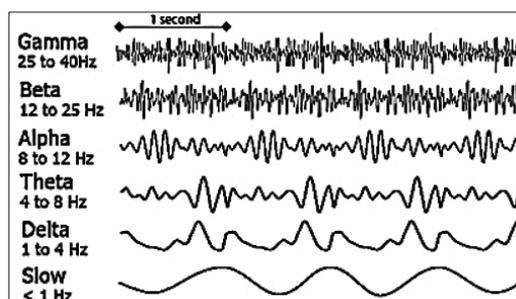


Figura 2 – Bandas de frequências

Quando avaliadas sem processamento, dificultam a análise intraoperatória dos parâmetros relacionados à profundidade anestésica. Com o aumento da profundidade anestésica observa-se atividade elétrica de elevada amplitude em frequências baixas podendo apresentar padrão de surto-supressão ou ausência de atividade (isoeletrico) com doses mais elevadas de anestésicos (Figura 3)¹⁸.

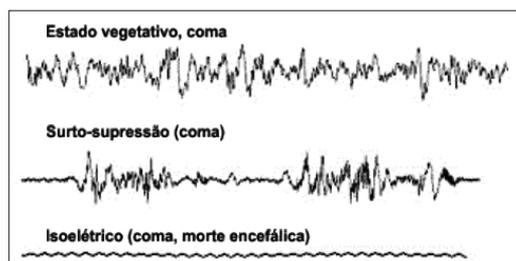


Figura 3 – Padrões de anestesia profunda (surto-supressão ou isoeletrico)

O padrão de atividade elétrica normalmente mostra frequências de até 70Hz e amplitudes de $\pm 50\mu\text{V}$. Esta atividade está sobreposta à eletromiografia, a qual possui amplitudes e frequências semelhantes, porém com maior representatividade em valores maiores que 50Hz. Contudo, os equipamentos desenvolvidos para avaliar profundidade anestésica mostram, isoladamente, índices relacionados à eletromiografia, avaliados em faixas de frequências diferentes (BIS: 70-110Hz e CSM: 75-85Hz, por exemplo). Cada equipamento de avaliação da profundidade anestésica apresenta algoritmo próprio, com diversos indicadores e faixas de análises diferentes¹⁹⁻²¹.

BIS Vista® (Aspect Medical Systems, Newton, MA)

Para o cálculo dos índices relacionados ao equipamento são utilizadas frequências de até 47 Hz (sistema nervoso e eletromiografia) e 70 a 110Hz para eletromiografia (EMG), onde o sinal é captado em janelas de 2 segundos (*epocs*). Os índices são:

a. Bispectral bilateral

O número BIS é obtido da análise ponderada de quatro subparâmetros: taxa de supressão de surtos, supressão QUAZI, potência relativa beta e sincronização rápido/lenta (**Figura 4**)⁶, onde se aplica um modelo estatístico multivariado utilizando uma função não linear. O *delay time* é de 7,5 segundos e a taxa de atualização é de 1 segundo²¹.

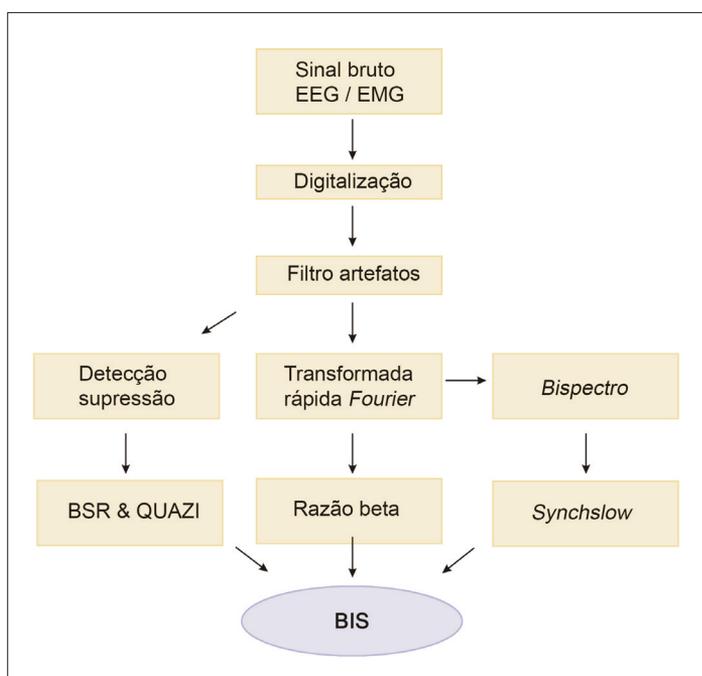


Figura 4 – Subparâmetros geradores do BIS

b. Taxa de supressão

A supressão de surtos é definida como intervalos maiores a 0,5 segundo, nos quais a voltagem do EEG encontra-se abaixo $\pm 5\mu\text{V}$ nos últimos 60 segundos. Assim, o normal é taxa de supressão igual a zero^{16,21}.

c. Potência eletromiográfica

Esta variável é calculada como a soma de todas as RMS (raiz média quadrática), no intervalo de 70-110 Hz, normalizado para $0,01 \mu\text{VRMS}$ e expresso em decibel (dB). Por exemplo: Se $\text{RMS}(70-110 \text{ Hz}) = 1 \mu\text{V}$; $\text{pEMG} = 20 * \log(1/0,01) = 40 \text{ dB}$. O intervalo de visualização, mostrado em um gráfico de barra, está entre 30 e 55 dB. É um parâmetro importante, pois mensura a atividade elétrica no núcleo do nervo facial (região bulbo-pontina). Durante anestesia geral, normalmente, os valores situam-se abaixo de 30 dB. Valores, durante anestesia geral, acima de 30 representam atividade elevada do núcleo do facial^{6,21} (**Figura 5**).

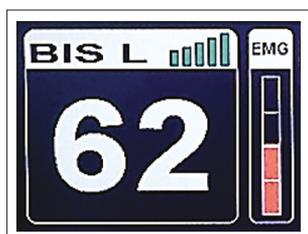


Figura 5 – eletromiografia (EMG) em vermelho

d. Assimetria

Representa variações de potências entre os lados direito e esquerdo, sendo sinalizada com indicador branco para o lado de maior potência. Em adultos, considera-se como normal, variações de até 20%^{6,21} (Figura 6).

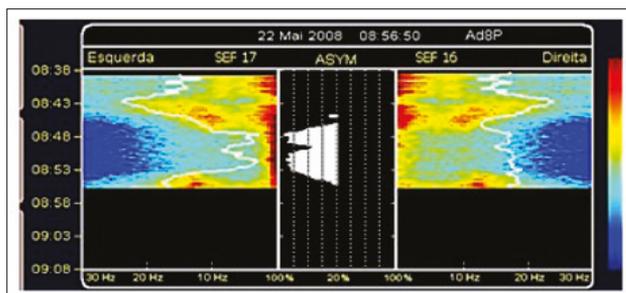


Figura 6 – Assimetria, em branco, sinalizando para esquerda

e. SEF 95% com espectrograma

O SEF 95% é uma análise quantitativa que representa a frequência abaixo da qual tem-se 95% de toda potência na faixa de até 30Hz. Entretanto, a análise espectral (espectrograma-qualitativa) tem-se mostrado de grande importância pela possibilidade de evidenciar a hipersincronização alfa (tálamo-cortical) e oscilação lenta (córtico-cortical) - (Figuras 7A e 7B), características da profundidade anestésica adequada em adultos^{4,6,21}.

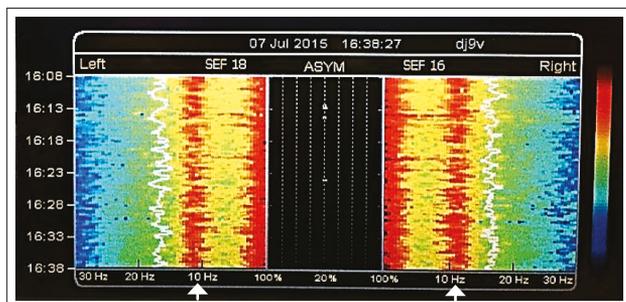


Figura 7A– SEF 95% bilateral e espectrograma bilateral com hipersincronização alfa (como mostra a seta)

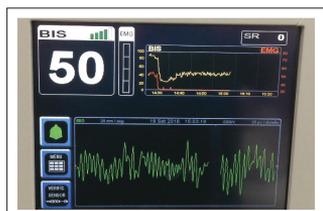


Figura 7B – EEG bruto evidenciando predomínio de banda alfa, correspondente à hipersincronização alfa (ao EEG bruto).

Características de equipamentos de monitorização disponíveis no Brasil

O sinal bruto da atividade elétrica é captado por eletrodos de superfície (não invasivos), adaptados de acordo com pontos definidos na neurologia pelo sistema 10/10, com montagens referenciais (**Figura 8**)^{6,17}. A tabela I mostra as características principais de cada equipamento^{6,21-23}.

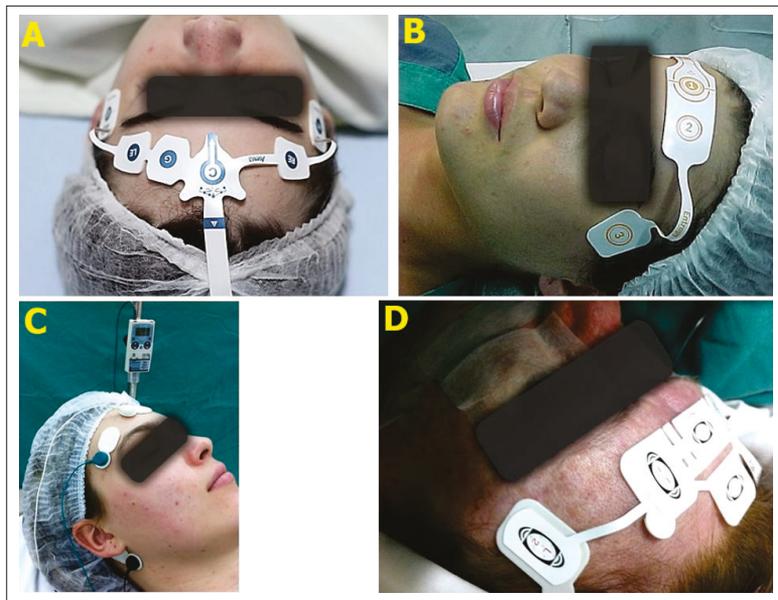


Figura 8 – Posicionamento dos sensores de acordo com o fabricante:
A - BIS, B – Entropia, C – CSM e D - SEDLine

Tabela I – Parâmetros principais de cada equipamento

Equipamento	Limites anestesia	TS/limites	EMG/limites	Assimetria	SEF 95%	Espectrograma	Delay time
BIS vista bilateral	40-60	$\pm 5\mu V$	70-110Hz	sim	sim	sim	7,5s
SEDLine-PSI bilateral	25-50	ND	ND	não	sim	sim	6,4s
Entropia resposta	40-60	ND	ND	não	não	não	variável
CSM	40-60	$\pm 3,5\mu V$	75-85Hz	não	não	não	15s

ND - não disponível

A monitorização da profundidade anestésica não deve envolver apenas um número, mas um conjunto de índices disponibilizados que, associados, resultam em melhor condução do ato anestésico. Assim, durante anestesia geral, seja venosa ou baseada em agentes inalatórios, pode-se observar o seguinte fluxo (**Figura 9**):

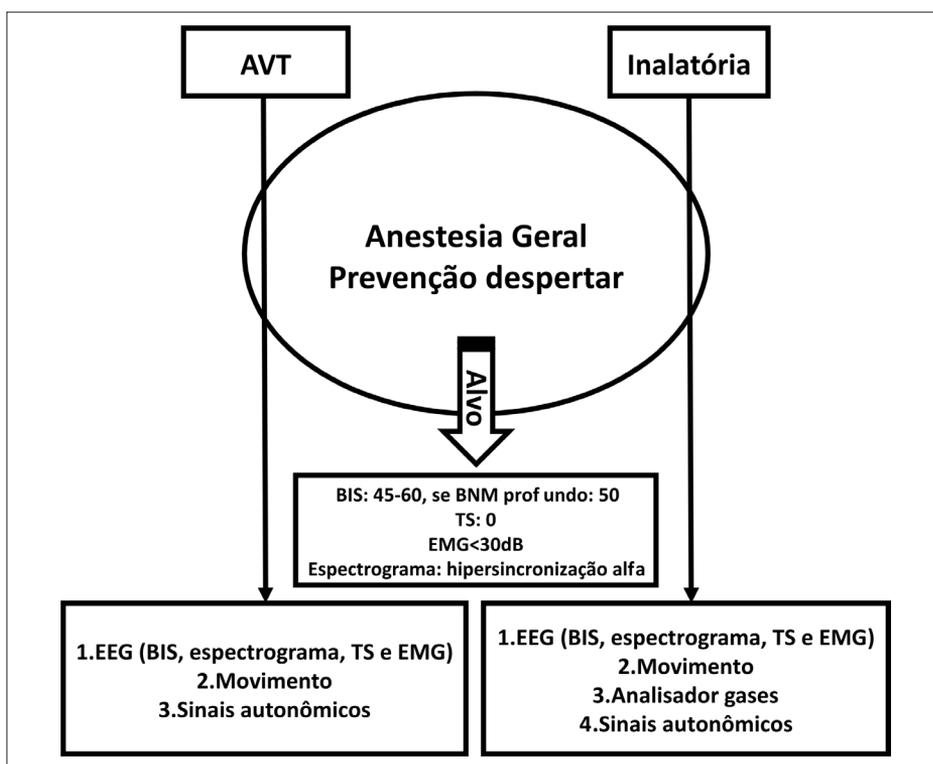


Figura 9 – Fluxo para condução da adequabilidade anestésica.

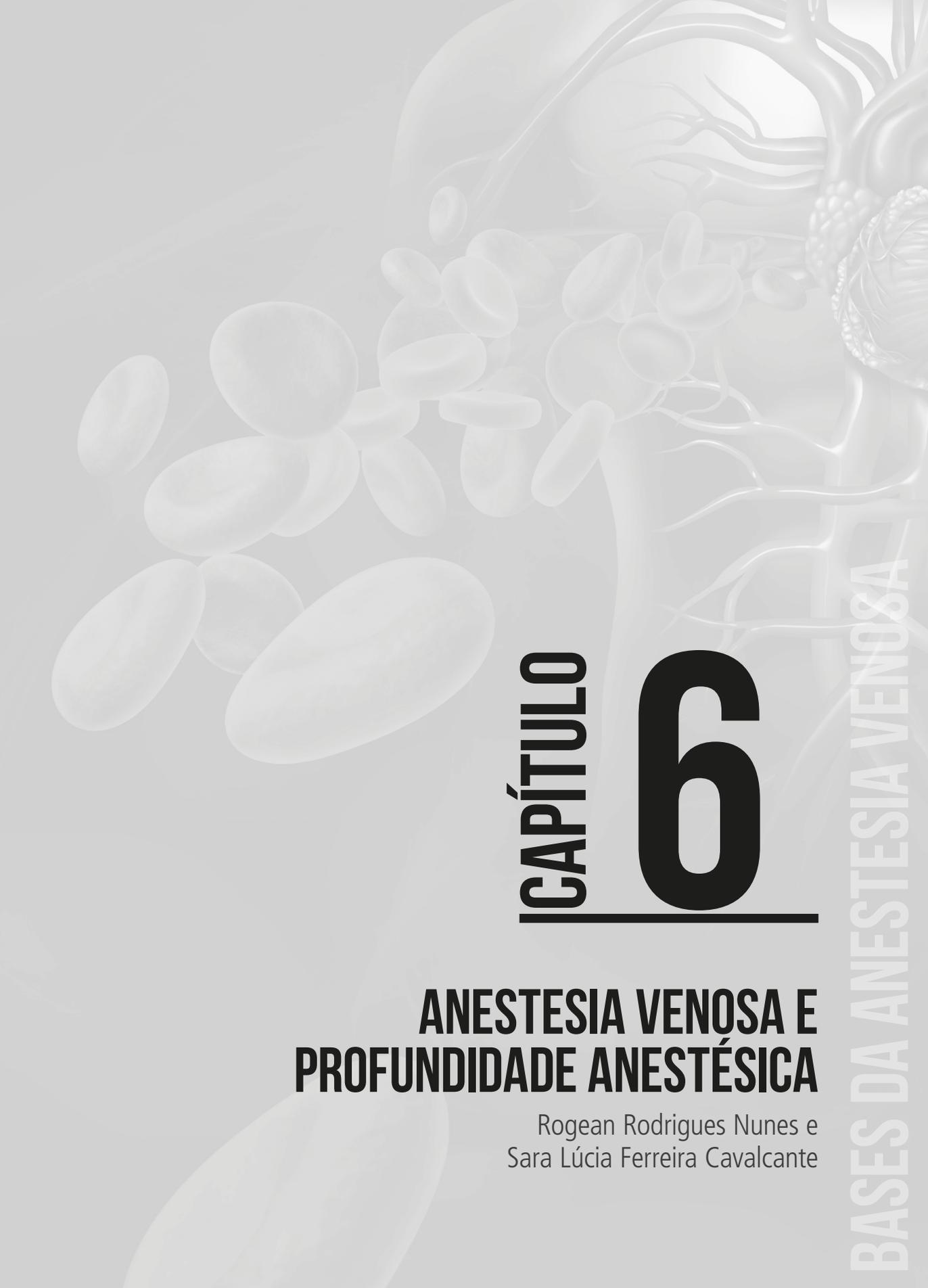
AVT-Anestesia venosa total

Os números 1,2,3 e 4 representam grau de importância, sendo maior em 1 e menor em 4.

REFERÊNCIAS

1. Aceto P, Perilli V, Lai C et al. Update on post-traumatic stress syndrome after anesthesia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013;17:1730-7.
2. Monk TG, Saini V, Weldon BC et al. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg*, 2005; 100:4-10.
3. Mashour GA, Orser BA, Avidan MS. Intraoperative awareness from neurobiology to clinical practice. *Anesthesiology*, 2011;114:1218-33.
4. Purdon, PL, Pierce ET, Mukamel EA et al. Electroencephalogram signatures of loss and recovery of consciousness from propofol. *Proc Natl Acad Sci*, 2013;110:E1142- 51.
5. Koch C, Mormann F -The neurobiology of consciousness. Em: Mashour GA- *Consciousness, Awareness, and Anesthesia*, 1st Ed, Cambridge, Cambridge University Press, 2010: 24-46.
6. Domino KB, Posner KL, Caplan RA et al. Awareness during anesthesia: a closed claims analysis. *Anesthesiology*, 1999;90:1053-61.
7. Laureys S. The neural correlate of (un)awareness: lessons from the vegetative state. *Trends Cogn Sci*, 2005;9:556-9.
8. Izquierdo I. *Memória*, 2ª ed. São Paulo: Artmed, 2011.
9. Kerssens C, Alkire M. Memory formation during general anesthesia. In: Mashour GA. *Consciousness, awareness, and anesthesia*. New York: Cambridge University Press, 2010. p.47-73.
10. Moore J, Kelz M. Brain anatomy of relevance to the anesthesiologist. In: Mashour GA, Lydic R. *Neuroscientific foundation of anesthesiology*, New York: Oxford University Press,2011. p.7-16.
11. Guinard B. Monitoring analgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2006;20:161-80.
12. Nunes RR. Componentes da atividade anestésica: uma nova visão. *Rev Bras Anesthesiol*, 2003;53:145-9.
13. Nunes RR, Fonseca NM, Simões CM et al. Consenso brasileiro sobre monitoração da profundidade anestésica. *Rev Bras Anesthesiol* 2015;65:427-36.

14. Pandit JJ, Russell IF, Wang M. Interpretations of response using the isolated forearm technique in general anaesthesia: a debate. *Br J Anaesth*, 2015;115:i32-i45.
15. Kerssens C, Klein J, Bonke B. Awareness: monitoring versus remembering what happened. *Anesthesiology*, 2003;99:570-5.
16. Rampill IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology*, 1998;89:980-1002.
17. Montenegro MA, Cendes F, Guerreiro MM et al. EEG na prática clínica. 2.^a ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2012.
18. Brown EN, Lydic R, Schiff ND. General anesthesia, sleep, and coma. *N Engl J Med*, 2010;363:2638-50.
19. Zouridakis G, Papanicolaou AC. A concise guide to intraoperative monitoring. Boca Raton: CRC Press, 2001.
20. Jensen EW, Litvan H, Revuelta M et al. Cerebral state index during propofol anesthesia: a comparison with the bispectral index and the A-line ARX index. *Anesthesiology*, 2006;105:28-36.
21. Nunes RR, Chaves IMM, Alencar JCG et al. Índice bispectral e outros parâmetros processados do eletroencefalograma: uma atualização. *Rev Bras Anesthesiol*, 2012;62:105-17.
22. Drover DR, Lemmens HJ, Pierce ET et al. Patient State Index: titration of delivery and recovery from propofol, alfentanil and nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology*, 2002;97:82-9.
23. Nunes RR, Almeida MP, Sleigh JW Entropia espectral: um novo método para adequação anestésica. *Rev Bras Anesthesiol*, 2004;54: 404-22.



CAPÍTULO
6

**ANESTESIA VENOSA E
PROFUNDIDADE ANESTÉSICA**

Rogean Rodrigues Nunes e
Sara Lúcia Ferreira Cavalcante

Anestesia Venosa e Profundidade Anestésica

Introdução

Monitorar o cérebro no perioperatório, possibilita otimizar as doses dos agentes anestésicos e minimizar as complicações decorrentes da anestesia superficial e da anestesia profunda.

A anestesia profunda parece estar associada a aumento da morbimortalidade¹ e a uma variedade de complicações no pós-operatório como delirium e disfunção cognitiva².

A anestesia superficial seguida de despertar, consciência intraoperatória e memória são problemas reais assim como a síndrome do estresse pós-traumático³. Os fatores de risco para despertar intraoperatório incluem a classificação ASA, comorbidades, uso de anestesia venosa total, história de depressão, ausência de pré-medicação, história prévia de despertar e operações de emergência⁴.

Evidências sugerem que protocolos baseados no uso do monitor BIS diminuem a consciência intraoperatória e a memória na anestesia venosa total (AVT)⁵.

O consenso brasileiro sobre monitorização da profundidade anestésica mostra uma incidência de despertar de 0,1%-0,2% e recomenda o uso da monitorização da atividade elétrica cerebral para pacientes sob AVT, devido a maior incidência com esta técnica⁶.

Importância da Monitorização Cerebral

A análise do eletroencefalograma processado é importante para monitorar o sistema nervoso central e obter uma melhor adequação anestésica⁶. Consciência durante anestesia é um evento adverso com repercussões clínicas no paciente que podem se somar a cobranças jurídicas ao anesthesiologista, sendo importante portanto conhecer os fatores de risco e a importância do monitor cerebral no manuseio da anestesia geral⁷.

Consciência com memória ocorre quando o paciente é capaz de processar informação e produzir respostas específicas para vários estímulos. Memória explícita ou declarativa é quando o paciente lembra de fatos, eventos ou experiência durante anestesia geral e memória implícita é quando o paciente é incapaz de expressar verbalmente sua experiência durante a anestesia mas há mudanças no seu comportamento, hábitos e performance, podendo ser confirmado com testes neuropsicológicos para detectar memória implícita⁷.

A experiência da consciência não é a mesma para todos os pacientes; As memórias podem estar relacionadas como vários eventos adversos: percepção auditiva, sensações tácteis, sensação de paralisia, dificuldade de se mover e respirar, pânico, ansiedade, insônia, pesadelos noturnos e neurose conhecida como síndrome do estresse pós-traumática^{7,8}.

Vários estudos enumeram os fatores de risco para consciência intraoperatória em três grupos primários: anestesia superficial, aumento do requerimento de anestésicos e funcionamento inadequado dos equipamentos de anestesia - **Tabela 1**^{5,8,9}.

Tabela 1 - fatores de risco para consciência intraoperatória.

ANESTESIA SUPERFICIAL
Estado físico P4 ou P5 (ASA)
Limitada reserva cardíaca
Pacientes hipovolêmicos
Cirurgia cardíaca, cesariana e trauma
Prolongadas tentativas de intubação traqueal
Anestésias baseadas em: N ₂ O, opioides e bloqueadores neuromusculares
Avaliação inadequada da condução anestésica
Fadiga e falta de vigilância
AUMENTO DO REQUERIMENTO DE ANESTÉSICOS
Variabilidade genética
Tolerância cruzada a anestésicos
História prévia de despertar
FUNCIONAMENTO INADEQUADO DO APARELHO DE ANESTESIA
Falta de manutenção preventiva (intervenção técnica)
Negligência ao checar equipamentos

As mulheres têm uma incidência três vezes maior de consciência intraoperatória que os homens. Pacientes jovens também tem a maior propensão a este evento, contudo, idosos e crianças estão também relacionados. Os pacientes ASA III e IV submetidos a cirurgias maiores assim como os que apresentam dificuldade na via aérea, uso de beta bloqueadores e anti-hipertensivo são os mais susceptíveis a este evento. Pacientes adictos necessitam maiores quantidades de anestésicos e vigilância com a monitorização cerebral⁷. Estudo observacional recente de Aranake *et al.*, incluindo mais de 25.000 pacientes evidenciou que aqueles com história de despertar tinham uma incidência 5 vezes maior, comparado com controle que não tinham história prévia de despertar¹⁰.

Cirurgia obstétrica, cardíaca e de emergência em politraumatizado requerem atenção especial. A anestesia geral tanto inalatória como venosa total (AVT) registram taxas de consciência intraoperatória mais elevadas⁸. Em estudo observacional com 4001 realizado por Errando *et al.*⁴, registrou-se uma alta incidência de consciência em pacientes durante AVT quando comparada a anestesia balanceada, sendo 1,1% e 0,59%, respectivamente, ocorrendo mais frequentemente em pacientes jovens, aqueles operados durante a noite e cesariana. Entretanto, outros estudos alertam que problemas tais como falta de treinamento adequado e erros técnicos relacionados a equipamentos parecem ser os maiores responsáveis pela alta incidência de despertar durante AVT e que 75% destes casos poderiam ser prevenidos por melhor educação e treinamento^{11,12}.

Por outro lado, a anestesia profunda e a hipotensão arterial sistêmica têm sido associadas com aumento na morbimortalidade. A ocorrência de baixa pressão arterial média (inferior

a 75mmHg) e baixa concentração alveolar mínima (inferior a 0.80) em 24.120 pacientes foi forte preditor para mortalidade. Quando esta ocorrência foi combinada com BIS inferior a 45, o risco de mortalidade em trinta dias quadruplicou¹³.

O estudo observacional retrospectivo em 13.198 pacientes, concluiu que há uma fraca associação independente entre o estado *triple low* e mortalidade pós-operatório¹⁴.

Estudo piloto recente, de Short *et al.*¹⁵, avaliando os efeitos da anestesia geral (venosa ou balanceada) durante anestesia profunda (BIS ou entropia de 35) e mais superficial (BIS ou entropia de 50) em 125 pacientes de alto risco (ASA III e IV), acima de 65 anos, demonstrou que uma adequada população de risco foi identificada. Contudo, estudos prospectivos maiores deveriam ser realizados com um tamanho da amostra mais adequado.

Estudos recentes evidenciam que a presença de supressão no eletroencefalograma, assim como BIS baixo estão associados com maior incidência de delirium no pós-operatório – **Figura 1A e 1B**. Supressão pode refletir anestesia geral profunda, hipotermia profunda ou hipoperfusão cerebral^{16,17}.

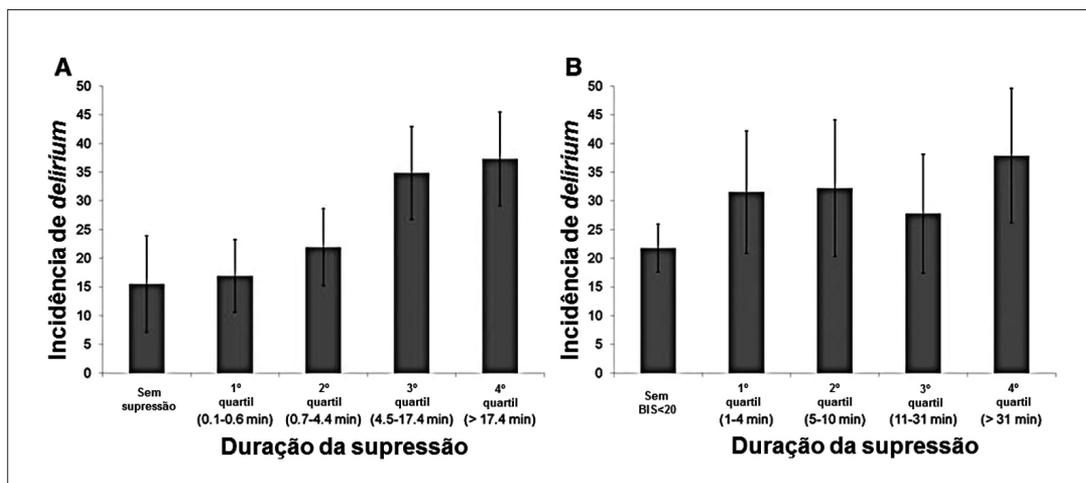


Figura 1A e 1B

Particularidades da Anestesia Venosa Total - AVT

A AVT amplamente usada na prática clínica para indução e manutenção da anestesia geral, vem se tornando técnica de escolha em inúmeros procedimentos, graças as vantagens que apresenta frente à anestesia balanceada. Entre estas vantagens, podemos citar: ausência de poluição do meio ambiente, uso seguro em pacientes suspeito de hipertermia maligna, despertar com melhor grau de orientação e satisfação, além de menor incidência de distúrbios comportamentais e episódios de náuseas e vômitos no pós-operatórios (NVPO)¹⁸.

O risco de consciência intraoperatória e, assim, uma maior incidência de síndrome do estresse pós-traumática está entre as desvantagens da AVT¹⁹. Mashour e col., em recente estudo, recomendam que para prevenir despertar intraoperatório durante anestesia venosa total é importante a utilização de monitor cerebral rotineiramente²⁰. Por outro lado, anestesia profunda parece estar associada com aumento da morbimortalidade, principalmente

pacientes idosos. Assim, anestesia profunda pode representar um risco para complicações maiores^{21,22}. A monitorização do estado de consciência com eletroencefalografia (EEG) processada baseada no índice bispectral (BIS) ou entropia durante a anestesia, mantendo entre os valores de 40-60, pode ajudar a prevenir o despertar intraoperatório e reduzir a demanda dos agentes anestésicos⁶.

Despertar Intraoperatório

Sebel *et al.*, realizaram importante estudo multicêntrico (Coorte prospectivo), onde avaliaram 19.575 pacientes em 7 centros com objetivo de estabelecer a incidência de despertar durante prática anestésica de rotina em cada centro, incluindo pacientes onde foram usados BIS ou não, nos Estados Unidos. Este estudo mostrou que a incidência de despertar foi de 1-2 por 1.000. Além disso, 46 casos adicionais de possível despertar (0,23%) e 1183 de sonhos (6,04%) foram identificados. Percepções auditivas e incapacidade para se movimentar ou respirar foram descritos por quase metade dos pacientes. O uso do BIS variou muito em cada centro (0%-70%)¹⁵. O despertar no intraoperatório com memória explícita é uma complicação relacionada à anestesia geral, com possibilidade de sérias sequelas psicológicas e pode ser aproximadamente 1% em pacientes de alto risco²³. Leslie *et al.*²¹, em um coorte prospectivo evidenciaram que 71% dos pacientes que apresentaram despertar intraoperatório mostravam critérios para síndrome do estresse pós-traumático. Zhang *et al.*⁵ mostraram que a monitorização com o BIS reduziu significativamente a incidência de memória explícita (0,65 para 0,14) durante AVT. Os monitores cerebrais, como o BIS, permitem adequar a profundidade anestésica, com ajuste das doses, e minimizam os efeitos residuais dos fármacos sobre a cognição^{22,23}. A monitorização eletroencefalográfica é recomendada por estudos importantes já que observa-se maior incidência de despertar durante AVT, sendo sugerido o seguinte protocolo modificado para evitar despertar intraoperatório (Figura 2)^{21,24}.

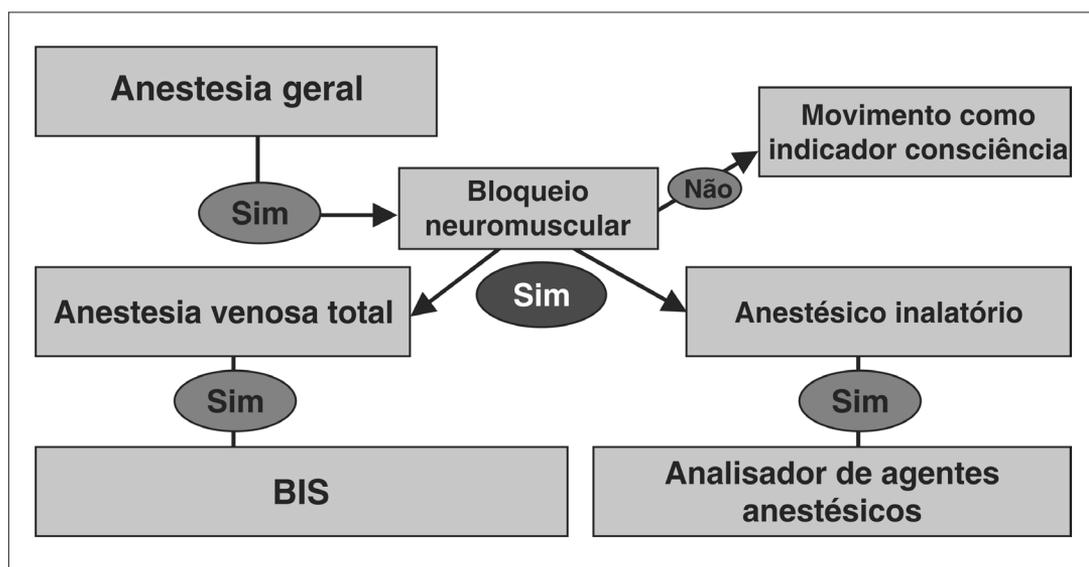


Figura 2 – Protocolo modificado para evitar o despertar intraoperatório, sem considerar outros importantes pontos de adequação anestésica (Taxa de supressão, eletromiografia e espectrograma). Modificado de Esclier *et al.*²⁴

Redução do consumo de anestésicos

Em recente metanálise realizada pela Cochrane²⁵ demonstrou-se que em 10 estudos conduzidos com anestesia venosa total, envolvendo 672 participantes, houve redução significativa no consumo de propofol, quando a profundidade anestésica foi guiada pela BIS. A redução média foi de $1,32\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ (95% IC -1,91 a -0,73). A mesma metanálise evidenciou, em 14 estudos conduzidos com anestesia geral balanceada, envolvendo 985 participantes, ocorreu significativa redução no consumo de anestésicos inalatórios, observando-se redução média de 0,65CAM (IC 95%) -1,01 a -0,28). Quanto ao consumo de analgésicos, avaliando-se fentanil, remifentanil e sufentanil, observou-se, também, redução do consumo.

Menor incidência de náuseas e vômitos

As incidências de náuseas e vômitos no pós-operatório em anestesia inalatória (AI) com isoflurano e da AVT com propofol foram comparadas. O acompanhamento dos pacientes foi realizado após zero, 2,4,6 e 8 horas do término da cirurgia. O número de episódios de náuseas foi significativamente menor no grupo da AVT no momento zero, entretanto, não ocorreram diferenças entre os grupos nos outros momentos avaliando-se náuseas. Não houve diferença significativa entre os grupos quando avaliou-se vômitos²⁶.

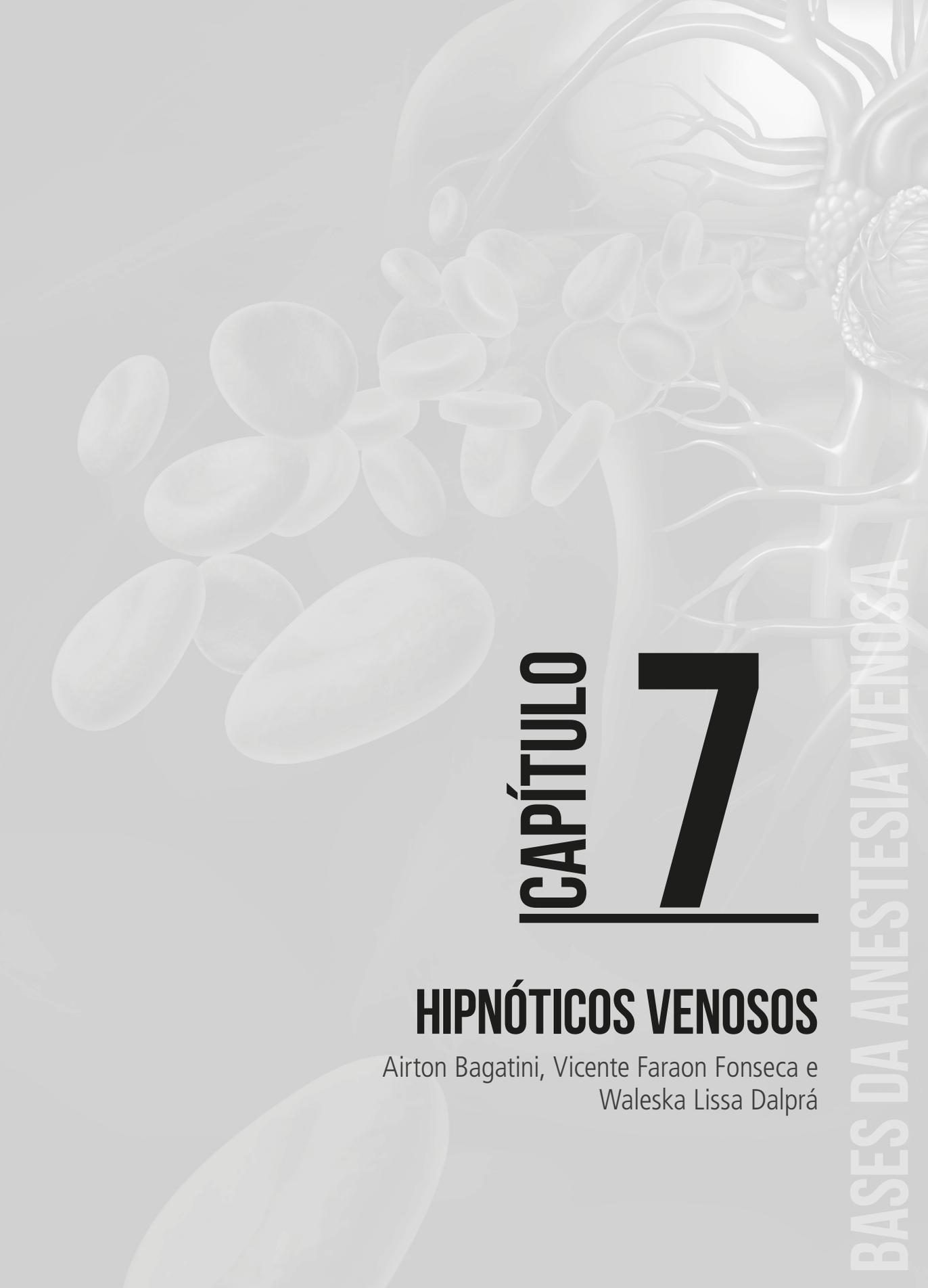
Em outro estudo, náuseas foram mais frequentes no grupo do desflurano (40%) quando comparada ao grupo do propofol, cuja frequência foi de 17% ($p < 0,05$)²⁷.

Kumar *et al.* compararam a AVT com propofol e a anestesia inalatória (sevoflurano ou desflurano) em cirurgia ambulatorial e mostrou que a incidência de náuseas e vômitos no pós-operatório foram menores com o propofol do que com os agentes inalatórios.²⁸ Em outro trabalho de revisão, foram avaliados além da incidência de náuseas e vômitos, os distúrbios do comportamento no pós-operatório na readmissão hospitalar. As incidências de náuseas e vômitos e de problemas de comportamento foram menores após a AVT²⁹. Alguns estudos demonstram que a adequada monitoração da profundidade anestésica poderia reduzir a administração excessiva de agentes anestésicos, diminuir o tempo de recuperação anestésica, náuseas e vômitos, cefaleia e disfunções cognitivas^{5,6,9,28,30}.

Referências

1. Monk TG, Saini V, Weldon BC *et al.* Anesthetic management and one year mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg.* 2005;100:4-10.
2. Shepherd J, Jones J, Framton G *et al.* Clinical effectiveness and cost effectiveness of depth of anaesthesia monitoring (E-Entropy, Bispectral Index and Narcotrend): a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, 2013; 17: 1-264
3. Aceto P, Perilli V, Lai C *et al.* Update on post-traumatic stress syndrome after anesthesia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17:1730-7.
4. Errando CL, Sigl JC, Robles M *et al.* Awareness with recall during general anaesthesia: a prospective observational evaluation of 4001 patients. *Br J Anaesth*, 2008;101:178-85.
5. Zhang C, Liang MA, Ma YQ *et al.* Bispectral index monitoring prevent awareness during total intravenous anesthesia: a prospective, randomized, double-blinded, multi-center controlled trial *Clin Med J*, 2011; 124:3664-9.
6. Nunes RR, Fonseca NM, Simões CM, *et al.* Consenso brasileiro sobre monitoração da profundidade anestésica. *Rev Bras Anesthesiol*, 2015; 65:427-436.
7. Nunes RR, Porto VC, Miranda VT *et al.* Fatores de risco para o despertar intraoperatório. *Rev Bras Anesthesiol*, 2012;62:365-74.

8. Avidan MS, Zhang I, Burnside BA *et al* Anesthesia awareness and the bispectral index. *N Engl J Med*, 2008; 358:1097-108.
9. Mashour GA. Consciousness, awareness, and anesthesia. Cambridge: Cambridge University Press, 2010.
10. Aranake A, Gradwohl S, Ben-Abdallah A *et al*. Increased risk of intraoperative awareness in patients with a history of awareness. *Anesthesiology*, 2013;119:1275-83.
11. Al-Rifai Z, Mulvey D. Principles of total intravenous anaesthesia: practical aspects of using total intravenous anaesthesia. *BJA Educ*, 2016:1-5
12. Pandit JJ, Andrade J, Bogod DG *et al*. The 5th National Audit Project (NAP5) on accidental awareness during general anaesthesia: summary of main findings and risk factors. *Anaesthesia*, 2014;69:1089-101.
13. Sessler DI, Sigl JC, Kelley SD *et al*. Hospital stay and mortality are increased in patients having a triple low of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile Anesthesiology, 2012;116:1195-203.
14. Willingham MD, Karren E, Shanks AM *et al* Concurrence of intraoperative hypotension low minimum alveolar concentration, and low bispectral index is associated with postoperative death *Anesthesiology*, 2015; 123:775-85
15. Shor TG, Leslie K, Campbell D *et al* A pilot study for a prospective, randomized, double-blind trial of the influence of anesthetic depth on long-term outcome *Anesth Analg*, 2014; 118:981-6.
16. Andresen JM, Gerard TD, Pandharipande PP *et al*. Burst suppression on processed electroencephalography as a predictor of post-coma delirium in mechanically ventilated ICU. *Crit Care Med*, 2014; 42:2244-51.
17. Fritz BA, Kalarickal PL, Maybrier HR *et al*. Intraoperative electroencephalogram suppression predicts postoperative delirium *Anesth Analg* 2016; 122:234-42
18. Sneyd JR, Carr A, Byrom WD *et al*. A meta-analysis of nausea and vomiting following maintenance of anaesthesia with propofol or inhalational agents. *Eu J Anaesthesiol*, 1998;15:433-45
19. Sebel PS, Bowdle TA, Ghoneim MM *et al*. The incidence of awareness during anesthesia : a multicenter United States study. *Anesth Analg*, 2004;99:833-9.
20. Mashour GA, Orser BA, Avidan MS. Intraoperative awareness: from neurobiology to clinical practice. *Anesthesiology*, 2011 ;114:1218-33.
21. Leslie K, Chan MT, Myles PS *et al*. Posttraumatic stress disorder in aware patients from the B-aware trial. *Anesth Analg*, 2010; 110:823-8.
22. Sieber FE, Zakriya KJ, Blute MR *et al* Sedation depth during spinal in elderly patients undergoing hip fracture repair. *Mayo Clin Proc*, 2010;85:18-26.
23. Myles PS. Prevention of awareness during anaesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2007;21:345-55.
24. Escallier KE, Nadelson MR, Zhou D *et al*. Monitoring the brain: processed electroencephalogram and peri-operative outcomes. *Anaesthesia*, 2014;69:899-910.
25. Punjasawadwong Y, Phongchiewboon A, Boonjeungmonkol N. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and post-operative recovery. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014;6:CD003843.
26. Morimoto Y, Matsumoto S, Nakamura M *et al*. [Total intravenous anesthesia with propofol and fentanyl for laparoscopic cholecystectomy] (Abstract). *Masui*, 1997;46:1242-5.
27. Raeder JC, Mjaland O, Aasbo V *et al*. Desflurane versus propofol maintenance for outpatient laparoscopic cholecystectomy *Acta Anesthesiol Scand*, 1998;42:106-10.
28. Kumar G, Stendall C, Mistry R *et al*. A comparison of total intravenous anaesthesia using propofol with sevoflurane or desflurane in ambulatory surgery: systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*, 2014;69:1138-50.
29. Ortiz AC, Atallah AN, Matos D *et al*. Intravenous versus inhalational anaesthesia for paediatric outpatient surgery *Cochrane Database Syst Rev*, 2014;2: CD009015.
30. Sherwood ER, Toliver-Kinsky T Mechanisms of the inflammatory response *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004;18:305-405

Anatomical illustration of the human venous system, showing a network of veins and arteries. In the foreground, several red blood cells are depicted, some in focus and others blurred, suggesting a microscopic view. The overall image is rendered in a light, monochromatic style.

CAPÍTULO 7

HIPNÓTICOS VENOSOS

Airton Bagatini, Vicente Faraon Fonseca e
Waleska Lissa Dalprá

Hipnóticos Venosos

Introdução

Alexandre Wood (1817-1884) foi o primeiro médico a administrar medicamentos por meio de uma seringa hipodérmica¹. Entretanto, foi só em 1872 que Pierre Cyprian Oré de Lyons serviu-se do novo instrumento, uma seringa, a fim de produzir anestesia através da injeção intravenosa de hidrato de cloral².

Seguiu-se outro hiato de 33 anos até a redescoberta da via intravenosa para induzir a anestesia, e, embora um tanto irregular, a princípio por causa da ausência de drogas realmente adequadas, a anestesia venosa, desde então, progrediu até os dias de hoje.

No futuro surgirão fármacos que diminuirão a ansiedade sem sedação e depressão respiratória, analgésicos que não causarão náuseas e vômitos e hipnóticos que não produzirão dor à injeção e não comprometerão a função cardiorrespiratória³.

Mecanismo de ação, farmacocinética e farmacodinâmica

Os anestésicos venosos agem por meio da modulação do sistema GABA, o principal sistema inibitório do Sistema Nervoso Central (SNC), mais especificamente agem sobre o receptor GABA_A⁴. A interação das diferentes drogas com esse receptor é variável e pode ser do tipo direta ou indireta, mas o efeito final é sempre o aumento da condutância dos íons cloreto através do receptor GABA_A com a hiperpolarização da membrana pós-sináptica e a inibição da condução da corrente nervosa.

Os benzodiazepínicos agem indiretamente, ligam-se a sítios específicos no receptor GABA_A, e essa ligação incrementa a afinidade da ligação entre o GABA e seu receptor, aumentando, por fim, a entrada de íons cloreto. A porcentagem de ligação do receptor com o fármaco parece estar correlacionada com os efeitos clínicos observados: notam-se ansiólise quando 20% de ocupação ocorre; amnésia e sedação quando 30% a 50% estão ocupados e hipnose quando 60% de ligação está presente⁵.

Os barbitúricos agem de forma semelhante à dos benzodiazepínicos, mas se diferenciam por atuar principalmente de forma direta sobre o receptor, mimetizando a ação do GABA e ativando-o diretamente. O etomidato atua indiretamente, reduzindo a dissociação do GABA de seu receptor ao se ligar a locais específicos. Porém, em altas doses, é capaz de ativar diretamente o receptor na ausência do neurotransmissor GABA. O propofol possui mecanismo de ação semelhante ao dos barbitúricos, mas parece atuar também inibindo os receptores nicotínicos de acetilcolina no córtex cerebral.

A cetamina produz um estado de anestesia chamado de anestesia dissociativa, pois, ao mesmo tempo, é capaz de deprimir o córtex cerebral e o tálamo e ativar o sistema límbico. Diferente dos outros anestésicos, ela não atua sobre o sistema GABA; sua ação se dá principalmente como antagonista dos receptores NMDA.

A clonidina e a dexmedetomidina são agonistas dos receptores α_2 . Ao agirem centralmente, produzem sedação e certa analgesia. Periféricamente, limitam a liberação de norepinefrina, inibindo o sistema simpático e aumentando a atividade vagal.

A velocidade de início de ação dessas drogas está relacionada com a absorção no sítio efetor, o SNC. Essa absorção é influenciada pelas características farmacocinéticas de cada droga, como o pKa da droga, o qual determina a fração ionizada e não ionizada do fármaco, já que apenas a forma não ionizada é capaz de cruzar a barreira hematoencefálica. A alta solubilidade lipídica e a alta perfusão sanguínea do SNC também são fatores que favorecem o rápido início de ação observado. A ligação proteica é outro fator considerável, pois, quanto maior a taxa de ligação proteica do anestésico, menor será sua fração livre na corrente sanguínea, que é a porção da droga capaz de se ligar aos receptores e exercer sua ação, bem como a que é passível de sofrer metabolismo e eliminação. Assim, doenças que alterem a quantidade de proteínas no sangue ou a administração concomitante de fármacos que competem pelas mesmas proteínas são capazes de alterar a farmacocinética dessas drogas e, por fim, aumentar ou reduzir o efeito esperado para determinada dose administrada.

Os anestésicos venosos obedecem ao modelo tricompartmental, em que os efeitos iniciais observados ocorrem pela presença da droga no compartimento central, o SNC, e o principal mecanismo para o término de ação da droga é a redistribuição do compartimento central para os periféricos menos perfundidos, como músculo e gordura. O tempo de recuperação depende da eliminação da droga, que é influenciado pela redistribuição inicial do fármaco para a periferia, pela quantidade de fármaco nos compartimentos periféricos, pela taxa de redistribuição do fármaco da periferia de volta para o compartimento central e pela taxa de extração hepática. A maioria dos anestésicos sofre metabolismo hepático a compostos mais hidrossolúveis e então eliminação renal. Os metabólitos podem ou não ter atividade farmacológica. O grau de extração hepática determina o *clearance* da droga, que pode ser alto ou baixo, dependendo do grau de ligação proteica, por exemplo. O metabolismo depende também do grau de saturação das enzimas hepáticas. Quando as enzimas hepáticas não estão saturadas da droga, observa-se uma cinética de primeira ordem, em que a taxa de metabolismo é proporcional à concentração plasmática da droga, entretanto, com infusões prolongadas, por exemplo, esse sistema torna-se saturado e a taxa de eliminação se torna independente da concentração plasmática da droga; observa-se então uma cinética de ordem zero.

A meia-vida de eliminação da droga ($t_{1/2\beta}$) – tempo para que a concentração plasmática caia a 50% da concentração inicial – depende do volume de distribuição da droga e da eficiência do metabolismo. O volume de distribuição é semelhante para a maioria dos anestésicos venosos, portanto, a $t_{1/2\beta}$ depende basicamente da taxa de *clearance* da droga.

Apesar de a $t_{1/2\beta}$ indicar o tempo de eliminação de uma droga do organismo, clinicamente, um conceito mais útil utiliza a meia-vida contexto-sensitiva, que se refere ao tempo que o efeito no compartimento efetor declina a 50% com relação à duração da infusão. É principalmente útil para infusões prolongadas.

Drogas como o propofol possuem meia-vida contexto-sensitiva muito curta, apesar de ter uma grande quantidade de droga ainda presente nos compartimentos profundos – os menos

perfundidos – porque, no caso do propofol, a redistribuição a partir dos compartimentos periféricos de volta para o central tem pouca influência para os efeitos hipnóticos da droga.

Algumas condições clínicas alteram a farmacocinética dos anestésicos intravenosos, aumentando ou reduzindo a meia-vida e o efeito observado. O aumento da idade e da massa muscular resulta numa elevação do volume de distribuição, que acaba por elevar a $t_{1/2 \beta}$, assim como condições que diminuam o metabolismo hepático. As drogas com altas taxas de extração hepática (etomidato, propofol e cetamina) ou com taxas intermediárias (midazolam, metoexital) têm seu metabolismo dependente do fluxo sanguíneo hepático e serão influenciadas por todas as condições que alterem esse fluxo, como idade, ICC, hipocapnia, aumento da pressão intra-abdominal etc. As drogas com baixas taxas de extração hepática (tiopental, diazepam e lorazepam) têm seu metabolismo determinado mais pela atividade das enzimas hepáticas. Os valores farmacocinéticos dos principais fármacos hipnóticos estão descritos na **Tabela 1**.

Tabela 1 – Valores farmacocinéticos dos fármacos hipnóticos

Fármaco	Meia-vida de distribuição (min)	Ligação proteica (%)	Volume no estado de equilíbrio ($l.kg^{-1}$)	Depuração ($ml.kg^{-1}.min^{-1}$)	Meia-vida de eliminação (h)
Propofol	2 - 4	98	2 - 10	2-30	4 - 23
Tiopental	2 - 4	85	2,5	3,4	4 - 23
Midazolam	7 - 15	94	1,1 - 1,7	6,4 - 11	1,7 - 2,6
Etomidado	2 - 4	75	2,5 - 4,5	18 - 25	2,9 - 5,3
Cetamina	11 - 16	12	2,5 - 3,5	12 - 17	2 - 4

Os principais efeitos farmacológicos observados e desejados com os anestésicos venosos são sedação e hipnose. Entretanto, são observados efeitos em outros órgãos e sistemas além do SNC. No SNC, a maioria dos sedativos e hipnóticos causa redução no metabolismo cerebral e no fluxo sanguíneo cerebral, com conseqüente redução da PIC. Com exceção da cetamina, todos reduzem também a pressão intraocular. Os efeitos no EEG variam com a dose: em doses sedativas, ocorre aumento nas ondas de alta frequência; em doses mais elevadas, há aumento na amplitude das ondas de mais baixa frequência; em doses mais elevadas, observa-se a supressão do EEG com uma linha isométrica.

Com exceção da cetamina, os anestésicos venosos produzem depressão respiratória dose-dependente, caracterizada pela redução no volume corrente e no volume/minuto e por um desvio para a direita da curva de CO_2 . Os efeitos depressores cardiovasculares ocorrem tanto por ação direta dos anestésicos na periferia como por depressão do SNC e, conseqüentemente, do sistema nervoso periférico, o que bloqueia os reflexos barorreceptores, levando, por fim, à depressão miocárdica e vasodilatação periférica. Esses efeitos são mais pronunciados na indução em idosos e em pacientes com depleção de volume intravascular. Os efeitos farmacodinâmicos dos principais fármacos hipnóticos estão descritos na **Tabela 2**.

Tabela 2 – Farmacodinâmica dos hipnóticos

	Propofol	Tiopental	Midazolam	Cetamina	Etomidato	Dexmedetomidina
Indução anestésica (mg/kg)	1,5 - 2,5	3 - 5	0,1 - 0,3	1 – 2	0,2 - 0,4	1 µg.kg ¹
Início da ação (s)	15 - 45	< 30	30 - 90	45 – 60	15 - 45	-
Duração da ação (min)	5 - 10	5 - 10	10 - 30	10 – 20	3 - 12	-
PAS / FC / RVS	Reduzidos Inalterados Reduzidos	Reduzidos Aumentados Reduzidos	Inalterados Reduzidos Diminuídos	Aumentados -	Inalterados -	Verificar no texto -
FSC, CCO ₂ , PIC	Reduzidos	Reduzidos	Reduzidos	Inalterados	Reduzidos	Inalterados
Ventilação e FR	Reduzidos	Reduzidos	Reduzidos	Inalterados	Inalterados	Inalterados
Efeito anticonvulsivante	Incerto	Sim	Sim	Incerto	Sim	Incerto
Efeito ansiolítico	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim
Efeito analgésico	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim
Náusea e vômitos	Reduzidos	Inalterados	Inalterados	Inalterados	Aumentados	Não
Dor durante a injeção	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não

Pressão arterial sistêmica (PAS); frequência cardíaca (FC); resistência vascular sistêmica (RVS); fluxo sanguíneo cerebral (FSC); consumo cerebral de oxigênio (CCO₂); pressão intracraniana (PIC); frequência respiratória (FR).

Classificação

1. Isopropilfenóis

São óleos que, em temperatura ambiente, não dissolvem na água. A formulação mais conhecida atualmente é o propofol. Ele é constituído de óleo de soja (10%), glicerol (2,25%), fosfolipídio de ovo purificado (1,2%), hidróxido de sódio para ajustar o pH e pode conter edetato dissódico (0,005%) para retardar o crescimento bacteriano.

1.1. Propofol

O propofol (1,3-diisopropilfenol) é um anestésico venoso, não barbitúrico, que não se relaciona quimicamente com os outros anestésicos venosos. Ele é utilizado para induzir e realizar a manutenção da anestesia, podendo ser infundido continuamente até o término do procedimento. Quando administrado em veias periféricas de pequeno calibre causa dor na maioria dos pacientes.

A anestesia com propofol tem uma indução rápida, semelhante ao tiopental, mas a emergência da anestesia é 10 vezes mais veloz e está associada com mínima confusão

pós-operatória. Apenas o desflurano tem um tempo de recuperação mais rápido do que o do propofol, mas está associado a náuseas/vômitos⁶.

A meia-vida inicial de distribuição é de 2 minutos a 4 minutos e a meia-vida de eliminação, de 1 hora a 3 horas. Para um modelo tricompartmental, a meia-vida de distribuição inicial é de 1 minuto a 8 minutos e a meia-vida de lenta distribuição, de 30 minutos a 70 minutos. A meia-vida de eliminação é dependente do tempo de infusão da droga e varia de 2 horas a 24 horas. Apesar dessa longa meia-vida de eliminação, a meia-vida contexto-sensitiva do propofol é de 40 minutos para infusões maiores que 8 horas. O propofol é metabolizado pelo fígado, formando compostos inativos, e é eliminado pelos rins. Por possuir um *clearance* maior que o fluxo sanguíneo hepático, acredita-se que tenha outros locais de metabolismo além do hepático, possivelmente os pulmões.

A dose de indução em adultos é de 1,5 a 2,5 mg.kg⁻¹, e os níveis plasmáticos para alcançar inconsciência é de 2 a 6 µg.ml⁻¹. A dose é maior em crianças e menor em idosos e em pacientes com comorbidades. Também será reduzida com a administração de fármacos adjuvantes e/ou opioides. A taxa de infusão para a manutenção de hipnose varia de 100 a 200 µg.kg⁻¹.min⁻¹ e para sedação, de 25 a 75 µg.kg⁻¹.min⁻¹, conforme demonstrado na **Tabela 3**. O despertar ocorre nas concentrações plasmáticas de 1 a 1,5 µg.ml⁻¹, geralmente quando a concentração plasmática cai 50% da inicial.

Tabela 3 – Usos e doses do propofol

Indução da anestesia geral	1,5 - 2,5 mg.kg ⁻¹	- <i>bolus</i> intravenoso
Manutenção da anestesia geral	100 - 200 µg.kg ⁻¹ .min ⁻¹	- intravenoso contínuo
Sedação	25 - 75 µg.kg ⁻¹ .min ⁻¹	- intravenoso contínuo
Antiemético	10 - 75 mg	- <i>bolus</i> intravenoso
	10 µg.kg ⁻¹ .min ⁻¹	- intravenoso contínuo

No SNC, o propofol produz a redução do metabolismo cerebral, do fluxo sanguíneo e da pressão intracraniana. Porém, a perfusão cerebral pode ficar prejudicada em altas doses por causa da diminuição da pressão arterial média. O propofol possui efeito neuroprotetor que parece estar relacionado com propriedades antioxidantes; é capaz de produzir supressão do EEG semelhante ao tiopental; possui atividade anticonvulsivante e pode produzir agitação motora durante a indução e sensação de bem-estar.

Essa droga leva à depressão respiratória, apneia (ocorre em 25% a 35% dos pacientes após a indução), à diminuição do volume corrente e ao aumento da frequência respiratória, bem como altera a resposta à hipóxia e ao CO₂.

Os efeitos cardiovasculares observados no uso do propofol ocorrem tanto por depressão miocárdica direta como por vaso e venodilatação periférica. Ele altera também a resposta ao barorreflexo, resultando em menor aumento na frequência cardíaca para dada redução na pressão arterial. A idade aumenta esses efeitos depressores cardiovasculares.

Doses subanestésicas de propofol, cerca de 10 mg a 20 mg, possuem efeito antiemético e podem ser utilizadas para tratar náuseas e vômitos. O propofol não está associado à

hipertermia maligna, sendo uma das drogas de escolha para pacientes suscetíveis. Pacientes críticos que recebem altas doses de propofol em infusão contínua podem desenvolver uma síndrome caracterizada por rabdomiólise, acidose metabólica e depressão miocárdica.

1.2. Fospropofol

O fospropofol é um pró-fármaco – fosfato de propofol – que é convertido em propofol dentro de alguns minutos após a injeção venosa. Inevitavelmente, a latência para o início da ação é mais longa do que quando se utiliza o propofol, e a recuperação é correspondentemente mais lenta. Essas desvantagens aparentes estão sendo destacadas como “vantagens” pela *Food and Drug Administration* (FDA), que aprovou seu uso recentemente para sedação moderada, mas não para sedação profunda⁷. O FDA também exigiu que o fospropofol somente possa ser usado por pessoas treinadas na administração de anestesia geral e que todos os pacientes devam ser monitorados continuamente por profissionais que não estejam envolvidos na condução do procedimento. Essas restrições efetivamente impedem seu uso por médicos que não possuem pós-graduação em anestesia⁷.

O fospropofol – também conhecido como GPI15715 ou Aquavan – é um novo fármaco com propriedades sedativo-hipnóticas para ser administrado por via venosa e é indicado para a sedação de pacientes adultos submetidos a procedimentos diagnósticos ou terapêuticos⁸.

A meia-vida para a hidrólise do fospropofol é de 8 minutos, apresenta um pequeno volume de distribuição e meia-vida terminal de cerca de 46 minutos. Esses dados farmacocinéticos ainda não foram comprovados³. A dose máxima recomendada de fospropofol é de 12,5 mg.kg⁻¹, que conduz à perda de consciência em cerca de 4 minutos. A dose eficaz recomendada é de 6,5 mg.kg⁻¹⁸.

O perfil de efeito adverso do fospropofol é quase semelhante ao do propofol. No entanto, o fospropofol tem menor incidência de hipotensão, depressão respiratória, apneia e perda de permeabilidade das vias aéreas por causa de seu início de ação mais lento. No entanto, ainda assim, níveis de profundidade não intencionais de sedação podem ocorrer. Portanto, o fármaco deve ser usado onde se possa manter uma atividade cardiorrespiratória e uma via aérea adequadas⁹.

Os eventos adversos mais comuns observados com essa droga são parestesias e prurido, que ocorrem geralmente nas regiões perineal e perianal durante 5 minutos após sua dose inicial. Eles são geralmente de intensidade moderada, duração transitória e autolimitados¹⁰.

2. Barbitúricos

São definidos como qualquer fármaco derivado do ácido barbitúrico. O ácido barbitúrico, que não possui atividade no SNC, é um composto cíclico obtido da combinação de ureia com o ácido malônico. As duas principais divisões dos barbitúricos são aquelas com oxigênio na posição 2 (oxibarbitúricos) e o grupo sulfa na posição 2 (tiobarbitúricos). Através do tautomerismo ceto-enol, o oxigênio ou a sulfa na posição 2 se torna uma espécie reagente na forma enol, permitindo a formulação de composto hidrossolúvel. A substituição na posição 5 com grupos aril ou alquil produz efeitos sedativos e hipnóticos.

2.1. Tiopental sódico

O tiopental sódico é o análogo do enxofre do pentobarbital de sódio e representa esse grupo de hipnóticos. O início de ação e recuperação é rápido, embora o tiopental tenha maior duração de ação do que o metoexital. Ele pode ser usado por si só como um anestésico para procedimentos de curta duração, tal como um agente indutor, ou como um adjuvante de anestesia regional. O tiopental também tem sido utilizado em desordens psiquiátricas, para o controle do estado epiléptico e para o tratamento do aumento da pressão intracraniana. Ele fornece amnésia retrógrada, que é, muitas vezes, desejada.

O tiopental é administrado pelas vias venosa ou retal; depois, ele se distribui nos tecidos adiposos em concentrações 6 a 12 vezes maiores que a concentração plasmática. Doses repetidas podem causar acumulação, com anestesia prolongada e liberação gradual de tiopental a partir de tecido gorduroso. Esse agente atravessa a placenta e é distribuído para o leite materno. Ele apresenta metabolismo hepático, sendo degradado em metabólitos inativos, mas também é degradado em tecidos, como o cérebro e os rins. A meia-vida de eliminação é de 3 horas a 8 horas, sendo excretado principalmente por via renal.

A dose de indução anestésica por via venosa é de 3 a 5 mg.kg⁻¹; se necessário, pode ser usado com doses intermitentes, em *bolus*, de 50 a 100 mg até o máximo de 500 mg.

A supremacia dos barbitúricos na indução da anestesia permaneceu praticamente incontestada desde 1934, com a introdução do tiopental, até a aprovação do propofol para uso clínico, em 1989.

3. Benzodiazepínicos

São drogas formadas pela fusão de um anel benzeno com um anel diazepínico. Como exemplos temos: diazepam e lorazepam, que são insolúveis em água e formulados com uma solução de propilenoglicol, que causa dor e irritação à injeção. O midazolam é o benzodiazepínico mais utilizado e é o único solúvel em água. A última inovação das drogas em anestesia denomina-se remimazolam.

3.1. Midazolam

O midazolam reduz o metabolismo cerebral e o fluxo sanguíneo, porém, não chega a produzir supressão no EEG, pois possui uma dose teto, diferente do observado com o propofol e os barbitúricos. Não parece ter atividade neuroprotetora, mas pode ser usado como anticonvulsivante.

Ele causa depressão respiratória dose-dependente, que é observada principalmente em pacientes idosos e com a administração concomitante de opioides. Com relação aos efeitos cardiovasculares, o midazolam reduz a resistência vascular periférica e a pressão arterial. No entanto, esses efeitos acabam sendo mascarados pelo estímulo da laringoscopia na indução.

O midazolam é um benzodiazepínico de curta duração. É usado para sedação consciente, ansiólise, amnésia e durante os procedimentos cirúrgicos ou de diagnóstico menores, como um agente de indução da anestesia ou como um adjuvante de anestesia regional. Ele possui o tempo de indução mais lento e o de recuperação mais prolongado do que o tiopental. Ele é 94% a 97% ligado a proteínas plasmáticas e tem meia-vida de 1 hora a 5 horas. Seu

metabolismo é hepático, tendo como principal metabólito o alfa-hidroimidazolam, que é equipotente ao midazolam. Menos de 0,03% da dose é excretada inalterada pela urina. O início da ação após a administração IV de midazolam ocorre em 1,5 minuto a 5 minutos, tendo seus efeitos máximos observados em 20 minutos a 60 minutos, com um tempo de recuperação de 2 horas a 6 horas.

A dosagem preconizada, por infusão venosa, em adultos é de 200 a 350 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ durante um período de 20 segundos a 30 segundos, titulando-se lentamente até conseguir o efeito desejado.

3.2. Remimazolam

O remimazolam (CNS 7056) é uma inovação de drogas em anestesia. Ele combina as propriedades de dois fármacos originais já estabelecidos em anestesia: o midazolam e remifentanil. Age sobre os receptores GABA como o midazolam e tem metabolismo independente como o remifentanil. É provável que seja o sedativo do futuro, como os ensaios de fase II preliminar têm mostrado, com efeitos residuais mínimos quando em infusões prolongadas. Ele tem potencial para ser usado como um sedativo em terapia intensiva e como um novo agente para sedação. Ao contrário da maioria dos sedativos venosos, a propensão para causar apneia é muito baixa. A disponibilidade de um antagonista específico (flumazenil) acrescenta vantagem a sua segurança, mesmo em casos de overdose¹¹.

3.3. Flumazenil

O flumazenil é um antagonista competitivo específico dos benzodiazepínicos. A reversão do efeito na presença do antagonista depende da dose relativa de agonistas e antagonistas, podendo ocorrer reversão parcial ou total dos efeitos sedativos. Esse fármaco possui curta duração de ação, com meia-vida de aproximadamente 1 hora, podendo ocorrer efeito residual, já que os agonistas são eliminados mais lentamente. Para garantir um sustentado antagonismo, é preciso repetidas doses. Uma única dose de 1 mg a 3 mg de flumazenil garante cerca de 45 minutos a 90 minutos de antagonismo. É importante ressaltar que os efeitos depressores respiratórios não são completamente revertidos e o antagonismo se dá principalmente para os efeitos sedativos.

4. Fenciclidinas

A representante dessa classe é a cetamina, que é um hipnótico sedativo utilizado para proporcionar anestesia em procedimentos cirúrgicos e de diagnóstico de curta duração, como um agente indutor, como um adjuvante para complementar anestésicos de baixa potência ou como um suplemento para anestesia local e regional¹².

4.1. Cetamina

Os efeitos clínicos observados após a administração de cetamina incluem elevação da pressão arterial e do tônus muscular, abertura dos olhos (geralmente acompanhada de nistagmo), aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio e depressão respiratória mínima. A cetamina não tem efeitos sobre os reflexos da laringe ou faringe, assim, as vias aéreas do

paciente permanecem intactas. Ela também é um broncodilatador potente, podendo ser utilizada para tratar broncoespasmo refratário.

A preparação comercialmente disponível é uma mistura racêmica. O isômero S+ possui propriedades anestésicas e analgésicas mais potentes, o que reflete uma afinidade quatro vezes maior nos sítios de ligação do receptor do NMDA. A biotransformação hepática do isômero S+ é mais rápida, contribuindo para um retorno mais veloz da função cognitiva.

A cetamina produz depressão dose-dependente no SNC, levando à situação conhecida como “estado anestésico dissociativo”, que se caracteriza por inibição do sistema talamocortical (analgésia profunda e amnésia) e ativação do sistema límbico (sonhos delirantes).

Seu uso é recomendado para indução de anestesia em pacientes com asma por causa de sua capacidade de produzir broncodilatação.

O interesse renovado pela cetamina está relacionado com o uso de doses menores ($100-200 \mu\text{g.kg}^{-1}$) como adjuvantes na anestesia. Doses subanestésicas ($0,1-0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ IV) produzem efeitos analgésicos. Os efeitos anestésicos (sedativos) e os efeitos poupadores de analgésicos opioides da cetamina reduzem a depressão ventilatória.

Ao contrário dos barbitúricos, que atuam sobre o sistema de ativação reticular no tronco cerebral, a cetamina atua sobre os receptores do córtex e do sistema límbico. A atividade sobre os receptores de NMDA pode ser responsável pela ação analgésica, bem como pelos efeitos psiquiátricos (psicose). A cetamina apresenta, também, atividade simpaticomimética, o que resulta em taquicardia, hipertensão, aumento do consumo de oxigênio do miocárdio e cerebral, do fluxo sanguíneo cerebral e da pressão intracraniana e intraocular.

A cetamina atravessa facilmente a placenta e é rapidamente enviada para os tecidos altamente perfundidos (por exemplo, coração, pulmão e cérebro), seguida pelos músculos, tecidos periféricos e gordura. A fase de distribuição dura cerca de 45 minutos, com meia-vida de 10 minutos a 15 minutos, o que corresponde clinicamente ao efeito anestésico do medicamento. O tempo da meia-vida da cetamina é de cerca de 2 horas a 3 horas. Os metabólitos são excretados por via renal (90%) e fecal (5%), com 4% de uma dose administrada expelida inalterada na urina.

Quando a cetamina é administrada por via venosa, uma sensação de dissociação é verificada em 15 segundos, e a anestesia ocorre dentro de 30 segundos. A anestesia dura 5 minutos a 10 minutos para a administração venosa. Os efeitos analgésicos da cetamina duram de 20 minutos a 45 minutos. Os efeitos anestésicos são eliminados por uma combinação de redistribuição e biotransformação hepática a um metabólito com apenas 30% de sua atividade.

A utilização para anestesia é de 1 a $4,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ de cetamina infundida em aproximadamente 60 segundos. Em média, 2 mg.kg^{-1} produzirão 5 minutos a 10 minutos de anestesia cirúrgica. Se um efeito mais longo for desejado, incrementos adicionais podem ser administrados, para manter a anestesia sem produzir efeitos cumulativos significativos¹³.

5. Imidazol carboxilado

O imidazol carboxilado possui dois isômeros, e o positivo tem atividade hipnótica. É insolúvel em água e instável como solução neutra. Como exemplo, temos o etomidato.

5.1. Etomidato

O etomidato é um agente venoso de ação rápida que foi introduzido na prática clínica em 1970. Em comparação com outros agentes de indução, tem efeitos mínimos sobre o sistema cardiovascular¹⁴. Por causa de sua associação com náuseas e supressão prolongada da síntese adrenocortical de esteroides, seu principal uso clínico é para induções nas quais a estabilidade hemodinâmica seja essencial¹⁵. Tal como o propofol, o etomidato interage com os receptores GABA_A de modo estereosseletivo¹⁶. De todos os anestésicos intravenosos utilizados clinicamente, o etomidato apresenta a maior seletividade para os receptores GABA_A e tem o menor número de interações iônicas.

Após a injeção venosa, o etomidato liga-se firmemente às proteínas plasmáticas, como a albumina; os níveis plasmáticos de cortisol, cortisona e aldosterona estão reduzidos, enquanto os de 11-desoxicorticosterona, 11-desoxicortisol e 17-hidroxiprogesterona estão aumentados. O fármaco livre é altamente lipofílico, penetrando rapidamente na barreira hematoencefálica; os níveis cerebrais de pico são alcançados 2 minutos após a injeção. O etomidato é metabolizado no fígado por meio da hidrólise do éster para um metabólito farmacologicamente inativo.

Os efeitos de etomidato sobre o SNC são semelhantes aos do propofol e dos barbitúricos. Doses de indução estão associadas com elevada incidência de mioclonia, possivelmente por meio da perda de inibição cortical durante a transição para a inconsciência. Embora essa atividade mioclônica possa ser confundida com crises tônico-clônicas generalizadas, o etomidato tem atividade anticonvulsivante em diversos modelos experimentais. Crises convulsivas ocorrem com menos frequência durante a anestesia, mas é provável que o propofol e o tiopental possuam maiores efeitos anticonvulsivantes; o etomidato é, portanto, uma opção viável para a eletroconvulsoterapia.

O etomidato causa menos depressão da ventilação em comparação com os barbitúricos¹⁷⁻¹⁸. Apesar de seu perfil hemodinâmico favorável, deve-se notar que pacientes com o tônus simpático elevado, como aqueles que sofrem de choque, intoxicação ou da retirada do medicamento, podem ter uma queda abrupta da tensão arterial, mesmo quando o fármaco é utilizado somente para induzir a anestesia.

Em 1983, investigadores relataram aumento da mortalidade em pacientes de UTI que utilizaram o etomidato¹⁹ atribuído à supressão da síntese de cortisol, pois esse fármaco é um potente inibidor da enzima sintética 11β-hidroxilase no córtex da suprarrenal²⁰.

A duração da hipnose induzida pelo etomidato é dependente da dose, geralmente com duração de 3 minutos a 5 minutos, quando é utilizada uma dose média (0,3 mg.kg⁻¹). Os idosos podem necessitar de doses reduzidas.

O etomidato é um sedativo hipnótico frequentemente utilizado em pacientes criticamente doentes porque proporciona estabilidade hemodinâmica. No entanto, também se liga com

elevada afinidade ao 11 β -hidroxilase, o qual suprime a síntese de esteroides pela glândula suprarrenal, que são necessários para nossa sobrevivência.

5.2. Metoxicarbonil-etomidato

O metoxicarbonil-etomidato, também conhecido como MOC-etomidato, e o carboetomidato são fármacos análogos ao etomidato que mantêm a ação hipnótica, a atividade moduladora do receptor GABA_A e a estabilidade hemodinâmica. No entanto, são três vezes menos potentes para inibir a síntese de cortisol do que o etomidato e não suprimem a função adrenocortical em ratos em doses hipnóticas. Eles foram especificamente sintetizados para não se ligarem com elevada afinidade ao 11 β -hidroxilase. Em ratos, o carboetomidato causou alterações hemodinâmicas mínimas e não suprimiu a função adrenocortical em doses hipnóticas²¹.

O MOC-etomidato é um promissor sedativo hipnótico para uso potencial em pacientes criticamente doentes nos quais a supressão adrenocortical é indesejável²².

6. α_2 -agonistas

Os α_2 -agonistas são os fármacos que possuem alta especificidade para os receptores α_2 . A dexmedetomidina (α_2/α_1 1600:1) e a clonidina (α_2/α_1 200:1) são os principais representantes hidrossolúveis dessa classe.

6.1. Dexmedetomidina

A dexmedetomidina é formada pelo enantiômero dextrógiro da medetomidina, sendo considerada o protótipo dos agonistas α_2 -adrenérgicos superseletivos. A relação de seletividade entre os receptores alfa é extremamente elevada, apresentando uma relação de α_2 para α_1 na ordem de 1600:1^{23,24,25}. Comparativamente à clonidina, a dexmedetomidina é cerca de oito vezes mais α_2 seletiva. Essa alta seletividade faz-se importante quando as ações sobre os receptores α_1 se opõem àquelas sobre os receptores α_2 , como na produção de analgesia pelo *locus coeruleus*, núcleo noradrenérgico predominante do cérebro que funciona como o principal modulador pelo estado de vigília no sistema nervoso central²⁶. Por apresentar ação no sistema nervoso central (SNC), os agonistas α_2 , em especial a dexmedetomidina, têm a propriedade de reduzir a necessidade de drogas anestésicas.

O efeito sedativo é uma das características mais importantes promovidas pelas drogas α_2 -adrenérgicas. Isso era observado em pacientes hipertensos tratados com clonidina, o que a tornava, portanto, imprópria para esses pacientes. Contudo, foi observado que tal efeito colateral era benéfico durante o andamento da anestesia, à medida que reduzia a necessidade de drogas anestésicas, e passou-se a usá-la como medicação pré-anestésica²⁶.

As vantagens do uso de agonistas α_2 -adrenérgicos em anestesiologia são as mais variadas. Podemos destacar suas aplicações como medicação pré-anestésica, adjuvante da anestesia geral ou regional e analgésica.

Com o advento da dexmedetomidina, observa-se nitidamente a tendência de usá-la como adjuvante da anestesia geral e, do mesmo modo, como analgésico e sedativo. Embora possa ser utilizada por via muscular, a dexmedetomidina é principalmente utilizada por

via venosa. Através dessa via, preconiza-se uma administração inicial em *bolus*, seguida de infusão contínua²⁴. O uso de *bolus* de 0,3 a 0,7 µg.kg⁻¹ administrado 10 minutos a 15 minutos antes do início da anestesia produz uma efetiva redução na frequência cardíaca e na pressão arterial. Ao potencializar a ação dos anestésicos, tanto em adultos como em crianças, a dexmedetomidina diminui a concentração alveolar mínima dos inalatórios halogenados e as doses dos anestésicos venosos^{26,27}. Com isso ocorre uma redução importante de noradrenalina em resposta à intubação traqueal.

A dexmedetomidina deve ser administrada com o auxílio de bombas de infusão. Sua dose deve ser individualizada a cada paciente, de modo a se obter uma titulação para que haja o efeito clínico desejado. Em pacientes adultos, geralmente a administração de dexmedetomidina começa com uma dose, durante 10 minutos, de 1 µg.kg⁻¹, seguindo-se com uma infusão contínua de manutenção entre 0,2 e 0,7 µg.kg⁻¹.h⁻¹.

Conclusão

Embora bem estabelecidos na prática clínica, o propofol, o tiopental sódico, o etomidato, a cetamina, a dexmedetomidina e o midazolam apresentam limitações. Novos hipnóticos com farmacocinética e farmacodinâmica diferentes e potencialmente superiores estão em desenvolvimento. Para conseguirem êxito, novos compostos precisam estabelecer vantagens clínicas claras sobre os agentes existentes, já que sempre são discutidos nesse contexto.

O uso da anestesia venosa, no futuro, terá imensos avanços nos equipamentos, nos métodos de monitorização ou nos fármacos e seus perfis farmacocinéticos. Mas o maior avanço será a utilização das descobertas genômicas, que darão ao anestesiológico a possibilidade de conduzir a técnica de anestesia venosa de maneira individualizada e segundo a carga genética de cada paciente³.

Referências

1. Oliveira GN, Rezende DF, Faggiani FC et al. A história da seringa e da injeção. In: Congresso Médico da Universidade Católica de Brasília, 4., 2009, Brasília.
2. Dundee JW. História. In: _____. Anestesia intravenosa. Rio de Janeiro: Revinter, 1993. p.1-19.
3. Vianna PTG. Futuro da anestesia venosa. In: Duarte NMC, Pires OC, Nunes CEL et al. Anestesia Venosa Total. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2011. p.243-47.
4. Jaffe JH, Martin WR. Opioid analgesics and antagonists. In: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW et al. The pharmacological basis of therapeutics. New York: Macmillan, 1985. p.49.
5. Rey A. L'Examen clinique em psychologie. Paris: Presses Universitaires de France, 1964.
6. Van Hemelrijck J, Smith I, White PF. Use of desflurane for outpatient anesthesia. A comparison with propofol and nitrous oxide. *Anesthesiology*, 1991;75:197-203.
7. Sneyd JR, Rigby-Jones AE. New drugs and technologies, intravenous anaesthesia is on the move (again). *Br J Anaesth*, 2010;105:246-54.
8. Food and Drug Administration. Centre for Drug Evaluation and Research, Division of Anesthesia, Analgesia and Rheumatology Products. Fospropofol disodium NDA 22-244. Disponível em: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4354b1-01FDA.pdf>.
9. Patel PM, Patel HH, Roth DM. General anesthetics and therapeutic gases. In: Brunton LL (editor). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12th ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2011. p. 527-64.
10. VA Pharmacy Benefits Management Services, Medical Advisory Panel and VISN Pharmacist Executives. Fospropofol (Lusedra). National Drug Monograph, 2011.

11. Goudra BG, Singh PM. Remimazolam: the future of its sedative potential. *Saudi J Anaesth*, 2014;8:388-91.
12. Smith KM. Drugs used in acquaintance rape. *J Am Pharm Assoc (Wash)*, 1999;39:519-25.
13. Fackler JC, Arnold JH. Anesthetic principles and operating room anesthesia regimens. In: Fuhman BP, Zimmerman J. *Pediatric critical care*. 3rd ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2006.
14. Ray DC, McKeown DW. Effect of induction agent on vasopressor and steroid use, and outcome in patients with septic shock. *Crit Care*, 2007;11:R56.
15. Jabre P, Combes X, Lapostolle F et al. Etomidate versus ketamine for rapid sequence intubation in acutely ill patients: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2009;374:293-300.
16. Tomlin SL, Jenkins A, Lieb WR et al. Stereoselective effects of etomidate optical isomers on gamma-aminobutyric acid type A receptors and animals. *Anesthesiology*, 1998;88:708-17.
17. McCollum JS, Dundee JW. Comparison of induction characteristics of four intravenous anaesthetic agents. *Anaesthesia*, 1986;41:995-1000.
18. Choi SD, Spaulding BC, Gross JB et al. Comparison of the ventilatory effects of etomidate and methohexital. *Anesthesiology*, 1985;62:442-47.
19. Ledingham IM, Watt I. Influence of sedation on mortality in critically ill multiple trauma patients. *Lancet*, 1983;1:1270.
20. Albert SG, Ariyan S, Rather A. The effect of etomidate on adrenal function in critical illness: a systematic review. *Intensive Care Med*, 2011;37:901-10.
21. Cotten JF, Forman SA, Laha JK et al. Carboetomidate: a pyrrole analogue of etomidate designed not to suppress adrenocortical function. *Anesthesiology*, 2010;112:637-44.
22. Cotten JF, Husain SS, Forman SA et al. Methoxycarbonyl-etomidate: a novel rapidly metabolized and ultra-short-acting etomidate analogue that does not produce prolonged adrenocortical suppression. *Anesthesiology*, 2009;111:240-9.
23. Maze M. Clinical uses of 2 agonists. *ASA Refresher Courses Anesthesiol*, 1992;20:132-42.
24. Dick JB, Shafer SL. Dexmedetomidine pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Anaesth Pharm Review*, 1993;1:238-45.
25. Alves TCA, Braz JRC, Vianna PTG. Alfa2-agonistas em Anestesiologia: aspectos clínicos e farmacológicos. *Rev Bras Anesthesiol*, 2000;50:396-404.
26. Hayashi Y, Maze M. Alpha-2 adrenoceptor agonist and anesthesia. *Br J Anaesth*, 1993;71:108-18.
27. Gertler R, Brown HC, Mitchell DH et al. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2001;14:13-21.



CAPÍTULO 8

OPIOIDES

José Eduardo Bagnara Orosz

Opioides

Originalmente, o termo opiáceo foi utilizado para denominar alcaloides naturais, isolados a partir do ópio, como a morfina, assim denominada em 1817 pelo farmacêutico alemão Sertuener, que a isolou do “suco” das sementes da *Papaversomniferun*, cuja extração havia sido descrita no século III a.C. por Teofrasto. Também são denominados opiáceos os fármacos semissintéticos obtidos com pequenas modificações na molécula original da morfina, como a heroína.

A evolução da técnica cirúrgica exigiu o desenvolvimento de fármacos mais potentes, com menor latência e duração mais previsível, possibilitando, inclusive, a infusão contínua, o que se tornou realidade com o advento da síntese de novas moléculas. Assim, surgiu em 1960 o fentanil e, na década seguinte, o sufentanil e o alfentanil. Desse modo, passou-se a utilizar o termo opioide para os fármacos sintéticos desenvolvidos em laboratório. Atualmente, utiliza-se esse termo para denominar, de forma unificada, todas as substâncias endógenas, naturais e sintéticas, que apresentam ação semelhante à da morfina, agindo em receptores opioides, cujos efeitos são antagonizados pela naloxona¹.

Os efeitos que conhecemos desses fármacos acontecem a partir da ligação ao receptor opioide, presente na superfície das células e acoplado à proteína G, que também é denominado biofase. Os receptores são formados por um complexo de grande variedade de proteínas, cuja composição difere entre os indivíduos, por ser determinada geneticamente, o que explica, em parte, a variabilidade do efeito dos fármacos opioides na população.

A ligação da molécula do opioide com o receptor desencadeia no interior da célula uma série de modificações, que envolve a redução da disponibilidade de AMPc e a modificação da transcrição gênica nuclear e da permeabilidade dos canais de membrana a diversos íons, sobretudo potássio e cálcio, levando à hiperpolarização celular pós-sináptica. Tais eventos convergem para o bloqueio da liberação do glutamato, da substância P e de outros neurotransmissores, por meio de segundos mensageiros. Esses fenômenos fisiológicos levam à diminuição da excitabilidade neuronal e à analgesia, uma vez que modulam, reduzem ou mesmo impedem a passagem da informação acerca da nocicepção periférica, dos neurônios da lâmina II do corno dorsal da medula, às vias ascendentes. Ao nível do encéfalo, a ligação dos opioides com os interneurônios da substância cinzenta periaquedutal (SCPA) bloqueia os reflexos periféricos pela desinibição do sistema inibitório descendente e modifica a interpretação das informações e o comportamento acerca da dor¹.

Há quatro tipos de receptores:

Receptores delta (δ) – também são conhecidos como receptor opioide tipo 1. Essa denominação deriva de seu agonista delta-encefalina. Estão amplamente distribuídos pelo sistema nervoso central (SNC) e sua ocupação por moléculas agonistas produz analgesia, disforia e efeitos psicomiméticos.

Receptores kappa (κ) – denominados tipo 2, têm como agonista típico a ketociclazocina, de onde se origina seu nome. Têm também distribuição ampla no SNC e determinam analgesia, sedação, depressão respiratória, disforia e dependência física.

Receptores mu (μ) – chamados de receptores opioides tipo 3, têm como protótipo de agonista a morfina. Sua ocupação produz analgesia, sedação, depressão respiratória, diminuição da motilidade gastrointestinal, euforia e dependência física.

Receptores opioides atípicos – exibem ligação com moléculas como dinorfina e met-enkefalina e são antagonizados pela naloxona. Mas não apresentam estrutura de peptídeos semelhante à dos receptores clássicos e não têm interação com as proteínas G. Tampouco apresentam importância conhecida na antinocicepção.

Investigações no campo da genética sugerem a existência de múltiplos subtipos dos três receptores típicos, mas ainda não são claras suas diferenças e, sobretudo, a importância disso².

Classificação dos Opioides

Existe uma estreita relação entre a estrutura e a atividade das moléculas dos fármacos opioides. Mudanças na estrutura alteram propriedades que modificam completamente o perfil de cada fármaco, à medida que alteram a afinidade por receptor, potência, biodisponibilidade, farmacocinética e farmacodinâmica.

Usando como critério a estrutura molecular, os fármacos opioides são classificados em fenantrenos, benzomorfanos, difenil-heptanos e fenilpiperidinas. A morfina, a codeína, a nalbufina, a oxycodona, a hidrocodona, a hidromorfona, o butorfanol, o levorfanol e abuprenorfina são exemplos de fenantrenos. A pentazocina é o único exemplo de benzomorfanos e, por apresentar alta incidência de efeitos disfóricos, tem pouca utilidade clínica. A metadona e o propoxifeno são considerados difenil-heptanos. E é a classe das fenilpiperidinas que abriga os fármacos mais usados na clínica diária para anestesia cirúrgica: fentanil, sufentanil, alfentanil e remifentanil. Apresentam alta afinidade e alta eficácia nos receptores μ^3 .

Em relação à sua origem, como citado anteriormente, podem ser naturais, como a morfina, tebaína, codeína e noscapina; semissintéticos, como a heroína e a di-hidromorfona; ou sintéticos, como o fentanil e seus derivados, a metadona e os benzomorfanos.

Quanto à potência analgésica, a morfina, a metadona, o fentanil, o sufentanil, o alfentanil e o remifentanil, além da oxycodona e hidromorfona, são considerados opioides fortes. A nalbufina e a buprenorfina têm potência intermediária, e a codeína, o tramadol e a meperidina, além do tapentadol e do dextropropoxifeno, compõem o grupo dos fármacos fracos dessa classe de analgésicos.

Sabe-se que mais de um receptor pode mediar a mesma função fisiológica – como a analgesia – e que uma mesma molécula pode ter efeitos diferentes em receptores distintos. Assim, cada fármaco pode ser um agonista forte, um agonista parcial ou mesmo um antagonista competitivo em um ou mais diferentes tipos de receptor. A somatória das ações de cada molécula nos diferentes receptores define o perfil exibido por cada fármaco.

Cada molécula apresenta duas características independentes em determinado receptor: 1) afinidade, que é a capacidade de se ligar ao receptor, produzindo um complexo estável, e 2) eficácia, que depende de sua atividade intrínseca e é demonstrada por sua curva dose-efeito.

Um fármaco agonista é capaz de produzir resposta crescente dose-dependente, atingindo o efeito máximo conhecido, quando há um platô, o chamado efeito teto. Com exceção da naloxona e naltrexona, todos os fármacos opioides são, de alguma forma, agonistas, produzindo analgesia pela ligação comum receptor. Diferenças que observamos entre seus efeitos são consequência da forma como estimulam os receptores e das variações genéticas entre os indivíduos, pois estas determinam pequenas diferenças nos aminoácidos que constituem os receptores.

Enquanto isso, um agonista parcial, como a buprenorfina, não é capaz de produzir efeito de mesma intensidade, a despeito da dose empregada, já que seu efeito máximo é inferior e exibe curva de dose-efeito menos inclinada que a de um agonista completo. A buprenorfina tem alta afinidade pelo receptor μ , mas baixa eficácia, produzindo efeito menos intenso que os agonistas puros. Tem sua utilidade ligada principalmente ao tratamento de abuso e dependência física dos opioides.

Já um fármaco agonista-antagonista age como agonista completo ou agonista parcial num tipo de receptor e como antagonista em outro, exibindo, assim, um perfil próprio, determinado pelo conjunto de seus efeitos em diferentes receptores. O exemplo mais comum em nosso meio é a nalbufina. Assim como a pentazocina e o butorfanol, a nalbufina apresenta alta afinidade, mas baixa eficácia em receptores μ , atuando, na prática, como antagonista. Mas por ser agonista parcial em terminais κ , exibe ação analgésica, porém de potência limitada. Esses fármacos não devem ser empregados em pacientes em uso crônico de opioides, pelo risco de desencadarem crise de abstinência¹.

Farmacocinética

Nosso organismo é descrito didaticamente como um modelo tricompartmental para fármacos opioides, sendo exceção apenas o remifentanil. Isso porque, em consequência das propriedades físico-químicas tanto dos fármacos como dos tecidos de nosso organismo, quando os injetamos na circulação, suas moléculas se distribuem de forma que se apresentam basicamente em três concentrações diferentes, formando o que, didaticamente, convencionou-se chamar de “compartimentos” ou “volumes” (V1, V2 e V3). Assim, quando injetamos um deles por via venosa, o fazemos no chamado compartimento central (V1), formado por sangue e órgãos ricamente vascularizados, como o cérebro e a medula espinhal (onde se encontram os receptores, ou seja, a biofase), o coração, os pulmões, o fígado e os rins, além das glândulas endócrinas. É nesses locais que o fármaco chega primeiro, conduzido pela circulação. A seguir, o fármaco é distribuído rapidamente no segundo compartimento (V2), formado, sobretudo, pelos músculos e órgãos de perfusão intermediária, levando a uma grande redução de sua concentração no plasma ou compartimento central (fase de distribuição rápida). Nesse compartimento intermediário, as moléculas chegam após um breve intervalo, que varia de acordo com o débito cardíaco e o estado da perfusão dos diversos tecidos⁴.

Para alcançar os receptores no SNC, os opioides devem atravessar a barreira hematoencefálica, passando do sangue para o tecido nervoso. A capacidade de atravessar as membranas biológicas depende de suas características físico-químicas, que começam com o tamanho molecular. Mas são, sobretudo, a lipossolubilidade e o grau de ligação com as proteínas plasmáticas – características inerentes a cada droga – os principais determinantes da velocidade e da extensão com que o fármaco se distribui pelos tecidos.

Os opioides se ligam principalmente à albumina e à α -1-glicoproteína ácida. Quanto maior a lipossolubilidade, maior a facilidade de permear as membranas biológicas. E quanto menor for a ligação de suas moléculas às proteínas plasmáticas, maior será o número delas disponível para se ligar à biofase. Enquanto isso, o grau de ionização das moléculas de um fármaco em pH fisiológico é o maior determinante de sua latência, uma vez que apenas a forma não ionizada está disponível para se ligar aos receptores⁵.

Posteriormente, à medida em que os tecidos do chamado terceiro compartimento (V3) – constituído, sobretudo, de tecido adiposo – recebem com atraso uma fração do fármaco presente no plasma, trazida pela circulação, que é menor nesse reservatório mais periférico, há progressivo declínio de sua concentração tanto no sangue como nos receptores, com consequente redução de seus efeitos² (fase de redistribuição lenta).

A transferência entre os compartimentos que descrevemos aqui de forma sequencial, apenas por motivos didáticos, ocorre, na realidade, de forma simultânea, mas com velocidades distintas entre V1 e V2 e entre V1 e V3, pelas diferenças de perfusão, lipossolubilidade e ligação com proteínas, existentes entre os tecidos dos diversos compartimentos. Assim, a somatória, ou o resultante final, se altera com o tempo, variando de forma exponencial. Fármacos mais lipossolúveis e que se ligam menos a proteínas plasmáticas tendem a se acumular mais em tecido gorduroso e daí retornar ao sangue⁵.

O movimento das moléculas ocorre também no sentido inverso, quando se reduz o aporte do fármaco ao compartimento central, seja após um *bolus* ou por redução ou interrupção de uma infusão. Em consequência do processo de eliminação, acontece, então, a queda de sua concentração abaixo da encontrada nos compartimentos periféricos e passa a haver retorno ao sangue, pela tendência de equilíbrio entre os compartimentos.

Diferentemente, a redução da concentração do fármaco no plasma pela eliminação, que é feita a partir do compartimento central, acontece de forma contínua e linear. O término do efeito dos opioides se dá pela desocupação dos receptores, que vai acontecendo à medida que o fármaco vai sendo metabolizado e retirado da circulação, o que determina a queda de sua concentração no sangue e sua migração em sentido contrário, dos receptores teciduais à circulação. Com exceção do remifentanil, que tem a ligação éster de sua molécula quebrada no próprio plasma por enzimas esterases inespecíficas, os demais fármacos sofrem biotransformação e excreção, sobretudo hepática e renal, respectivamente⁴.

Farmacodinâmica

A ocupação dos receptores opioides determina efeitos diversos em diferentes órgãos e tecidos. Está comprovada a analgesia periférica, sobretudo após trauma e desencadeamento

das reações inflamatórias ao nível tecidual². Mas é principalmente no SNC que os fármacos opioides desempenham, de forma eficaz, seu efeito analgésico: há modulação e inibição da transmissão nociceptiva ao nível do corno dorsal da medula espinhal e redução das respostas por desinibição dos interneurônios de vias descendentes inibitórias eferentes. Ao nível encefálico, a ocupação de receptores opioides nos interneurônios da substância cinzenta periaquedutal (SCPA) determina a modulação e modificação da interpretação dos estímulos nociceptivos aferentes. Diferentemente da ação dos anestésicos locais, que atuam nos canais de sódio, bloqueando a condução do estímulo, e, portanto, a transmissão da informação acerca da nocicepção ao cérebro, os fármacos opioides agem modificando a interpretação que esse órgão faz da dor. Há pacientes que, na vigência do efeito de um opioide, relatam sentir dor, sem, no entanto, experimentar a sensação desagradável de sofrimento que habitualmente a caracteriza, o que ilustra a modificação na interpretação da nocicepção.

Essa classe de medicamentos pode provocar alterações psicomotoras, variando de sedação à agitação, e, em nível subcortical, formação reticular ascendente e sistema límbico, determina depressão do SNC. São relatados ainda os efeitos neuroendócrinos de inibição da liberação do hormônio liberador de gonadotrofina e de corticotrofina, dos hormônios foliculo-estimulantes e luteinizantes, além do antidiurético e do adrenergico corticotrófico. A miose característica dos opioides se deve à ação direta no núcleo autonômico do nervo oculomotor².

Acompanhando a sedação e a diminuição do nível de consciência, e podendo ocorrer até mesmo antes da analgesia, a depressão da ventilação pulmonar se dá pela redução dose dependente da resposta dos centros respiratórios localizados ao nível do bulbo e da ponte à hipoxemia e à hipercapnia, pois a elevação da pressão parcial de CO₂ no sangue arterial constitui o maior estímulo para desencadear o aumento da frequência respiratória. Por esse motivo, a depressão respiratória caracteriza-se pela redução da frequência, com aumento compensatório do volume corrente, mas que, em sua evolução, não é capaz de evitar a hipercapnia.

Outros efeitos dos opioides no sistema respiratório incluem inibição da tosse mediada por receptores e broncoconstrição, essa última por ação direta da histamina liberada dos mastócitos, que, por sua vez, exibem receptores opioides em sua membrana. Por outro lado, o prurido, frequentemente relatado pelos pacientes, não é causado pela liberação de histamina, mas por ocupação de receptores μ nos neurônios espinhais e nos receptores 5HT₃ de serotonina no tronco cerebral.

No sistema cardiovascular podem-se observar hipotensão arterial pelo efeito simpaticolítico e pela vasodilatação secundária à liberação de histamina, além de bradicardia sinusal pelo estímulo central do nervo vago, na base do IV ventrículo.

No sistema digestivo, podem ocorrer náuseas e vômitos, de caráter claramente dose dependente, como consequência de um conjunto de fatores, sendo o principal a estimulação da zona quimioceptora do gatilho no bulbo, associada ao retardo do esvaziamento gástrico e aumento do tônus do piloro, que predispõe também ao refluxo gastroesofágico. Os opioides

induzem o aumento do tônus basal da parede do intestino delgado e sobretudo do cólon, reduzindo a peristalse e prolongando o tempo de absorção de água. Eles reduzem também a secreção biliar e pancreática, podendo desencadear espasmo do esfíncter de Oddi.

Outro sintoma recorrente do uso dos opioides, a retenção urinária se deve à elevação do tônus das fibras circulares do esfíncter vesical, ao mesmo tempo em que ocorre a redução da atividade de suas fibras longitudinais².

Fármacos utilizados em anestesia clínica

Remifentanil

O fármaco opioide de introdução mais recente na anestesiologia clínica apresenta características peculiares que o distinguem dos demais agonistas de receptores μ . Exibe ligação éster em sua molécula, suscetível a quebra por enzimas esterases plasmáticas e tissulares, responsável por seu rápido término de ação, prescindindo de metabolização hepática, regra nessa classe de substâncias⁶.

Em razão de sua lipossolubilidade, menor ligação a proteínas plasmáticas e alta afinidade pelo receptor, o remifentanil apresenta rápido início de ação, com volume de distribuição extremamente pequeno, virtualmente restrito ao compartimento central, já que apenas 5% das moléculas infundidas chegam ao terceiro compartimento.

Comportando-se dessa forma, o remifentanil difunde-se muito pouco pelo organismo, atinge concentração estável muito mais rapidamente após o início de uma infusão contínua e apresenta meia-vida contexto-independente, diferentemente dos demais opioides em uso clínico. Independentemente da duração da infusão, após cerca de quatro minutos de sua interrupção, já há redução de 50% da concentração que vinha sendo mantida no plasma e na biofase. Como exemplo, uma vez que tenha sido mantida a concentração plasmática de 3 ng.ml^{-1} no perioperatório, após três a cinco minutos do término da infusão, haverá a retomada da ventilação espontânea, que reaparece abaixo de $1,5 \text{ ng.ml}^{-1}$ ⁷.

Tais características de curta latência, fácil titulação de efeito e grande previsibilidade tornam seu uso clínico muito simples e absolutamente adequado ao regime cirúrgico ambulatorial⁸.

Em procedimentos de maior porte e duração, em associação com a administração dos opioides de duração mais longa ou sucedendo-a, o remifentanil oferece a possibilidade de controle do plano anestésico de forma efetiva durante períodos transitórios de maior estimulação nociceptiva, graças a seu rápido início de ação, com pico em cerca de 1,5 minuto. É, por isso, o opioide de eleição para esse tipo de evento. Idealmente, deve ser administrado continuamente durante o procedimento, com a associação de pequenos *bolus* ou da elevação da taxa de infusão imediatamente antes de episódios de maior estimulação nociceptiva, como tração de vísceras ou peritônio^{9,10}.

Como agente analgésico único, em anestesia geral para procedimentos que demandam despertar intraoperatório, o remifentanil permite grande controle do plano anestésico, sobretudo em associação com o propofol¹¹.

Como não tem efeito residual, o remifentanil é destituído também de analgesia pós-operatória, que tem que ser planejada e provida com a devida antecedência, sempre que for prevista dor¹².

O remifentanil apresenta alguns inconvenientes pela forma breve como alcança seus receptores, sendo os mais relevantes as alterações hemodinâmicas, principalmente hipotensão arterial sistêmica e bradicardia, e eventual rigidez torácica, consequências não só da dose, mas, acima de tudo, do emprego de *bolus* na indução, que tem ficado restrito às indicações de indução em sequência rápida e aos pacientes jovens e hígidos¹³. O *bolus* de remifentanil tem sido substituído por infusão iniciada com taxa de cerca de $0,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ – que pode ser reduzida, de acordo com as características do paciente e do procedimento¹³ –, que em três minutos produz concentração efetiva ao redor de $6 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$, suficiente para a intubação traqueal.

Em associação com o propofol, o remifentanil detém a maior sinergia entre os opioides, podendo ter sua taxa de infusão reduzida em até 50%¹⁴.

Para a manutenção da anestesia venosa total, o ajuste da dose pela idade é tão ou mais importante do que pelo peso, pois seu efeito, função da concentração na biofase, é alterado radicalmente pelas variações do volume de distribuição, ou seja, pelo tamanho do compartimento central, cerca de 20% menor no idoso e até 50% maior no recém-nascido, em relação ao adulto jovem. Também a depuração pode estar reduzida em 30% no idoso e elevada em 20% na criança, na mesma comparação¹⁵. Por tudo isso, a dose de manutenção no idoso deve ser um terço da usada no adulto jovem, e na criança até 2 anos, 100% maior¹⁶.

Pelo fato de induzir modificações nos receptores, com risco de hiperalgesia pós-operatória, não se recomendam doses de manutenção acima de $0,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, exceto por breves períodos¹⁷.

O remifentanil exibe um pequeno volume de distribuição, que em muito se deve ao fato de ficar praticamente restrito ao compartimento central. Por isso, sua farmacocinética seria pouco influenciada pelas modificações da compleição corporal, decorrentes da maturidade e da velhice. Mas à medida que o compartimento central é maior em crianças, há a necessidade de se elevar a dose utilizada em até 100%, principalmente durante o primeiro ano de vida. Assim como no adulto, não há necessidade de se proceder a reduções da taxa de infusão de remifentanil com o decorrer do tempo, pois não há migração do fármaco para os compartimentos periféricos. Cuidado importante – rotina em anestesia pediátrica – deve ser tomado quanto à diluição do fármaco, pois, apesar de os dispositivos de infusão terem atingido satisfatório nível de precisão, qualquer resíduo do fármaco remanescente nas linhas de infusão ou em suas ramificações pode provocar acidentes com graves consequências, ainda piores se for empregada solução com mais de $25 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ ¹⁸.

Alfentanil

Congêneres dos opioides sintéticos utilizados na rotina diária da anestesiologia clínica, o alfentanil exibe *clearance* menor que o do fentanil, mas, por ser menos lipossolúvel que este e que o sufentanil, apresenta menor volume de distribuição, ficando, à semelhança do

remifentanil, mais restrito ao compartimento central, de onde é eliminado por metabolização hepática com relativa rapidez⁵.

Sua latência também é das mais curtas, pois em pH fisiológico tem 90% de suas moléculas na forma não ionizada, prontas para a ligação com os receptores na biofase, o que proporciona pico de ação em cerca de dois minutos. Dessa forma, ao combinar curta latência com rápida recuperação, presta-se à indução e manutenção de anestesia geral sob infusão contínua, oferecendo facilidade de titulação do plano anestésico e segurança no pós-operatório¹⁹.

Diferentemente do remifentanil, o alfentanil pode ser usado em *bolus* na indução com segurança, desde que se ajuste a dose em função de idade e do estado geral do paciente. Sua sinergia com o propofol é da ordem de 25% e também deve ser considerado no cálculo da dose de indução¹⁴.

Adultos jovens requerem em torno de $50 \mu\text{g}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ de alfentanil para indução anestésica, enquanto, em idosos, essa dose deve ser reduzida em 50%. Crianças, por apresentarem maior volume central, podem demandar até $70 \mu\text{g}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$. Para a manutenção da sedação, a infusão deve ser titulada de acordo com a intensidade do estímulo nociceptivo, e a eventual associação de fármacos adjuvantes, entre $0,3$ e $2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ⁵.

A interrupção da infusão deve ser feita antecedendo a conclusão do procedimento em cerca de 10 a 20 minutos, pois sua meia-vida contexto-dependente é maior que a do remifentanil e maior também que a do sufentanil até cerca de 600 minutos de infusão^{20,21}.

Apesar de viável e fácil na prática diária, a infusão contínua de alfentanil para a manutenção da anestesia geral venosa não apresenta vantagens sobre a realizada com remifentanil e é mais onerosa, devido ao custo por ampola, da potência relativa do fármaco e da apresentação disponível em nosso meio. Não oferece ganhos em analgesia residual pós-operatória – talvez o ponto fraco do remifentanil, apenas com a vantagem de determinar menor labilidade hemodinâmica na indução. O controle do plano anestésico, no entanto, é inferior ao que se obtém com o uso do remifentanil, que apresenta facilidade ímpar na titulação do efeito²².

Na concentração de $0,5 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$, a forma comercializada é adequada ao uso em *bolus* fracionado, para se corrigir eventuais alterações do plano anestésico ou, idealmente, evitar que aconteçam, quando o *bolus* antecede a elevação transitória da estimulação nociceptiva. Doses de $0,5$ a 1 mg são efetivas no controle imediato de eventual superficialização inesperada do plano anestésico¹⁹.

Sufentanil

Sendo duas vezes mais lipossolúvel que o fentanil, era de se esperar que o sufentanil apresentasse volume de distribuição maior, difundindo-se mais pelos compartimentos, depositando-se muito no tecido gorduroso, de onde, retornando por mais tempo, teria duração de ação maior.

Mas não é isso o que acontece, pois o sufentanil exhibe também a maior taxa de ligação a proteínas plasmáticas entre os opioides em uso clínico atualmente, o que limita seu volume de distribuição e sua deposição em gorduras. Além disso, tem depuração hepática superior à do fentanil, o segundo opioide mais lipossolúvel em uso clínico.

E são justamente estas duas características, menor volume de distribuição e maior *clearance*, que tornam o sufentanil elegível para infusão contínua, diferentemente do fentanil, pois fazem com que seu tempo de meia-vida contexto-dependente se mantenha favorável, à medida que o prolongamento de seus efeitos com a infusão contínua é relativamente pequeno e não inviabiliza a administração por horas, para a manutenção da anestesia. Sua maior lipossolubilidade não atrapalha o uso em infusão prolongada ou mesmo em *bolus* fracionado e repetido ao longo do procedimento⁵. Porém, a disponibilidade de suas moléculas na forma não ionizada em pH fisiológico – apenas 20%, contra 90% de alfentanil e 70% de remifentanil – faz com que sua latência seja maior até que a do fentanil, demandando cerca de cinco minutos para alcançar o pico plasmático após o *bolus* de indução.

Para a indução de anestesia geral, utilizam-se doses de 0,5 a 1 $\mu\text{g}^1 \cdot \text{kg}^{-1}$ de sufentanil, de acordo com as características do paciente, além de porte e duração do procedimento¹⁹.

Novas doses menores de sufentanil podem ser associadas no decorrer da cirurgia, a fim de manter sua concentração plasmática em níveis efetivos, à medida que vai sendo metabolizado, sem tanto comprometimento do tempo de recuperação, como poderia acontecer com o fentanil.

Se a opção é oferecer concentração plasmática estável, com maior controle do plano anestésico, doses de indução de 0,3 a 0,5 $\mu\text{g}^1 \cdot \text{kg}^{-1}$ de sufentanil devem ser seguidas de infusão de 0,3 a 0,6 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, reajustadas sempre conforme as necessidades da anestesia⁵.

Para evitar o alargamento do tempo de recuperação, pode-se proceder a reduções periódicas da taxa de infusão no decorrer do tempo, sobretudo em procedimentos muito prolongados, interrompendo-as com antecedência de 20 a 40 minutos do término do procedimento²⁰.

A maioria dos autores considera as apresentações disponíveis comercialmente muito concentradas para infusão contínua e sugerem o uso de solução com 5 $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$.

Morfina

Após uma injeção endovenosa de morfina, a concentração máxima é alcançada em cerca de seis minutos, mas a biodisponibilidade desse fármaco é baixa, pois cruza a barreira hematoencefálica muito lentamente, decorrência de suas características físico-químicas. Além de apresentar baixa lipossolubilidade, a morfina tem alta ligação com as proteínas plasmáticas e baixo grau de ionização no pH plasmático e é rapidamente desmetilada e conjugada com o ácido glicurônico. A biotransformação, que é, sobretudo, hepática, origina seu principal metabólito ativo, a morfina-6-glucoronídeo, responsável pela analgesia e depressão respiratória que caracterizam o fármaco, por ação em receptores μ .

Apenas 1% a 2% da morfina é expulsa inalterada na urina, sendo a excreção renal a principal via de eliminação de seus metabólitos, enquanto as vias biliares respondem por 7% a 10%^{1,2}.

Metadona

A metadona constitui ótima alternativa à morfina na analgesia pós-operatória, com a vantagem de apresentar menor incidência de náusea, vômito e prurido e oferecer efeito

mais prolongado. Sua meia-vida de eliminação é superior à duração do efeito e tem grande variação na população, entre 12 e mais de 120 horas. Deve ser administrada cerca de uma hora antes do momento previsto para o despertar, para adequada analgesia de transição, pois apresenta tempo de latência também superior ao da morfina^{1,2}. Seu isômero dextrógiro liga-se ao receptor NMDA, podendo atenuar eventual hiperalgisia decorrente da manutenção da analgesia cirúrgica com o remifentanil. Mas para se obter esse efeito, a metadona deve ser administrada ainda no início da anestesia, para manter ocupados os receptores NMDA durante a infusão de remifentanil.

Naloxona

Trata-se de um antagonista puro dos receptores δ , κ e μ , determinando, por isso, a reversão não só da depressão respiratória, mas da analgesia, sendo, muitas vezes, difícil titular sua ação e prever seu efeito final. Seu efeito máximo é obtido em cerca de dois minutos por via endovenosa, mas tem duração tão curta quanto 30 a 45 minutos, portanto, inferior à de alguns agonistas. Por isso, pode haver recorrência da depressão respiratória, exigindo monitorização e observação prolongadas no período de recuperação anestésica. Há ainda o risco de reversão abrupta dos efeitos simpaticolíticos opioides, com elevação da pressão arterial sistêmica, taquicardia, aumento do trabalho miocárdico e do consumo de oxigênio, com eventual evolução para isquemia, além de edema agudo de pulmão^{1,2}.

Referências

1. Fukuda K. Opioid analgesics. In: Miller RD (Ed). Miller's anesthesia. 8th ed. Philadelphia: Elsevier, 2015. cap. 31, p. 864-914.
2. Souza AM, Slullitel A, Vanetti TK et al. Agonistas e Antagonistas Opioides. In: Cangiani LM, Slullitel A, Potério GMB et al. Tratado de Anestesiologia. 7ª ed. São Paulo: Atheneu, 2011. cap. 45, p. 639-55.
3. Egan TD. Opioids. In: Miller RD, Pardo Jr MC. Basics of anesthesia. 6ª ed. Philadelphia: Elsevier, 2011. cap. 10, p. 115-29.
4. Coda BA. Opioids. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK et al. Clinical anesthesia. 6ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009. cap. 19, p. 465-97.
5. Duval Neto GF. Anestesia venosa. In: Manica J. Anestesiologia: princípios e técnicas. 3ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2004. cap. 36, p. 598-620.
6. Nora FS, Fortis EAF. Remifentanil: porque precisamos de outro opioide? Rev Bras Anesthesiol, 2001; 51:146-59.
7. Glass PSA, Gan TJ, Howell S. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. Anesth Analg, 1999; 89: s7-14.
8. Larsen B, Seitz A, Larsen R. Recovery of cognitive function after remifentanil-propofol anesthesia: a comparison with desflurane and sevoflurane anesthesia. Anesth Analg, 2000; 90:168-74.
9. Kovac AL, Azad SS, Steer P et al. Remifentanil versus alfentanil in a balanced anesthetic technique for total abdominal hysterectomy. J Clin Anaesth, 1997; 9:532-41.
10. Scott LJ, Perry CM. Remifentanil: a review of its use during the induction and maintenance of general anaesthesia. Drugs, 2005; 65:1.793-823.
11. Imani F, Jafarian A, Hassani V et al. Propofol-alfentanil vs propofol-remifentanil for posterior spinal fusion including wake-up test. Br J Anaesth, 2006;96:583-6.
12. Ozkose Z, Yalcin Cok O, Tuncer B et al. Comparison of hemodynamics, recovery profile, and early postoperative pain control and costs of remifentanil versus alfentanil-based total intravenous anesthesia (TIVA). J Clin Anesth, 2002;14:161-8.
13. Wilhelm W, Dorscheid E, Schlaich N et al. Remifentanil zur Analgosedierung von Intensivpatienten. Klinische Anwendung unserer Erfahrungen. Anaesthesist, 1999; 48:625-9.

14. Vuyk J, Mertens MJ, Olofsen E et al. Propofol anesthesia and rational opioid selection: determination of optimal EC50-EC95 propofol-opioid concentrations that assure adequate anesthesia and a rapid return of consciousness. *Anesthesiology*, 1997;87:1.549-62.
15. Ross AK, Davis PJ, Dear G et al. Pharmacokinetics of remifentanyl in anesthetized pediatric patients undergoing elective surgery or diagnostic procedures. *Anesth Analg*, 2001; 93:1.393-401.
16. Lai A, Hung CT. Effect of age on recovery from remifentanyl anaesthesia. *Anaesth Intensive Care*, 2001;29:506-9.
17. Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology*, 2006;104:570-87.
18. Fourel D, Almanza L, Aubouin JP et al. Remifentanyl: depression respiratoire postoperative a l'occasion d'une purge de la tubulure de perfusion. *Ann Fr Anesth Reanim*, 1999;18:358-9.
19. Shafer SL, Varvel JR. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection. *Anesthesiology*, 1991;74:53-63.
20. Hughes MA, Glass PSA, Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multicompartiment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology*, 1992;76: 334-41.
21. Kapila A, Glass PSA, Jacobs JR et al. Measured context-sensitive half-times of remifentanyl and alfentanil. *Anesthesiology*. 1995;nov;83(5):968-75.
22. Alper I, Erhan E, Ugur G et al. Remifentanyl versus alfentanil in total intravenous anaesthesia for day case surgery. *Eur J Anaesthesiol*, 2003; 20:61-4.



CAPÍTULO
9

**BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES
NA ANESTESIA VENOSA**

Maria Angela Tardelli e
Rita de Cássia Rodrigues

Bloqueadores Neuromusculares na Anestesia Venosa

Introdução

O gerenciamento do bloqueio neuromuscular durante a anestesia deve considerar, além dos fatores relativos ao paciente (idade; condições clínicas; fármacos utilizados), a farmacologia do bloqueador neuromuscular (tipo de bloqueio; início e duração de ação; perfil de eliminação; efeito cardiovascular e reversão do bloqueio) e o tipo de procedimento (duração e intensidade de bloqueio necessária).

Os bloqueadores neuromusculares (BNM) se ligam a receptores nicotínicos na placa motora da membrana muscular, competindo com a ligação com a acetilcolina (ACh). Dessa forma, os fatores que interferem na transmissão neuromuscular têm influência na utilização clínica desses fármacos. Resumidamente, a comunicação entre nervo e músculo é realizada através da acetilcolina (ACh), que é liberada pelo neurônio e se liga a receptores nicotínicos na placa motora da membrana muscular, desencadeando um potencial de placa que resultará em contração muscular.

O potencial de ação nervoso é um ativador da liberação de ACh, mas não é o liberador *per se*. A entrada de cálcio no neurônio, induzida pelo potencial de ação, é que promove a liberação de ACh. Os receptores nicotínicos juncionais se dispõem exclusivamente na placa motora e o bloqueio neuromuscular induzido pelos BNM não é detectável até que 75% a 80% desses receptores sejam ocupados; a paralisia é completa com 90% a 95% de ocupação. Quando ocorre diminuição ou abolição da atividade nervosa (lesão de medula espinhal, lesão nervosa ou repouso prolongado no leito), há a proliferação de receptores extrajuncionais que são sensíveis a baixas concentrações de agonistas (ACh ou succinilcolina) e pouco sensíveis aos antagonistas (BNM adespolarizantes). A administração de succinilcolina nas situações em que há o aumento desses receptores resultará em contração mantida com aumento de até 5 mEq.L⁻¹ na concentração plasmática do potássio. Essa sensibilidade à succinilcolina começa três a quatro dias após a denervação e alcança níveis perigosos a partir do sétimo dia. Ocorre aumento de receptores extrajuncionais também nos pacientes queimados e nos sépticos¹. Outras interferências clínico-farmacológicas no grau de bloqueio neuromuscular estão descritas no **Quadro 1**.

O grau de bloqueio neuromuscular tem sido avaliado por meio de critérios clínicos, particularmente na recuperação da anestesia. Entretanto, o método mais eficaz para verificar a função neuromuscular é a medida da força de contração de um músculo periférico como resposta à estimulação elétrica de seu nervo motor (resposta evocada). As respostas evocadas não necessitam da cooperação do paciente, sendo, portanto, adequadas para utilização durante todo o processo da anestesia. Clinicamente, dois métodos são utilizados para a monitorização objetiva da função neuromuscular, a aceleromiografia e a cinemiografia. O controle de todo o processo de bloqueio neuromuscular pode ser realizado com esses monitores apenas com dois padrões de estimulação, a sequência de quatro estímulos e a contagem pós-tetânica quando a resposta evocada está acima ou abaixo de zero, respectivamente.

Quadro 1

Efeito	Agente	Mecanismo
Diminuição da liberação de ACh e consequente intensificação do bloqueio neuromuscular adespolarizante	Hipopotassemia	Dificuldade na geração do potencial de ação
	Anestésico local	Bloqueio do potencial de ação
	Sulfato de magnésio	Bloqueio do canal rápido de cálcio
	Bloqueadores de canal de cálcio	Bloqueio do canal lento de cálcio
	Síndrome miastênica	Anticorpos contra o canal rápido de cálcio
	Toxinas botulínica e tetânica	Degradação de proteínas envolvidas na liberação das vesículas de ACh
	BNM Adespolarizante	Bloqueio de receptor de ACh pré-sináptico
Aumento da liberação de ACh e consequente antagonismo do bloqueio neuromuscular adespolarizante	Hiperparatireoidismo	Aumento do cálcio plasmático
	Inibidores da fosfodiesterase	Mantém abertura do canal lento de cálcio
	4-aminopiridina	Mantém entrada de cálcio pelo canal rápido
	Neuromiotonia	Anticorpos contra o canal de potássio

Define-se como bloqueio intenso quando não há resposta evocada à contagem pós-tetânica; como bloqueio profundo o período quando a contagem pós-tetânica apresenta uma ou mais respostas; e bloqueio moderado o período entre o reaparecimento da primeira resposta (T_1) na sequência de quatro estímulos até o reaparecimento da quarta resposta (T_4). A recuperação é o período do reaparecimento de T_4 até a recuperação da relação T_4/T_1 igual ou maior que 0,9².

A ótima condição cirúrgica relaciona-se com vários fatores, incluindo profundidade satisfatória da anestesia, analgesia suficiente, assim como o bloqueio neuromuscular adequado, o qual não necessariamente implica bloqueio completo. Há boas evidências de que o bloqueio neuromuscular profundo, comparado ao moderado, está associado à melhora das condições cirúrgicas durante os procedimentos laparoscópicos. Na cirurgia abdominal aberta não há evidências suficientes para a recomendação de um nível ideal de bloqueio neuromuscular³ (Madsen).

No pós-operatório, os vários testes clínicos, como a capacidade de reter um abaixador de língua entre os dentes, de sorrir, deglutir ou falar, a capacidade de manter a cabeça ou

as pernas elevadas por cinco segundos ou a força de um aperto de mão têm valor preditivo abaixo de 52% para identificar o bloqueio residual (relação $T_4/T_1 < 0,9$). A aplicação conjunta de todos esses sinais clínicos também tem baixa capacidade para detectar bloqueio residual, com sensibilidade máxima de apenas 46%⁴.

Succinilcolina

É o único BNM despolarizante disponível comercialmente. É composto de duas moléculas de ACh ligadas através de radical metilacetato. É hidrolisada rapidamente pela pseudocolinesterase, também chamada butirilcolinesterase ou colinesterase plasmática, mecanismo responsável por sua breve duração de ação. Os efeitos adversos da succinilcolina, com hipercalemia, bradiarritmias, aumento das pressões intracraniana, intraocular e intra-abdominal, rabdomiólise e hipertemia maligna, têm restringido seu uso apenas em situações específicas de emergência bem determinadas: laringoespasma e intubação traqueal no estômago cheio através da indução de sequência rápida. O bloqueio induzido pela succinilcolina requer doses decrescentes em paralelo com o aumento da idade, quando a dose é calculada considerando o peso do paciente.

Tendo em vista as elevadas DE_{90} da succinilcolina em pacientes pediátricos comparadas com as de adulto e a intensa variabilidade individual em resposta a pequenas doses, preconstituem-se, na prática anestésica, doses de 2 a 3 mg.kg⁻¹ em neonatos (< 1 mês) e lactentes (1 mês a 1 ano) e 1,5 a 2 mg.kg⁻¹ nas crianças (2 a 11 anos). A bradicardia é comum no paciente pediátrico, sendo recomendada administração prévia de atropina na dose de 0,02 mg.kg⁻¹ nas crianças menores que 7 anos e metade dessa dose nas maiores.

Nos adultos, a dose de 0,5 e 0,6 mg.kg⁻¹ de succinilcolina promove as mesmas condições de intubação traqueal que 1 mg.kg⁻¹, com a vantagem do restabelecimento da ventilação espontânea mais precocemente, o que é interessante diante da situação de via aérea difícil não antecipada^{5,6}.

Em situações como doenças hepáticas, hipotireoidismo, câncer, plasmaférese, intoxicação por organofosforados e quimioterápicos, pacientes idosos, grávidas e heterozigotos e homozigotos atípicos para essa enzima a duração do bloqueio pode estar aumentada por diminuição da colinesterase plasmática.

A succinilcolina chega em pequenas concentrações no feto, sem consequência se este for portador do gene típico da colinesterase. No entanto, se ambos, mãe e feto, forem portadores de gene atípico, permanecerão paralisados por tempo prolongado após a administração da succinilcolina.

Nos obesos, a dose de succinilcolina deve ser calculada considerando o peso real.

Atracúrio

É um benzilisoquinolino de ação intermediária que é degradado por duas vias metabólicas. Uma é a reação de Hofmann, uma degradação não enzimática dependente de temperatura e pH. A outra, responsável pela eliminação de dois terços do atracúrio, é por hidrólise éster por esterases não específicas. O início de ação é de 3 a 5 minutos com

0,5 mg.kg⁻¹. O tempo para recuperar 25% de T1 (2 a 3 respostas na sequência de quatro estímulos) é de 30 a 40 minutos.

Os neonatos e lactentes são mais sensíveis à ação do atracúrio que crianças e adolescentes (12 a 17 anos), portanto, necessitam de doses menores para a obtenção do mesmo grau de bloqueio. A dose inicial de atracúrio preconizada em anestesia pediátrica é de 0,4 a 0,5 mg.kg⁻¹. Com essa dose, há condições satisfatórias para a intubação traqueal em 2 a 3 minutos.

A recuperação dos efeitos neuromusculares do atracúrio é minimamente afetada pela idade. Para manutenção de 90-99% de bloqueio neuromuscular durante anestesia venosa, os neonatos requerem taxa de infusão de 0,4 mg.kg⁻¹.h⁻¹, aproximadamente 25% menor que lactentes, crianças e adultos (0,50 mg.kg⁻¹.h⁻¹). Se estiver associado anestésico halogenado à anestesia venosa, essas doses devem ser diminuídas. Embora as crianças apresentem menor liberação de histamina e repercussões clínicas menos exuberantes, não é recomendável administrar doses isoladas maiores que 0,5 mg.kg⁻¹. O início e a duração de ação do atracúrio não estão alterados no paciente idoso. Nas grávidas, a transferência placentária é baixa, mas apenas 55% dos recém-nascidos apresentam atividade muscular normal após 15 minutos do nascimento quando a mãe recebe 0,3 mg.kg⁻¹ de atracúrio⁷.

Cisatracúrio

O cisatracúrio é o isômero 1R-cis 1'R-cis do atracúrio, sendo quatro a cinco vezes mais potente, com perfil farmacológico similar, exceto pelo início de ação mais lento. É eliminado principalmente pela degradação não enzimática de Hofmann. Doença hepática ou renal tem pouco efeito na farmacocinética. Em crianças, o início de ação de 0,08 mg.kg⁻¹ (2 x DE95) é de 2,5 a 4 minutos, similar ao do atracúrio quando administrado em dose equipotente. A maior potência do cisatracúrio em relação ao atracúrio é confirmada durante a anestesia com infusão contínua desses fármacos. Para manter o mesmo grau de bloqueio neuromuscular, é necessária taxa média de infusão de cisatracúrio três a quatro vezes menor do que a de atracúrio.

A dose média de administração contínua de cisatracúrio para manter o bloqueio neuromuscular entre 90-100% em crianças (0,1 mg.kg⁻¹.h⁻¹) não difere significativamente da dos adultos, tanto em anestesia venosa quanto na inalatória, e a recuperação é comparável à obtida com dose única de 2 x DE95. A duração do bloqueio neuromuscular em crianças de até 2 anos é mais prolongada quando comparada com crianças mais velhas e independe da utilização de halogenados. Após 0,1 mg.kg⁻¹ de cisatracúrio, o tempo para atingir o valor de 0,9 na relação T4/T1 é de 73 e 59 minutos para os lactentes e para as crianças maiores, respectivamente. Embora o cisatracúrio não cause liberação de histamina nas doses clínicas, há relato de caso de choque anafilático em criança de 10 anos após a administração de 2 DE95 de cisatracúrio⁸.

Em adultos, reações anafilactoides com grave repercussão cardiovascular foram descritas após administração de cisatracúrio. Nessa série de casos, as reações apareceram com doses de 0,012 a 0,17 mg.kg⁻¹ após 2 a 20 minutos da injeção⁹.

No idoso, o comportamento farmacocinético do cisatracúrio é semelhante ao do adulto jovem.

Nos obesos, a duração de ação está prolongada ou diminuída quando é considerado o peso real ou o peso ideal, respectivamente. Esse resultado pode sugerir a utilização do peso corrigido¹⁰.

Pancurônio

Foi o primeiro BNM esteroide utilizado na prática. A DE95 é 0,06 mg.kg⁻¹, o início de ação após dose de intubação (2 DE95) é de três a quatro minutos e a duração clínica (recuperação de T1 = 25%) é de 60 a 120 minutos. Essa dose se associa com o aumento da frequência cardíaca, da pressão arterial e do débito cardíaco, resultantes de atividade vagolítica e diminuição da receptação de noradrenalina. Não libera histamina e o principal mecanismo de eliminação (80%) é a filtração glomerular. O restante é excretado por via biliar após metabolização hepática. O metabólito 3 desacetilpancurônio apresenta metade da potência bloqueadora neuromuscular da droga padrão. Por causa de sua propriedade cumulativa, o emprego de doses repetidas, mesmo que menores que a inicial, aumenta a duração de ação. Os valores farmacocinéticos do pancurônio em crianças são comparáveis aos dos adultos. Nos neonatos, é grande a variabilidade individual, sendo recomendadas doses 30% menores para diminuir os potenciais prejuízos de bloqueio residual não diagnosticado. O início de ação é mais rápido na criança do que no adulto e a recuperação é mais demorada no idoso.

Por ser agente de longa duração e ter efeito cumulativo, é indicado, na atualidade, somente para pacientes que têm necessidade de permanecer com intubação traqueal no pós-operatório.

Vecurônio

É um aminoesteroide sem efeito cardiovascular que não libera histamina. A ausência do efeito vagolítico pode resultar em bradicardia quando associado a opioides na indução da anestesia. A DE95 é 0,04 a 0,05 mg.kg⁻¹, com duração comparável com a do rocurônio, mas com início de ação mais lento. A eliminação do vecurônio é principalmente hepática (50%-60%), entretanto, a de seu metabólito 3-OH vecurônio, que tem 60%-80% da atividade do vecurônio, é renal. Assim, pacientes com insuficiência renal têm o bloqueio neuromuscular prolongado pelo efeito do acúmulo desse metabólito.

A influência da idade no bloqueio neuromuscular induzido com o vecurônio é mais considerável do que com os outros BNM. A variedade de resposta é grande nas diferentes faixas etárias (DE95 de 0,022 a 0,103 mg.kg⁻¹ em anestesia venosa). A dose inicial de 0,07 a 0,1 mg.kg⁻¹ resulta em condições boas a excelentes de intubação em dois minutos. Os lactentes e os adolescentes são mais sensíveis aos efeitos bloqueadores do vecurônio do que as crianças, independentemente da técnica anestésica empregada. Nas crianças, além de a DE95 ser 33%-40% maior que a dos lactentes e adolescentes, a duração do bloqueio neuromuscular é menor. Os neonatos e lactentes requerem menores doses de manutenção do que as crianças. Nos neonatos, uma dose única de 0,1 mg.kg⁻¹ dura três vezes mais do que nas crianças. Esses resultados tornam claro que o vecurônio, quando utilizado na mesma dose, considerando o peso corporal, nas diferentes faixas de idade, é um BNM de longa duração de ação em pacientes menores que 1 ano. Assim, na administração contínua, deve-se

considerar sempre a faixa etária da criança, além do agente anestésico utilizado para evitar o bloqueio neuromuscular profundo e prolongado. Na anestesia venosa são necessárias taxas de infusão de vecurônio ($\text{mcg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) de 1 em lactentes, 2,6 em crianças e 1,3 em adolescentes para manter o bloqueio de T1 em 90%-95%. Essas doses devem ser diminuídas se forem associados halogenados. Independentemente da idade, a recuperação espontânea é mais lenta após a administração contínua do que após *bolus* intermitentes.

No paciente obeso, a administração de vecurônio, considerando o peso real, aumenta o tempo de recuperação espontânea de T1 = 25%, assim como o tempo da recuperação de T4/T1 = 0,9, quando o bloqueio foi revertido pela neostigmina¹¹.

Rocurônio

A DE95 é 0,3 mg.kg^{-1} e a potência é um sexto da do vecurônio. Após 2 DE95 (0,6 mg.kg^{-1}), o bloqueio máximo ocorre em 1,5 a 2 minutos e promove condições excelentes e boas de intubação traqueal em 77% dos casos. A dose deve ser aumentada para 1 mg.kg^{-1} para obter condições de intubação semelhantes a 1 mg.kg^{-1} de succinilcolina. Entretanto, esse aumento de dose prolonga a duração clínica de ação (T1 = 25%) de 30 a 40 minutos para 60 minutos. Não promove alterações hemodinâmicas e não há aumento da concentração plasmática de histamina até 4 DE95. Sua eliminação é por excreção biliar e não apresenta metabólitos ativos. Essa característica tem levado o rocurônio a ser utilizado como monitor da função hepática durante transplante hepático ortotópico em humanos, apresentando uma forte correlação entre o tempo de recuperação do bloqueio e a função hepática após a cirurgia¹².

À semelhança do vecurônio, a recuperação é mais lenta após a administração contínua do que após o *bolus*. A dose recomendada é de 0,005 a 0,010 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ para infusão contínua.

Rocurônio e tiopental não se misturam, assim, se o tiopental for utilizado para indução, a linha venosa deve ser lavada antes da injeção do rocurônio.

As crianças necessitam de doses maiores de rocurônio que os lactentes e adultos. Doses de 0,6 mg.kg^{-1} têm maior duração nos recém-nascidos do que nos lactentes, sendo recomendada a redução da dose para 0,45 mg.kg^{-1} nesse grupo de pacientes. Crianças entre 4 e 10 anos, fumantes passivas, apresentam aumento da duração clínica do rocurônio¹³.

No idoso, a DE95 é similar à do adulto jovem, entretanto, a duração de ação está ligeiramente prolongada.

Nos pacientes obesos, a administração do rocurônio, considerando o peso ideal, não prolonga o início de ação nem compromete as condições de intubação traqueal¹⁴.

Reversão do Bloqueio Neuromuscular

Um antagonista ideal seria aquele que fosse eficaz quando administrado em qualquer intensidade de bloqueio neuromuscular e que não apresentasse efeito muscarínico.

A neostigmina antagoniza o bloqueio neuromuscular indiretamente pelo bloqueio da colinesterase, através de uma ligação covalente no local esterásico dessa enzima, o

que resulta em acúmulo de acetilcolina, que competirá com o BNM. Esse aumento na concentração da acetilcolina não é limitado à junção neuromuscular, mas ocorre nos receptores muscarínicos, o que resulta em eventos adversos como náusea e vômitos, bradicardia e prolongamento do intervalo QT, broncoconstrição, sialorreia, miose e aumento do tônus intestinal. A administração prévia de atropina é eficiente apenas para prevenir a bradicardia. Como o efeito reversor da neostigmina é indireto, ela apresenta um efeito teto e é eficiente apenas se administrada quando há pelo menos duas respostas na sequência de quatro estímulos. Mesmo nessas circunstâncias, doses de 0,04-0,07 mg.kg⁻¹ atingem o efeito máximo só após nove minutos e a duração de ação é de uma a duas horas, similar à meia-vida de eliminação nos adultos. Nos pacientes pediátricos, a necessidade de neostigmina é metade da do adulto e as alterações cardiovasculares devem ser minimizadas com a administração prévia de 0,010 a 0,015 mg.kg⁻¹ de atropina. A recuperação de pacientes obesos é mais prolongada que pacientes normais mesmo com dose de neostigmina calculada para o peso real (T. Suzuki).

A administração de neostigmina no fim da anestesia, na vigência do bloqueio neuromuscular já recuperado, aumenta o colapso de vias aéreas superiores e piora a ativação do músculo genioglossos em resposta à pressão negativa na faringe.

O sugamadex é uma gamaciclodextrina que não tem efeito sobre a colinesterase, portanto, dispensa o uso de anticolinérgicos. Ele antagoniza qualquer intensidade de bloqueio neuromuscular induzido pelo rocurônio e vecurônio por encapsulamento desses BNM na proporção 1:1 molar. Seu peso molecular é de 2.178 daltons; o volume de distribuição é de 10-15 litros, sendo similar ao extracelular; a meia-vida de eliminação é de 2,2 horas e o *clearance*, de 91 ml.min⁻¹. O sugamadex apresenta baixa ligação proteica, mínima penetração na barreira hematoencefálica (< 3% em ratos) e mínima transferência placentária (< 6% em ratos e coelhos). O complexo sugamadex/rocurônio apresenta alta constante de associação (6,2 x 10⁵ M⁻¹) e taxa de dissociação muito baixa (0,055 micromol.L⁻¹), resultando na estimativa de um complexo que se dissocia a cada 25 milhões formados. A constante de dissociação para o vecurônio é mais alta (0,17 micromol.L⁻¹). O complexo formado é excretado inalterado pela urina. A diálise com alto fluxo é efetiva na remoção do sugamadex e do complexo sugamadex-rocurônio^{15,16}.

O sucesso do antagonismo com o sugamadex relaciona-se à dose utilizada. Recomendam-se 2 mg.kg⁻¹ para bloqueio moderado, 4 mg.kg⁻¹ para bloqueio profundo e 16 mg.kg⁻¹ para reversão imediata de bloqueio intenso. No paciente obeso, seu uso é recomendado considerando o peso real do paciente, entretanto, estudos têm demonstrado que a administração de dose igual ao peso ideal acrescida em 40% também é efetiva. A utilização de toremifeno, flucloxacilina e ácido fusídico diminui a eficácia do sugamadex. Na paciente que utiliza anticoncepcional, particularmente do tipo progestágeno, a administração de 4 mg.kg⁻¹ de sugamadex equivale ao esquecimento de uma dose.

Do ponto de vista de segurança clínica, a utilização do sugamadex é isenta de efeitos indesejáveis dos anticolinesterásicos e tem ainda como vantagem a capacidade de antagonizar rapidamente bloqueios intensos que podem estar presentes nas situações de não ventilação, não intubação. Entretanto, independentemente do agente reversor escolhido, a monitorização

quantitativa, preferencialmente, deve sempre ser utilizada para excluir a possibilidade de bloqueio residual já descrito, nessa situação, também com o sugamadex¹⁷.

Referências

1. Fagerlund MJ, Eriksson LI. Current concept in neuromuscular transmission. *Br J Anaesth*, 2009; 103:108-14.
2. Fuchs-Buder T, Claudius C, Skovgaard LT et al. Good clinical research practice in pharmacodynamics studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2007; 51:789-808.
3. Madsen MV, Staehr-Rye AK, Gätke MR et al. Neuromuscular blockade for optimising surgical conditions during abdominal and gynaecological surgery: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2015; 59:1-16.
4. Cammu G, De Witte J, De Veylder J et al. Postoperative residual paralysis in outpatients versus inpatients. *Anesth Analg*, 2006; 102:426-9.
5. El-Orbany MI, Joseph NJ, Ramez Salem M et al. The neuromuscular effects and tracheal intubation conditions after small doses of succinylcholine. *Anesth Analg*, 2004; 98:1.680-5.
6. Heier T, Feiner JR, Lin J et al. Hemoglobin desaturation after succinylcholine-induced apnea: a study of the recovery of spontaneous ventilation in healthy volunteers. *Anesthesiology*, 2001; 94:754-9.
7. Perreault C, Guay J, Gaudreault P et al. Residual curarization in the neonate after caesarean section. *Can J Anaesth*, 1991; 38:587-91.
8. Legros CB, Orliaguet GA, Mayer MN et al. Severe anaphylactic reaction to cisatracurium in a child. *Anesth Analg*, 2001; 92:648-9.
9. Krombach J, Hunzelmann N, Köster F et al. Anaphylactoid reactions after cisatracurium administration in six patients. *Anesth Analg*, 2001; 93:1.257-9.
10. Leykin Y, Pellis T, Lucca M et al. The effects of cisatracurium on morbidly obese women. *Anesth Analg*, 2004; 99:1.090-4.
11. Suzuki T, Masaki G, Ogawa S. Neostigmine-induced reversal of vecuronium in normal weight, overweight and obese female patients. *Br J Anaesth*, 2006; 97:160-3.
12. Gao L, Ramzan I, Baker B. Rocuronium plasma concentrations during three phases liver transplantation: relationship with early postoperative graft liver function. *Br J Anaesth*, 2002; 88:764-70.
13. Reisli R, Apillioqullari S, Reisli I et al. The effect of environmental tobacco smoke on the dose requirements of rocuronium in children. *Paediatr Anaesth*, 2004; 14:247-50.
14. Meyhoff CS, Lund J, Jenstrup MT et al. Should dosing of rocuronium in obese patients be based on ideal or corrected body weight? *Anesth Analg*, 2009; 109:787-92.
15. Srivastava A, Hunter JM. Reversal of neuromuscular block. *Br J Anaesth*, 2009; 103:115-29.
16. Cammu G, Van Vlem B, van den Heuvel M et al. Dialysability of sugammadex and its complex with rocuronium in intensive care patients with severe renal impairment. *Br J Anaesth*, 2012; 109:382-90.
17. Kotake Y, Ochiai R, Suzuki T et al. Reversal with sugammadex in the absence of monitoring did not preclude residual neuromuscular block. *Anesth Analg*, 2013; 117:345-51.



CAPÍTULO **10**

FÁRMACOS ADJUVANTES

Plínio da Cunha Leal, Ed Carlos Rey Moura e
Luiz Fernando dos Reis Falcão

Fármacos Adjuvantes

Os fármacos adjuvantes utilizados na anestesia venosa têm a capacidade de aumentar as ações dos anestésicos venosos a partir da atuação em diversos receptores. Os adjuvantes anestésicos mais utilizados atuam por diversos mecanismos que envolvem receptores alfa-2 adrenérgicos (clonidina e dexmedetomidina), canais de sódio (lidocaína), canais de cálcio (sulfato de magnésio e gabapentinoides), NMDA (cetamina e óxido nítrico) e até receptores intracelulares (corticosteroides). O uso de adjuvantes não opioides pode atuar em locais mais específicos e reduzir a necessidade de opioides, levando a menos efeitos colaterais, como náuseas, vômitos, sedação, depressão respiratória, retenção urinária, constipação e prurido. Essa ação corrobora os conceitos modernos de recuperação precoce do paciente e *fast tracking* em virtude da redução das complicações associadas aos opioides. Além disso, a minimização do uso de opioides no intraoperatório reduz o desenvolvimento de tolerância que pode ocorrer no perioperatório¹.

Este capítulo tem como intuito abordar os principais fármacos que são utilizados como adjuvantes na anestesia venosa.

CLONIDINA

A clonidina é o protótipo dos agonistas alfa-2, com afinidade de 200:1 para receptores alfa-2 *versus* alfa-1, respectivamente. A estimulação dos receptores alfa-2 pré-sinápticos resulta na inibição da liberação de noradrenalina pelo neurônio pré-sináptico, induzindo a sedação por meio do *locus ceruleus* e redução da dor pelo corno dorsal da medula. A farmacologia dos adrenorreceptores alfa-2 é complexa. As respostas fisiológicas reguladas por esses receptores variam, dependendo de sua localização. A estimulação de receptores alfa-2 no cérebro e na medula espinhal inibe a descarga neuronal, promovendo hipotensão, bradicardia, sedação e analgesia. As respostas de outros órgãos que contêm receptores alfa-2 incluem menos salivação, secreção e motilidade gástrica, inibição da liberação de renina, aumento da taxa de filtração glomerular, maior secreção de sódio e água nos rins, menor pressão intraocular e redução de liberação de insulina pelo pâncreas.

A clonidina pode ser utilizada para o controle da hipertensão arterial e ansiedade perioperatória. Pequenos estudos randomizados sugeriam que a administração de baixa dose de clonidina perioperatória poderia reduzir o risco de isquemia miocárdica sem induzir a instabilidade hemodinâmica. Entretanto, em 2014, o estudo POISE-2² avaliou 10.010 pacientes em 23 países e demonstrou que a administração de baixa dose de clonidina (0,2 mg VO, 2 horas a 4 horas antes da cirurgia) em pacientes submetidos a cirurgias não cardíacas não reduziu o risco de infarto do miocárdio ou morte, porém, aumentou o risco de hipotensão clinicamente importante e parada cardíaca não fatal. Dessa forma, o real papel da clonidina no perioperatório dos pacientes submetidos a cirurgias não cardíacas se tornou questionável.

Em pediatria, a clonidina tem demonstrado melhorar a aplicação da máscara facial durante a indução e reduzir a necessidade de anestésicos em 40% a 60%. Cao et al.³

avaliaram 45 crianças de 2 a 8 anos em que compararam midazolam ($0,5 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ VO}$) e clonidina (2 ou $4 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1} \text{ VO}$) para promover sedação, qualidade na separação da criança de seus familiares, aceitação da máscara facial e analgesia pós-operatória. O grupo clonidina apresentou melhores resultados para todos os desfechos.

DEXMEDETOMIDINA

A dexmedetomidina é um agonista alfa-2 altamente seletivo. Enquanto a clonidina apresenta seletividade alfa-2 para alfa-1 de 200:1, a dexmedetomidina apresenta de 1620:1.

A resposta cardiovascular da dexmedetomidina é bifásica, dependendo da dose após a administração inicial. A dose em *bolus* de $1 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$ acarreta aumento inicial da pressão arterial e queda reflexa da frequência cardíaca. Essa resposta é vista com mais frequência em pacientes jovens e saudáveis. O aumento da pressão arterial pode ser atenuado por uma infusão lenta e evitando a administração de *bolus* da medicação. Então, os efeitos cardiovasculares da dexmedetomidina são previsíveis e podem ser derivados dos efeitos farmacológicos do receptor alfa-2.

No sistema nervoso central, a dexmedetomidina proporciona sedação, hipnose, ansiólise, amnésia e analgesia. Apesar das propriedades sedativas profundas, ela não está associada com depressão respiratória, mesmo quando dosada em níveis plasmáticos até 15 vezes àqueles normalmente obtidos durante a terapia, levando a grande margem de segurança.

A dexmedetomidina vem sendo usada como adjuvante na anestesia geral. Quando administrada como pré-anestésico em uma taxa de 0,3 a $0,7 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$ em 15 minutos antes da cirurgia, parece ser eficaz, porque minimiza os efeitos adversos cardiovasculares. Dentro dessa dosagem, reduz os requisitos dos anestésicos inalatórios em até 25%.

Na prática clínica, pode-se realizar a dose em *bolus* de $1 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$ em 10 minutos, seguida da manutenção de $0,2$ a $0,7 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$, devendo-se reduzir a dose em caso de pacientes acima de 65 anos, pacientes com disfunção hepática ou renal. Nessa modalidade, há redução significativa da necessidade de opioides. Para se evitarem os efeitos adversos cardiovasculares, a dose em *bolus* pode ser omitida. Caso o paciente apresente, no intraoperatório, hipertensão e bradicardia, é provável que se tenha ultrapassado a janela terapêutica e iniciado o estímulo dos receptores alfa-1. O tratamento deve ser a retirada da dexmedetomidina por 10 minutos e a reintrodução na metade da dose.

LIDOCAÍNA

Bloqueio de neuroeixo com uso de anestésicos locais reduz o estado de catabolismo do organismo, o consumo de opioides no pós-operatório e o risco de íleo paralítico (HOLTE, 2002). Contudo, estudos demonstram que não apenas a interação da medicação com o gânglio da raiz dorsal, mas a absorção sistêmica do anestésico local são responsáveis pela atividade do fármaco. Além disso, a administração venosa de lidocaína, que leva a concentrações entre $0,5$ e $5 \text{ } \mu\text{g.ml}^{-1}$, comparáveis com aquelas após a administração peridural, produz efeitos benéficos⁴.

A lidocaína, desenvolvida em 1948, foi o primeiro anestésico local do tipo aminoamida de curta duração de ação. Inicialmente foi usada como antiarrítmico. Tem uma meia-vida curta (60-120 minutos) e um perfil de segurança favorável, sendo o anestésico local de escolha para administração intravenosa. A ação analgésica resulta da interação com canais de Na^+ e interação com receptores e vias de transmissão nociceptivas: agonista muscarínico, inibidor de glicina, redução da produção de aminoácidos excitatórios, redução da produção de tromboxano A₂, liberação de opioides endógenos, redução de neurocininas e liberação de adenosina trifosfato.

Em 1954, foi demonstrado que infusão intravenosa de lidocaína durante anestesia geral fornece analgesia pós-operatória por mais de 10 horas, com baixa incidência de náuseas e vômitos no pós-operatório⁵. Recentes ensaios clínicos randomizados sugerem que a administração de lidocaína intravenosa contínua pode ter efeitos benéficos após a cirurgia colorretal, além de reduzir o tempo de internação hospitalar^{6,7}. Uma metanálise de oito ensaios clínicos randomizados indica que a administração de lidocaína intravenosa no período perioperatório reduz a duração do íleo pós-operatório, dor, náuseas, vômitos e o tempo de permanência hospitalar⁸.

As doses de lidocaína propostas como adjuvantes em anestesia venosa são de 1 a 2 mg.kg^{-1} em dose de indução seguida de infusão contínua intra e/ou pós-operatória na dose de 2 a 3 mg.min^{-1} ⁸.

O metabolismo da lidocaína é hepático para glicinaxilidina e monoetilglicinaxilidina. Somente 10% da droga é eliminada inalterada pelos rins. Os efeitos adversos da lidocaína envolvem reações alérgicas; alterações no sistema nervoso central (desde formigamento periorbital até convulsões), no sistema cardiovascular (arritmia e hipotensão) e no sistema respiratório (hipóxia).

SULFATO DE MAGNÉSIO

Magnésio é o quarto cátion mais comum do corpo humano. Tem papel fundamental como cofator em mais de 300 reações enzimáticas, envolvendo o metabolismo energético e a síntese de ácidos nucleicos. Ele está envolvido em vários processos: contração muscular; atividade neuronal; controle do tono vasomotor e excitabilidade cardíaca. Em várias dessas ações se comporta como um antagonista fisiológico do cálcio.

O magnésio sérico é normalmente dosado durante terapia com sulfato de magnésio. Sua concentração sérica situa-se normalmente entre 0,76 - 0,96 mmol.l^{-1} ou 1,6 a 2,3 mg.dl^{-1} . A ação anticonvulsivante do sulfato de magnésio é secundária ao antagonismo NMDA e é usada principalmente na eclampsia. A concentração terapêutica se daria em torno de 2 mmol.l^{-1} e concentrações acima de 5 mmol.l^{-1} causam perda dos reflexos e acima de 7 mmol.l^{-1} , depressão respiratória⁹.

A administração do sulfato de magnésio pode promover proteção celular durante isquemia miocárdica, inibindo o influxo de cálcio para dentro dos miócitos, aumentar a resposta contrátil e diminuir o tamanho do infarto. Pode, ainda, prevenir arritmias, proteger de radicais livres, diminuir a resistência vascular sistêmica e causar leve aumento da frequência

cardíaca. A maioria dos efeitos está relacionada com o antagonismo do cálcio. No sistema respiratório, o magnésio induz a broncodilatação por inibir a transmissão neuromuscular colinérgica e atenuar a contração muscular induzida pelo cálcio, levando ao relaxamento do músculo liso. Na anestesia, deve-se estar ciente de que o magnésio, mesmo em baixas doses, pode potencializar a ação dos bloqueadores neuromusculares¹⁰.

No intraoperatório, o magnésio é utilizado por via endovenosa na dose *bolus* de 30 a 50 mg.kg⁻¹ seguida da infusão contínua de 10 a 15 mg.kg.h⁻¹^{11,12}. Quando utilizado dessa forma, apresentou efeito poupador de opioide e promoveu diminuição do consumo de anestésico inalatório¹².

Para o bloqueio de neuroeixo são relatadas doses de 50 e 75 mg de sulfato de magnésio intratecal¹³. Porém, seu uso em raquianestesia é controverso. Estudos recentes falharam em demonstrar melhora na qualidade do bloqueio ou na duração da analgesia¹⁴.

Pode-se utilizar o magnésio no manejo da dor, como antagonista NMDA, inibindo a indução e manutenção da sensibilização central após estímulo nociceptivo¹⁵. No entanto, o uso de 656,6 mg de sulfato de magnésio duas vezes ao dia, via oral, associado com morfina, em pacientes com dor oncológica, não promoveu melhor efeito analgésico que o grupo tratado com placebo e morfina¹⁶. Vários autores descreveram o uso oral do magnésio em doses, intervalos e sais diferentes (sulfato e cloridrato), não se chegando ainda a um padrão para o tratamento da dor^{17,18}.

GABAPENTINOIDES

Gabapentinoides são drogas anticonvulsivantes que têm utilização cada vez mais frequente no período perioperatório. As drogas mais utilizadas são a gabapentina e a pregabalina.

A gabapentina é um análogo alquilado do ácido gama-aminobutírico (GABA), que foi introduzido em 1993 na Europa e um ano depois nos EUA. Ela foi desenvolvida como uma droga anticonvulsivante e, posteriormente, utilizada para tratamento de dor crônica e adjuvante em anestesia. É absorvida no duodeno, tem meia-vida de 4,8 horas a 8,7 horas e é eliminada inalterada pela urina¹⁹.

A pregabalina foi introduzida na Europa e nos EUA uma década depois da gabapentina. Ela tem uma estrutura análoga à do GABA alquilado. É utilizada para o tratamento de crises convulsivas parciais com ou sem generalização secundária, dor neuropática, trans-torno de ansiedade, síndrome do pânico e fibromialgia. A pregabalina tem um perfil que faz com que seja mais fácil de ser utilizada na prática clínica do que a gabapentina. Sua absorção é extensa, rápida e dose-independente; possui meia-vida de eliminação média de 6,3 horas e é excretada praticamente inalterada pelos rins¹⁹. Tanto a gabapentina quanto a pregabalina se ligam a subunidade alfa-2 delta do canal de cálcio dependente de voltagem, causando diminuição da liberação de neuropeptídeos, como glutamina, noradrenalina e substância P.

O momento ideal de administração da gabapentina no perioperatório não é bem determinado. O tempo para atingir a concentração plasmática máxima é de 2 horas para a gabapentina e 1 hora para a pregabalina. Foi demonstrado que o uso de doses mais elevadas

de gabapentina pré-operatória (1.200 mg) e pregabalina (300 mg) é significativamente mais eficaz do que doses mais baixas. Além disso, a continuação da medicação no pós-operatório proporciona melhores efeitos que uma única dose pré-operatória²⁰.

Gabapentinóides são bem tolerados e têm poucos efeitos adversos graves. Os efeitos colaterais transitórios mais comuns incluem sonolência e tonturas. Além disso, podem ocorrer cefaleia, problemas de equilíbrio, edema periférico, sudorese e boca seca¹⁹.

CETAMINA

A cetamina é um anestésico intravenoso, sintetizado em 1963, que atua como antagonista não competitivo dos receptores NMDA, sendo utilizado para a indução e manutenção de anestesia geral. Há diversas indicações clínicas para seu uso, como em estados de choque e instabilidade hemodinâmica, hiper-reatividade de via aérea, queimados, cardiopatia congênita, sedação e adjuvantes em anestesia regional²¹. Adicionalmente, o uso da cetamina em doses baixas e em combinação com outras drogas como propofol, midazolam e dexmedetomidina, para a técnica de anestesia venosa total, tem ganhado cada vez mais espaço. As vantagens dessa combinação são a manutenção da estabilidade hemodinâmica, a redução da dor da injeção e a mínima depressão respiratória, permitindo a ventilação espontânea²¹.

As doses de cetamina variam conforme a indicação clínica, desde 0,25 – 0,5 mg.kg⁻¹ em *bolus* inicial, seguido de 50 – 500 µg.kg⁻¹.h⁻¹, para analgesia pós-operatória e controle de hiperalgesia induzida por opioides, até 2 mg.kg⁻¹, para indução anestésica em pacientes em estados de choque²¹.

A cetamina é altamente lipossolúvel e sofre rápida degradação e redistribuição para os tecidos periféricos. É extensivamente metabolizada no fígado por N-desmetilação e vias de hidroxilação do anel. A norcetamina, que é o principal metabólito, tem a potência de um terço a um quinto da cetamina. A cetamina é excretada na urina e nas fezes, como a norcetamina e os derivados hidroxilados. Tem um efeito cumulativo, podendo acumular-se em doses repetidas.

A cetamina apresenta como efeitos adversos náuseas, elevação das enzimas hepáticas, hematúria e disúria, taquicardia e hipertensão arterial sistêmica²².

ÓXIDO NITROSO

O óxido nitroso (N₂O) é um anestésico inalatório com ações analgésica e ansiolítica. Efeitos euforizantes agudos do óxido nitroso também levaram à utilização recreativa e ao abuso da substância. Especula-se que ele possa ter propriedades antidepressivas²³. Embora o N₂O seja utilizado clinicamente, é um anestésico relativamente fraco, o que requer concentrações elevadas (104%) para alcançar a concentração alveolar mínima (CAM) para anestesia. Por causa de sua baixa potência, o N₂O é muitas vezes utilizado em combinação com outros tipos de anestésico²⁴.

O N₂O possui várias propriedades de um antagonista não competitivo do receptor de NMDA²⁵ e um efeito facilitador no receptor GABA_A, aumentando o influxo de cloro²⁶. Também foram observados efeitos fracos sobre os receptores de glutamato do tipo AMPA²³.

O bloqueio NMDA provocado pelo N_2O é muito mais rápido e mais facilmente reversível que o bloqueio provocado pela cetamina²⁷. Evidências apontam que o óxido nitroso pode ser capaz de inibir a hiperalgesia induzida por opioide, embora mais estudos sejam necessários para elucidar se essa ação do óxido nitroso persiste na presença de outro agente anestésico volátil.

O N_2O tem outros efeitos que podem contribuir para sua ação clínica e analgésica. Estes incluem a capacidade para ativar o canal de potássio, TREK-1, bem como para bloquear fracamente receptores $GABA_c$ e receptores de serotonina do tipo 3. É também um inibidor parcial de certos receptores nicotínicos de acetilcolina²⁸. Outra evidência indica que o óxido nitroso tem efeitos opioide-like que podem contribuir com a analgesia e, talvez, para efeitos psicotrópicos. O óxido nitroso também tem efeitos sobre os neurônios adrenérgicos do tronco cerebral e da medula, contribuindo para os efeitos antinociceptivos em ratos²⁹.

A inclusão do óxido nitroso na mistura de gás reduz a concentração inspirada e a dose cumulativa de agente volátil por causa de seu efeito poupador da CAM. A magnitude desse efeito foi uma redução de 22% no sangue arterial e uma redução de 30% a 60% nas concentrações de sevoflurano expirado^{30,31}. Porém, uma metanálise comparando anestesia geral com ou sem o uso do óxido nitroso não recomendou sua utilização em pacientes com alteração da função pulmonar e em cirurgias com alto risco de náuseas e vômitos³². É contraindicado em cirurgias que possam expandir espaços preenchidos por gás e em pacientes com aumento da pressão intracraniana³³.

Entretanto, o óxido nitroso ainda tem utilidade em alguns pacientes. Como o óxido nitroso não provoca hipertermia maligna como outros agentes anestésicos voláteis, ele pode ser útil nesses pacientes. O N_2O é ainda muito utilizado por anesthesiologistas pediátricos para a indução inalatória. Por não ser irritante das vias aéreas e por seu efeito segundo gás, proporciona uma anestesia rápida e estável²⁴.

CORTICOSTEROIDES

Os glicocorticoides são utilizados em diversas situações clínicas para reduzir inflamação e o dano tecidual numa variedade de condições. Além disso, também possuem propriedades antieméticas. A dexametasona é comumente utilizada para a prevenção de náuseas e vômitos no pós-operatório³⁴. Adicionalmente, uma metanálise recente demonstrou que o uso de dexametasona levou a menos dor no pós-operatório, menor consumo de opioides, mais tempo para a primeira dose de analgésico de resgate e menor tempo em sala de recuperação pós-anestésica³⁵.

O início de ação da dexametasona é de 1 hora a 2 horas, sendo o tempo necessário para se difundir através da membrana celular e promover a transcrição gênica. Como fármaco antiemético, é mais eficaz quando administrada antes da indução pela anestesia. Além disso, a administração de esteroides 60 minutos ou mais antes da cirurgia reduz a dor e a inflamação. Entretanto, um estudo demonstrou que, embora a dexametasona administrada pré-operatória seja mais eficaz que a administração intraoperatória no controle de dor, essa diferença foi pequena e sem importância clínica³⁵. Waldron et al. (2013) demonstraram que a dose de dexametasona indicada para ser administrada no intraoperatório para controle

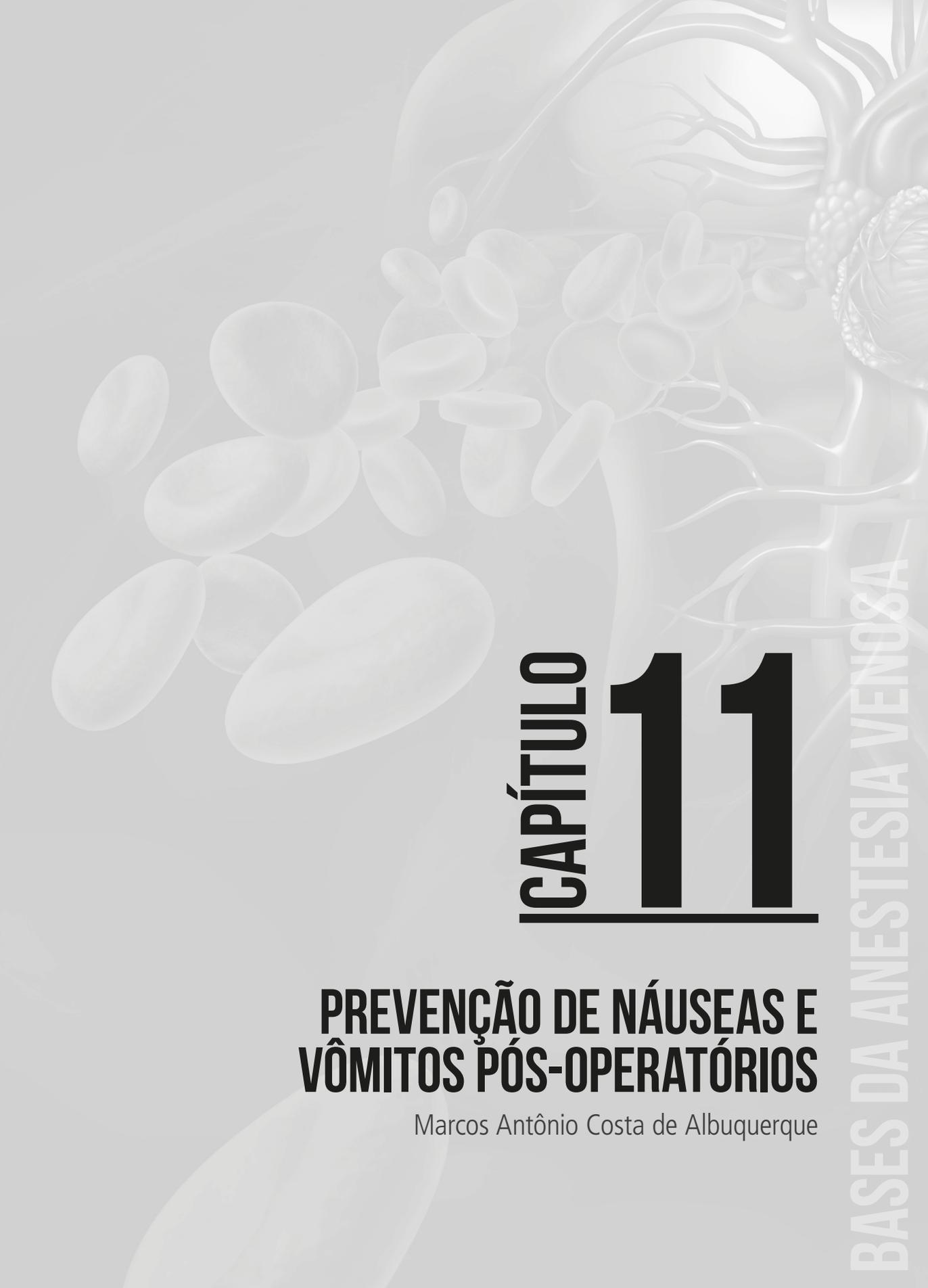
de dor pós-operatória pode ser tanto baixa (4-5 mg) quanto uma dose maior (8-10 mg), sem diferença estatística entre a dose resposta.

A dexametasona tem elevada potência anti-inflamatória, metabolismo hepático, meia-vida de eliminação de 3,5 – 5 horas e duração de ação entre 36–54 horas. Os efeitos adversos são comuns aos da administração crônica de corticosteroides. Mas com a administração com dose única perioperatória não houve aumento do risco de infecção ou no tempo para a cicatrização de feridas, embora tenha havido elevação da glicemia no primeiro dia de pós-operatório³⁵.

REFERÊNCIAS

1. Mao J. Opioid-induced abnormal pain sensitivity: implications in clinical opioid therapy. *Pain*. 2002;100:213-7.
2. Devereaux PJ, Sessler DI, Leslie K et al. Clonidine in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med*, 2014;370:1504-13.
3. Cao J, Shi X, Miao X et al. Effects of premedication of midazolam or clonidine on perioperative anxiety and pain in children. *Biosci Trends*. 2009;3:115-8.
4. Mayumi T, Dohi S, Takahashi T. Plasma concentrations of lidocaine associated with cervical, thoracic, and lumbar epidural anesthesia. *Anesth Analg*, 1983;62:578-80.
5. De Clive-Lowe SG, Gray PW, North J. Succinylcholine and lignocaine by continuous intravenous drip; report of 1000 administrations. *Anaesthesia*, 1954;9:96-104.
6. Herroeder S, Pecher S, Schonherr ME et al. Systemic lidocaine shortens length of hospital stay after colorectal surgery: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Surg*, 2007;246:192-200.
7. Kaba A, Laurent SR, Detroz BJ et al. Intravenous lidocaine infusion facilitates acute rehabilitation after laparoscopic colectomy. *Anesthesiology*. 2007;106:11-8.
8. Marret E, Rolin M, Beaussier M et al. Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. *Br J Surg*, 2008;95:1331-8.
9. Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA. Magnesium: physiology and pharmacology. *Br J Anaesth*, 1999;83:302-20.
10. Germano Filho PA, Cavalcanti IL, Barrucand L et al. Effect of magnesium sulphate on sugammadex reversal time for neuromuscular blockade: a randomised controlled study. *Anaesthesia*, 2015;70:956-61.
11. Bhatia A, Kashyap L, Pawar DK et al. Effect of intraoperative magnesium infusion on perioperative analgesia in open cholecystectomy. *J Clin Anesth*, 2004;16:262-5.
12. Mahmoud G, Sayed E, Eskander A et al. Effect of intraoperative magnesium intravenous infusion on the hemodynamic changes associated with right lobe living donor hepatotomy under transesophageal Doppler monitoring-randomized controlled trial. *Saudi J Anaesth*, 2016;10:132-7.
13. Kathuria B, Luthra N, Gupta A et al. Comparative efficacy of two different dosages of intrathecal magnesium sulphate supplementation in subarachnoid block. *J Clin Diagn Res*, 2014;8:GC01-5.
14. Yadav M, Kumar PB, Singh M et al. Intrathecal magnesium sulfate as a spinal adjuvant in two different doses, combined with 0.5% heavy bupivacaine for infraumbilical surgeries. *Anesth Essays Res*, 2015;9:364-8.
15. Nechifor M. Magnesium involvement in pain. *Magnes Res*, 2011;24: 220-2.
16. Baaklini LG, Arruda GV, Sakata RK. Assessment of the analgesic effect of magnesium and morphine in combination in patients with cancer pain: a comparative randomized double-blind study. *Am J Hosp Palliat Care*. 2015.
17. Bagis S, Karabiber M, As I, Tamer L, Erdogan C, Atalay A. Is magnesium citrate treatment effective on pain, clinical parameters and functional status in patients with fibromyalgia? *Rheumatol Int*, 2013;33:167-72.
18. Pickering G, Morel V, Simen E et al. Oral magnesium treatment in patients with neuropathic pain: a randomized clinical trial. *Magnes Res*, 2011;24:28-35.
19. Weinbroum AA. Non-opioid IV adjuvants in the perioperative period: pharmacological and clinical aspects of ketamine and gabapentinoids. *Pharmacol Res*, 2012;65:411-29.
20. Schmidt PC, Ruchelli G, Mackey SC, Carroll IR. Perioperative gabapentinoids: choice of agent, dose, timing, and effects on chronic postsurgical pain. *Anesthesiology*, 2013;119:1215-21.
21. Kurdi MS, Theerth KA, Deva RS. Ketamine: current applications in anesthesia, pain, and critical care. *Anesth Essays Res*, 2014;8:283-90.
22. Cvrcek P. Side effects of ketamine in the long-term treatment of neuropathic pain. *Pain Med*, 2008;9:253-7.

23. Zorumski CF, Nagele P, Mennerick S et al. Treatment-resistant major depression: rationale for nmda receptors as targets and nitrous oxide as therapy. *Front Psychiatr.* 2015;6:172.
24. Fassoulaki A, Staikou C. Pretreatment with nitrous oxide enhances induction of anesthesia with sevoflurane: A randomized controlled trial. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2015;31:511-6.
25. Jevtovic-Todorovic V, Todorovic SM, Mennerick S et al. Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. *Nature Med*, 1998;4:460-3.
26. Dzoljic M, Van Duijn B. Nitrous oxide-induced enhancement of gamma-aminobutyric acid A-mediated chloride currents in acutely dissociated hippocampal neurons. *Anesthesiology*, 1998;88:473-80.
27. Mennerick S, Jevtovic-Todorovic V, Todorovic SM et al. Effect of nitrous oxide on excitatory and inhibitory synaptic transmission in hippocampal cultures. *J Neurosci*, 1998; 18:9716-26.
28. Gruss M, Bushell TJ, Bright DP et al. Two-pore-domain K⁺ channels are a novel target for the anesthetic gases xenon, nitrous oxide, and cyclopropane. *Mol Pharmacol*, 2004; 65:443-52.
29. Orii R, Ohashi Y, Guo T et al. Evidence for the involvement of spinal cord alpha1 adrenoceptors in nitrous oxide-induced antinociceptive effects in Fischer rats. *Anesthesiology*, 2002;97:1458-65.
30. Jakobsson I, Heidvall M, Davidson S. The sevoflurane-sparing effect of nitrous oxide: a clinical study. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1999;43:411-4.
31. Peyton PJ, Chao I, Weinberg L et al. Nitrous oxide diffusion and the second gas effect on emergence from anesthesia. *Anesthesiology*, 2011;114:596-602.
32. Sun R, Jia WQ, Zhang P et al. Nitrous oxide-based techniques versus nitrous oxide-free techniques for general anaesthesia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015;11:CD008984.
33. Sanders RD, Weimann J, Maze M. Biologic effects of nitrous oxide: a mechanistic and toxicologic review. *Anesthesiology*, 2008;109:707-22.
34. Holte K, Kehlet H. Perioperative single-dose glucocorticoid administration: pathophysiologic effects and clinical implications. *J Am Coll Surg*, 2002;195:694-712.
35. Waldron NH, Jones CA, Gan TJ et al. Impact of perioperative dexamethasone on postoperative analgesia and side-effects: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*, 2013;110:191-200.



CAPÍTULO 11

PREVENÇÃO DE NÁUSEAS E VÔMITOS PÓS-OPERATÓRIOS

Marcos Antônio Costa de Albuquerque

Prevenção de Náuseas e Vômitos Pós-operatórios

Introdução

As náuseas e os vômitos são complicações frequentes que podem ocorrer no pós-operatório. Quando for realizada a avaliação pré-anestésica, o anesthesiologista deve avaliar se o paciente possui fatores de risco para esse tipo de complicação e, no planejamento da anestesia, ele deve, obrigatoriamente, incorporar medidas farmacológicas e não farmacológicas que evitem ou que minimizem esses transtornos.

As náuseas e os vômitos pós-operatórios (NVPO) são evidenciados como causa de desconforto e diminuição da satisfação do paciente e, em alguns casos, como nas cirurgias ambulatoriais, são fatores de impedimento da alta hospitalar, aumentando os custos diretos e indiretos associados a atrasos na alta, internamentos imprevistos, readmissões hospitalares e demora no regresso às atividades diárias normais. Sua incidência pode chegar de 30% a 70% nos pacientes ambulatoriais submetidos à anestesia geral^{1,2}.

NVPO aumentam o risco de hemorragia pós-operatória, deiscência de sutura, desequilíbrio hidroeletrólítico e descompensação de patologia associada como hipertensão arterial ou insuficiência renal. A identificação dos doentes de risco, a prevenção e o tratamento eficazes são essenciais para o êxito da cirurgia.

Qualidade e segurança são hoje o padrão ouro no período perioperatório. Todas as sociedades de anesthesiologia têm manifestado preocupação nesse sentido e vêm orientando os médicos anesthesiologistas para que proporcionem uma anestesia com qualidade e segurança a seus pacientes. Com esse enfoque, a avaliação pré-anestésica é primordial, pois é nela que são feitos exame clínico acurado, com a incorporação da avaliação do exame físico e de exames complementares, análise da liberação do paciente para ser submetido à anestesia ou a solicitação de uma avaliação de outros especialistas para adaptar as melhores condições ao momento mais adequado de realização do procedimento anestésico cirúrgico.

Na atualidade, o objetivo é a entrada e a saída do paciente do centro cirúrgico com mínimas ou nenhuma alteração, como dor pós-operatória, náuseas, vômitos e alterações cognitivas. No arsenal terapêutico dispomos de fármacos e do avanço tecnológico de aparelhos de monitorização que nos fornecem condições de prestarmos assistência a nossos pacientes de forma apropriada.

A Sociedade Americana de Anesthesiologia e a Sociedade Europeia de Anesthesiologia têm *guidelines* (recomendações) que orientam, com base em evidências científicas, como manusear adequadamente a profilaxia e o tratamento de NVPO. Atualmente, dispomos de diretrizes que são apresentadas no protocolo ERAS (Enhanced Recovery After Surgery), que no Brasil vem sendo usado como o PROJETO ACERTO, e os Estados Unidos recentemente também adotaram a proposta de aceleração da recuperação pós-cirúrgica.

Diretrizes para o manuseio de náuseas e vômitos pós-operatórios

A Sociedade Europeia de Anestesiologia atualizou, em 2014, as diretrizes para o manuseio de náuseas e vômitos pós-operatórios que tinham sido publicadas em 2003 e revisadas em 2007³. Essas diretrizes mostram que as NVPO podem acometer até 80% dos pacientes de alto risco.

Avaliação de risco para NVPO

As avaliações de risco para NVPO, com suas evidências, fatores de risco e níveis de evidência, podem ser observadas na **Tabela 1**. Observamos que, nessa nova tabela de 2014, foram incorporados como fatores de risco os jovens com menos de 50 anos (nível de evidência B1) e o tipo de cirurgia: colecistectomia, laparoscópica e ginecológica (nível de evidência B1). Na análise de fatores considerados positivos como risco para NVPO, além dos citados anteriormente, temos pacientes do sexo feminino (B1), com histórico de NVPO ou enjoo (B1); indivíduos não fumantes (B1); anestesia geral (A1); anestésicos voláteis e óxido nitroso (A1); opioides no pós-operatório (A1) e duração da anestesia (B1). Os demais fatores são considerados conflitantes ou de relevância clínica limitada.

Tabela 1 - Avaliação de risco para NVPO³

Evidência	Fatores de risco	Nível de evidência
Positiva	Sexo feminino	B1
	Histórico de NVPO ou enjoo	B1
	Não fumante	B1
	Jovens < 50 anos	B1
	Anestesia geral	A1
	Anestésicos voláteis e óxido nitroso	A1
	Opioides no PO	A1
	Duração da anestesia	B1
	Tipo de cirurgia: colecistectomia, laparoscópica, ginecológica	B1
Conflitante	Estado físico - ASA	B1
	Ciclo menstrual	B1
	Nível de experiência do anestesiológista	B1
	Antagonistas do relaxante muscular	A2
Relevância clínica limitada	IMC	B1
	Ansiedade	B1
	Sonda nasogástrica	A1
	Oxigênio suplementar	A1
	Jejum perioperatório	A2
	Enxaqueca	B1

Escore de risco para NVPO em adultos

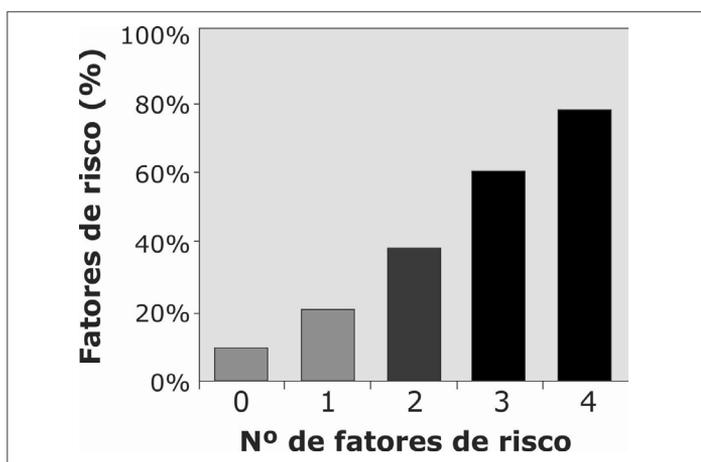
A finalidade de graduar o escore de risco para NVPO tem como objetivo avaliar o binômio risco *versus* benefício. Com a graduação é possível quantificar o número de fatores de risco que o paciente apresenta e associá-lo ao percentual de risco a que ele será submetido. Por exemplo, um paciente do sexo feminino, não fumante e com história anterior de NVPO apresentará um total de pontos no escore da tabela de risco para NVPO; quando associamos essa pontuação, que resulta em 3 pontos (vide Tabela 2), o risco percentual de apresentar NVPO será de 60% (vide Gráfico 1).

É de grande importância essa avaliação, pois, por meio dela poderemos minimizar ou eliminar os riscos. E no caso de pacientes de baixo risco, não compensam os efeitos colaterais dos antieméticos. Outro fator que deve ser considerado e que é possível, com essa análise, realizar a profilaxia naqueles casos em que os vômitos representam um risco médico significativo.

Tabela 2 - Escore de risco para NVPO em adultos³

Fatores de risco	Pontos
Sexo feminino	1
Não fumante	1
História de NVPO	1
Opioide pós-operatório	1
Soma	4

Gráfico 1- N° de fatores de risco de NVPO X Risco de NVPO³



Escore de risco para náuseas e vômitos pós-alta

É importante a avaliação do escore de risco para náuseas e vômitos pós-alta não só nos pacientes com internamento hospitalar previsto, mais ainda, nos ambulatoriais, pois as evidências apontam que as náuseas e os vômitos são fatores impeditivos da alta hospitalar

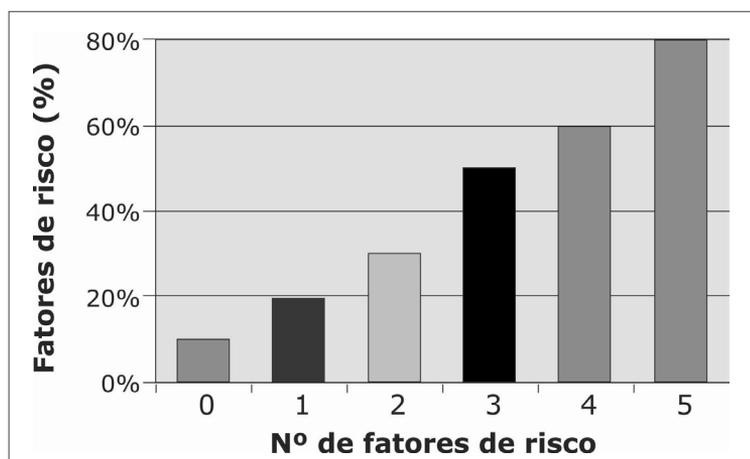
para esses pacientes. Outro fator é que se o paciente ambulatorial apresentar náusea e vômito pós-alta hospitalar, de moderada a elevada quantidade, é motivo de retorno ao hospital para reavaliação.

Os escores de risco para náuseas e vômitos pós-alta e sua respectiva associação com o percentual de risco encontram-se na **Tabela 3** e no **Gráfico 2**. Devemos observar rigorosamente que essa avaliação difere da anterior, pois, nesse caso, além dos fatores anteriormente elencados, apresentamos um quinto fator no escore de risco que é pacientes jovens com menos de 50 anos. Os percentuais de risco são também diferenciados e variam de 10% a 80%, de acordo com a soma do escore de risco, que difere de 1 a 5 pontos. Esses fatores podem levar à confusão, pois, apesar de similares, as avaliações de cada um dos escores têm propostas diferentes para a verificação de NVPO e náuseas e vômitos pós-alta.

Tabela 3 - Escore de risco para náuseas e vômitos pós-alta³

Fatores de risco	Pontos
Sexo feminino	1
Não fumante	1
Jovem < 50 anos	1
Opioide na SRPA	1
Náusea na SRPA	1
Soma	5

Gráfico 2- Nº de Fatores de risco de NVPO X Risco de NVPO³



Estratégias para a redução do risco basal¹⁻⁴

A Sociedade Americana de Anestesia Ambulatorial apresenta, em suas diretrizes, desde 2003, revisadas em 2007 e atualizadas em 2014, as seguintes estratégias para a redução do risco basal de NVPO: preferir a anestesia loco-regional; usar preferencialmente propofol na indução e manutenção anestésica; evitar o óxido nitroso; minimizar o uso de halogenados;

minimizar o uso de opioides intra e pós-operatórios; minimizar o uso de neostigmina; promover uma hidratação adequada e uma ansiólise própria.

A utilização dessas estratégias poderá minimizar ou eliminar a ameaça de náuseas e vômitos pós-operatórios, mas não exclui a avaliação transoperatória nos casos de risco moderado a alto, do uso profilático de antieméticos.

Recomendações com níveis de evidência³

Torna-se importante o conhecimento de algumas estratégias, mas também de recomendações que foram evidenciadas cientificamente. A seguir, apresentamos algumas dessas recomendações;

- não administrar profilaxia nos doentes de baixo risco basal, exceto se os vômitos apresentarem risco acrescido no pós-operatório;
- fazer profilaxia com um ou dois dos fármacos nos doentes com risco moderado;
- fazer profilaxia dupla ou tripla usando os fármacos nos doentes de risco elevado, com três ou quatro fatores de risco.

O risco de NVPO é classificado em três níveis: risco baixo, moderado e elevado. O **risco baixo** é aquele em que o paciente apresenta, no máximo, um fator de risco e, nesse caso, não está indicada profilaxia, exceto se o vômito implicar perigo cirúrgico aumentado; o **risco moderado** é considerado quando o paciente apresenta dois fatores de risco e, nesse caso, deve-se considerar monoterapia ou terapia dupla; no **risco elevado**, em que o paciente apresenta mais de três fatores de risco, é aconselhável o uso de dois ou três fármacos associados.

Antieméticos farmacológicos recomendados para NVPO³

Na **Tabela 4** apresentamos a relação de antieméticos recomendados para profilaxia e tratamento de NVPO, agrupados por seus respectivos grupos farmacológicos.

Tabela 4 - Antieméticos farmacológicos recomendados para NVPO³

Grupos farmacológicos	Fármacos
Antagonistas do receptor 5-HT ₃	Ondansetron, dolasetron, granisetron, tropisetron, ramosetron e palonosetron
Antagonistas do receptor neuroquinina-1 (NK-1)	Aprepitant, casopitant e rolapitant
Corticosteroides	Dexametasona e metilprednisolona
Butirofenonas	Droperidol e haloperidol
Anti-histamínicos	Dimenidrinato e meclizine
Anticolinérgicos	Escopolaminatransdémica

Terapêutica de náuseas e vômitos pós-operatórios³

A terapêutica de NVPO é recomendada quando não foi realizada a profilaxia ou nos casos em que esta foi insuficiente. Faz-se necessária essa avaliação para a adequação da conduta. Nos casos em que não foi feita a profilaxia, devem ser usados um a dois fármacos dos listados na Tabela 4, com avaliação do risco-benefício. Além dos listados na referida tabela, poderá ser usado o propofol e, nesse caso, requer monitorização adequada pelo risco de sua utilização. Para os casos em que a profilaxia foi utilizada, deverá ser avaliado se ela foi feita no intervalo de até seis horas ou se já ultrapassa esse período. Para os casos com menos de seis horas de profilaxia, considerar o uso de antieméticos diferentes dos já utilizados e, em caso de terapia tripla, o propofol poderá ser usado com seus cuidados já descritos. Para os casos em que a profilaxia já ultrapassa seis horas, a recomendação é que se utilize antiemético de classe diferente da usada na profilaxia; considerar a terapia tripla. Para esses casos, não deverá ser repetida a dexametasona se anteriormente utilizada.

Profilaxia de náuseas e vômitos pós-alta

Nos casos de risco baixo ou moderado, liberação sem profilaxia. Para os casos de risco elevado, porém sem risco elevado cirúrgico, não fazer profilaxia. Nos casos de risco para náuseas e vômitos pós-alta elevados, de alto risco cirúrgico e naqueles casos em que o paciente apresentou náuseas e vômitos antes da alta, recomendam-se terapêutica farmacológica e não farmacológica associadas.

Protocolo ERAS/Acerto¹⁻⁵

O ERAS e o Acerto aplicam sua metodologia com foco na qualidade e segurança do paciente, envolvendo todas as etapas: o pré, o intra e o pós-operatório. A preocupação com a prevenção das náuseas e dos vômitos está incorporada no *checklist*, denotando a importância dessa complicação na recuperação do paciente cirúrgico.

As NVPO constituem um dos sintomas mais desagradáveis para pacientes em recuperação pós-anestésica e é um dos maiores impedimentos à alta precoce. Acometem até 80% dos pacientes de alto risco e podem durar até 72 horas após o procedimento cirúrgico. O custo da profilaxia tem diminuído e vários estudos demonstram que, mesmo com a utilização de fármacos mais caros, a profilaxia ainda é custo-efetiva em relação ao tratamento. Nos pacientes de alto risco para náuseas e vômitos, é necessário o uso de antieméticos de duas ou três classes farmacológicas diferentes, para garantir uma profilaxia eficaz.

A associação de dexametasona no início do procedimento com um bloqueador dos receptores 5HT-3 tem se mostrado a fórmula mais efetiva de profilaxia. Em alguns pacientes, a associação de anestesia venosa total com propofol pode diminuir os sintomas no pós-operatório.

Os sintomas podem durar até três dias no pós-operatório, e é desejável que se faça uma profilaxia estendida ou com o uso de medicamentos com meia-vida prolongada ou se mantenha a prescrição de horário como rotina, evitando prescrever tratamento, se possível.

Evitar jejum prolongado, uso de opioides sistêmico e restrição ao leito, além de promover uma hidratação adequada, é medida que auxilia na profilaxia, além de garantir maior satisfação ao paciente.

Consequências de NVPO

As consequências de NVPO podem ser divididas em três categorias: médicas (desidratação, desequilíbrio hidroeletrólítico, anorexia, deiscência da ferida, sangramento, aspiração/pneumonia, perda da visão e rotura esofágica); psicológicas (aversão à cirurgia e diminuição da satisfação do paciente) e econômicas (inesperada admissão hospitalar, atraso na alta da SRPA e interrupção da capacidade de trabalho)⁶.

Considerações finais

As metas para a prevenção de NVPO deverão proporcionar medidas que minimizem as alterações no equilíbrio de nossos pacientes: humanitárias ou de intervenção com fármacos ou estratégias. Devemos atuar no sentido de que cada paciente não apresente dor pós-operatória, náusea/vômito, alterações cognitivas e/ou qualquer outra alteração possível de ser otimizada no perioperatório.

Referências

1. Gan, TJ, Meyer TA, Apfel CC et al. Society for Ambulatory Anesthesia guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*, 2007; 105:1.615-28.
2. _____ Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*, 2003; 97:62-71.
3. Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS et al. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*, 2014; 118:85-113.
4. Smith I, Kranke P, Murat I et al. Perioperative fasting in adults and children: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*, 2011, 28:556-69.
5. Aguilar-Nascimento JE, Bicudo-Salomão A, Caporossi C et al. Acerto pós-operatório: avaliação dos resultados da implantação de um protocolo multidisciplinar de cuidados peri-operatórios em cirurgia geral. *Rev Col Bras Cir*, 2006; 33:181-8.
6. Kranke P, Schuster F, Eberhart LH. Recent advances, trends and economic considerations in the risk assessment, prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. *Expert Opin Pharmacother*, 2007; 8:3.217-35.



CAPÍTULO
12

NEUROPROTEÇÃO

Daniel Volquind

BASES DA ANESTESIA VENOSA

Neuroproteção

“Ensaios clínicos, examinando os efeitos neuroprotetores dos agentes anestésicos, têm falhado em traduzir as evidências experimentais.”

Introdução

A ideia de proteger o sistema nervoso central, com agentes anestésicos, data de mais de três décadas, quando pacientes em risco para ocorrência de eventos isquêmicos perioperatórios começaram a ser submetidos a procedimentos cirúrgicos para clipagem de aneurismas cerebrais, ressecção de tumores cerebrais, endarterectomia de carótidas e cirurgia cardíaca com circulação extra corpórea^{1,2}.

A neuroproteção, assim definida como uma estratégia ou combinação de estratégias que antagonizem, interrompam ou tornem mais lenta a sequência de injúrias bioquímicas e moleculares, pode evitar a progressão da lesão isquêmica neuronal para um estado irreversível de morte celular^{3,4}.

O uso de agentes anestésicos para promover neuroproteção foi descrito primeiramente com a administração de barbitúricos, quando Smith e Cols. demonstraram que havia proteção do tecido cerebral com tiopental ao diminuírem o fluxo sanguíneo cerebral, o metabolismo cerebral (CMO_2) e a pressão intracraniana (PIC) em cães submetidos à oclusão temporária das artérias carótida interna e cerebral média¹.

Por muitos anos, a redução do fluxo sanguíneo cerebral e a diminuição do metabolismo cerebral, evidenciado no eletroencefalograma (EEG) intraoperatório pela supressão da atividade elétrica cerebral, foram os pilares da neuroproteção intraoperatória⁵.

O crescente aumento do entendimento da fisiopatologia da lesão isquêmica neuronal, dos mecanismos de morte neuronal e das vias bioquímicas envolvidas neste contexto, mostrou que a neuroproteção com fármacos anestésicos vai muito além da redução da atividade metabólica cerebral.

Fisiologia do sistema nervoso central

O cérebro recebe 15% do débito cardíaco e é responsável por 20% do consumo de oxigênio corporal. Em condições fisiológicas, recebe em torno de 50ml/100g/min de sangue, distribuídos na proporção de 80% para o córtex e 20% para a substância branca, através de 02 artérias carótidas, 02 artérias vertebrais e da circulação colateral provida pelo Polígono de Willis.

Apresenta metabolismo essencialmente aeróbico, no qual utiliza glicose como substrato energético na geração de ATP através do ciclo do ácido cítrico. A taxa metabólica de consumo de oxigênio cerebral (CMO_2) é de 3,0 – 3,8mg.100g⁻¹.min⁻¹ (50 ml/min).

O tecido cerebral apresenta alta taxa de consumo metabólico e muito baixa capacidade de reserva de energia. Aproximadamente 60% do consumo energético cerebral está relacionado a atividades de despolarização/repolarização, atividades estas responsáveis pela

manutenção e restauração dos gradientes iônicos, além da síntese, transporte e recaptação de neurotransmissores. O restante da energia consumida pelo cérebro está envolvido na manutenção da homeostase celular neuronal. Deste modo, o cérebro é extremamente vulnerável à interrupção do suprimento metabólico de oxigênio e glicose através das alterações no fluxo sanguíneo cerebral (FSC)⁶.

Os mecanismos homeostáticos compreendem o acoplamento metabolismo/fluxo, a autorregulação da pressão arterial e a reatividade ao CO₂⁶.

A regulação do FSC, responsável pela manutenção da homeostase do tecido cerebral, sofre influência de variáveis como a pressão arterial média (PAM), pressão parcial de dióxido de carbono arterial (PaCO₂) e metabolismo cerebral.

O FSC sofre autorregulação, ou seja, apresenta capacidade de manter a circulação cerebral constante entre PAM estimada de 65-150 mmHg, com uma apreciável variabilidade interpessoal⁶. Por exemplo, nos pacientes cronicamente hipertensos, naqueles com lesões ateromatosas de artérias carótidas internas ou com aumento da pressão intracraniana estes limites desviam-se para direita. Quando a PAM está abaixo ou acima destes limites, o FSC apresenta um comportamento passivo em relação à PAM.

O FSC também apresenta uma regulação química relacionada à PaCO₂ e varia diretamente com as alterações da mesma, no intervalo de 25 a 70 mmHg. Ocorre vasoconstricção com valores próximos a 35 mmHg (hipocapnia) e vasodilatação da vasculatura cerebral quando superam 45 mmHg (hipercapnia), produzindo repercussões no volume sanguíneo cerebral (VSC) e alterações na sua fisiologia.

O acoplamento metabolismo/fluxo determina um aumento no FSC focal ou globalmente, conforme o aumento do metabolismo cerebral. Pode ocorrer aumento do FSC na região occipital, por exemplo, no caso de um estímulo visual; ou aumento do FSC de forma global, quando o paciente apresenta elevação da temperatura corporal, devido ao aumento do metabolismo cerebral como um todo.

O líquido cefalorraquidiano (líquor) encontra-se no espaço subaracnóideo, provendo uma camada fluida protetora entre o SNC e os tecidos que o circundam. Ele apresenta uma íntima relação com a função cerebral, devido à sua função de regular o pH e os eletrólitos, retirar os produtos do metabolismo e carrear nutrientes. O líquido apresenta importante papel na manutenção da homeostase do SNC.

Nesta homeostase, definida pela doutrina de Monroe-Kellie, o crânio não distensível, o VSC, o FSC e o tecido cerebral devem estar em equilíbrio. Qualquer aumento em um destes componentes ou a presença de uma lesão (tumor, aneurisma, hematoma, etc.), que exerçam efeito de massa, leva ao desequilíbrio e aumento da pressão intracraniana, com diminuição da complacência craniana e sofrimento isquêmico cerebral⁷. O cérebro apresenta mínima capacidade compensatória a alterações na complacência craniana, resultando em aumento da pressão intracraniana.

Aumentos na pressão intracraniana têm efeito direto em outra variável fisiológica de controle do fluxo sanguíneo cerebral: a pressão de perfusão cerebral (PPC). A PPC é definida como o valor pressórico da PAM subtraído da PIC (PPC= PAM-PIC), e deve estar acima de

70 mmHg para assegurar a perfusão adequada do tecido cerebral. Na ausência da medida da PIC, pode-se utilizar a medida da pressão venosa central.

Mecanismos de isquemia e morte neuronal

A isquemia cerebral pode ocorrer em decorrência de instabilidade hemodinâmica (choque), estenoses ou oclusões vasculares, vasoespasmo, trauma e parada cardiorrespiratória. É definida como global (completa), como nos casos de parada cardiorrespiratória, e como isquemia focal (incompleta), devido à obstrução temporária ou definitiva de uma artéria responsável pelo suprimento sanguíneo cerebral de determinada região, compressão do tecido cerebral pelo instrumental cirúrgico (espátulas cerebrais) em campo cirúrgico restrito pelo edema cerebral, hemorragias, efeito de massa intracraniano com hipertensão intracraniana, etc⁸.

Em ambas as condições, ocorrem morbidade e mortalidade neuronal em menor ou maior intensidade, decorrentes de mecanismos como a necrose neuronal e a morte celular apoptótica.

O entendimento destes mecanismos fisiopatológicos de morte neuronal foi determinante para a possibilidade de direcionar as intervenções neuroprotetoras para as vias metabólicas responsáveis pela injúria neuronal⁹.

Uma cascata de eventos é iniciada após a injúria isquêmica, conduzindo à excitotoxicidade, ao estresse oxidativo neuronal e à despolarização peri-infarto. No momento em que ocorre a privação de oxigênio e glicose pela insuficiência do suprimento sanguíneo cerebral, o conteúdo de ATP diminui rapidamente devido à diminuição da produção. Como consequência, os processos dependentes de energia do ATP, como o transporte ativo pela Na/K ATPase diminuem. Os canais iônicos dependentes de ATP para sua abertura, como os de K⁺ e os de cálcio ativados pelo K⁺, são interrompidos logo após o insulto isquêmico, promovendo hiperpolarização neuronal e silêncio elétrico. A perda do transporte de eletrólitos celulares através da Na/K ATPase leva ao acúmulo de K⁺ fora dos neurônios e a subsequente lenta despolarização. Uma vez que o limiar desta despolarização é alcançado, ocorre uma entrada de Na⁺ e Ca⁺⁺ na célula e completa perda de potencial de membrana⁹.

Esta despolarização é responsável pela liberação do excitotóxico glutamato dos terminais nervosos, que vai ativar os receptores N-methyl-D-aspartato (NMDA) e os receptores α -amino-3-hidroxy-5methyl-4-isoxazole propionato (AMPA), aumentando a entrada de Na⁺ e Ca⁺⁺ e a extrusão de K⁺ dos neurônios, através do acoplamento do receptor de glutamato com os canais catiônicos¹⁰.

Durante o episódio isquêmico, a concentração de Ca⁺⁺ citosólico aumenta marcadamente devido à ativação de ambos receptores NMDA e dos canais de Ca⁺⁺ voltagem dependente, bem como pelo bloqueio do transporte Na⁺ / Ca⁺⁺ para o extracelular, desencadeando um proeminente papel no desenvolvimento da injúria isquêmica e morte neuronal por necrose e/ou apoptose neuronal¹⁰.

A morte neuronal por necrose mediada pela excitotoxicidade é caracterizada pelo rápido edema celular, condensação e piknose do núcleo, além de edema mitocondrial e do retículo

endoplasmático. A morte neuronal necrótica resulta em infiltração local do cérebro por células inflamatórias, as quais se disseminam para os neurônios adjacentes⁶.

A morte celular programada (apoptose) é um processo fisiológico que elimina um determinado número de células neuronais durante o desenvolvimento. A apoptose é caracterizada pela condensação da cromatina, involução da membrana celular, edema mitocondrial e desestruturação do arranjo celular. Este processo não é acompanhado de resposta inflamatória e limita a injúria ao redor dos neurônios que sobreviveram ao insulto isquêmico inicial¹⁰.

As vias bioquímicas que conduzem à apoptose têm sido descritas e são caracterizadas pela liberação mitocondrial do citocromo c, o qual é restrito ao citoplasma pela membrana mitocondrial externa. No evento da injúria mitocondrial, a liberação do citocromo c ocorre através dos poros da membrana externa; no citoplasma neuronal, este interage com a enzima procaspase⁹ e o fator ativador da apoptose (FAA), iniciando uma cascata de ativação enzimática, que resultará na formação de um apoptosoma^{6,9}.

A liberação de várias proteínas pró-apoptóticas mitocondriais e sua redistribuição no citosol neuronal, seguindo o insulto isquêmico, promovem a clivagem de substratos proteicos, os quais são essenciais para o reparo do DNA e mostram que este é um processo dinâmico, no qual os neurônios continuam a morrer por um longo período após o início deste processo⁶.

O atraso da morte neuronal, demonstrada em isquemia global e também nas isquemias focais, é dependente da gravidade do insulto, com neurônios morrendo rapidamente e outros sobrevivendo ao insulto inicial, criando uma região de penumbra isquêmica, que pode aumentar a extensão do infarto após a isquemia focal e são alvo de estudos de estratégias neuroprotetoras, por apresentarem células neuronais passíveis de serem reparadas.

O reparo celular através da remielinização e reorganização por vias compensatórias, tais como o aumento da atividade de áreas cerebrais contralaterais ou adjacentes não injuriadas, pode atenuar os efeitos a longo prazo da injúria isquêmica no desfecho do paciente¹⁰.

Neuroproteção - quais são as evidências?

As estratégias para neuroproteção são baseadas no entendimento dos mecanismos fisiopatológicos de isquemia e morte neuronal descritos acima.

O entendimento da cascata multidimensional da injúria oferece opções terapêuticas e intervenções farmacológicas para reduzir a excitotoxicidade e a PIC^{11,12}. Este conceito consiste na combinação de fármacos ou um fármaco isolado que possa bloquear diferentes mecanismos fisiopatológicos relacionados à injúria isquêmica¹³.

A manutenção da autorregulação do FSC, da PPC, e o controle metabólico cerebral (normoglicemia, normocapnia, hipotermia moderada e oxigenação adequada), são intervenções neuroprotetoras com elevado nível de evidência.

O conceito de neuroproteção farmacológica inclui intervenções para aumentar o FSC nos territórios isquêmicos, otimizar o metabolismo cerebral, controlar a PIC e inibir a ativação dos mecanismos de excitotoxicidade¹⁰. Diminuir a duração do evento isquêmico, bloquear o fluxo

iônico mediado pela liberação de glutamato, inibir a apoptose, os fenômenos inflamatórios secundários, eliminar os radicais livres e promover o reparo e crescimento tecidual, são estratégias desejadas para produzir neuroproteção. Quase todas as etapas fisiopatológicas que conduzem à morte neuronal representam alvos para os agentes neuroprotetores⁹.

Os anestésicos apresentam uma variedade de mecanismos de ação, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, associados à neuroproteção. Estes mecanismos parecem atuar em cada etapa do processo fisiopatológico da lesão neuronal e incluem a inibição de despolarizações espontâneas na área de penumbra isquêmica, redistribuição favorável do fluxo sanguíneo cerebral, potencial antioxidante, antagonismo do receptor NMDA e potencialização gabaérgica¹⁴.

O tipo de injúria, o intervalo de tempo entre esta e a intervenção neuroprotetora e a intensidade do insulto isquêmico, determinam a efetividade de determinada terapia neuroprotetora¹⁴.

A dificuldade em estudar os efeitos dos anestésicos como neuroprotetores é que cada anestésico tem seu efeito próprio na vasculatura, no metabolismo e eletrofisiologia cerebral (potenciais evocados), na temperatura e na pressão arterial¹⁵.

A neuroproteção contra a injúria isquêmica, apesar dos vários bilhões de dólares investidos ao longo de décadas em pesquisas, ainda apresenta pequeno progresso quanto a uma terapia farmacológica que significativamente altere os desfechos após o evento agudo. No entanto, algumas observações de estudos em laboratório demonstraram que o propofol (2-6-diisopropilfenol) promove neuroproteção, se o fármaco estiver presente no momento do insulto isquêmico¹⁶.

Efeitos neuroprotetores do propofol têm sido evidenciados em modelos animais, enquanto os resultados em ensaios clínicos em humanos ainda não conseguiram evidências suficientes de neuroproteção.

O propofol tem sido associado à redução da área de infarto isquêmico cerebral e da necrose neuronal em modelos animais; no entanto, o efeito na apoptose neuronal após eventos isquêmicos é desconhecida¹⁷.

Os possíveis efeitos neuroprotetores do propofol têm sido testados em diversos modelos *in vitro* e *in vivo*, no entanto os resultados ainda são controversos. Deste modo, o entendimento dos mecanismos de neuroproteção poderia identificar importantes alvos terapêuticos e, possivelmente, uma eventual translação destes resultados para uso em humanos¹⁸.

Em um estudo, Adembri e col. utilizando modelos *in vitro* e *in vivo* de ratos, apresentaram um provável mecanismo de neuroproteção do propofol, administrando doses de 100 mg/Kg, após oclusão da artéria cerebral média *in vivo* e de privação de oxigênio e glicose *in vitro*, através da prevenção do edema mitocondrial, o que diminuiria a excitotoxicidade neuronal¹⁹.

Engelhard e cols. demonstraram que o propofol pode prover neuroproteção sustentada em modelos de ratos Sprague-Dawley masculinos submetidos a isquemia por oclusão da artéria carótida ou choque hemorrágico.

O propofol inibiu o dano neuronal por 28 dias após isquemia incompleta com reperfusão pós-injúria. O provável mecanismo neuroprotetor é o balanço em direção às proteínas antiapoptóticas²⁰.

A utilização de propofol como agente neuroprotetor mostrou resultados promissores em um modelo *in vitro* de cultura tecidual cerebral (hipocampo), quando em combinação com hipotermia (32°C) após injúria cerebral traumática²¹.

Em pacientes com elevação da PIC, apesar do propofol ter mostrado a diminuição da taxa metabólica cerebral em 36%, da PIC em 30% e da PPC em menos de 10%, manteve-se a autorregulação do FSC e a reatividade a PaCO₂. No entanto, os efeitos neuroprotetores atribuídos ao propofol não foram sustentados em casos de isquemia moderada a grave por tempo prolongado²².

Em outro estudo, os efeitos do propofol não levaram à perda da autorregulação do FSC nem à diminuição da resposta a PaCO₂, mesmo em doses que resultaram em silêncio elétrico no EEG²³.

A avaliação quantitativa dos efeitos neuroprotetores do tiopental, propofol e halotano na isquemia cerebral em roedores (gerbil), estudada por Kobayashi e Cols., não demonstrou superioridade do tiopental em relação ao propofol, bem como não houve diferenças estatísticas em relação à duração das despolarizações isquêmicas. Neste estudo, o propofol mostrou efeitos neuroprotetores quando promoveu supressão elétrica do EEG ou BIS no intervalo entre 10-30²⁴.

Em pacientes que sofreram traumatismo craniano com lesão cerebral associada, estudos de fase III não apontaram nenhum fármaco com propriedade neuroprotetora, incluindo os inibidores dos processos oxidativos celulares e da excitotoxicidade²⁵.

As evidências, até o presente momento, mostram resultados desapontadores quanto à atividade neuroprotetora do propofol em humanos, embora existam evidências experimentais.

Estudos em desenvolvimento buscam a comprovação da atividade neuroprotetora em humanos através do uso de fármacos. Um protocolo de revisão sistemática encontra-se em andamento na Cochrane Database Library, para estudar a neuroproteção farmacológica e déficits cognitivos²⁶.

Novos ensaios clínicos dirigidos para grupos específicos de pacientes devem ser realizados, para que uma resposta a respeito da atividade neuroprotetora do propofol seja oportunizada e possa demonstrar este benefício adicional aos nossos pacientes.

Referências

1. Smith AL, Hoff JT, Nielsen SL et al. - Barbiturate protection in acute focal cerebral ischemia. *Stroke*, 1974;5:1-7.
2. Fukuda S, Warner DS - Cerebral protection. *Br J Anaesth*, 2007;99:10-17.
3. Ginsberg MD - Current status of neuroprotection for cerebral ischemia: synoptic overview. *Stroke*, 2009;40:s111-s114.
4. Ginsberg MD - Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future. *Neuropharmacology*, 2008;55:363-389.
5. Koerner IP, Brambrink AM - Brain protection by anesthetic agents. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2006;19:481-486.
6. Patel PM, Drummond JC - Cerebral Physiology and Effects of Anesthetic Drugs, em: Miller RD - *Miller's Anesthesia*. 10th Ed, Philadelphia, Churchill Livingstone Elsevier, 2010;305-339.
7. Kincaid MS, Lam AM - Anesthesia for Neurosurgery, em: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK et al. - *Clinical Anesthesia*, 6th Ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2009; 1006-1031.
8. Jadhav V, Solaroglu I, Obenaus A et al. - Neuroprotection against surgically-induced brain injury. *Surg Neurol*, 2007;67:15-20.
9. Fiskum G - Mechanisms of neuronal death and neuroprotection. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2004;16:108-110.

10. Mantz J, Degos V, Laigle C – Recent advances in pharmacologic neuroprotection. *Eur J Anaesthesiol*, 2010; 27:6-10.
11. Thal SC, Engelhard K, Werner C – New cerebral protection strategies. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2005;18:490-495.
12. Werner C, Engelhard K - Pathophysiology of traumatic brain injury. *Br J Anaesth*, 2007;99:4-9.
13. Rogalewski A, Schneider A, Ringelstein EB et al. – Toward a multimodal neuroprotective treatment a stroke. *Stroke*, 2006;37:1129-1136.
14. Warner DS - Anesthetics provide limited but real protection against acute brain injury . *J Neurosurg Anesthesiol*, 2004;16:303-307.
15. Traystman RJ - Anesthetic mediated neuroprotection: established fact or passing fancy? *J Neurosurg Anesthesiol*, 2004;16:308-312.
16. Warner DS - Pharmacologic protection from ischemic neuronal injury. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2004;16:95-97.
17. Pasternak JJ, Lanier WL – Neuroanesthesiology update. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2009;21:73-97.
18. Yenari M, Kitagawa K, Lynden P et al - Metabolic downregulation: a key to successful neuroprotection? *Stroke*, 2008;39:2910-2917.
19. Adembri C, Venturi L, Tani A et al. - Neuroprotective effects of propofol in models of cerebral ischemia: inhibition of mitochondrial swelling as a possible mechanism. *Anesthesiology*, 2006;104:80-89.
20. Engelhard K, Werner C, Eberspacher ED et al. – Influence of propofol on neuronal damage and apoptotic factors after incomplete cerebral ischemia and reperfusion in rats: a long-term observation. *Anesthesiology*, 2004;101:912-917.
21. Rossaint J, Rossaint R, Weis J et al. - Propofol: neuroprotection in an in vitro model of traumatic brain injury. *Critical Care*, 2009;13:R61.
22. Cole CD, Gottfried ON, GuptaDK et al. – Total intravenous anesthesia: advantages for intracranial surgery. *Neurosurgery*, 2007;61:369-378.
23. Sarmiento RFO – Propofol, em: Cavalcanti IL, Cantinho FAF, Vinagre RCO - *Anestesia Venosa*. Rio de Janeiro, SAERJ, 2004;39-53.
24. Kobayashi M, Takeda Y, Taninishi H et al. – Quantitative evaluation of the neuroprotective effects of thiopental sodium, propofol, and halotane on brain ischemia in the gerbil: effects of the anesthetics on ischemic depolarization and extracellular glutamate concentration. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2007;19:171-178.
25. Fu ES, Tummala RP - Neuroprotection in brain and spinal cord trauma. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2005;18:181-187.
26. Bilotta F, Gelb AW, Soriano SG et al. - Pharmacologic therapies for perioperative cerebral protection against neurologic or neurocognitive deficits (Protocol for a Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev*, 2010;(1): CD006450



CAPÍTULO 13

ANALGESIA INTRAOPERATÓRIA E PÓS-OPERATÓRIA

Vera Maria Silveira de Azevedo

BASES DA ANESTESIA VENOSA

Analgesia intraoperatória e pós-operatória

Introdução

Estamos vivendo novos desafios, pois somos considerados, atualmente, médicos “perioperatórios”. Abraçamos a medicina em toda a sua plenitude, e a supressão da dor, ou seja, a analgesia, faz parte desse atendimento global que realizamos com eficácia, segurança e conhecimento. O paciente cirúrgico nos entrega seus medos, suas crenças, suas inseguranças, sua confiança em realizar um procedimento “sem dor” e se apresenta a nossos cuidados desde sua avaliação e preparo pré-operatório até os cuidados pós-anestésicos, encerrados, apenas, quando ele volta recuperado para suas atividades habituais¹.

Apesar das grandes mudanças no manejo da analgesia intraoperatória e pós-operatória, com a introdução da analgesia multimodal, preemptiva e anti-inflamatória, dos bloqueios guiados por ultrassonografia que proporcionam maiores índices de sucesso e menor fraqueza motora, 80% dos pacientes ainda relatam dor aguda pós-operatória (DAPO), moderada a grave, muitas vezes mal avaliada e subtratada³, o que torna o manejo adequado um desafio à equipe multidisciplinar².

O primeiro passo para alcançarmos uma analgesia perioperatória adequada deve levar em consideração informações colhidas na consulta pré-anestésica¹, pois a incidência e a intensidade da dor perioperatória dependem de características individuais, do procedimento e da qualidade do tratamento instituído¹. Em relação ao procedimento, a intensidade da dor no pós-operatório está mais relacionada com o local da cirurgia do que com a gravidade do procedimento, obedecendo à seguinte ordem decrescente: cirurgia torácica; abdominal superior; abdominal inferior; ortopédica e as cirurgias periféricas³.

Portanto, a qualidade da analgesia perioperatória é a única variável em que a equipe pode interferir e tem a obrigação de fazê-lo, visando a um atendimento de qualidade e segurança para o paciente³.

A **importância da analgesia** perioperatória está em prevenir consequências devastadoras causadas pelas respostas aos impulsos nociceptivos induzidas pelo trauma cirúrgico, além de alcançar mobilização precoce, reduzir o tempo de internamento hospitalar e proporcionar a satisfação do paciente. Dessa maneira, se faz entender que vai além de questões humanitárias e éticas.

Neste capítulo, abordaremos os aspectos da busca pela analgesia perioperatória **ideal** em anestesia venosa, enfatizando avanços científicos.

Para alcançarmos tais propósitos, estão sendo criados **serviços de dor aguda**, que elaboram **protocolos de analgesia perioperatória** que levam em consideração a história clínica do paciente; aspectos psicológicos; idade; nível de medo ou ansiedade; procedimento cirúrgico a ser realizado; preferência pessoal e resposta prévia aos analgésicos, indicando o melhor esquema de maneira individualizada, com atenção aos riscos e benefícios². Esse

diferencial proporciona atendimento de segurança e qualidade incontestável. Portanto, estamos buscando continuamente esse **novo padrão de analgesia**.

Para tanto, devemos considerar as peculiaridades de pacientes: com extremos de faixa etária; grandes; queimados; politraumatizados; em estado crítico; dependentes de opioides e obstétricas (este grupo necessita de estratégia individualizada na avaliação e se beneficia de tratamento mais agressivo da DAPO, com monitorização rica e contínua da eficácia para cada caso, uma vez que são pacientes com maior risco de desenvolver hiperalgesia induzida por opioides (HIO)); síndrome de dor pós-operatória persistente e dor crônica pós-operatória, provocada por dor aguda maltratada; no caso de pacientes em uso crônico de opioides, por causa da associação aparente do risco de tolerância e da HIO⁴.

No futuro, testes genéticos permitirão responder questões abertas em relação à resposta dos pacientes aos analgésicos e intervenções realizadas⁵.

Enquanto isso, a analgesia perioperatória é conduzida através da analgesia farmacológica com modalidades preemptiva e multimodal.

Analgesia Preemptiva

A analgesia preemptiva foi definida por Woolf como a administração de um analgésico antes que apareça um estímulo doloroso, com o objetivo de prevenir o sistema nervoso central e periférico (SNC/SNP) de estímulos nociceptivos aferentes para evitar modificações patológicas (neuroplasticidade) relacionadas com a transmissão da sensação dolorosa. A analgesia preemptiva evoluiu, deslocando o foco em bloquear apenas estímulos nocivos pré-operatórios para um conceito mais amplo que envolve o bloqueio de estímulos nociceptivos em todo o período perioperatório⁶.

Um efeito analgésico preemptivo é demonstrado quando a DAPO e/ou o consumo de analgésicos são reduzidos em relação a uma intervenção, contanto que o efeito observado exceda o tempo de espera de ação clínica do fármaco-alvo, ou seja, quando o consumo de analgésicos é reduzido para menos de 5,5 meias-vidas do fármaco-alvo⁶ e, mesmo assim, a avaliação e o controle adequado dos fatores de risco para cronificação da DAPO exigem equipes interdisciplinares para caracterizar a experiência da dor em cada paciente⁷. Esse requisito assegura que os efeitos observados não estejam relacionados com os efeitos analgésicos⁶.

A analgesia preemptiva deverá ser planejada exclusivamente pelo anestesiológista, de preferência com base na avaliação pré-anestésica, por meio do reconhecimento das condições clínicas do paciente, do procedimento indicado, da modalidade cirúrgica e também da equipe cirúrgica, ou seja, vários fatores servem para planejar a melhor técnica e selecionar os agentes mais indicados (**Figura 1**). A indicação dos fármacos adjuvantes também deve ser considerada.

Em cirurgias de grande porte, como de abdômen superior e cirurgias torácicas, deve-se associar o bloqueio do neuroeixo e o bloqueio regional guiado por ultrassonografia; tal associação comprovadamente reduz a morbimortalidade cirúrgica⁸.

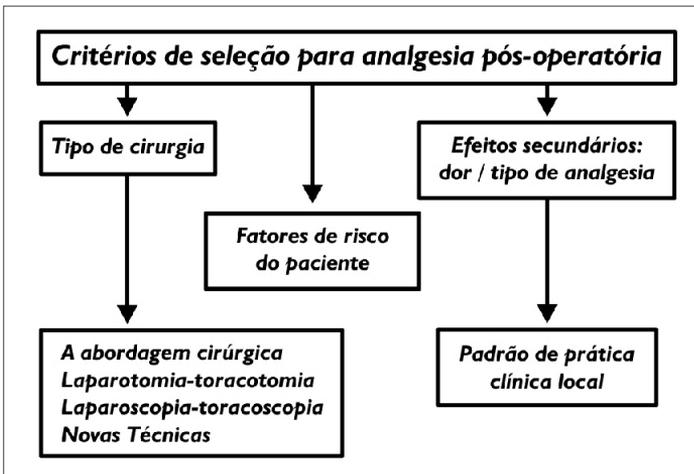


Figura 1 - Os critérios para a seleção de analgesia pós-operatória

Analgesia Multimodal

A analgesia multimodal corresponde à associação de agentes com mecanismos de ação diferentes e efeito sinérgico ou de somação, o que permite o uso mais racional de substâncias, menores doses dos agentes e menos incidência de efeitos indesejáveis⁹.

Essa modalidade atua em todos os níveis da sensação dolorosa, ou seja, periférico, medular e supraespinhal e, portanto, é recomendada em cirurgias de qualquer porte, em especial em cirurgias de grande porte que apresentam risco elevado de cronificação¹⁰.

A associação de opioides, anti-inflamatórios não esteroidais, esteroidais, analgésicos não opioides, anestésicos locais e adjuvantes, se indicada, permite complementar a analgesia dos outros componentes da anestesia venosa¹¹.

A abordagem deve levar em consideração orientações que utilizem a escada analgésica em ordem decrescente (**Figura 2**). A escada foi extrapolada para tratamento da dor aguda perioperatória, demonstrando ser mais eficaz na redução da DAPO, do consumo de analgésicos e de efeitos indesejáveis, para que a recuperação seja mais rápida e a alta hospitalar, precoce^{12,13}.

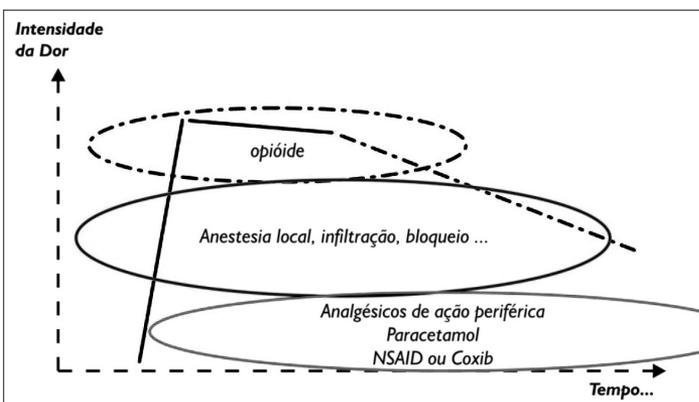


Figura 2 - Escala analgésica no domínio do tempo

Agentes Principais

Opioides

Os opioides são a base da analgesia perioperatória. Vários agentes têm sido utilizados como parte da analgesia multimodal na anestesia venosa, regional e no neuroeixo, com o objetivo de melhorar o controle da dor. Critérios atuais buscam a diminuição do consumo de opioides por causa de seus efeitos indesejáveis¹⁴.

O remifentanil é um opioide utilizado como analgésico no controle da dor no intraoperatório e aparece como o mais utilizado na anestesia venosa total (AVT) em razão de suas características farmacológicas: potência semelhante à do fentanil; alta lipossolubilidade; duração de ação ultracurta porque sua metabolização acontece através de esterases plasmáticas¹⁵.

Na AVT, é frequente sua associação com o propofol, e sua diluição em propofol deve ser evitada, pois este causa hidrólise do grupo éster do remifentanil. A **dose** de 1 µg/kg, para a indução da anestesia, e taxas de infusão de 0,1 a 1 µg/kg/min são habitualmente suficientes para prevenir respostas hemodinâmicas à intubação e aos estímulos cirúrgicos¹⁶. Suas interações estão sendo cada vez mais pesquisadas no sentido de buscar redução da dose necessária¹⁷.

Um estudo que utilizou a associação de dexmedetomidina, remifentanil e sevoflurano para cirurgia de feocromocitoma demonstrou a capacidade de diminuir a estimulação à intubação e incisão cirúrgica e fornecer estabilidade hemodinâmica. No entanto, essa associação foi inadequada em prevenir as alterações hemodinâmicas que ocorreram durante a manipulação do tumor, e o uso de potentes agentes anti-hipertensivos foi exigido durante os estressantes períodos de ressecção do feocromocitoma¹⁸.

O fentanil é utilizado como analgésico no tratamento de dor intraoperatória e pós-operatória e na dor oncológica. Um esquema razoável de dose inicial para analgesia controlada pelo paciente (ACP) inclui infusão contínua de 20 a 50 µg.h⁻¹ e doses em bolo sob demanda de 10 a 25 µg¹⁶.

O alfentanil é um opioide 5 a 10 vezes menos potente que o fentanil, mas com rápido início de ação e curta duração por causa de seu baixo pKa, o que limita seu volume de distribuição e garante sua eliminação. Após a administração de um bolo inicial de 30 a 50 µg.kg⁻¹, a taxa de infusão varia de 1 a 2 µg.kg⁻¹.min⁻¹ e, após 1 hora de infusão do alfentanil, observa-se aumento acentuado da meia-vida contexto-sensitiva, devendo ser interrompido 20 a 30 minutos antes do término da cirurgia¹⁶.

O sufentanil é 10 a 15 vezes mais potente que o fentanil e, por causa de sua alta lipossolubilidade, apresenta maior efeito sedativo que os outros opioides. Após a administração de um bolo inicial de 0,2 µg/kg, a taxa de infusão é de 0,2 µg.kg⁻¹/hora para manutenção. Seu alto volume de distribuição justifica que a infusão deve ser interrompida 45 minutos antes do término do procedimento¹⁶.

Estudos demonstram que, em anestesia venosa total (TIVA) com infusão alvo-controlada (TCI), a resposta hemodinâmica intraoperatória, a intubação traqueal e os tempos de extubação em pacientes submetidos à cirurgia colorretal, ambos os agentes, remifentanil

e sufentanil, produzem condições hemodinâmicas estáveis, porém, o sufentanil TCI foi associado com menor diminuição na pressão arterial e da frequência cardíaca e menos ajustes durante a indução da anestesia¹⁹.

O tramadol, mais utilizado para proporcionar analgesia pós-operatória, é classificado como opioide por sua ação agonista sobre os receptores μ , mas apenas 30% de sua ação analgésica é revertida pela naloxona²⁰. Também atua sobre a inibição da recaptação de norepinefrina e serotonina e facilita a liberação pré-sináptica de serotonina. Sua potência analgésica é 5 a 10 vezes menor que a da morfina, mas alguns estudos têm demonstrado uma eficácia semelhante, comparável à da morfina, quanto administrado por via epidural no controle da dor em cirurgias de grande porte²⁰.

Na prática clínica, a utilização do tramadol não tem sido associada à depressão respiratória e apresenta baixo potencial para o desenvolvimento de tolerância, dependência ou abuso²⁰.

Mais recentemente, têm crescido as preocupações em relação à utilização de doses elevadas de opioides e tempo prolongado de administração intraoperatória, situações que podem ocasionar quadros de tolerância aguda e hiperalgesia, gerando piora no controle da dor¹⁴. Porém, estudos recentes com o remifentanil encontram relação de tolerância com a hiperalgesia, e sua associação com inalatórios determina essa incidência e o aumento nos níveis de dor¹⁷.

Várias pesquisas estão sendo realizadas no sentido de identificar os prováveis mecanismos responsáveis por esses fenômenos e evitá-los ou reduzir suas consequências. Atualmente, os mecanismos propostos da tolerância aguda aos opioides incluem a ativação de antagonistas de NMDA²¹, a inativação de receptores opioides μ (μ)²² e o aumento da secreção de dinorfina e calcitonina-gene, relacionada com o corno dorsal da medula espinal²³. Sensibilização e desenvolvimento concomitante de tolerância aguda ao fármaco podem produzir hiperalgesia pós-operatória.

Futuros estudos precisam investigar a contribuição do remifentanil na hiperalgesia induzida por opioides, o desenvolvimento de dor crônica e o papel da modulação farmacológica para reverter esse processo.

A HIO é definida como um estado de sensibilização nociceptiva causada pela exposição aos opioides, com prevalência não disponível e mecanismos moleculares pouco estabelecidos, porém, estudos relatam que o principal mecanismo da hiperalgesia induzida por opioides é a ativação dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA)²⁴. Importante esclarecer que o tipo de dor experimentada pode ser o mesmo da dor subjacente inicial²⁴.

A tolerância aguda aos opioides (TAO) é definida como um aumento na dose de opioides necessária para manter a analgesia adequada. Deve-se suspeitar de qualquer relato inexplicável de dor não associada com a progressão da doença²³.

O reconhecimento de que os opioides também são responsáveis por causar imunossupressão representa uma situação em que a opção de analgesia *opioid free* está sendo cada dia mais indicada em cirurgias oncológicas, diminuindo o risco de recorrência tumoral²⁵.

Além das cirurgias oncológicas, pacientes com história de dependência de opioides e/ou efeitos indesejáveis intoleráveis podem se beneficiar com a substituição desses fármacos por

outros agentes, como a lidocaína e os agonistas alfa-2 adrenérgicos, que também apresentam excelente indicação²⁵.

Além disso, o reconhecimento da genética que envolve respostas fora do esperado é um entendimento aceitável e parcialmente entendido⁵.

A metadona é um opioide sintético que vem sendo subutilizado no período intraoperatório e pós-operatório. Essa subutilização se deve a características farmacocinéticas como meia-vida de eliminação longa e início de ação lenta, o que a torna inadequada para a utilização perioperatória. Porém, novos estudos demonstram que ela apresenta tempo de latência curta entre as concentrações plasmáticas e os efeitos ($t_{1/2} k_{ED}$ de 4 min)²⁶. Esse valor é comparável com o do fentanil e do sufentanil (5-6 min), os quais são ultrapassados apenas pelo do remifentanil e do alfentanil, ambos $T_{1/2} K_{ED}$ de 1 min e penetração no SNC semelhante à do fentanil e do alfentanil. Essas considerações sugerem que a metadona é um fármaco com início de ação rápida semelhante ao do fentanil e do sufentanil. Além disso, a duração da analgesia da metadona com doses mais elevadas (20 mg) é duradoura. Outra correção é que a metabolização da metadona atualmente é sugerida pela CYP2B6²⁶.

A administração de dose única de metadona (0,3 mg/kg) proporcionou melhora na dor aguda pós-operatória (DAPO) em cirurgias cardíacas com CEC quando comparada com o fentanil²⁷.

Portanto, uma pesquisa revela que a metadona deve ser mais indicada no período perioperatorio²⁷.

Dipirona e Paracetamol

A dipirona e o paracetamol são as medicações analgésicas mais prescritas no Brasil, eficazes no alívio da dor leve a moderada^{28,29}. Seus **mecanismos de ação** permanecem controversos, apresentando efeitos centrais e periféricos devidamente comprovados. Autores descreveram um tipo de COX (COX-3), presente principalmente no córtex cerebral, que é inibido seletivamente pela dipirona e pelo paracetamol. Assim, a inibição da COX-3 pode representar o mecanismo primário central da ação analgésica dessas drogas²⁸.

O mecanismo de ação central do paracetamol inclui, atualmente, a ativação indireta de receptores CB1 do sistema canabinoide, um complexo sistema de neurotransmissores relacionados com balanço energético, alterações emocionais, dor, hipertermia e hiperfagia³⁰.

O mecanismo de ação analgésica da dipirona é atribuído à depressão direta da atividade nociceptora, à diminuição do estado de hiperalgesia persistente, por meio do bloqueio da entrada de cálcio, e à diminuição dos níveis de AMP cíclico (AMPC) nas terminações nervosas³⁰. Um trabalho recente também evidenciou efeito sobre receptores CB1 do sistema endocanabinoide em ratos³¹. Além disso, a analgesia da dipirona depende do efeito periférico (PGs e NO) e central por seu sinergismo peptidérgico (k) e serotoninérgico (5HT1) e pelo antagonismo glutaminérgico (NMDA)³².

Os efeitos analgésicos correlacionam-se com as concentrações dos metabólitos ativos (MAA e AA)³². A propriedade anti-inflamatória da dipirona ocorre sobre a cascata do ácido araquidônico, pois os metabólitos 4-MAA e 4-AA inibem a síntese de prostaglandinas ao nível das COXs, efeito comparável ao do ácido acetilsalicílico³².

Pesquisas recentes utilizando o paracetamol venoso *versus* a dipirona demonstraram eficácia analgésica semelhante, pois ambos ajudam a reduzir a necessidade de opioides na analgesia pós-operatória de pacientes pediátricos submetidos à amigdalectomia³³.

Anti-inflamatórios Não Esteroidais (AINEs)

Os AINEs são, frequentemente, administrados no intraoperatório e no pós-operatório de cirurgias como parte da analgesia multimodal, portanto, são essenciais para o controle da dor perioperatória. Apresentam efeito “poupador de opioides”, diminuindo a incidência de efeitos indesejáveis relacionados com a dose dos opioides³⁴.

Eles produzem analgesia através do bloqueio das enzimas ciclo-oxigenases (COX₁/COX₂), inibindo a síntese de prostaglandinas e impedindo seus efeitos nos nociceptores, principalmente ao nível periférico³⁵.

Em pesquisa, Díaz-Reval e cols. mostraram que, além da inibição da síntese de prostaglandinas que também ocorre em nível central, o **cetoprofeno** ativa receptores 5-HT₁/5-HT₂/5-HT₇ supraespinhais. Dessa forma, seu efeito antinociceptivo possivelmente envolve a liberação de serotonina³⁶.

Aparentemente, os AINEs também possuem uma ação inibitória na transmissão nociceptiva, sinérgica aos agonistas alfa-2 e opioides.

Associados aos opioides, os AINEs apresentam efeito “poupadores de opioides”, proporcionando menor incidência de náuseas, vômitos e íleo paralítico, entre outros sintomas³⁴.

Os **efeitos indesejáveis** desse grupo são decorrentes da inibição da COX₁, provocando principalmente sangramento gastrointestinal, alterações da função plaquetária e da função renal, mais acentuadamente em idosos. Também devem-se evitar os AINEs em pacientes com úlcera péptica, coagulopatia e em pacientes em tratamento com anticoagulante³⁵.

No Brasil, apenas o cetoprofeno, o tenoxicam, o ceterolaco e o parecoxib estão disponíveis em apresentações que podem ser administradas por via venosa como parte da analgesia multimodal perioperatória^{37,38}.

O **parecoxib**, um inibidor seletivo da COX-2, de uso parenteral e pró-fármaco do valdecoxib, é o agente de escolha para pacientes idosos por causa da menor incidência de efeitos gastrointestinais, renais e distúrbios da coagulação; apresenta potência comparada à da morfina, porém, com risco de eventos cardiovasculares adversos³⁹ e custo elevado⁴⁰. Esse fármaco tem sido utilizado em cirurgias de cabeça e pescoço⁴¹ e ortopédicas⁴², com o objetivo de reduzir estímulos nociceptivos intraoperatórios com resultados satisfatórios observados através da efetiva redução dos níveis de hormônio do estresse⁴² no plasma e melhores efeitos analgésicos com estabilidade hemodinâmica. Também se mostrou mais eficaz em reduzir a HIO, quando comparado ao ceterolaco, e os resultados podem sugerir que a inibição da COX-2 é mais importante do que a inibição da COX-1 na redução da HIO⁴³.

A ação dos AINEs é dose/resposta limitada (efeito teto), ou seja, sua administração em doses superiores às recomendadas não proporciona analgesia suplementar, aumentando a incidência de efeitos colaterais importantes.

O ceterolaco também pode ser administrado por via venosa e intramuscular no período perioperatório; ambas as vias são seguras. Seus benefícios superam claramente suas potenciais desvantagens na maioria dos pacientes. Seguindo as orientações de uso em relação ao menor tempo necessário e em doses recomendadas, não aumentam as complicações pós-operatórias, exceto em procedimentos com conhecido risco maior de sangramentos (amigdalectomias)³⁸.

Adjuvantes

Lidocaína Venosa

A lidocaína é um anestésico local do grupo amina, com duração de ação intermediária que pode ser utilizado por diversas vias, inclusive a via venosa. Por via venosa apresenta atividade antiarrítmica, possível atividade anti-hiperalgesia, anti-inflamatória⁴⁴ e analgésica, sendo capaz de reduzir os requerimentos analgésicos intraoperatórios e pós-operatórios e o tempo de internação dos pacientes.

Seu efeito analgésico provavelmente é decorrente de ação mista, tanto periférica como central.

A ação periférica deve-se ao bloqueio dos canais de sódio dependentes de voltagem localizados na face intracelular da membrana⁴⁵. A lidocaína apresenta maior afinidade pelo canal iônico aberto, estado esse encontrado durante a fase de despolarização da membrana.

Baixas doses de lidocaína também bloqueiam o sistema glicinérgico, alguns canais de potássio⁴⁶ e receptores acoplados à proteína-G. Concentrações mais elevadas bloqueiam os canais de potássio e de cálcio e os receptores de NMDA.

Estudos em animais demonstraram que a lidocaína tem efeito analgésico tanto nas síndromes de dor aguda quanto de dor neuropática, além de efeitos anti-inflamatórios no início da resposta inflamatória⁴⁷.

Além dessas ações, a lidocaína promove aumento da concentração líquórica de acetilcolina, que provavelmente atua nas vias descendentes inibitórias da dor, promovendo otimização da analgesia. Essa ação analgésica ocorre provavelmente por ligação da acetilcolina ao receptor muscarínico M3⁴⁵, por meio da inibição dos receptores para a glicina e a liberação de opioides endógenos^{45,46}.

Os estudos indicam que a lidocaína venosa tem seus efeitos mais pronunciados quando sua infusão ocorre no período intraoperatório e podem continuar por dias ou semanas, isto é, além do tempo de infusão e de sua meia-vida plasmática⁴⁴, o que indica sua ação sobre outros alvos, não somente nos canais de sódio dependentes de voltagem, e sugere prevenção da hipersensibilidade do sistema nervoso central, do periférico ou de ambos⁴⁸.

Estudos recentes contrariam essa necessidade da administração intraoperatória, para que ocorra a diminuição da sensibilidade central, e não corroboram o efeito poupador de opioides encontrado em outros estudos⁴⁹.

Embora não exista um consenso claro sobre o regime de dosagem, muitos estudos têm utilizado *bolus* de 100 mg ou 1,5-2 mg.kg⁻¹ pelo menos meia hora antes da incisão cirúrgica, seguido de uma infusão de 1,33-3 mg.kg⁻¹.h⁻¹ intraoperatória, que continua depois da operação

de modo variável até 24 horas⁵⁰. Alguns benefícios da lidocaína, semelhantes à inibição de leucócitos, dependem do tempo. Por isso, pode ser benéfico continuar a infusão após a operação por até 24 horas. Esses regimes conseguiram concentrações plasmáticas entre 2 e 5 mg.ml⁻¹, embora as concentrações de plasma adequadas nem sempre se correlacionam com o efeito analgésico.

Embora nenhum dos estudos tenha relatado complicação maior, eles não foram movidos especificamente para detectá-las. Por conseguinte, a segurança da lidocaína venosa no momento perioperatório precisa ser estabelecida em pesquisas posteriores⁵¹.

As doses empregadas variam de 2 a 5 mg/kg, o que resulta em concentrações plasmáticas de 2 ug/ml, aquém das doses tóxicas relatadas e, portanto, dentro da janela de segurança para sua administração⁴⁵.

A dose calculada deve ser ajustada de acordo com o peso ideal.

Foi publicada uma revisão de 16 estudos controlados com placebo, randomizados, duplo-cego, com efeito sobre a dor aguda pós-operatória (DAPO). Na maioria desses estudos, os pacientes receberam **um bolus** inicial ou quantidade igual de solução salina durante a indução, seguida de infusão contínua de lidocaína ou solução salina que foi mantida durante a cirurgia. Em alguns estudos, essa solução foi administrada durante período de tempo adicional de 30 minutos até 24 horas de pós-operatório. Os procedimentos cirúrgicos que foram estudados incluíram colecistectomia aberta e laparoscópica⁵²; prostatectomia radical; major abdominal; cistectomia; nefrectomia abdominal e colectomia, todos combinados com a dissecação dos linfonodos; cirurgia colorretal aberta e laparoscópica; artroplastia total do quadril; cirurgias ambulatoriais; histerectomia abdominal; herniorrafia; apendicectomia laparoscópica e cirurgias de mama. Um total de 678 pacientes foram randomizados em dois grupos de lidocaína ou administração placebo. O *bolus* administrado foi de 100 mg em dois estudos e 1,5 mg/kg em todos os outros estudos e as taxas de infusão variaram⁵³.

Estudos de toxicidade neurológica ou cardiovascular após a infusão de dose baixa de outros anestésicos locais de ação prolongada seriam de grande interesse, uma vez que esses compostos podem oferecer alguns benefícios ainda em estudo. A bupivacaína, em adição ao bloqueio de canais de Na⁺, afeta a atividade de muitos outros canais, incluindo os receptores de NMDA. A inibição da bupivacaína nos receptores NMDA afeta a transmissão sináptica mediada pelo receptor no corno dorsal da medula espinhal, uma área criticamente envolvida na sensibilização central⁵⁴.

Cetamina

A cetamina é um derivado da fenciclidina sintetizada em 1963. Produz um estado anestésico dissociativo. É um bloqueador do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) inicialmente empregada para efeitos anestésicos. Atualmente, com base no conhecimento de seus efeitos anti-hiperalgésicos e antialodínicos, tem sido utilizada no tratamento adjuvante de dor de difícil controle, seja ela aguda ou crônica.

Várias vias de administração foram propostas, mas, na maioria dos estudos, a via venosa é a mais citada⁵⁵.

Os receptores NMDA apresentam como ligante natural o glutamato, neurotransmissor excitatório mais importante que também tem sido associado com o fenômeno de sensibilização central, um processo conectado com o desenvolvimento e a manutenção da dor crônica⁵⁶. A cetamina modula o processo de sensibilização central e promove prolongada ação analgésica, mesmo após dose única ou infusões contínuas por períodos curtos⁵⁶.

Os efeitos anti-hiperalgésicos e antialodínicos podem ser alcançados com baixas doses do agente, atuando através da ação antagonista não competitiva nos receptores NMDA. Os receptores estão localizados no SNC, incluindo a medula espinhal.

A cetamina tem sido indicada cada vez mais como um adjuvante para a analgesia preemp-tiva e multimodal no perioperatório e pós-traumático sem prejudicar a hemodinâmica⁵⁷, em associação com anestésicos locais e opioides por via epidural em doses baixas (25 mg)⁵⁶ ou associada a opioides por via endovenosa, potencializando a redução da dose dos opioides em aproximadamente 40%⁶².

Pacientes submetidos à colecistectomia laparoscópica receberam baixas doses (0,5 mg/kg) de cetamina para atuar como analgesia preventiva⁵⁸.

As baixas doses recomendadas são de 0,15 mg/kg em *bolus* venoso. Para prevenir HIO são necessários de 1 a 2 mg/kg/min em infusão contínua ou ainda 0,2 mg-1,0 mg/kg por via epidural.

Um estudo de caso corrobora que o efeito da dextrocetamina para potencializar a analgesia pós-operatória de modo que haja redução da dor (EAV 10/3) deve ser dar com a associação venosa de dextrocetamina em solução de 100 mg diluída em 98 ml de solução fisiológica a 0,9% em bomba de infusão (BI), iniciada em 0,1 mg/kg/h, associada com a morfina venosa e diazepam para paciente submetido a toracotomia sem possibilidade de cateter peridural e necessidade de analgesia intensa em pós-operatório⁵⁹. Nesse caso, a dextrocetamina em baixas doses, associada com a morfina, demonstrou boa segurança e bom resultado no controle da DAPO de forte intensidade em paciente submetido a toracotomia e internado em unidade de terapia intensiva com dor de difícil controle⁵⁹.

Uma pesquisa não identificou benefícios ao aperfeiçoamento da analgesia, redução do consumo de opiáceos e escore de sedação em pós-operatório de cirurgia abdominal quando a cetamina foi adicionada ao fentanil e ao acetaminofem por via venosa em bombas de PCA⁶⁰.

Não surpreendentemente, a cetamina é também muito útil para o tratamento de DAPO em pacientes tolerantes a opioides⁶¹, com história prévia de NVPO e em uso crônico de opioides com maior risco de desenvolver HIO e TAO.

Em uma revisão sistêmica da cetamina por via venosa para analgesia pós-operatória, pesquisadores observaram que, em procedimentos reconhecidamente dolorosos, incluindo cirurgia abdominal superior, torácica e grandes cirurgias ortopédicas, o efeito analgésico não dependeu do tipo de opioide administrado no intraoperatório, do momento da administração de cetamina e da dose de cetamina administrada⁶².

É preciso sempre pesar o risco-benefício dessas intervenções, lembrando dos distúrbios neuropsiquiátricos⁶³, entre outros efeitos importantes e ainda não esclarecidos que podem influenciar a indicação do fármaco, não deixando dúvida da importância do controle da dor⁶⁴.

A dose ideal de cetamina permanece incerta, assim como parece não haver correlação entre a dose e sua eficácia.

Agonistas Alfa-2-Adrenérgicos

Os agonistas alfa-2 adrenérgicos são agentes que proporcionam sedação, hipnose, ansiólise, amnésia e analgesia. Os efeitos sedativos/hipnóticos/analgésicos são dependentes de dose e foram bem documentados em vários ensaios experimentais e clínicos⁶⁵. Apresentam efeitos centrais e periféricos. O efeito analgésico periférico acontece por causa da ação agonista adrenérgica nos receptores alfa-2-A que estão localizados nas terminações pré-sinápticas das fibras simpáticas e sua estimulação inibe a produção e liberação da norepinefrina, diminui as concentrações de neurotransmissores excitatórios e, em menor intensidade, da sensação dolorosa⁶⁵.

No sistema nervoso central, os receptores alfa-2 encontram-se no tronco cerebral, e a ativação de seus núcleos resulta em sedação e anestesia. Também no tronco cerebral, a ação dos agonistas alfa-2 ativa uma via inibitória descendente da medula espinhal, diminuindo o tônus simpático. Na medula espinhal, esses receptores estão localizados no corno posterior, e sua ativação inibe a transmissão da informação dolorosa, resultando também em analgesia.

Protocolos de analgesia multimodal perioperatória indicam que podem ser utilizadas por diversas vias⁶⁵.

A clonidina teve sua atividade analgésica inicialmente descrita em pacientes oncológicos que se tornaram tolerantes a morfina e tiveram sua dor atenuada após o emprego da clonidina por via peridural⁶⁶. A clonidina também pode ser administrada por via endovenosa, no entanto, para a analgesia pós-operatória, a utilização por via epidural ou epineural se mostrou mais efetiva. Seu uso isolado não produz analgesia adequada no pós-operatório e está associado a sedação intensa e hipotensão arterial. Por outro lado, sua associação com opioides⁶⁷ e anestésicos locais⁶⁸ resulta em diminuição do consumo de analgésicos.

Pesquisadores sugerem a utilização da clonidina associada a anestésicos locais e outros adjuvantes, para o bloqueio de nervos periféricos, proporcionando maior duração de analgesia no pós-operatório, sem os efeitos colaterais indesejáveis da associação com opioides⁶⁸.

Outra indicação da clonidina acontece para pacientes com antecedentes de HIO para cirurgia oncológica de cólon⁶⁹.

Com o advento da dexmedetomidina, observa-se nitidamente a tendência em usá-la também como adjuvante da anestesia geral e, do mesmo modo, como analgésico e sedativo⁶⁵.

A dexmedetomidina também tem sua indicação crescente na modalidade *opioide free*.

Em estudos em que ela foi associada ao propofol e remifentanil para cirurgia de colectomia abdominal, foi demonstrado que ela proporcionou menor consumo de morfina por ACP durante as primeiras 24 horas após a cirurgia e também escores menores de dor na EVA que o grupo controle. A dexmedetomidina acelera a recuperação desse tipo de cirurgia⁷⁰.

Além disso, uma meta-análise com 27 estudos randomizados avaliou o efeito da dexmedetomidina na redução do escore de dor, bem como na necessidade de analgésicos no

pós-operatório, e concluiu que ela pode ser usada com segurança em crianças e melhorar a qualidade do despertar após anestesia com sevoflurano, sem efeitos colaterais graves nos sistemas respiratório e circulatório⁷¹.

A dexmedetomidina pode proporcionar antinocicepção através de mecanismos não espinhais. A administração intra-articular durante cirurgia do joelho melhora a analgesia pós-operatória, com menos sedação que a via intravenosa. Os mecanismos sugeridos são a ativação dos receptores α -2-A, inibição da condução dos sinais nervosos pelas fibras C e A δ e liberação local de encefalina⁶⁵.

Apesar de estudos sugerirem que a medula espinhal seja provavelmente o local de ação analgésica dos α ₂-adrenoceptores agonistas⁶⁵. Outros apostaram na possível administração por via espinhal e perineural da dexmedetomidina. Ainda não existem dados de segurança suficientes para apoiar esse uso⁷².

A dexmedetomidina pode ser indicada como medicação pré-anestésica, por via muscular, na região deltoide, na dose de 2 μ g.kg⁻¹, tendo resultados satisfatórios, porém, também pode, em muitas oportunidades, apresentar efeitos sedativos e/ou hemodinâmicos importantes, que em alguns pacientes representa risco elevado.

Quando indicada por via venosa, inicia-se administração em *bolus* e, em seguida, infusão contínua⁶⁵.

Doses crescentes de dexmedetomidina foram descritas como responsáveis por profundas ações anestésicas, levando à sugestão de que esse fármaco poderia ser usado como anestésico total intravenoso⁶⁵ e por via intratecal em cirurgias abdominais, associado à bupivacaína e ao fentanil⁷³. O estudo concluiu que a dexmedetomidina prolonga o bloqueio motor e sensorial, mantendo a estabilidade hemodinâmica e reduzindo a demanda por analgésicos de resgate em 24 horas, quando comparada ao fentanil⁷³.

Sulfato de Magnésio

O sulfato de magnésio é um antagonista do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) que diminui a necessidade de analgésicos e sedativos⁷⁴.

Existem algumas hipóteses para os mecanismos de ação do magnésio. Também se apresenta como um antagonista fisiológico natural do cálcio, regulando sua entrada para o espaço intracelular; através de efeito competitivo no canal de cálcio tipo L, promove relaxamento muscular por redução da liberação de acetilcolina na junção neuromuscular. O aumento do magnésio diminui a sensibilidade da placa motora da acetilcolina, bem como a amplitude do potencial de placa terminal; inibe a liberação de histamina pelos mastócitos e estimula a produção de óxido nítrico.

Estudos tentam comprovar a eficácia do sulfato de magnésio administrado no intraoperatório para reduzir o consumo de opioides e, em menor escala, diminuir a intensidade da dor nas primeiras 24 horas de pós-operatório, com efeitos indesejáveis leves (sedação).

Uma pesquisa realizou pela primeira vez uma meta-análise do assunto e concluiu que o sulfato de magnésio administrado no período intraoperatório proporciona redução clinicamente significativa no consumo de opioides e, em menor intensidade, diminui os escores de

dor nas primeiras 24 horas de pós-operatório em vários tipos de cirurgia estudados. Os efeitos indesejáveis mais frequentes foram sedação, hipotensão e, principalmente, bradicardia⁷⁵.

No entanto, as evidências são conflitantes. Em cirurgia pediátrica, não foi possível encontrar evidências de um benefício clínico significativo da infusão sistêmica de sulfato de magnésio em crianças submetidas a amigdalectomias, e esses resultados reiteram a importância de validar as estratégias multimodais analgésicas que demonstraram ser eficazes na população adulta⁷⁶ em crianças. .

Outro estudo que associa o sulfato de magnésio intravenoso contínuo com a técnica de anestesia espinal observou que a duração da analgesia pós-operatória foi maior no grupo que recebeu o sulfato de magnésio⁷⁷. Ele pode também ser associado a anestesia local para bloqueio de nervo periférico, prolongando a analgesia pós-operatória em cirurgias ortopédicas⁷⁸.

Anticonvulsivantes

Os dois gabapentinoides clinicamente utilizados são gabapentina e pregabalina. Embora eles sejam, atualmente, apenas licenciados para dor crônica neuropática, epilepsia e ansiedade (apenas a pregabalina), estão sendo cada vez mais utilizados como adjuvantes para a analgesia perioperatória, pois, em alguns estudos, eles têm demonstrado efeito “poupador de opioides”⁷⁹.

A pregabalina é um análogo estrutural do neurotransmissor inibitório ácido g-aminobutírico, mas não está funcionalmente relacionada com ele. Seu mecanismo de ação mais conhecido se deve a sua ligação na subunidade α -2-delta dos canais de cálcio dependentes da voltagem, reduzindo a liberação de diversos neurotransmissores excitatórios e bloqueando o desenvolvimento de hiperalgesia e sensibilização central em diversos procedimentos, inclusive na cirurgia bariátrica⁸⁰. Em comparação com a gabapentina, a pregabalina tem maior potência analgésica (duas a três vezes mais potente) e perfil farmacocinético mais favorável (mais rapidamente absorvidos, melhor biodisponibilidade oral previsível e de atuação mais prolongada).

Apesar de sua crescente utilização, estudos com a gabapentina concluíram não haver diminuição significativa do consumo de opioides nem melhora da satisfação do paciente em cirurgia de prótese total de joelho, quando administrada na dose de 600 mg no pré-operatório seguida de 200 mg de 8/8h durante dois dias no pós-operatório⁸¹.

Outro estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em pacientes queimados que utilizaram doses crescentes de gabapentina a partir de 300 mg, três vezes ao dia – 600 mg, 800 mg e 1.200 mg –, comparado com o grupo placebo, foi concluído que não houve diferença no funcionamento psicossocial em cada grupo de tratamento com o uso de gabapentina no controle da dor aguda do paciente queimado, redução dos escores de dor nem a necessidade de opioides⁸². É necessária mais investigação sobre alternativas não opioides para a analgesia da dor da queimadura.

Outra revisão sistemática avaliou a literatura disponível sobre a eficácia da pregabalina no tratamento da dor aguda pós-operatória e identificou que a associação de pregabalina com remifentanil apresentou efeito aditivo, porém, com potencialização da depressão respiratória e de distúrbios cognitivos pós-operatórios e aumento da incidência de distúrbios visuais⁸³.

Mais um alvo que tem sido pesquisado para esses agentes: a possibilidade de eles participarem da analgesia multimodal no sentido de reduzir a incidência da síndrome de dor pós-operatória crônica (SDCP). Por enquanto, poucos ensaios clínicos objetivaram esse resultado. Porém, uma meta-análise realizada com 474 citações concluiu que a administração perioperatória de gabapentina e pregabalina é eficaz na redução da incidência de síndrome de dor crônica pós-operatória⁸⁴.

Outro estudo (ERC) investigou os efeitos da administração combinada de pregabalina e dexametasona na dor pós-operatória e na necessidade de analgésicos e o resultado funcional em pacientes submetidos à cirurgia da coluna lombar. Foram 108 pacientes divididos em três grupos: o grupo C (placebo + placebo); o grupo P (pregabalina + placebo) e o grupo PD (pregabalina + dexametasona). De acordo com seu grupo atribuído, os pacientes receberam placebo ou pregabalina, 150 mg de cada um, por 12 horas, começando 1 hora antes da indução da anestesia para um total de 8 doses. Dexametasona 16 mg ou solução salina normal foi injetada antes da indução da anestesia. A intensidade da dor, a necessidade de analgésicos e os efeitos colaterais foram avaliados no pós-operatório e na sala de recuperação pós-anestésica em 12h, 24h, 48h e 72h do fim do procedimento. A intensidade da dor e o desempenho da atividade diária também foram avaliados 1, 3 e 6 meses após a cirurgia e concluiu-se que a associação de dexametazona e pregabalina resulta em efeito benéfico nos escores de dor⁸⁵.

Antidepressivos

Alguns antidepressivos são agentes considerados atualmente como adjuvantes no tratamento da dor perioperatória, principalmente quando o quadro doloroso apresenta componente predominantemente neuropático. Atualmente, a duloxetina é o agente mais estudado.

Em cirurgias de prótese de joelho, a administração perioperatória da duloxetina reduziu a necessidade de morfina pós-operatória durante as primeiras 48 horas, sem efeitos adversos significativos⁸⁶.

Em estudo de microdissectomia cervical anterior, com 60 mg de duloxetina por duas semanas no pré-operatório, o grupo que recebeu o anticonvulsivante apresentou um tempo prolongado da primeira exigência de analgésicos no pós-operatório e, ao mesmo tempo, menor consumo de fentanil no intraoperatório; 48 horas de pós-operatório com mínimos efeitos adversos que não afetaram a satisfação do paciente. Ainda apresentou deambulação precoce em relação ao grupo que controle⁸⁷.

Apesar dos benefícios encontrados, evidências atuais não suportam o uso rotineiro de nenhum antidepressivo específico para o tratamento da dor aguda ou da prevenção de dor pós-operatória crônica⁸⁸.

Betabloqueadores

Os antagonistas beta-adrenérgicos têm sido bastante estudados na clínica anestésica, no sentido de promover o controle da estimulação simpática, e, recentemente, como agente capaz de reduzir a necessidade de analgésicos intraoperatórios e pós-operatórios.

Uma revisão sistemática da literatura e uma meta-análise foram realizadas para investigar o efeito dos antagonistas beta-adrenérgicos sobre a intensidade de dor pós-operatória em ensaios clínicos randomizados (ECR) e concluíram que a administração intraoperatória de antagonistas beta-adrenérgicos pode diminuir a dor pós-operatória e o consumo de analgésicos, quando administrados como adjuvantes da anestesia geral⁸⁹.

Pesquisa recente indica possível efeito de analgesia pós-operatória do esmolol para a colecistectomia por via laparoscópica, quando administrado em *bolus* seguido de infusão contínua no intraoperatório, quando comparado com a associação de cetamina e remifentanil⁹⁰.

Outro estudo avaliou o *sparing* efeito de esmolol em 54 pacientes submetidas a laparoscopia ginecológica com sevoflurano e concluiu que a infusão de esmolol diminuiu tanto o requerimento de sevoflurano quanto a necessidade de fentanil no pós-operatório⁹¹.

CONCLUSÕES

Não existe atendimento qualificado a qualquer paciente se o componente analgésico não for devidamente seguro e eficaz. Devemos continuar buscando melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos, técnicas mais avançadas de avaliação, prevenção e tratamento da DAPO através das seguintes atividades: colaboração entre a investigação básica e a clínica; estudo dos mecanismos subjacentes da dor aguda, incluindo a transição da dor aguda para a crônica; planejamento individualizado para cada paciente e cada procedimento cirúrgico, promovendo esquemas multimodais em muitas situações e, principalmente, na educação dos pacientes, bem como as implicações do manejo adequado da dor perioperatória para o resultado clínico e para a qualidade de vida do paciente; troca de informações e experiência sobre avaliação e tratamento da DAPO; implementar e atualizar programas para eliminar ou reduzir o desenvolvimento de dor aguda e o sofrimento relacionado a ela, incluindo educação pré-operatória, políticas organizacionais e atendimento pós-operatório ambulatorial.

O controle da dor pós-operatória é o primeiro passo para a diminuição da morbimortalidade dos pacientes cirúrgicos, pois permite a realização de fisioterapia e deambulação precoces e diminui o estresse físico e psicológico desses pacientes.

A grande quantidade de artigos com técnicas e medicações analgésicas diversas reforça a ideia de que não existe uma maneira única de se lidar com o tratamento da dor perioperatória e que a analgesia multimodal e preventiva responde pelo maior número de resultados positivos na melhora da qualidade de atendimento em todos os sentidos.

A literatura nos tem mostrado fortes indícios sobre a segurança e efetividade de técnicas analgésicas: *opioid free*; PCA com analgésicos sistêmicos; analgesia epidural (ou intratecal) e as técnicas de analgesia regional guiadas por ultrassonografia (bloqueio intercostal; infiltração de plexos nervosos e da incisão cirúrgica). Mas somente o envolvimento de toda a equipe, o conhecimento, o treino e a familiaridade com os agentes e com as técnicas empregadas podem garantir a melhoria da qualidade dos cuidados perioperatórios.

É necessário que se estabeleçam cada vez mais protocolos de analgesia perioperatória, de acordo com as características de cada serviço, em que a resposta à terapia analgésica seja regularmente avaliada e documentada, uma vez que as condições dos pacientes são

dinâmicas e a necessidade de analgésicos pode variar frequentemente. A adequada avaliação da efetividade analgésica e de seus efeitos colaterais é requisito indispensável para o sucesso no controle da dor pós-operatória.

REFERÊNCIAS

1. American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology*, 2012;116:248-73.
2. White PF, Kehlet H. Improving postoperative pain management: what are the unresolved issues? *Anesthesiology*, 2010;112:220-5.
3. Bassanezi BSB, Oliveira Filho AG. Analgesia pós-operatória. *Rev Col Bras Cir*, 2006;33:116-22.
4. Low Y, Clarke CF, Huh BK. Opioid-induced hyperalgesia: a review of epidemiology, mechanisms and management. *Singapore Med J*, 2012;53:357-60.
5. Trescot AM. Genetics and implications in perioperative analgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2014;28:153-66.
6. Katz J, Clarke H, Seltzer Z. Preventive analgesia: quo vadimus? *Anesth Analg*, 2011;113:1242-53.
7. Clarke H, Woodhouse L, Kennedy D et al. Strategies aimed at preventing chronic post-surgical pain: comprehensive perioperative pain management after total joint replacement surgery. *Physiother Can*, 2011;63:289-304.
8. Pöpping, DM, Elia N, Van Aken HK et al. Impact of epidural analgesia on mortality and morbidity after surgery: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg*, 2014; 259:1056-67.
9. Kraychete DC, Sakata RK, Lannes LOC et al. Dor crônica persistente pós-operatória: o que sabemos sobre prevenção, fatores de risco e tratamento? *Rev Bras Anestesiol* [on-line], 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjan.2014.12.002>
10. Kooij FO, Schlack WS, Preckel B et al. Does regional analgesia for major surgery improve outcome? Focus on epidural analgesia. *Anesth Analg*, 2014;119:740-4.
11. Gritsenko K, Khelemsky Y, Kaye AD et al. Multimodal therapy in perioperative analgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2014;28:59-79.
12. Magalhães FJD. Relação entre a intensidade da dor aguda no pós-operatório e a satisfação dos doentes, 2104. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10284/4661>
13. Kraychete DC, Siqueira JTDD, Garcia JBS. Recommendations for the use of opioids in Brazil: Part II. Use in children and the elderly. *Rev Dor*, 2014;15:65-69.
14. Macintyre PE, Schug SA, Scott DA et al. (editor). *Acute pain management: scientific evidence*. 3rd ed. Melbourne: ANZCA; FPM, 2010. Disponível em: <https://sydney.edu.au/medicine/pmri/pdf/Acute-pain-management-scientific-evidence-third-edition.pdf>
15. Angst MS. Intraoperative use of remifentanil for TIVA: postoperative pain, acute tolerance, and opioid-induced hyperalgesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2015;29:s16-22.
16. Romero FE, Tardelli MA. Anestesia venosa. In: Amaral JLG, Geretto P, Tardelli MA et al. *Guia de anestesiologia e medicina intensiva*. Sao Paulo: Manole, 2011. p.75-96.
17. De Hoogd S, Ahlers SJ, van Dongen EP et al. Is Intraoperative remifentanil associated with acute or chronic postoperative pain after prolonged surgery? An update of the literature. *Clin J Pain* 2016;32:726-35.
18. Ali Erdogan M, Selim Ozkan A, Ozgul U et al. Dexmedetomidine, remifentanil, and sevoflurane in the perioperative management of a patient during a laparoscopic pheochromocytoma resection. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2015;29:e79-80.
19. Vasian HN, Mărgărit S, Ionescu D et al. Total Intravenous anesthesia-target controlled infusion for colorectal surgery. Remifentanil TCI vs sufentanil TCI. *Rom J Anaesth Intensive Care*, 2014;21:87-94.
20. Shalaby AS, El-Hady Sweilum OA, Ads MK. Does Tramadol increase the severity of nicotine dependence? A study in an egyptian sample. *J Psychoactive Drugs*, 2015;47:197-202.
21. Yi P, Pryzbylkowski P. Opioid induced hyperalgesia. *Pain Med*, 2015; 6:s32-6.
22. Colvin LA, Fallon MT. Opioid-induced hyperalgesia: a clinical challenge. *Br J Anaesth*, 2010;104:125-7.
23. Hayhurst CJ, Durieux ME. Differential opioid tolerance and opioid-induced hyperalgesia: a clinical reality. *Anesthesiology*, 2016;124:483-8.
24. Youssef F, Pater A, Shehata M. Opioid-induced hyperalgesia. *J Pain Relief* [on-line] 2015;4:183

25. Maher DP, Wong W, White PF et al. Association of increased postoperative opioid administration with non-small-cell lung cancer recurrence: a retrospective analysis. *Br J Anaesth*, 2014;113:i88-i94.
26. Kharasch, ED. Intraoperative methadone: rediscovery, reappraisal, and reinvigoration? *Anesth Analg*, 2011;112:13-6.
27. Murphy GS, Szokol JW, Avram MJ et al Intraoperative methadone for the prevention of postoperative pain: a randomized, double-blinded clinical trial in cardiac surgical patients. *Anesthesiology*, 2015;122:1112-22.
28. Buitrago-González TP, Calderón-Ospina CA, Vallejos-Narváez Á. Dipirona: ¿Beneficios subestimados o riesgos sobredimensionados? Revisión de la literatura. *Rev Colomb Cienc Quím-Farm*, 2104;43:173-95.
29. Sener M, Kocum A, Caliskan E et al. Administração de paracetamol versus dipirona em analgesia controlada pelo paciente por via intravenosa para alívio da dor no pós-operatório de crianças após tonsilectomia. *Rev Bras Anesthesiol*, 2015;65:476-82.
30. Queiroz TP, Santos PL, Esteves JC et al. Dipirona versus paracetamol no controle da dor pós-operatória. *Rev Odontol UNESP (on-line)*, 2013;42:78-82.
31. Elmas P, Ulugol A. Involvement of cannabinoid CB1 receptors in the antinociceptive effect of dipyrone. *J Neural Transm*, 2013;120:1533-8.
32. Vale N. Desmistificando o uso da dipirona. In: Cavalcanti II, Cantinho FAF, Assad A. *Medicina perioperatória*. Rio de Janeiro: Sociedade de Anestesiologia do Estado do Rio de Janeiro, 2006. p.1107-23.
33. Kocum AI, Sener M, Caliskan E et al. Paracetamol e dipirona por via endovenosa aplicados à analgesia pós-operatória de pacientes pediátricos submetidos a amigdelectomia em hospital-dia: um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, placebo controlado. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2013;79:89-94.
34. Dahl JB, Nielsen RV, Wetterslev J et al. Post-operative analgesic effects of paracetamol, NSAIDs, glucocorticoids, gabapentinoids and their combinations: a topical review. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2014;58:1165-81.
35. Chandran S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). In: Sackheim KA (editor). *Pain management and palliative care: a comprehensive guide*. New York: Springer, 2015. p.65-69.
36. Díaz-Reval MI, Ventura-Martínez R, Déciga-Campos M et al. Evidence for a central mechanism of action of S-(+)-ketoprofen. *Eur J Pharmacol*, 2004;483:241-8.
37. Oliveira Jr GS, Agarwal D, Benzon HT. Perioperative single dose ketorolac to prevent postoperative pain: a meta-analysis of randomized trials. *Anesth Analg*, 2012;114:424-33.
38. White PF, Raeder J, Kehlet H. Ketorolac: its role as part of a multimodal analgesic regimen. *Anesth Analg*, 2012;114:250-4.
39. Pountos I, Georgouli T, Bird H et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: prostaglandins, indications, and side effects. *Int J Interferon, Cytokine Mediat Res*, 2011;3:19-27.
40. Wei W, Zhao T, Li Y. Efficacy and safety of parecoxib sodium for acute postoperative pain: a meta-analysis. *Exp Ther Med*, 2013;6:525-31.
41. Wang LD, Gao X, Li JY et al Effects of preemptive analgesia with parecoxib sodium on haemodynamics and plasma stress hormones in surgical patients with thyroid carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2104;16:3977-80.
42. Viscusi ER, Gimbel JS, Halder AM et al. A multiple-day regimen of parecoxib sodium 20 mg twice daily provides pain relief after total hip arthroplasty. *Anesthesiology*, 2008;107:652-60.
43. Lenz H, Raeder J, Draegni T et al. Effects of COX inhibition on experimental pain and hyperalgesia during and after remifentanyl infusion in humans. *Pain*, 2011;152:1289-97.
44. Oliveira CMB, Issy AM, Sakata RK. Lidocaína por via venosa intraoperatória. *Rev Bras Anesthesiol*, 2010;60:183-7.
45. Couceiro TCDM. Lidocaína intravenosa em pacientes submetidas a mastectomia: ensaio clínico aleatório encoberto placebo controlado. Recife. Tese (Doutorado em Neurociência). Centro de Ciências da Saúde da UFPe, 2014.
46. Werdehausen R, Kremer D, Brandenburger T et al. Lidocaine metabolites inhibit glycine transporter 1: a novel mechanism for the analgesic action of systemic lidocaine? *Anesthesiology*, 2012;116:147-58.
47. van der Wal SE, van den Heuvel SA, Radema SA et al. The in vitro mechanisms and in vivo efficacy of intravenous lidocaine on the neuroinflammatory response in acute and chronic pain. *Eur J Pain*, 2016;20:655-74.
48. Mendonça FT, Rei, MC, Aguiar JA et al. Systemic lidocaine for perioperative analgesia: a literature review. *J Anesth Intensive Care Med [on-line]*, 2015;1(1):55551.
49. van der Wal S. Pathophysiology and modulation of inflammation during mechanical ventilation and surgery: evolution of the concept of balanced anesthesia. Tese (Department of Anesthesiology, Pain and Palliative Medicine). Radboud University Medical Center, 2015.
50. McCarthy GC, Megalla SA, Habib AS. Impact of intravenous lidocaine infusion on postoperative analgesia and recovery from surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Drugs*, 2010;70:1149-63.
51. Vigneault L, Turgeon AF, Côté D et al. Perioperative intravenous lidocaine infusion for postoperative pain control: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth*, 2011;58:22-37.

52. Saadawy I.M, Kaki AM, Abd El Latif AA et al Lidocaine vs. magnesium: effect on analgesia after a laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2010;54:549-56.
53. Barrevelde A, Witte J, Chahal H et al. Preventive analgesia by local anesthetics: the reduction of postoperative pain by peripheral nerve blocks and intravenous drugs. *Anesth Analg*, 2013;116:1141-61.
54. Paganelli MA, Popescu GK. Actions of bupivacaine, a widely used local anesthetic, on NMDA receptor responses. *J Neurosci*, 2015;35:831-42.
55. Azevedo VM, Lauretti GR, Pereira NL, ET AL. Transdermal ketamine as an adjuvant for postoperative analgesia after abdominal gynecological surgery using lidocaine epidural blockade. *Anesth Analg*, 2000;91:1479-82.
56. Persson J. Ketamine in pain management. *CNS Neurosci Ther*, 2013;19:396-402.
57. Mihaljevic S, Mihaljevic L, Cacic M. Atividade simpática de cetamina S-(+) em doses baixas no espaço epidural. *Rev Bras Anesthesiol*, 2014;64:227-35.
58. Singh H, Kundra S, Singh RM et al Preemptive analgesia with ketamine for laparoscopic cholecystectomy. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2013; 29:478-84
59. Mota VBR, Brito NR, Moraes AMS. The use of dextroketa mine as postoperative adjuvant analgesia in a patient undergoing thoracotomy. *Case report. Rev Dor*, 2015;16:75-7.
60. Imani F, Faiz HR, Sedaghat M et al. Effects of adding ketamine to fentanyl plus acetaminophen on postoperative pain by patient controlled analgesia in abdominal surgery. *Anesth Pain Med*, 2013;4:e12162.
61. Tawfic QA. A review of the use of ketamine in pain management. *J Opioid Manag*, 2013;9:379-88.
62. Laskowski K, Stirling A, McKay WP et al. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth*, 2011;58:911-23.
63. Morgan CJ, Curran HV. Ketamine use: a review. *Addiction*, 2012;107:27-38.
64. Rivera Tocancipá D, Susunaga Meneses PA, Pérez G MA. Ketamina: estado del arte. *Rev Fac Salud - RFS*, 2015;5:93-104.
65. Afonso J, Reis F. Dexmedetomidina: papel atual em anestesia e cuidados intensivos. *Rev Bras Anesthesiol*, 2012;62:125-33.
66. Ghosh A, Berger A. Opioids, adjuvants, and interventional options for pain management of symptomatic metastases. *Ann Palliat Med*, 2014;3:172-91.
67. Blaudszun G, Lysakowski C, Elia N et al. Effect of perioperative systemic $\alpha 2$ agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*, 2012;116:1312-22.
68. Williams BA, Butt MT, Zeller JR et al. Multimodal perineural analgesia with combined bupivacaine-clonidine-buprenorphine-dexamethasone: safe in vivo and chemically compatible in solution. *Pain Med*, 2015;16:186-98.
69. Pirbudak L, Sevinç A, Maralcan G et al. Pain management with intrathecal clonidine in a colon cancer patient with opioid hyperalgesia: case presentation. *Agri*, 2014;26:93-6.
70. Ge DJ, Qi B, Tang G et al. Intraoperative dexmedetomidine promotes postoperative analgesia in patients after abdominal colectomy: a consort-prospective, randomized, controlled clinical trial. *Medicine (Baltimore)*, 2015;94:e1514.
71. Zhu M, Wang H, Zhu A et al. Meta-analysis of dexmedetomidine on emergence agitation and recovery profiles in children after sevoflurane anesthesia: different administration and different dosage. *PLoS One*, 2015;10:e0123728.
72. Bharti N, Sardana DK, Bala I. The analgesic efficacy of dexmedetomidine as an adjunct to local anesthetics in supraclavicular brachial plexus block: a randomized controlled trial. *Anesth Analg*, 2015;121:1655-60.
73. Gupta R, Verma R, Bogra J et al. A comparative study of intrathecal dexmedetomidine and fentanyl as adjuvants to bupivacaine. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2011; 27:339-43.
74. Akkaya A, Tekelioglu UY, Demirhan A, et al. Comparação dos efeitos de sulfato de magnésio e da dexmedetomidina sobre a qualidade da visibilidade em cirurgia endoscópica sinusal: estudo clínico randomizado. *Rev Bras Anesthesiol*, 2104;64:406-412.
75. Albrecht E, Kirkham KR, Liu SS et al. Peri-operative intravenous administration of magnesium sulphate and postoperative pain: a meta-analysis. *Anaesthesia*, 2013;68:79-90.
76. Benzon HA, Shah RD, Hansen J et al. The effect of systemic magnesium on postsurgical pain in children undergoing tonsillectomies: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Anesth Analg*, 2015;121:1627-31.
77. Agrawal A, Agrawal S, Payal YS. Effect of continuous magnesium sulfate infusion on spinal block characteristics: a prospective study. *Saudi J Anaesth*, 2014;8:78-82.
78. ELShamaa HA, Ibrahim M, Eldesuky HI. Magnesium sulfate in femoral nerve block, does postoperative analgesia differ? A comparative study. *Egyptian J Anaesth*, 2014; 30:169-173.
79. Imani F, Rahimzadeh P. Gabapentinoids: gabapentin and pregabalin for postoperative pain management. *Anesth Pain Med*, 2012;2:52-3.

80. Cabrera Schulmeyer MC, de la Maza J, Ovalle C et al. I. Analgesic effects of a single preoperative dose of pregabalin after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obes Surg*, 2010;20:1678-81.
81. Paul JE, Nantha-Aree M, Buckley N et al. Gabapentin does not improve multimodal analgesia outcomes for total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. *Can J Anesth*, 2013;60:423-31.
82. Wibbenmeyer L, Eid A, Liao J et al. Gabapentin is ineffective as an analgesic adjunct in the immediate postburn period. *J Burn Care Res*, 2014;35:136-42.
83. Myhre M, Diep LM, Stubhaug A. Pregabalin has analgesic, ventilatory, and cognitive effects in combination with remifentanyl. *Anesthesiology*, 2016;124:141-9.
84. Clarke H, Bonin RP, Orser BA et al. The prevention of chronic postsurgical pain using gabapentin and pregabalin: a combined systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*, 2012;115:428-42.
85. Choi YS, Shim JK, Song JW et al. Combination of pregabalin and dexamethasone for postoperative pain and functional outcome in patients undergoing lumbar spinal surgery: a randomized placebo-controlled trial. *Clin J Pain*, 2013;29:9-14.
86. Ho KY, Tay W, Yeo MC et al. Duloxetine reduces morphine requirements after knee replacement surgery. *Br J Anaesth*, 2010;105:371-6.
87. Saoud A, Elkabarity R. Effect of perioperative duloxetine on postoperative pain relief following anterior cervical microdiscectomy and fusion. A pilot study. *World Spinal Column J*, 2013;4:57-66.
88. Gilron I. Antidepressant drugs for postsurgical pain: current status and future directions. *Drugs*, 2016;76:159-67.
89. Härkänen L, Halonen J, Selander T et al. Beta-adrenergic antagonists during general anesthesia reduced postoperative pain: a systematic review and a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Anesth*, 2015;29:934-43.
90. López-Álvarez S, Mayo-Moldes M, Zaballos M et al. Esmolol versus ketamine-remifentanyl combination for early postoperative analgesia after laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled trial. *Can J Anesth*, 2012;59:442-8.
91. Moon YE, Hwang WJ, Koh HJ et al. The sparing effect of low-dose esmolol on sevoflurane during laparoscopic gynaecological surgery. *J Int Med Res*, 2011;39:1861-9.

Bases da Anestesia Venosa

1. Farmacocinética Aplicada
2. Farmacodinâmica da Anestesia Venosa
3. Modelos Farmacocinéticos
4. Sistemas de Infusão
5. Monitorização do Estado Anestésico
6. Anestesia Venosa e Profundidade Anestésica
7. Hipnóticos Venosos
8. Opioides
9. Bloqueadores Neuromusculares na Anestesia Venosa
10. Fármacos Adjuvantes
11. Prevenção de Náuseas e Vômitos Pós-Operatórios
12. Neuroproteção
13. Analgesia Intraoperatória e Pós-Operatória



www.sbahq.org



AstraZeneca 

