

FARMACOLOGIA APLICADA A ANESTESIA



EDNO MAGALHÃES
CATIA S. GOVÊIA
LARISSA G. MOREIRA

PATROCÍNIO DA COOPANEST-DF



FARMACOLOGIA APLICADA À ANESTESIA

EDNO MAGALHÃES
CATIA S. GOVÊIA
LARISSA G. MOREIRA



Fontenele
P-U-B-L-I-C-A-Ç-Õ-E-S

São Paulo – 2018

Copyright © 2018 por Edno Magalhães - Catia S. Govêia - Larissa G. Moreira

Farmacologia Aplicada à Anestesia
Edno Magalhães - Catia S. Govêia - Larissa G. Moreira

1ª Edição

1ª tiragem – novembro de 2018

Edição

Fontenele Publicações

Revisão:

Tânia Contrim

Diagramação:

Cristiano Marques

Capa:

Fontenele Publicações

ISBN – 978-85-9585-232-7

CIP – (Cataloguing-in-Publication) – Brasil – Catalogação na Publicação
Ficha Catalográfica feita na editora

Magalhães, Edno; Govêia, Catia S.; Moreira, Larissa G.

Farmacologia Aplicada à Anestesia / Edno Magalhães - Catia S.

Govêia - Larissa G. Moreira. 1 ed. São Paulo: Fontenele Publicações,
2018.

Formato: PDF.

Requisitos do sistema: Multiplataforma

Modo de acesso: World Wide Web

360 p. ; 23 cm (broch.); fotos, il. tabelas.

ISBN: 978-85-9585-232-7

CDD 615.1
CDU 616-085

Índice para catálogo sistemático

1. Farmacologia. 2. Artigos Farmacologia. I. Título

Fontenele Publicações

Rua Andaraí, 910 – Vila Maria – São Paulo-SP – CEP: 02.117-001

WhatsApp: 11 9-8635-8887

São Paulo: 11 4113-1346

contato@fontenelepublicacoes.com.br

HOMENAGEM



Prof. Dr. Zairo Eira Garcia Vieira Prof. Dr. Renato Ângelo Saraiva

Homenagem aos fundadores do Centro de Ensino e Treinamento - Centro de Anestesiologia da Universidade de Brasília.

CET/SBA - Centro de Anestesiologia da
Universidade de Brasília 1968 - 2018
Patrocínio da Coop anest - DF/2018

AUTORES

Airton Bagatini

Corresponsável pelo CET/SBA do SANE
Membro do Conselho Superior da SBA
Presidente da SBA – Gestão 2013

Alene Cunha do Nascimento

TEA – Título de Especialista em Anestesiologia
Ex-residente do CET - Centro de Anestesiologia da Universidade de Brasília

Catia Sousa Govêia

Professora de Anestesiologia - Universidade de Brasília
Responsável pelo CET - Centro de Anestesiologia da Universidade de Brasília
Mestre em Ciências Médicas - Universidade de Brasília
Ex-residente do CET - Centro de Anestesiologia da Universidade de Brasília

Edísio Pereira

TSA – Título Superior em Anestesiologia
Professor e Doutor
Corresponsável pelo CET - Centro de Anestesiologia da Universidade de Brasília

Edno Magalhães

Professor, Mestre e Doutor
Corresponsável pelo CET - Centro de Anestesiologia da Universidade de Brasília
Membro do Corpo Editorial da Revista Brasileira de Anestesiologia
Ex-residente do CET - Centro de Anestesiologia da Universidade de Brasília

Ewerton Aryel Sales Sobreira

TSA – Título Superior em Anestesiologia
Instrutor do CET Hospital de Base do Distrito Federal
Ex-residente do CET - Centro de Anestesiologia da Universidade de Brasília

Fabício Tavares Mendonça

TSA – Título Superior em Anestesiologia
Corresponsável do CET Hospital de Base do Distrito Federal
Ex-aluno da Universidade de Brasília

Gabriel Magalhães N. Guimarães

Corresponsável pelo CET - Centro de Anestesiologia da Universidade de Brasília
Mestre em Ciências - USP
Ex-aluno da Universidade de Brasília

Helga Bezerra Gomes da Silva

Corresponsável pelo CET - Centro de Anestesiologia da Universidade de Brasília
Mestre em Ciências - USP
Ex-residente do CET do Centro de Anestesiologia da Universidade de Brasília

José Eduardo Bagnara Orosz

Mestre e Doutor em Anestesiologia pela Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP
Corresponsável pelo CET/SBA da UNESP

José Henrique Leal Araújo

Professor de Anestesiologia - Universidade de Brasília
Corresponsável pelo CET do Hospital Regional da Asa Norte
Coordenador Técnico do ISMEP - Instituto Santa Marta de Ensino e Pesquisa
Ex-residente do CET - Centro de Anestesiologia da Universidade de Brasília

Larissa Goveia Moreira

TSA – Título Superior em Anestesiologia
Corresponsável pelo CET - Centro de Anestesiologia da Universidade de Brasília
Preceptora do PRM em Anestesiologia do Hospital de Base do Distrito Federal
Ex-aluna da Universidade de Brasília

Luís Cláudio Araújo Ladeira

Corresponsável pelo CET - Centro de Anestesiologia da Universidade de Brasília

Chefe da Unidade de Bloco Cirúrgico - HUB-UnB/EBSERH

Médico assistente do Centro Brasileiro da Visão

Ex-residente do CET - Centro de Anestesiologia da Universidade de Brasília

Marcelino Jager Fernandes

TSA – Título Superior em Anestesiologia

Mestre em Ciências da Reabilitação com foco em Farmacologia da Anestesia

Ex-residente do CET - Centro de Anestesiologia da Universidade de Brasília

Márcia Adriana Meirelles Dias

Professora de Anestesiologia da Universidade Federal da Paraíba

Responsável pelo CET/SBA da Universidade Federal da Paraíba

Mestre em Ciências da Saúde - Universidade Cruzeiro do Sul-SP

Ex-residente do CET - Centro de Anestesiologia da Universidade de Brasília

Marcus Vinicius M. Maranhão

Professor de Farmacologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade de Pernambuco

Corresponsável pelo CET do Hospital da Restauração, Hospital Getúlio Vargas e Hospital Universitário Oswaldo Cruz

Responsável pelo Serviço de Anestesiologia do Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Universidade de Pernambuco

Marcos Antônio C. de Albuquerque

Mestre e Doutor em Ciências da Saúde

Responsável pelo CET do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe

Diretor do Departamento Administrativo da SBA/2018

Maria Ângela Tardelli

Professora Associada da Disciplina de Anestesiologia, Dor e Medicina Intensiva do Departamento de Cirurgia da Escola Paulista de Medicina - UNIFESP

Editora da Revista Brasileira de Anestesiologia

Maurício Daher Andrade Gomes

PhD, TSA – Título Superior em Anestesiologia

Membro do Comitê de Anestesia Cardiovascular e Torácica da Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Corresponsável pelo CET - Centro de Anestesiologia da Universidade de Brasília

Ex-residente do CET - Centro de Anestesiologia da Universidade de Brasília

Rita de Cássia Rodrigues

Professora Adjunta da Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva da Escola Paulista de Medicina - UNIFESP

Coordenadora do ambulatório de Avaliação Pré-Anestésica do Hospital Universitário da UNIFESP- Hospital São Paulo

Vice-Presidente da Sociedade de Anestesiologia do Estado de São Paulo

Rodrigo Barbosa Aires

TSA – Título Superior em Anestesiologia

Certificado de Atuação em Área de Dor

Especialização em Medicina Intervencionista da Dor

Ex-aluno da Universidade de Brasília

Thaissa Garcia B. de Figueiredo

TSA – Título Superior em Anestesiologia

Médica Anestesiologista pelo Hospital das Clínicas da UFMG

Área de Atuação em Dor pela Associação Médica Brasileira

AGRADECIMENTOS

Aos nossos fundadores, pelo valioso legado.

Aos autores, pela valorização deste trabalho e grande doação.

À Cooperativa de Anestesiologistas do Distrito Federal, pelo patrocínio e permanente apoio às atividades acadêmicas.

À Sociedade Brasileira de Anestesiologia, pelo apoio e divulgação.

PREFÁCIO

Eram 8h30min do dia 08/01/1968, quando o Professor Zairo Vieira recebeu o primeiro residente do seu recém-criado Centro de Ensino e Treinamento em Anestesiologia – SBA, da Universidade de Brasília. Tratava-se do recém-formado médico pela Universidade Federal da Bahia, Edno Magalhães.

Aproximadamente 40 dias depois, apresentou-se o segundo residente, também recém-formado médico pela mesma Universidade da Bahia, João Batista Cavalcanti Araújo.

Estava completo o primeiro quadro de residentes do Professor Zairo Vieira, que assim começava a tornar realidade o seu sonho e projeto mais recente: o de criar uma Escola de Anestesiologia no Brasil após o seu retorno de mais um período de estudos nos Estados Unidos.

A disciplina era rígida. As atividades começavam às 7 horas e sem horário para terminar, mas a dedicação dos Professores Zairo Vieira e Renato Saraiva aos residentes era exclusiva. Havia, nos laboratórios da Universidade de Brasília, treinamento em Cirurgia Experimental, Cirurgia Cardíaca com rodízio na cidade de São Paulo, sob a orientação do Professor Ruy Gomide, aulas excelentes de Farmacologia com o Professor Danilo Duarte de Santa Catarina, que passava bons períodos em Brasília...

Aprender e treinar anestesia regional com a experiência e habilidade do Professor Renato Saraiva era realmente um privilégio. Mas para o Professor Zairo, tudo o que tínhamos ainda era pouco. Por isso ele criou uma UTI no Hospital-Escola da UnB, que foi a primeira UTI do Distrito Federal onde os residentes trabalhavam e aprendiam incessantemente.

Após cinco décadas e inúmeras horas de dedicação de diversos profissionais da saúde e administrativos, a Escola Professor Zairo Vieira continua em pleno funcionamento pelas atividades do CET/SBA – Centro de Anestesiologia da Universidade de Brasília. A responsabilidade pelo ensino vem sendo exercida sucessivamente por colegas formados na nossa “Escola Zairo”.

Hoje já somam 232 médicos residentes especializados no nosso Centro, espalhados por todo o Brasil. Assim, nada mais justo, ao comemorar os seus 50 anos de existência, que o CET/SBA - Centro de Anestesiologia da Universidade de Brasília ofereça à família SBA mais uma fonte de consultas e pesquisas por meio deste livro, fruto de muito trabalho, persistência e dedicação herdadas dos Mestres Zairo Vieira e Renato Saraiva.

Este trabalho é fruto também do conhecimento e do grande desprendimento dos colegas autores que, gentilmente, a pedido dos editores, cedem à Sociedade Brasileira de Anestesiologia os seus direitos autorais.

Sinceramente, creio que este livro será um bom companheiro.

Bom proveito!

Edno Magalhães

CENTRO DE ENSINO E TREINAMENTO DO CENTRO DE ANESTESIOLOGIA DA UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA: HISTÓRICO

Edísio Pereira

Em 1967, a recém-criada Faculdade de Ciências Médicas (depois, Faculdade de Ciências da Saúde) da Universidade de Brasília deu início às suas atividades assistenciais, em um hospital-escola situado na cidade satélite de Sobradinho (14.000 habitantes), distando 20 km da Capital. Tinha como projeto a integração docente-assistencial, para implementar um modelo de assistência médica integral junto à comunidade.

Assim, em 15 de maio de 1967, foi inaugurado o hospital edificado pela Secretaria de Saúde do Distrito Federal e cedido à Faculdade de Ciências Médicas. Esse hospital, com 200 leitos e denominado Unidade Integrada de Saúde de Sobradinho (UISS), substituiu o Hospital Regional de Sobradinho, erigido em paredes de madeira à época da construção de Brasília (1955-1960).

Dentro de um cronograma preestabelecido, o corpo clínico do hospital-escola se constituía com médicos de várias especialidades na formação, mas filosoficamente voltados para o programa de Medicina Integral. A atividade docente-assistencial era exercida com todos os profissionais em tempo integral e dedicação exclusiva, e se desenvolvia na Clínica Médica, Cirurgia Geral, Pediatria, Ortopedia e Oftalmologia, além da Maternidade e do Pronto-Socorro.

Para a coordenação do Serviço de Anestesia foi convidado o Prof. Zairo Eira Garcia Vieira, que tinha suas atividades profissionais no Hospital do IPASE do Rio de Janeiro, com importante participação na formação profissional do especialista em anestesiologia, sendo ainda um personagem exponencial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Em dezembro de 1967, o Prof. Renato Saraiva, vindo de Campinas-SP, passou a integrar o corpo docente do Serviço de Anestesia e, em janeiro de 1968, foram iniciadas as atividades do Centro de Ensino e Treinamento em Anestesiologia (CET) da UISS,

filiado à Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Nessa ocasião, é recebida a primeira turma de residentes, constituída pelos recém-formados Dr. Edno Magalhães e Dr. João Batista Cavalcanti Araújo.

Em 1980, a Faculdade de Ciências da Saúde transfere da UISS para o Hospital Presidente Médici (atual Hospital Universitário de Brasília) toda sua estrutura do curso de graduação em Medicina, como também a Residência Médica, passando o hospital a ser designado como Hospital-Escola. Isso foi resultado de um convênio assinado entre a Universidade de Brasília (UnB) e o Instituto Nacional de Assistência Médica e Previdência Social (INAMPS). Desde então, o CET de Anestesiologia está inserido no supracitado hospital, que a partir de 1990 assumiu a denominação de Hospital Universitário de Brasília.

Desde o início, incluídos no contexto acadêmico do Curso de Medicina, os professores do CET participam das atividades teóricas e práticas junto aos alunos de graduação. São transmitidos conhecimentos básicos provindos da anestesia e úteis para a prática profissional do médico generalista ou outros especialistas. É a integração docente-assistencial, possibilitando a participação do estudante de Medicina e dos alunos da Residência Médica na assistência dos serviços de saúde.

Um tema de singular importância em nossa história está representado no Curso Fundamentos Científicos da Anestesiologia, que teve início em 1968 com a denominação de Curso Preparatório para a prova do Título de Especialista em Anestesiologia. Esse título não acadêmico era outorgado pela Sociedade Brasileira de Anestesiologia.

Com o objetivo de revisão, um curso preparatório para a citada prova foi oferecido em Brasília pela Sociedade de Anestesiologia do Distrito Federal (SADIF), coordenado pelos Professores Zairo Vieira e Renato Saraiva. Essa participação traduz a contribuição acadêmica para a estruturação e execução do Plano de Curso, e para o CET, patenteia uma atividade extramuros no processo ensino-aprendizagem.

Esse curso passou a ser oferecido anualmente, quando em 1974 ocorreu uma transformação radical pertinente à sua metodologia. Os seus coordenadores alcançaram um entendimento mais profundo de como utilizar os recursos disponíveis na Faculdade de Ciências da Saúde. Assim, o conteúdo teórico do curso foi reformulado e foram incluídas atividades práticas para demonstrações nos laboratórios da Faculdade de Ciências da Saúde (Anatomia, Fisiologia

Cardiovascular e Fisiologia Respiratória). Essa abordagem, inédita na época para esse modelo de curso, permitiu aliar a teoria à prática, tornando possível a apresentação de novos fármacos, novos equipamentos e novas propostas de técnicas anestésicas em um ambiente mais realístico. Desde então, passou a ser denominado Curso Fundamentos Científicos da Anestesiologia. Em 1978, foi homologado pelo Decanato de Extensão Universitária como curso de extensão da Universidade de Brasília.

Desde o início das atividades do CET, sempre houve uma preocupação ininterrupta com a programação teórica e prática, na busca de aperfeiçoamento do ensino e incentivos à pesquisa e à atualização científica. Assim, com objetivo de congregar o maior número de residentes em anestesiologia nas atividades genericamente denominadas de Programas Teóricos de Ensino, foram assinados convênios em diferentes ocasiões com o Hospital das Forças Armadas (HFA) e o Hospital SARAH Brasília. Em essência, todos os residentes participam conjuntamente das atividades programadas: apresentação de casos clínicos, revisão da literatura e discussão de artigo científico, enquanto, paralelamente, desenvolve-se o programa de aulas teóricas do Programa de Residência Médica (R1, R2 e R3).

Agora, 50 anos após o grande passo inicial, o nosso CET continua em sua missão de formar especialistas qualificados e preparados para o desafio da medicina tecnológica.

LINHA DO TEMPO

CORPO DOCENTE DO CENTRO DE ENSINO E TREINAMENTO

Professor Zairo Eira Garcia Vieira: 1967 - 1986

Professor Renato Ângelo Saraiva: 1967 - 1994

Professor João Batista Cavalcanti Araújo: 1974 - 2008

Professor Edísio Pereira: 1974 - 1996

Professor José Maria Couto da Silva: 1979 - 1995

Professor João da Silva Barbosa: 1986 - 2010

Professor Edno Magalhães: 1991 - 2013

Professor José Henrique Leal Araújo: a partir de 1996

Professora Catia Sousa Govêia: a partir de 2009

Professor Maurício Daher Andrade Gomes: 2011 a 2013

Professora Helga Bezerra Gomes da Silva: a partir de 2017

RESPONSÁVEIS PELO CET:

1968/1986 - Professor Zairo Eira Garcia Vieira

1987/1992 - Professor Renato Ângelo Saraiva

1993/1999 - Professor João da Silva Barbosa

2000/2013 - Professor Edno Magalhães

A partir de 2014 - Professora Catia Sousa Govêia

INSTRUTORES DO CET EM 2018:

Adriana Navarro M. de Abreu

Catia Sousa Govêia

Cleyverton Garcia Lima

Edísio Pereira

Edno Magalhães

Eduardo dos Reis Peixoto

Gabriel Magalhães N. Guimarães

Helga Bezerra Gomes da Silva

Larissa Goveia Moreira

Luís Cláudio de Araújo Ladeira

Maurício Daher Andrade Gomes

Roberto Sodré Farias

RELAÇÃO NOMINAL DOS MÉDICOS RESIDENTES NO ANO DA SUA ADMISSÃO

1968

Edno Magalhães
João Batista Cavalcanti Araújo

1969

José Wilson Ferro Gomes Batista
Sumerval Steinhof

1970

Antônio Carlos Guerra
Arno Hepp

1971

Antônio Carlos Freitas
Carlos Alberto Raja Gabaglia
José do Patrocínio Campos

1972

Carlos Ernesto Gonzales
Lúcio Adjuto Botelho
Nicolau D'Alessandro Filho

1973

Eduardo Cunha de Oliveira
João Abraão
José Augusto Mochel

1974

Antônio Vale Filho
Marilene Simões Barbosa
Mauro Roberto Reis Azzi

1975

Antônio Carlos Fontoura
Luiz Yuji Naganuma
Vera Lúcia Martinez

1976

Elísio Mário de Almeida
Mara Helena Corso Pereira
Marcos Daniel de Farias

1977

Benevenuto Evangelista Ferreira
Eduardo Pinheiro Guerra
Enéas Cruz Júnior
Francisco Carlos Ramos
José Marcelino Almeida Neto
Luziâna Sotero Tavares de Farias

1978

João da Silva Barbosa
Olívia Souza Mota

1979

Elson Alves Figueira
Fernando Jorge Duarte Lira
João Ismael Jacinto Albernaz
Kátia Maria Araújo Alves

1980

Idelzuíte Rolim Vieira Maciel
Paulo Francisco M. Bender
Rosana Peres Rabelo
Sandra Magnólia Alves Oliveira
Wagner dos Santos Loureiro

1981

Holmes Napolini Filho
João Pereira Júnior
Kátia Gomes Bezerra Oliveira
Tereza Cristina A. Sant'ana

1982

Aristeu Correa Costa Filho
Mônica Eloy Fiuza Chaves
Sandra Sueli Silva Carvalho

1983

José Henrique Leal Araújo
Luiz Carmo da Cruz
Maria Augusta Santos Cunha
Regina Márcia Carvalho Trindade

1984

Carlos Augusto B. Nascimento
Dalmo Garcia Leão
Emília Lima Freitas
José Carlos de Castro Curado
Silvana F. G. Coutinho

1985

Airton Viana Montechi
Antônio Luiz Assunção
Eduardo Brito Pereira Melo
Eliane Maria Santos
Giovana Maria Pontes Dias Hana
Ricardo Klinger Correia Lima
Magda Aparecida Caetano

1986

David Nasser Felix
Divino Gomes de Souza
Francisco José Trindade Távora
Jerônimo Luiz Ferrari Figueiredo
Marinês da Silva Muricy
Nelson Pires Filho
Newber Martins Fonseca
Rui Cesar de Freitas Evangelista

1987

Anatanamiro de Oliveira
 Anísio Inácio Rodrigues
 Everardo Bandeira de Almeida
 Felix Humberto Pessoa Belmont
 Francisco das C. Luna Dantas
 Gilberto de Souza Oliveira Filho
 Jadir Macedo
 José Raimundo Levino da Silva
 Maria Luzia de Jesus
 Maurílio Santos Vieira
 Nyura Gomes C. Figueiredo
 Robert dos Santos Sabino
 Vicente de Paula B. Saliba

1988

Cristiane Correia Sales
 Fátima Lúcia Negreiros Pinto
 Ivanise de Souza Leal
 Márcio Ronani Faria de Brito
 Maria Isabel P. Dourado Matos
 Maria Amélia Chaves de Oliveira
 Ronildo Francisco Miranda
 Vicente de Paulo Silva Assis
 Wilmar Alves Quirino

1989

Francisco Elano Carvalho Pereira
 Guilherme Cezar Oinha
 Letícia Matos Burity
 Marcelino Jager Fernandes
 Marcelo Guimarães Della Costa
 Sérgio Adão Passaglia
 Zildinai França de Oliveira

1990

Não foi realizada prova de seleção

1991

George Barbosa Pessoa
 Orlando Tertuliano A. Lins Neto
 Paulo Roberto Sahagoff Abrahão
 Verônica Vieira da Costa

1992

Alberto Mercadante Neto
 Carlos Alberto Coelho Kawamoto
 Renato Shuji Imai

1993

Antônio da Silva Machado
 Arminda Marçal Ferreira Imai
 Sérgio Marques de Souza Lima
 Vilson de Matos Lima
 Wawrwyk Bezerra Mendonça

1994

Elias Campos Silva Filho
Emiliana da Silva Pereira
Gualter Lisboa Ramalho
Jamilson Jericó B. dos Santos
Zilma Vieira da Cruz

1995

Arnaud Macedo de Oliveira Filho
Catia Sousa Govêia
Luciana Ferreira Peres
Márcia Santana M. G. de Oliveira
Márcia Adriana Dias Meirelles
Sérgio de Oliveira Lucena

1996

Andréa Maura do Vale Souza
Faye de Paula R. Chaves Cruz
Franklin Andriaza da Silva Tomaz

1997

Andréa de Oliveira Penido
Christine Soares Tavares
Sâmea Verônica Targino Araújo
Sheila Rossana França de Araújo
Ricardo Sugai

1998

Eduardo Reis Peixoto
Fábia Molina Rodrigues Pinto

1999

Maria Alice da Silva Pereira
Roberto Sodré Farias

2000

Elialba de Farias Cascudo
Eliane Gomes Netto
Keyla Blair de Oliveira
Paulo Sérgio da Paixão
Yuri Moreira Soares

2001

José Fernando R. Chaves
Laura Elisa S. Queiroz Machado
Luciano Alves Fares
Luís Cláudio de Araújo Ladeira
Marcos Venicius R. Navarrete

2002

Beatriz Vieira Espíndola
Cristina Flávia Silva A. Batista
Larissa de Oliveira Afonso
Rodolfo Fernando de M. Souza

2003

Cleyverton Garcia Lima
Ursulino Martins Neiva

2004

Danilo Campos Basílio
Fabrício Danesi Pereira
Lisana Caroline Lins Rodrigues
Reinaldo Marinho de Menezes

2005

Bruno Gois Nascimento
 Laís Alves Ferreira
 Leonardo Gomes de Araújo
 Rodrigo Ferreira da Silva
 Sérgio Murilo C. Kluthcouski

2006

Daiana Batista de Urzedo
 Erich Inácio Mills S. de Menezes
 Maurício Daher Andrade Gomes
 Reginaldo Rosa Lemes

2007

Daniel Daudt Santos
 Germano Pinheiro Medeiros
 Helga Bezerra Gomes da Silva
 Luiz Medeiros de Lima Filho

2008

Heverly Balduíno Ribeiro
 João Victor Ferreira Couto
 Kleriton Rodrigues Carrijo
 Renato Borges Saito

2009

Áurea Carolina de Souza Oliveira
 Felipe Oliveira Marques
 Kátia Cilene Soares de Macedo
 Rogério Luiz de Jesus Correia
 Sílvia Piccolo Daher

2010

André Marques de Oliveira Melo
 Juliana Arantes de Souza
 Juliano Neves do Rego
 Lilianni Fontenele Rocha Moura
 Marta Ferreira Santiago

2011

David Matos Barreto
 Ewerton Aryel Sales Sobreira
 Jader Allan Oliveira Moura Lagares
 Lúcio Cláudio de Souza Santos
 Talita de Castro Alla Koshima

2012

Bruna Martins Esquenazi
 Ederval Leite Pereira Filho
 Flavia Nancy Helene Cazarotto
 Heitor Azevedo Rodrigues
 Márcia Cristina C. de Oliveira
 Marco Aurélio Soares Amorim
 Tiago Tolentino Mendes da Cruz

2013

André Hideo Ono
 Fellipe Cardoso Neves
 Flávio Andrade Bastos
 Lívia Maria Campos Teixeira
 Lorena Franco Junqueira
 Maria Emília Prates Andrade
 Rafael Arantes Ferreira
 Rudi Finger Júnior

2014

Ana Patrícia Santos de Oliveira
Igor Ricardo Machado Gomes
Lara Pereira da Costa
Rêmulo Orlando Borges Silva
Robson Almeida Brito
Thiago Rocha Moura

2015

Alene Cunha Nascimento
Felicía Benevides Praxedes
Fernando Aidar Gomes
Mateus Bozetti Lopes
Nilvan de Oliveira Júnior
Rodolfo Carvalho Soeiro Machado
Victor Guilherme Bittar Souto

2016

Carlos Eduardo Lopes Bezerra
Gabriela Dechiqui Barbosa
Lucas Valente de Brito Oliveira
Rafael Silva Leal
Raul Pereira Lima Filho
Renato Dias Cardoso
Victor Cabral Ribeiro

2017

André Aguiar Ferreira Oliveira
Aliete Freire Sampaio Aires
Guilherme Antônio Essado
João de Souza Malan
Rafaela Feitosa Anselmi
Rodolfo Luciano Cecílio Filho
Silval José Alves Filho

2018

Bruno Hiroshi Sakamoto Leal
Cloves Augusto Monteiro da Silva
Ivo de Castro Assis
Jonatha Cocchiarale Diniz
Laíze Ribeiro Terra
Pedro Lôbo de Aquino M. e Silva
Rafael Maciel Coelho

REFERÊNCIAS

Foram pesquisados boletins, folhetos, notas comemorativas, recortes de jornais de circulação interna, documentos do CET, fotos, arquivos da SBA e da SADIF. Ainda, com o intuito de resgatar a memória, tivemos conversas informais com ex-residentes e ex-professores que participaram da vida e da história do Centro de Ensino e Treinamento.

SUMÁRIO

Capítulo 1 – Princípios da farmacologia	25
Capítulo 2 – Farmacologia do sistema nervoso central.....	47
Capítulo 3 – Farmacologia do sistema nervoso autônomo.....	66
Capítulo 4 – Farmacologia do sistema cardiovascular	106
Capítulo 5 – Farmacologia do sistema respiratório	118
Capítulo 6 – Farmacologia dos rins, fluidos e eletrólitos	131
Capítulo 7 – Farmacologia da transmissão neuromuscular	145
Capítulo 8 – Farmacologia dos anestésicos locais.....	197
Capítulo 9 – Farmacologia da anestesia inalatória	232
Capítulo 10 – Farmacologia da anestesia venosa	269
Capítulo 11 – Farmacologia da dor	294
Capítulo 12 – Outros fármacos	329

CAPÍTULO 1

PRINCÍPIOS DA FARMACOLOGIA

Marcus Vinícius M. Maranhão

O conhecimento, por parte do anestesiológico, do perfil farmacológico das drogas utilizadas no perioperatório é fundamental para uma condução adequada da anestesia. O objetivo deste capítulo é abordar os princípios básicos da farmacologia de maior interesse para o anestesiológico, em especial a farmacocinética, farmacodinâmica, interações medicamentosas e farmacogenômica.

FARMACOCINÉTICA

É o estudo dos processos de absorção, distribuição, biotransformação e excreção dos fármacos. Descreve o que o organismo faz com os fármacos.¹ A farmacocinética pode apresentar grande variabilidade entre os indivíduos decorrentes de alterações genéticas (polimorfismo genético), interações medicamentosas ou doenças hepática, renal e de outros órgãos que participam dos processos farmacocinéticos.¹

ABSORÇÃO

A absorção é um processo que começa com a administração do fármaco até a sua chegada à corrente sanguínea.¹⁻⁴ Apenas os fármacos utilizados por via venosa não necessitam ser absorvidos, pois são injetados diretamente na circulação sistêmica, ou seja, apresentam biodisponibilidade igual a 1 (todo fármaco administrado ganha a corrente sanguínea de forma inalterada). Portanto, um conceito farmacocinético importante é o de biodisponibilidade, que reflete a proporção do fármaco que atinge a circulação sistêmica, de forma inalterada, após a absorção.^{2-3,5} Os fármacos devem passar pelas membranas celulares (barreiras lipídicas) para atingirem o sítio efetor, sendo este transporte de moléculas realizado principalmente por difusão passiva para moléculas pequenas e lipossolúveis. Outros mecanismos importantes, principalmente para as drogas hidrofílicas, são a difusão facilitada, que ocorre por meio de canais hidrofílicos e proteínas carreadoras a favor de um gradiente de concentração,

portanto sem gasto de energia, e o transporte ativo que também utiliza proteínas carreadoras, mas contra um gradiente de concentração com gasto de energia.²⁻⁶ Diversos fatores físico-químicos podem facilitar a absorção dos fármacos através das membranas celulares tais como: reduzido peso molecular, aumento da solubilidade lipídica, aumento da concentração da droga, aumento do fluxo sanguíneo na via de administração, aumento da área de superfície para absorção e a não ionização dos fármacos.^{2-3, 6} As moléculas não ionizadas apresentam alta solubilidade lipídica, permitindo a passagem através das membranas celulares.¹ Por sua vez, as moléculas ionizadas são hidrossolúveis e atravessam com grande dificuldade as membranas celulares.¹

DISTRIBUIÇÃO

Ao ganhar a circulação sistêmica é iniciado o processo de distribuição, ou seja, o fármaco se distribui para os tecidos, sendo o gradiente de concentração na direção do sangue para o tecido. A extensão da distribuição de um fármaco depende da sua lipossolubilidade, grau de ionização, ligação a proteínas plasmáticas e fluxo sanguíneo regional.^{2,5-6} A etapa inicial é a distribuição do fármaco através dos tecidos ricamente vascularizados tais como cérebro, coração, pulmões e rins, que alcançam rapidamente o equilíbrio com a concentração plasmática do fármaco. À medida que o fármaco continua a ser absorvido por outros tecidos com menor fluxo sanguíneo e maior massa tecidual, a concentração plasmática do fármaco diminui rapidamente, uma vez que a concentração do fármaco nos tecidos ricamente vascularizados é maior do que a concentração plasmática. Ocorre uma inversão do gradiente de concentração e o fármaco se difunde dos tecidos para o sangue, sendo redistribuído para outros tecidos menos perfundidos. Caso o local de ação do fármaco seja um dos órgãos altamente perfundidos, por exemplo cérebro, a sua redistribuição resultará no término da sua ação, a exemplo, o propofol.⁵⁻⁶ A seguir, o fármaco se distribui para tecidos com menor fluxo sanguíneo, como os músculos, e finalmente para os tecidos pobremente perfundidos, como o tecido adiposo e osso.⁵ Seja por difusão passiva ou mediada por proteínas carreadoras (difusão facilitada e transporte ativo), o transporte dos fármacos não é saturável, ou seja, a quantidade do fármaco absorvido pelos tecidos é limitada pelo fluxo sanguíneo (absorção limitada ao fluxo).⁵ Portanto, o equilíbrio entre os tecidos com alta perfusão e a concentração plasmática do fármaco ocorre rapidamente (minutos).⁵ Nos tecidos com menor fluxo

sanguíneo, como os músculos, o equilíbrio pode levar horas e para os tecidos pobremente perfundidos, como o adiposo, pode levar dias.⁵ O movimento do fármaco para os tecidos continua até que seja estabelecido um equilíbrio entre o fármaco não ligado no plasma e líquidos teciduais.⁶ A seguir, observa-se um declínio paralelo em ambos devido aos processos de eliminação.⁶ Administrações repetidas de fármacos muito lipossolúveis aumentam a quantidade dos fármacos nos tecidos com baixa perfusão (tecido adiposo) e os fármacos passam a ter uma ação mais prolongada.⁶

VOLUME DE DISTRIBUIÇÃO (Vd)

Um conceito importante relacionado à distribuição é o de volume aparente de distribuição (Vd), definido como o quociente entre a dose administrada do fármaco pela sua concentração plasmática.⁶⁻⁸ É a partir do Vd que as doses dos fármacos são determinadas. Os fármacos hidrossolúveis não penetram nas células, de modo que o Vd aproxima-se do volume do líquido extracelular, ou seja, apresenta pequeno volume de distribuição diferentemente dos fármacos lipofílicos, que penetram nas células com facilidade, apresentando grande volume de distribuição.^{2,6-7} O Vd também se correlaciona com a ligação proteica. Os fármacos extensamente ligados a proteínas plasmáticas não atravessam as membranas biológicas, apresentando pequeno volume de distribuição.^{2,6-7} Os estados patológicos, tais como insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal, cirrose hepática e desnutrição podem alterar o volume de distribuição ao modificar a distribuição da água corporal, a permeabilidade das membranas e a ligação a proteínas plasmáticas (aumento da fração livre do fármaco devido, por exemplo, à hipoproteinemia).⁶

O organismo pode ser dividido em compartimentos que determinam volumes de distribuição diferentes para um mesmo fármaco. O modelo monocompartimental é aquele no qual o fármaco se mantém apenas no intravascular, onde sofre eliminação. Já o modelo bicompartimental considera apenas o intravascular como compartimento central e o restante do organismo como compartimento periférico. Os modelos multicompartimentais mostram as concentrações do fármaco equilibrando-se rapidamente no compartimento central e nos tecidos muito vascularizados, e lentamente na periferia, onde estão presentes compartimentos com diferentes graus de vascularização e conteúdo adiposo.²⁻³

Biofase é o tempo até o início do efeito clínico de um fármaco a partir de sua presença no intravascular. O objetivo é atingir um estado de equilíbrio entre o plasma e o sítio efetor.²⁻³

LIGAÇÃO PROTEICA

A maioria dos fármacos está ligada, em algum grau, a proteínas plasmáticas, principalmente a albumina, α_1 glicoproteína ácida e lipoproteínas.¹ As drogas ácidas ligam-se à albumina, enquanto as básicas ligam-se à α_1 glicoproteína ácida.¹ A ligação proteica influencia a farmacocinética dos fármacos porque só a fração livre (não ligada) pode atravessar as membranas celulares determinando a concentração do fármaco no seu sítio de ação.¹⁻² Embora a fração ligada não esteja disponível para exercer o efeito farmacológico, a mesma encontra-se em equilíbrio com a forma livre no plasma e dissocia-se quando a concentração desta última se torna reduzida devido a distribuição, acúmulo, metabolização e excreção.⁶⁻⁷ Portanto, a ligação a proteínas plasmáticas proporciona um armazenamento temporário do fármaco.⁶ Em geral, o elevado grau de ligação proteica torna a duração de ação do fármaco prolongada, visto que a fração ligada não está disponível para metabolismo e excreção, a não ser que seja ativamente extraída pelo fígado ou túbulos renais.⁶ Os fármacos lipossolúveis ligam-se às proteínas plasmáticas em maior extensão quando comparadas aos fármacos hidrofílicos.¹ É importante enfatizar que a fração ligada às proteínas não depende da concentração da droga, mas sim da concentração proteica.¹ A ligação à albumina não é seletiva e fármacos com características físico-químicas semelhantes podem competir entre si ou com substâncias endógenas pelos sítios de ligação proteica.¹ Por exemplo, as sulfonamidas podem deslocar a bilirrubina dos sítios de ligação proteica, levando ao risco de hiperbilirrubinemia, com consequente encefalopatia em recém-nascidos.¹ Idade, doença hepática, insuficiência renal, desnutrição e gravidez podem diminuir a concentração de proteínas plasmáticas, aumentando a fração livre dos fármacos. Alterações na ligação proteica são importantes somente para drogas que são altamente ligadas a proteínas (> 90%).¹⁻²

METABOLISMO

O metabolismo transforma, de uma maneira geral, fármacos ativos, lipossolúveis, em metabólitos hidrossolúveis e farmacologicamente inativos, embora isso não ocorra em todos os casos.^{1,6,9} Por exemplo, a codeína é metabolizada em morfina, que é responsável

por sua atividade analgésica. O diazepam e o propranolol apresentam metabólitos com atividade farmacológica. Morfina 6-glucoronídeo, um metabólito da morfina, é mais potente que a morfina.^{1,6} Em algumas situações, um composto sem atividade farmacológica (pró-droga) é metabolizado para um fármaco ativo (ex. levodopa – dopamina).^{1-2,6,9}

As quatro vias metabólicas básicas são: oxidação, redução, hidrólise e conjugação.¹ O metabolismo pode ser dividido em reações de fase I, que incluem oxidação, redução e hidrólise, as quais aumentam a polaridade dos fármacos, permitindo sua excreção ou preparando-os para as reações de fase II, que são caracterizadas por reações de conjugação nas quais os fármacos ou seus metabólitos ligam-se através de uma ligação covalente com uma molécula polar (carboidrato ou aminoácido), que torna o fármaco mais solúvel em água, facilitando sua subsequente excreção.^{1-2,5-6,9} As enzimas dos microssomas hepáticos são responsáveis pelo metabolismo da maioria dos fármacos.¹ Outros locais de metabolização dos fármacos incluem plasma (eliminação de Hofmann, hidrólise éster), pulmões, rins, trato gastrointestinal e placenta (esterases teciduais).^{1-2,5-6}

As enzimas dos microssomas hepáticos estão localizadas principalmente no retículo endoplasmático liso. Estão presentes também nos rins, trato gastrointestinal e córtex adrenal.¹

As enzimas responsáveis pelas reações de fase I são enzimas do citocromo P450, enzimas não relacionadas ao citocromo P450 e a enzima flavina monooxigenase.¹ As enzimas do citocromo P450 (CYP) são uma família de proteínas ligadas à membrana, contendo como cofator um heme, que catalisa o metabolismo de compostos endógenos.¹ As enzimas do citocromo P450 são predominantemente enzimas microssomais hepáticas, embora existam enzimas do citocromo P450 mitocondriais.¹ O sistema P450 é também conhecido como sistema oxidase de função mista, pois está envolvido nas reações de oxidação e redução.¹

As enzimas do citocromo P450 surgiram a partir de uma proteína comum.¹ Estas enzimas conhecidas como CYPs são agrupadas em famílias designadas por um número (ex. CYP2). São agrupadas em subfamílias designadas por uma letra (ex. CYP2A). As isoenzimas do citocromo P450 são designadas por um segundo número (ex. CYP2A6).^{1,9} Existem mais de 100 isoenzimas do citocromo P450 responsáveis pelo metabolismo oxidativo da maioria dos fármacos.^{1,9} A maior atividade dos CYPs relacionada aos fármacos anestésicos é através do CYP3A4, o qual é a isoforma mais frequente, represen-

tando 20% a 60% da atividade total do CPY450.^{1-2,5} Esta isoforma é responsável pela metabolização da maioria dos fármacos, incluindo opioides (alfentanil, sufentanil, fentanil), benzodiazepínicos, anestésicos locais (lidocaína, ropivacaína), imunossuppressores (ciclosporina) e anti-histamínicos (terfenadina).¹ Fármacos podem alterar a atividade dessas enzimas por inibição e indução enzimática. Indução enzimática ocorre através do aumento da atividade enzimática nos microsomas hepáticos. Muitos fármacos como anticonvulsivantes, esteroides, etanol e antibióticos podem causar indução enzimática e, portanto, tornar, em geral, os fármacos menos efetivos devido ao aumento do metabolismo. É importante lembrar que alguns fármacos apresentam metabólitos com maior atividade do que o fármaco original e que alguns fármacos são pró-droga. Nestas situações, a indução enzimática aumenta a atividade farmacológica do fármaco. Por outro lado, fármacos que causam inibição enzimática tornam, em geral, as drogas mais efetivas por diminuírem seu metabolismo (ex. derivados do imidazol e os anti-histamínicos),^{1-2,5-6,9} exceto para aqueles fármacos que apresentam metabólitos mais ativos que o fármaco original ou são pró-drogas. Nestas situações, a inibição enzimática diminui a atividade farmacológica da droga.

REAÇÕES DE FASE I

OXIDAÇÃO

Reações de oxidação são definidas como reações que retiram elétrons de uma molécula, ou seja, elétrons são transferidos do NADPH para um átomo de oxigênio e transferidos à molécula do fármaco.^{1,5-6,9} A reação de oxidação mais frequente é a inserção de grupo hidroxil em uma molécula do fármaco, produzindo um composto quimicamente estável e mais polar (metabólito hidroxilado).⁵ As enzimas do citocromo P450 são essenciais para as reações de oxidação. Várias reações de oxidação são realizadas por enzimas do citocromo P450, que incluem além da hidroxilação, desaminação, dessulfuração, desalquilação e desalogenação.^{1,5-6,9} Intermediários epóxidos do metabolismo oxidativo são capazes de ligar-se através de ligação covalente com macromoléculas, podendo ser responsáveis por toxicidade orgânica como insuficiência hepática. Normalmente estes intermediários reativos são transitórios, não exercendo ação biológica. Quando ocorre indução enzimática, entretanto, grande quantidade de intermediários reativos podem ser produzidos, levando à lesão orgânica.¹

REDUÇÃO

É oposto da oxidação. Ocorre adição de elétrons a molécula.^{5,9} As enzimas do citocromo P450 também são essenciais para as reações de redução. Em condições de baixa pressão parcial de oxigênio, estas enzimas transferem elétrons diretamente para um substrato em maior quantidade que para o oxigênio. Este ganho de elétrons para um substrato ocorre somente quando quantidades insuficientes de oxigênio estão presentes para competir por elétrons.¹ Exemplos de fármacos que são metabolizados através de reação de redução: hidrato de cloral, halotano e cloranfenicol.^{1,5-6,9}

HIDRÓLISE

Na hidrólise ocorre incorporação de uma molécula de água em outra molécula, formando um composto intermediário instável, que subsequentemente se separa. Portanto, a hidrólise quebra uma substância original em duas moléculas.^{5-6,9} Enzimas responsáveis por reações de hidrólise, habitualmente envolvendo uma ligação éster, não dependem do citocromo P450.^{1,5} Hidrólise normalmente ocorre fora do fígado. Por exemplo, remifentanil, succinilcolina, esmolol e anestésicos locais tipo éster são metabolizados no plasma e tecidos através de hidrólise tipo éster.^{1,9}

REAÇÕES DE FASE II

As reações de fase II são também conhecidas como conjugação ou reações de síntese.⁵ Muitos fármacos não apresentam grupo polar em sua estrutura química, necessário para as reações de conjugação, ou seja, nesta situação, estas reações só podem ocorrer após as reações de fase I. Outras drogas como a morfina já têm um grupamento polar, permitindo diretamente o processo de conjugação.^{5-6,9} As enzimas responsáveis pelas reações de fase II incluem glicuronosiltransferases, glutathiona S-transferase, N-acetiltransferase e sulfotransferases.^{1,9} A uridino-difosfato glucuronosiltransferase catalisa a adição de ácido glicurônico através de ligação covalente com grande variedade de compostos endógenos e exógenos, aumentando sua hidrossolubilidade.¹ Glucoronidação é uma importante via metabólica para muitos fármacos utilizados em anestesia, incluindo propofol, morfina (produzindo metabólitos ativos morfina-3-glucoronídeo e morfina-6-glucoronídeo) e midazolam (produzindo metabólito ativo o 1-hidroximidazolam).¹ A enzima glutathiona S-transferase atua primariamente como sistema de defesa (desintoxicação) contra o estresse oxidativo.¹ A N-acetilação, catalisada pela N-acetiltransferase,

é uma reação de fase II responsável pelo metabolismo das aminas aromáticas heterocíclicas (particularmente serotonina) e arilaminas.¹ As reações de fase II produzem compostos conjugados polares e solúveis em água, facilitando a excreção dos fármacos pelos rins.^{5-6,9}

METABOLISMO DE PRIMEIRA PASSAGEM (PRÉ-SISTÊMICO)

Trata-se do metabolismo de uma droga durante a passagem do seu local de absorção para a circulação sistêmica. Todos os fármacos administrados por via oral estão sujeitos a enzimas metabolizadoras situadas na parede intestinal e no fígado, onde chegam através da veia porta antes de atingir a circulação sistêmica. O metabolismo pré-sistêmico, cuja magnitude é limitada, também pode ocorrer na pele (fármacos administrados por via transdérmica) e nos pulmões. A extensão do metabolismo de primeira passagem difere entre os fármacos e constitui importante determinante na diminuição da biodisponibilidade oral, por exemplo, fármacos, como a morfina e o propranolol, apresentam metabolismo de primeira passagem importante, portanto as doses utilizadas por via oral são significativamente maiores do que as utilizadas por via parenteral^{6,9}.

EXCREÇÃO

Depois de absorvidos, distribuídos e metabolizados, os fármacos e seus metabólitos são excretados.¹⁰ Os rins constituem a principal via de excreção dos fármacos através da filtração glomerular, secreção ou reabsorção tubulares ativas e difusão passiva através do epitélio tubular.^{2,6,10} Entre estes mecanismos de excreção renal, a secreção tubular é a mais eficiente.¹⁰ Os fármacos que apresentam lipossolubilidade elevada possuem grande permeabilidade tubular, são lentamente excretados, devendo, portanto, ser metabolizados em derivados polares que apresentam baixa permeabilidade tubular e são mais facilmente excretados na urina.¹⁰ Muitos fármacos, por serem ácidos e bases fracas, alteram sua ionização no pH urinário, podendo alterar a excreção renal. Uma droga básica é rapidamente excretada na urina ácida, porque o baixo pH no túbulo renal favorece a ionização, o que inibe a reabsorção tubular. Drogas ácidas são rapidamente excretadas na urina alcalina. Nos casos de intoxicação pela aspirina, que é uma droga ácida, a alcalinização da urina acelera a excreção do fármaco.¹⁰ Em pacientes com diminuição da função renal aguda e crônica, tais como as decorrentes da idade avançada, baixo débito cardíaco e síndrome hepatorenal, deverá ser realizado

o ajuste da dose do fármaco para evitar acúmulo com aumento da toxicidade.⁵

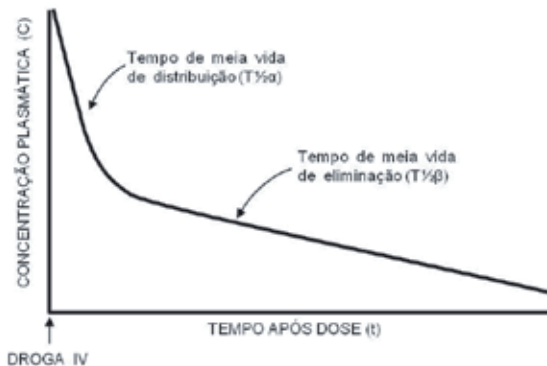
Outras vias pelas quais os fármacos são eliminados incluem a excreção biliar, eliminação pulmonar, suor, saliva, fezes, lágrimas e leite materno.^{2,6,10}

TEMPO DE MEIA-VIDA ($T_{1/2}$)

O tempo necessário para que a concentração plasmática de um fármaco caia pela metade do seu valor inicial.²

No caso de um fármaco com rápida distribuição em um compartimento, administrado por via venosa e com eliminação de primeira ordem, obtém-se um gráfico da concentração plasmática-tempo (Gráfico 1.1).⁶

Gráfico 1.1 - Representação gráfica da concentração plasmática X tempo de uma droga eliminada por cinética de primeira ordem, após injeção venosa.



Adaptado: Tripathi KD – Farmacocinética. In Tripathi KD – Farmacologia Medica, 5ª ed, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2006:10-20 (4)

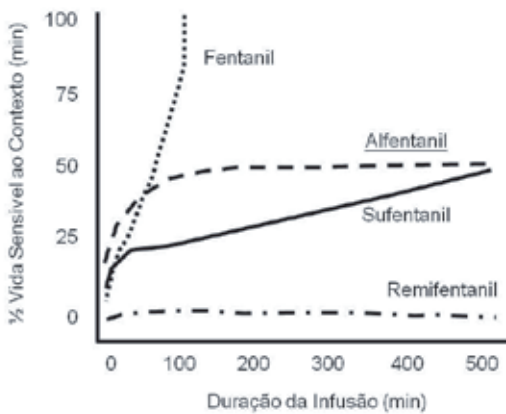
Observe que a curva apresenta dois decaimentos. Uma fase de declínio rápida devido à distribuição chamada de tempo de meia-vida alfa ($T_{1/2\alpha}$), que representa o término da ação dos fármacos com cinética rápida, como por exemplo o propofol, ou seja, a dose plasmática máxima e mínima eficaz situa-se dentro da fase distribuição (α).^{2,6} O segundo declínio mais tardio e mais lento é devido aos processos de eliminação (metabolismo e excreção), chamado de tempo de meia-vida beta ($T_{1/2\beta}$), ou simplesmente tempo de meia-vida, que representa o término de ação dos fármacos de cinética lenta (maioria dos fármacos), ou seja, a dose plasmática mínima eficaz encontra-se dentro da fase beta.^{2,6} A eliminação completa da droga ocorre em quatro ou

cinco meias-vidas. O tempo de meia-vida permite definir o intervalo de tempo entre as doses do fármaco.^{2,6}

Meia-vida contexto dependente é o tempo para decréscimo de 50% da concentração plasmática do fármaco após o término de uma infusão contínua. Depende do tempo de infusão, do volume de distribuição do fármaco e de sua depuração. Quanto maior o tempo de infusão e lipossolubilidade, maior o acúmulo do fármaco e sua meia-vida contexto dependente.¹⁻³

Observe o Gráfico 1.2, onde está representada a meia-vida contexto dependente de quatro opioides: fentanil, alfentanil, sufentanil e remifentanil. Veja que a meia-vida contexto dependente varia com a duração da infusão para o fentanil, sufentanil e alfentanil, devido à saturação dos processos de distribuição, metabolização e excreção. A meia-vida contexto dependente do remifentanil não varia porque o fármaco é rapidamente metabolizado por esterases plasmáticas.

Gráfico 1.2 - Meia-vida contexto dependente dos opioides utilizados na anestesia.



Adaptado: Gupta DK, Henthorn TK – Basic principles of clinical pharmacology. In Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK et al. Clinical anesthesia, 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2017:241-275

DEPURAÇÃO

É a remoção do fármaco do sangue por unidade de tempo pelos processos de distribuição, biotransformação e excreção.²⁻³ Quando a taxa de extração é próxima de 1, que ocorre com a maioria dos fármacos, a depuração é determinada pelo fluxo sanguíneo do órgão (cinética de primeira ordem ou farmacocinética linear). Quando a taxa de extração é menor que 1, a depuração é limitada pela saturação das enzimas responsáveis pela depuração. Atinge-se, então, um va-

lor máximo de depuração que se mantém constante, independentemente de acréscimos na concentração (cinética de ordem zero ou cinética não linear).²⁻³

FARMACODINÂMICA

A farmacodinâmica estuda o local e o mecanismo de ação dos fármacos, a relação entre a dose da droga e a magnitude dos efeitos (relação dose-resposta), os efeitos terapêuticos e adversos, e a variação das respostas às drogas, ou seja, tudo que o fármaco faz com o organismo.¹¹ A seguir, apresentaremos conceitos farmacodinâmicos de maior importância para o anestesologista.

RELAÇÃO DOSE/RESPOSTA, ÍNDICE TERAPÊUTICO, JANELA TERAPÊUTICA, RECEPTOR, POTÊNCIA E EFICÁCIA

Curva dose (concentração)-resposta mostra a relação entre a dose da droga e a medida do efeito, independente do tempo.¹ Pode-se comparar potência de dois ou mais fármacos através da DE50 (dose efetiva 50), que é a dose necessária para produzir 50% de seu efeito máximo. Na prática clínica, utilizamos a DE99, que é a dose necessária para produzir 99% de seu efeito máximo.²

Índice terapêutico (IT) é a relação entre a dose letal que causa a morte de 50% de uma população (DL50) e a dose eficaz que causa o efeito esperado em 50% desta população (DE50).² Quanto menor o índice terapêutico, menor a segurança da droga.^{2,5}

$$IT = DL50/DE50$$

Janela terapêutica: faixa entre a dose mínima e máxima eficaz. Quanto menor a janela terapêutica, menor a segurança do fármaco.¹²

Receptores: são proteínas que apresentam sítio de ligação específica. Os receptores se localizam na membrana celular, citoplasma ou núcleo das células efectoras. Quando ocorre a ligação com agonistas específicos, esses receptores mudam sua conformação, dando início a processos bioquímicos.^{3,12} A ligação entre o receptor e o agonista pode ocorrer através de ligação covalente, iônica, pontes de hidrogênio e forças de van der Waals.²⁻³

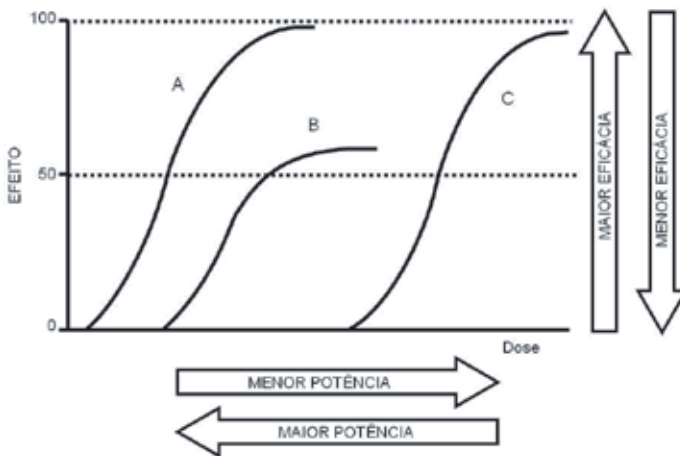
Afinidade: é a medida da facilidade da ligação entre o fármaco e o receptor, relacionada à potência química. Potência é a quantidade da droga necessária para produzir uma resposta terapêutica.^{1,11-12}

Eficácia (atividade intrínseca: $\alpha = 0$ a 1): é a medida da capacidade do fármaco de produzir um efeito máximo. Independe da dose. A

inclinação superior da curva dose-resposta é o índice de eficácia da droga.^{1,11-12}

O Gráfico 1.3 mostra a curva dose-resposta de três fármacos A, B e C. Considerando que o fármaco que apresenta sua curva desviada para a esquerda é considerado mais potente, enquanto aquele que tem a curva desviada para a direita é o menos potente, podemos concluir que a droga A é mais potente que a droga B, que é mais potente que a droga C. A inclinação da curva está relacionada com a eficácia do fármaco. O aumento da inclinação da curva está relacionado com o aumento da eficácia, enquanto a diminuição da inclinação da curva indica diminuição da eficácia do fármaco. Portanto, considerando o gráfico abaixo, o fármaco A é mais eficaz que o fármaco B, que é menos eficaz que o fármaco C. Assim, nem sempre a droga mais potente é a mais eficaz.

Gráfico 1.3 - Curva dose-resposta: potência e eficácia.



Adaptado: Gupta DK, Henthorn TK – Basic principles of clinical pharmacology. In Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK et al. Clinical anesthesia, 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2017:241-275

CLASSIFICAÇÃO DOS FÁRMACOS PELA EFICÁCIA

Agonista total: ativa o receptor, produzindo uma resposta (eficácia) máxima ($\alpha = 1$).^{2,5,12-13}

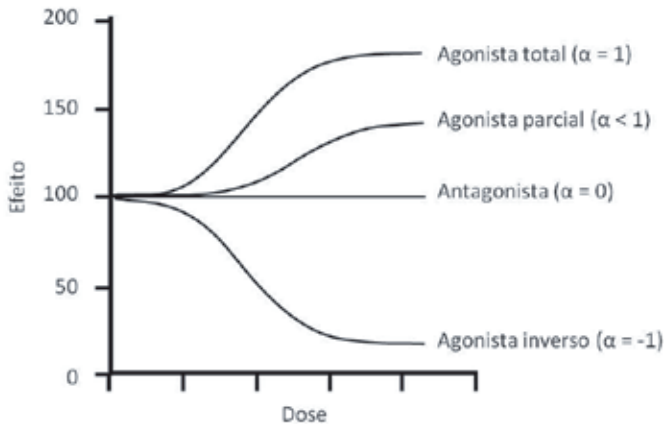
Agonista parcial: ativa o receptor, porém produz uma resposta submáxima ($\alpha = 0,2-0,9$), podendo reverter o efeito de um agonista total.^{1-2,5,12} Agonista parcial com $\alpha = 0,7-0,8$ apresenta comportamento de agonista, exemplo da buprenorfina, e aqueles com $\alpha = 0,2-0,4$ apresentam comportamento de antagonista, exemplo da nalorfina.¹³

Agonista inverso: ativa o receptor para produzir um efeito oposto ao do agonista total ($\alpha = -1$).^{1,12-13}

Antagonismo: uma droga é considerada antagonista quando diminui ou inibe a ação da outra ($\alpha = 0$).^{1-2,5,12-13}

O Gráfico 1.4 mostra a classificação dos fármacos de acordo com a eficácia.

Gráfico 1.4 - Classificação dos fármacos de acordo com a eficácia.



Adaptado: Flood P, Shafer S – Basic Principles of Pharmacology em Stoelting's . In Pharmacology and physiology, 5th ed, Philadelphia, Wolters Kluwer, 2015:11-43

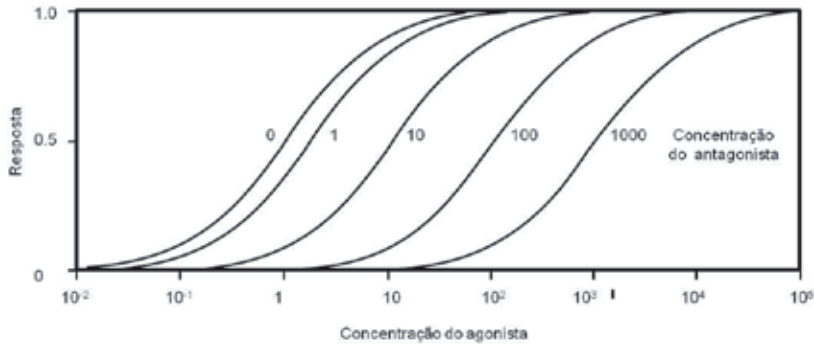
TIPOS DE ANTAGONISMO:^{2-3,12}

1. Químico – o fármaco se liga e inativa outro antes que este se ligue a um receptor, exemplo: hidróxido de alumínio (antiácido) e ácido clorídrico.
2. Fisiológico – um fármaco exerce efeito fisiológico oposto que se sobrepõe ao efeito do outro, exemplo: noradrenalina e acetilcolina.
3. Receptor – competitivo (reversível) e não competitivo (irreversível).

Antagonismo competitivo (reversível): tem afinidade, porém nenhuma atividade intrínseca (eficácia: $\alpha=0$). A ligação droga-receptor é feita através de pontes de hidrogênio, van der Waals e ligações iônicas (reversíveis).^{1,11-12} A curva dose-resposta neste tipo de antagonismo evidencia:^{2,5,11-12} desvio da curva para direita, o efeito máximo

(eficácia) não se altera, e o aumento da concentração do agonista restaura a resposta (Gráfico 1.5).

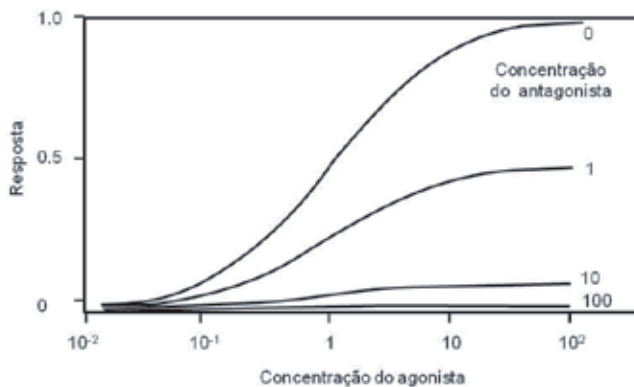
Gráfico 1.5 - Antagonismo competitivo.



Adaptado: Tripathi KD – Farmacodinâmica. In Tripathi KD – Farmacologia Medica, 5ª ed, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2006:30-53.

Antagonismo não competitivo (irreversível): ligação da droga -receptor é realizada através de ligações covalentes (irreversíveis). A curva dose-resposta mostra: ^{1-2,5,12} redução da inclinação da curva com redução do efeito máximo, e o aumento da concentração do agonista não restaura a resposta (Gráfico 1.6).

Gráfico 1.6 - Antagonismo não competitivo.



Adaptado: Tripathi KD – Farmacodinâmica. In Tripathi KD – Farmacologia Medica, 5ª ed, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2006:30-53.

MECANISMO DE AÇÃO DOS FÁRMACOS

1. Mecanismos inespecíficos – interação de natureza química inespecífica com substâncias corporais, ex.: antiácidos.^{12,14}

2. Mecanismos específicos.^{12,14}

a) Interação com sítio específico de ligação (receptor)

a₁) Efeito imediato: ativação ou inibição do receptor

* Inibição: bloqueador neuromuscular no receptor nicotínico da acetilcolina

* Ativação: noradrenalina no receptor alfa adrenérgico

a₂) Efeito tardio: regulação dos receptores: sensibilização (*up regulation*) e dessensibilização (*down regulation*). Sensibilização ocorre devido à privação prolongada do agonista (por desnervação ou uso contínuo de um antagonista) e resulta em hipersensibilidade do receptor. Por outro lado, a estimulação intensa e contínua do receptor pelo agonista provoca dessensibilização, tornando o receptor menos sensível ao agonista. Estes efeitos tardios estão relacionados a alterações da afinidade ou no número de receptores.^{5,12}

b) Interação com sistemas enzimáticos específicos.¹²

b₁) O fármaco é um substrato para o sistema enzimático, por exemplo: antineoplásicos e antimetabólicos.

b₂) Através da inibição de enzimas, exemplos: anti-inflamatórios (inibição da COX), acetilcolinesterase, inibidores da monoaminoxidase.

FAMÍLIAS DE RECEPTORES¹²⁻¹³

Existem quatro famílias de receptores:

1. Receptores ligados a canais iônicos (canais iônicos operados quimicamente)

Nestes receptores de superfície circulam canais iônicos seletivos de sódio, potássio, cálcio e cloro, aumentando ou diminuindo a condução iônica. A ligação do agonista abre o canal, provocando despolarização ou hiperpolarização e alterações na composição iônica do citosol, dependendo do íon que flui através do canal. Neste grupo estão incluídos: o receptor nicotínico da acetilcolina, que quando estimulado pela acetilcolina abre o canal de sódio; receptor GABA_(A), que quando se liga ao GABA abre o canal de cloro, e receptor NMDA, que quando se liga ao glutamato abre o canal de cálcio.

2. Receptores ligados à proteína G (G_s , G_i e G_q)

Estes receptores de superfície são acoplados a enzimas (adenilciclase, guanilato ciclase, fosfolipase C, tirosina cinase) ou canais de membrana (potássio e cálcio). O agonista, ao se ligar ao receptor, ativa ou inibe enzimas formando um segundo mensageiro. A proteína G_s estimula a adenilciclase com formação de AMP_C . A proteína G_i inibe a atividade da adenilciclase, diminuindo formação do AMP_C . Os efeitos do AMP_C são decorrentes da ativação de proteínas cina-ses. A proteína G_q ativa a fosfolipase C com formação de trifosfato de inositol (cuja função é de controlar a liberação de cálcio do retí-culo endoplasmático para o citosol) e diacilglicerol (atua ativando a proteína cinase C, que é responsável por fosforilar outras proteínas intracelulares, aumentando ou diminuindo a ação dessas proteínas). Como exemplos de receptores ligados a proteínas G encontramos: receptor β_1 (estimula adenilciclase), receptor muscarínico da acetil-colina (inibe adenilciclase) e receptor das prostaglandinas (estimula adenilciclase). Esses receptores também aumentam ou diminuem a condutância iônica, como, por exemplo, os receptores opioides e da serotonina, onde ocorre aumento da condutância ao potássio e dimi-nuição da condutância ao cálcio.

3. Receptores ligados a cina-ses (proteincina-ses)

Esses receptores estão relacionados às ações de fatores de crescimento, citocininas e hormônios como a insulina, cujos efeitos ocorrem principalmente em nível de transcrição gênica. As proteino-cina-ses têm como função fosforilar proteínas efetoras intracelulares e, como resultado, há alterações na atividade bioquímica dessas pro-teínas. Os principais tipos de receptores ligados à cinase incluem: receptores da tirosina cinase, da serina/treonina cinase, citocinina e receptores associados à guanil ciclase.

4. Receptores citoplasmáticos ligados a fatores de transcrição

Esses receptores consistem em proteínas solúveis intracelulares (citoplasmáticas ou nucleares) que respondem a mensageiros quí-micos lipossolúveis que penetram na célula. Os receptores ligados a fatores de transcrição são os receptores para hormônios esteroides, hormônios tireoidianos e receptores para vitamina D. Estão presen-tes no citoplasma ligados a proteínas e, portanto, inativos. Quando um agonista, por exemplo, um esteroide, se liga ao receptor, este complexo agonista-receptor se desprende da proteína e migra para o núcleo, onde vai ativar ou inibir a transcrição do DNA com aumento ou diminuição do RNA_m que vai codificar uma proteína específica.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interação medicamentosa ocorre quando um fármaco altera a intensidade do efeito de outro utilizado concomitantemente, levando a um aumento ou diminuição do efeito de um ou de ambos os fármacos, bem como na duração de ação.¹ O potencial de interações medicamentosas é grande no período perioperatório, considerando o número de fármacos de diferentes estruturas químicas utilizados durante o procedimento anestésico.¹ As interações medicamentosas podem ser classificadas em farmacêuticas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas.¹⁵

INTERAÇÕES FARMACÊUTICAS

Incompatibilidade física, química ou físico-química entre dois ou mais fármacos, conservantes ou diluentes, ou sua absorção pelo recipiente que os contém. Portanto, ocorre antes da entrada dos fármacos na circulação.^{1-2,16} Por exemplo, pode ocorrer precipitação com associação do tiopental (solução básica) e succinilcolina (solução ácida).¹⁵ Outro exemplo de interação farmacêutica é a reação observada com o uso de sevoflurano e a cal sodada, com formação do composto A, que pode causar nefrotoxicidade.⁵ Também pode ocorrer interação entre o fármaco e fatores ambientais, por exemplo, a inativação do nitroprussiato de sódio pela luminosidade.¹⁵

INTERAÇÕES FARMACOCINÉTICAS

As modificações sofridas pelos fármacos ocorrem durante os processos de absorção, distribuição, metabolização e excreção.^{1-2,5,16}

a) Alterações na absorção: ocorrem por adsorção, alterações na motilidade ou pH do trato gastrointestinal, alterações na atividade de enzimas transportadoras e alterações no fluxo sanguíneo local.^{1,5,16} Um exemplo de interação por alteração na absorção é o uso de halogenados associados ao óxido nítrico que favorece a absorção do halogenado (efeito do segundo gás) com diminuição do tempo de indução da anestesia.¹⁵ Outro exemplo é a adição de vasoconstritor ao anestésico local, causando diminuição na absorção do anestésico local no seu local de injeção, levando ao aumento no tempo de duração da analgesia e menor risco de toxicidade.⁵

b) Alterações na distribuição: com relação à distribuição, as interações podem alterar a hemodinâmica, o grau de ionização ou a ligação proteica e interferir com a intensidade de efeito esperado de determinado anestésico.^{2,15-16} Fármacos como os anestésicos inalató-

rios, betabloqueadores e bloqueadores de canais de cálcio podem diminuir o débito cardíaco e alterar a distribuição de opioides, tiopental e propofol, que nessa situação de baixo débito, atingem concentrações elevadas no tecido cerebral e miocárdico, com potencialização do efeito depressor dos sistemas nervoso central e cardiovascular.¹⁵ Outro exemplo é o do fármaco deslocar outro fármaco do seu sítio de ligação nas proteínas plasmáticas, aumentando a concentração no sangue do fármaco não ligado com risco de toxicidade.^{1-3,5,15}

c) Alterações na biotransformação: fármacos podem induzir ou inibir as isoenzimas do citocromo P450 encontradas nos microsossomos hepáticos, afetando a biotransformação de um grande número de fármacos, com diminuição ou aumento de sua atividade farmacológica e duração de ação.^{2-3,15-16}

d) Alterações na excreção: por aumento da afinidade do fármaco por proteínas nos túbulos renais, redução no fluxo sanguíneo renal e alterações no pH urinário, causando diminuição ou aumento na excreção de vários fármacos.^{2-3,15-16}

INTERAÇÕES FARMACODINÂMICAS

As interações farmacodinâmicas ocorrem na biofase onde se encontram os receptores. Ocorre quando um fármaco altera a curva dose-resposta e, por conseguinte, a intensidade do efeito de outro fármaco. A curva dose-resposta para um fármaco sofre desvio em presença de outro. As interações farmacodinâmicas podem ser classificadas em:¹⁵

a) Sinérgica – quando o efeito de dois fármacos (A+B) é maior do que o efeito do fármaco A e do fármaco B isolados;

a₁) Aditivo – quando o efeito de dois fármacos A+B é igual ao efeito do fármaco A + efeito do fármaco B isolados. O resultado é como uma soma algébrica das doses. É mais provável de ocorrer quando o mecanismo de ação dos fármacos é idêntico.

a₂) Potencializada – quando o efeito de dois fármacos A + B é maior que o efeito do fármaco A + o efeito do fármaco B isolados. Exemplos: opioides e inibidores da cicloxigenase.

b) Antagônica – quando o efeito de dois fármacos A + B é menor que o efeito do fármaco A + efeito do fármaco B isolados. Exemplos: naloxona e opioide.

Durante a administração de uma anestesia podemos observar muitos tipos de interações medicamentosas sinérgicas, tais como a associação de anestésicos inalatórios + opioides, dexmedetomidina

+ opioides, benzodiazepínicos + opioides, dexmedetomidina + anestésicos inalatórios. As interações medicamentosas podem também alterar a hemodinâmica do paciente, tais como a associação de inibidores da enzima de conversão do angiotensinogênio ou antagonistas da angiotensina, que podem potencializar o efeito depressor cardiovascular da anestesia geral e regional, levando à hipotensão arterial. Como interações antagônicas podemos exemplificar o efeito dos anticolinesterásicos revertendo o efeito dos bloqueadores musculares não despolarizantes.^{8,15}

FARMACOGENÔMICA

É a aplicação da farmacogenética na totalidade de um genoma (sequência completa de DNA, ou seja, o conjunto de todos os genes do organismo) de uma determinada população.¹⁷ A farmacogenômica procura individualizar genomas específicos, com a finalidade de estudar uma determinada herança específica.¹⁷ Um melhor conhecimento da influência do genoma na anestesia pode levar a um melhor desfecho da anestesia, diminuição no tempo de hospitalização e aumento da satisfação do paciente.¹⁸ Indivíduos diferentes apresentam genomas diferentes e, por isso, podem responder de formas distintas a uma dose de medicamento estimada como dose ideal. Isto ocorre não só porque poderão ter capacidades diversas de absorção, mas também ausência de uma enzima responsável pela metabolização do fármaco ou ter variantes alélicas em sequências diferentes, porém normais, o chamado polimorfismo.¹⁷ Assim sendo, polimorfismo genético incidindo sobre enzimas metabolizadoras, transportadores ou receptores contribuem para as alterações na resposta farmacológica. O polimorfismo genético está presente em cerca de 1% da população e ocorre geralmente em genes que afetam a farmacocinética e farmacodinâmica.¹⁷ As formas mais comuns de polimorfismo genético são deleções, mutações, substituição de base única (*Single Nucleotide Polymorphisms*) ou variações no número de sequências repetidas.¹⁷ O polimorfismo genético pode aumentar ou diminuir a atividade da proteína codificada.¹⁷ Exemplos de polimorfismo genético alterando a farmacocinética e farmacodinâmica de fármacos utilizados em anestesia podem ser vistos a seguir.

A pseudocolinesterase pode ser afetada pelo polimorfismo genético, diminuindo a hidrólise da succinilcolina, com aumento do tempo do bloqueio neuromuscular despolarizante. As causas de pseudocolinesterase atípica são secundárias a mutações localizadas no cromossoma 3. As formas mais frequentes de mutação são a varian-

te A (atípica, resistente a dibucaína, Asp70Gly) e a variante K (Al-539Thr), as quais são mais frequentes nos pacientes de raça branca. Os indivíduos heterozigotos para variante A ou K apresentam bloqueio neuromuscular prolongado, podendo atingir até uma hora (3 a 8 vezes o tempo normal) após uma dose de 1-1,5 mg.Kg⁻¹ de succinilcolina. Os indivíduos homozigotos podem apresentar um aumento de até 60 vezes na duração do bloqueio neuromuscular despolarizante.¹⁸ Uma das formas mais graves e raras da pseudocolinesterase é a variante S. Um indivíduo homozigoto para esta variante não apresenta pseudocolinesterase ativa, podendo o bloqueio neuromuscular durar cerca de 8 horas com uma única dose de succinilcolina.¹⁸

O mivacúrio é também metabolizado pela pseudocolinesterase e pode ter sua duração de ação prolongada na presença de diversas variantes. A duração de ação chega a ser 4 a 5 vezes maior quando comparada com a pseudocolinesterase normal.¹⁸

No que se refere aos opioides, variações genéticas no nível do metabolismo, receptores e proteínas transportadoras são responsáveis pela variabilidade observada entre os indivíduos. Por exemplo, a codeína é metabolizada em morfina pelo CYP2D6, cuja maior atividade pode aumentar os níveis séricos de morfina. Existem vários receptores responsáveis pela analgesia produzida pelos opioides. Os receptores mais estudados são mu, kappa e delta, codificados pelos genes OPRM1, OPRK1 e OPRD1, respectivamente. Alterações nestes genes podem ser responsáveis pelas variabilidades individuais observadas com uso dos opioides.¹⁸ Alterações no gene ABCB1, responsável pela síntese da proteína transportadora glicoproteína P, têm sido implicadas na variabilidade da depressão respiratória observada com o uso de opioides.¹⁸

O gene SLCO1B1 pode ser afetado pelo polimorfismo genético que resulta na variante genética rs2606283, reduzindo a eliminação e aumentando os tempos de ação e de recuperação do rocurônio.¹⁷⁻¹⁸

Muitas outras drogas utilizadas no perioperatório podem apresentar alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas decorrentes de polimorfismo genético, tais como propofol, benzodiazepínicos, sevoflurano, isoflurano, cetamina, anestésicos locais, ondansetrona, varfarina, clopidogrel, betabloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio, antagonistas da angiotensina, inibidores da ECA, fenitoína, digoxina e fenilefrina.¹⁷⁻¹⁸

REFERÊNCIAS

1. Flood P, Shafer S – Basic Principles of Pharmacology em Stoelting's. In Pharmacology and physiology, 5th ed, Philadelphia, Wolters Kluwer, 2015: 11-43.
2. Pires OC, Caldeira FMSLA – Conceitos farmacocinéticos e farmacodinâmicos. In: Cangiane LM, Carmona MJC, MLA Torres – Tratado de Anestesiologia (SAESP), 8^a ed, São Paulo, Atheneu, 2017: 533-542.
3. Pires OC, Caldeira FMSL, Gomes JML et al. – Princípios de farmacologia. In em Manica J – Anestesiologia. 4^a ed, Porto Alegre, Artmed, 2018: 227-231.
4. S Penildon – Absorção das Drogas. In S Penildon – Farmacologia, 8^a ed, Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2010: 44-53.
5. Gupta DK, Henthorn TK – Basic principles of clinical pharmacology. In Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK et al. Clinical anesthesia, 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2017: 241-275.
6. Tripathi KD – Farmacocinética. In Tripathi KD – Farmacologia Médica, 5^a ed, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2006:10-20.
7. Penildon S – Distribuição das Drogas. In Penildon S – Farmacologia, 8^a ed, Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2010: 66-72.
8. Kim TTK, Obara S, Johnson KB – Basic Principles of Pharmacology. In Miller RD – Miller's Anesthesia. 8th ed. Philadelphia: Elsevier, 2015: 590-613.
9. Penildon S – Metabolismo das Drogas. In Penildon S – Farmacologia, 8^a ed, Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2010: 73-78.
10. Penildon S – Excreção das Drogas. In Penildon S – Farmacologia, 8^a ed, Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2010: 79-83.
11. Penildon S – Farmacodinâmica. In Penildon S – Farmacologia, 8^a ed, Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2010: 84-97.
12. Tripathi KD – Farmacodinâmica. In Tripathi KD – Farmacologia Médica, 5^a ed, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2006: 30-53.
13. Penildon S – Receptores Farmacológicos e seus Sistemas Efetores. In Penildon S – Farmacologia, 8^a ed, Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2010: 117-135.
14. Korolkovas A, Ferreira EI – Mecanismos Gerais de Ações dos Fármacos In Penildon S– Farmacologia, 8^a ed, Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2010: 98-109.
15. Martins CAS – Interações de drogas: o que há de novo na prática da anestesia? In Cavalcanti IL, Cantinho FAF, Assad AR. Medicina perioperatória, Rio de Janeiro, Saerj, 2006: 353-357.
16. Araújo RC – Interações Medicamentosas. In Penildon S – Farmacologia, 8^a ed, Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2010: 171-177.

17. Cangiani LM, Santos EDM – Farmacogenética e anestesia. In Cangiane LM, Carmona MJC, MLA Torres – Tratado de Anestesiologia (SAESP), 8ª ed, São Paulo, Atheneu, 2017: 543-552.
18. Saba R, Kaye, Urman RD – Pharmacogenomics in anesthesia. *Anesthesiol Clin*, 2017: 35:285-294.

CAPÍTULO 2

FARMACOLOGIA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Marcelino Jäger Fernandes

O cérebro funciona como uma rede interligada de neurônios, que se comunicam entre si por sinapses e pelo uso de neurotransmissores, que passam a informação de um neurônio a outro. Assim, ocorre o processamento das informações que chegam ao cérebro, que posteriormente transmite da mesma forma as ações a serem desencadeadas por outros órgãos e tecidos, como por exemplo, os músculos.

Os neurotransmissores atuam por meio de receptores específicos distribuídos por todo o Sistema Nervoso Central (SNC). Um exemplo de receptores excitatórios são os receptores de glutamato, e inibitórios, os receptores do sistema GABAérgico (de longe o mais estudado). O delicado equilíbrio entre inibição e excitação é que permite o funcionamento normal do cérebro. Qualquer desequilíbrio deste sistema altera o funcionamento do SNC para o lado da inibição ou excitação.

Os neurotransmissores inibitórios podem abrir os canais de K^+ , ou os canais de cloreto. A perda de cátions intracelulares ou o ganho de ânions intracelulares resulta em hiperpolarização da membrana e diminuição da resistência da membrana. Por outro lado, um neurotransmissor excitatório pode abrir um canal específico de cátions, como o canal de sódio, causando um influxo deste íon que despolariza a membrana. Alternativamente, um neurotransmissor pode induzir o fechamento de canais de extravasamento de potássio para reduzir sua saída da célula, impedindo a repolarização da mesma.

O GABA (ácido gama-aminobutírico) é o principal neurotransmissor inibitório do SNC dos mamíferos. As membranas celulares da maioria dos neurônios e astrócitos do SNC possuem receptores de GABA, que diminuem a excitabilidade neuronal através de vários mecanismos. As drogas que modulam os receptores de GABA afetam a reatividade e a atenção, a formação da memória, a ansiedade, o

sono e o tônus muscular. A síntese de GABA é mediada pela descarboxilase do ácido glutâmico (GAD), que catalisa a descarboxilação do glutamato a GABA nas terminações nervosas GABAérgicas. A GAD precisa de fosfato piridoxal (vitamina B6) como cofator. Outro aminoácido inibitório é a glicina, estocada junto com o GABA.

O GABA age sobre receptores específicos. Existem dois tipos de receptores de GABA: ionotrópicos ($GABA_A$ e $GABA_C$), que consistem em proteínas de membrana de múltiplas subunidades e abrem um canal iônico de cloreto; e os receptores metabotrópicos ($GABA_B$), que são heterodiméricos acoplados à proteína G e afetam correntes iônicas através de segundos mensageiros.

A maioria dos agentes irá agir sobre os receptores GABA, desencadeando a resposta igual à do GABA ou, mais comumente, facilitando a ação do GABA sobre seus receptores, ou ainda, impedindo sua ação.

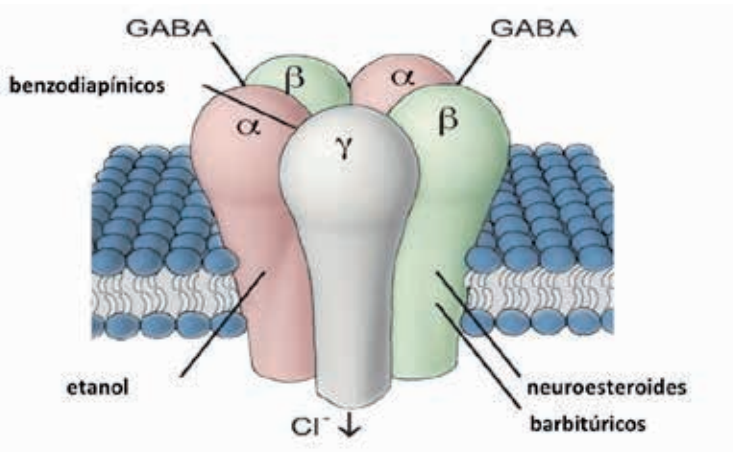


Figura 2.1. Representação esquemática do receptor GABA.

A maioria dos agentes farmacológicos que afetam a neurotransmissão do GABA atua sobre o receptor $GABA_A$ ionotrópico. Eles são usados para sedação, ansiólise, hipnose, neuroproteção e controle da epilepsia.

DEPRESSORES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC)

ANESTÉSICOS INALATÓRIOS

Os agentes inalatórios são as drogas anestésicas mais comumente empregadas na prática anestésica. São líquidos voláteis administrados na forma de vapor após a sua vaporização em dispositivos, como os vaporizadores.

Em concentrações < 0,4 CAM (Concentração Alveolar Mínima), eles aumentam a frequência e a voltagem no eletroencefalograma (EEG). A 0,4 CAM, ocorre um desvio súbito da atividade de alta voltagem das regiões posteriores do cérebro para as porções anteriores, e a demanda de oxigênio também começa a cair. Estas alterações provavelmente refletem uma transição do estado de consciência para um estado de inconsciência. Neste momento, já deve ocorrer amnésia. À medida que as concentrações se aproximam de uma CAM, a frequência do EEG diminui bastante e a voltagem atinge o máximo de amplitude.

O óxido nítrico é um gás inodoro, não inflamável, de baixo peso molecular, baixa potência e baixo coeficiente de partição sangue:gás (0,46). Embora não seja inflamável, apoia a combustão. Sua baixa solubilidade permite a obtenção rápida de uma pressão parcial alveolar e cerebral. Uma de suas desvantagens é a absorção em espaços que contêm gás, com aumento do volume, e potencial aumento do risco de náuseas e vômitos no pós-operatório.

O halotano tem uma solubilidade intermediária no sangue e alta potência. Com isso, é possível um início de ação e recuperação intermediários. Entretanto, ele potencializa os efeitos arritmogênicos das catecolaminas e foi sistematicamente relacionado com a ocorrência de hepatite fulminante. Por seu odor agradável, permite a indução inalatória direta, sendo uma vantagem.

O enflurano também tem uma solubilidade intermediária, combinada com alta potência. Uma característica importante deste fármaco é que ele diminui o limiar para convulsões, tornando-o útil nos procedimentos em que é desejável um baixo limiar para geração de convulsões, como na eletroconvulsoterapia.

O isoflurano também tem uma solubilidade intermediária combinada com alta potência. É caracterizado por sua extrema estabilidade física.

O desflurano difere do isoflurano unicamente pela substituição de um átomo de flúor por um átomo de cloro no componente α -etil

do isoflurano. A fluoração aumenta a pressão de vapor (diminui a atração intermolecular), melhora a estabilidade e diminui a potência. A pressão de vapor do desflurano excede em quase 3 vezes a do isoflurano. Dessa maneira, o desflurano entraria em ebulição a temperaturas normais na sala de cirurgia. Com isso, é necessário um vaporizador aquecido e pressurizado para a sua liberação. Tem um odor desagradável, o que o torna inadequado para indução inalatória. Com um coeficiente de partição sangue:gás de 0,45 e CAM de 6,6%, permite atingir rapidamente a pressão alveolar parcial necessária para a anestesia, seguida de um pronto despertar quando interrompido.

O sevoflurano é o éter metil isopropil fluorado. A pressão de vapor é semelhante à do halotano e isoflurano. O coeficiente de partição sangue:gás é 0,69, ou seja, tem uma baixa solubilidade, sendo de indução e recuperação rápidas. Não tem odor pungente e produz broncodilatação semelhante ao isoflurano. Tem uma biodegradação estimada de 3% a 5%, e é menos propenso a formar monóxido de carbono quando exposto a absorvedores de dióxido de carbono.

De modo geral, é interessante conhecer os fatores determinantes dos gradientes de pressão parcial necessários para o estabelecimento da anestesia. Em relação à transferência do agente inalatório do aparelho de anestesia para os alvéolos são importantes: a pressão parcial inspirada, a ventilação alveolar, as características do sistema respiratório anestésico utilizado e a capacidade residual funcional. Da transferência do agente dos alvéolos para o sangue arterial (perda anestésica), deve-se considerar: o coeficiente de partição sangue:gás, o débito cardíaco, a diferença da pressão parcial alveolar para a venosa. E em relação à transferência do sangue arterial para o cérebro: coeficiente de partição cérebro:sangue, fluxo sanguíneo cerebral e diferença de pressão parcial arterial para venosa. Um conceito bastante importante para anestesia inalatória é o conceito de CAM, definido como a concentração, a 1 atmosfera, que impede o movimento muscular em resposta a um estímulo doloroso supramáximo (incisão cirúrgica da pele) em 50% dos pacientes. Hoje sabe-se que este efeito é mediado principalmente pelos efeitos dos agentes inalatórios sobre a medula espinal. Este conceito também é importante porque estabelece uma medida comum de potência para os anestésicos inalatórios.

Em relação aos mecanismos de ação anestésica, uma das teorias mais antigas é a de Meyer-Overton (hipótese do volume crítico), que se baseia na correlação entre a solubilidade lipídica dos anesté-

sicos inalatórios (coeficiente de partição óleo:gás) e a potência anestésica, presumindo-se que esta correlação resulta na alteração das propriedades dinâmicas ou estruturais da porção lipídica da membrana celular promovidas pelo agente anestésico. Contra esta teoria é o fato de que os efeitos sobre a fluidez das bicamadas lipídicas são extremamente pequenos e podem ser mimetizados por alterações de temperatura de 1°C e nem todos os fármacos lipossolúveis são anestésicos. A estereosseletividade sugere que os agentes inalatórios atuam por meio de ligação direta a proteínas, provavelmente de receptores de canais iônicos ou receptores de neurotransmissores.

Existem evidências de que a perda da consciência (hipnose), a amnésia e a resposta à incisão cutânea não sejam uma sequência única do aumento da profundidade da anestesia, mas sim, fenômenos distintos. De modo geral, eles produzem uma redução da atividade cerebral, com conseqüente diminuição das necessidades metabólicas de oxigênio. O aumento do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) pode aumentar a pressão intracraniana (PIC) em pacientes com lesões que ocupam espaço. O aumento do FSC ocorre alguns minutos após o início da administração e independe da pressão sanguínea arterial, enfatizando os efeitos vasodilatadores cerebrais destes agentes.

O enflurano pode dar origem a frequências rápidas e de alta voltagem no EEG, que podem progredir para uma atividade indistinguível de alterações apresentadas durante uma crise convulsiva. Todos os anestésicos voláteis provocam reduções dose-dependentes na amplitude e aumento da latência dos componentes corticais dos potenciais evocados somatossensitivos, potenciais evocados visuais e potenciais evocados auditivos.

Todos produzem uma queda da pressão arterial à medida que se aumentam as concentrações alveolares. O isoflurano, desflurano e sevoflurano tendem a aumentar a frequência cardíaca, efeito que pode ser contraposto com o uso de algum opioide durante a anestesia. Por outro lado, o halotano tende a manter a frequência cardíaca inalterada. Concentrações crescentes de halotano, isoflurano, desflurano e sevoflurano causam redução significativa do débito cardíaco, efeito que se torna pronunciado em pacientes que já apresentam alguma patologia que causa redução do índice cardíaco. O isoflurano, desflurano e sevoflurano diminuem a resistência vascular sistêmica, mas não o halotano. O halotano tem a capacidade de diminuir a dose de epinefrina necessária para causar o aparecimento de arritmias cardíacas ventriculares, mas este efeito é mínimo ou não existente

com os derivados do éter, isoflurano, desflurano e sevoflurano. De uma maneira geral, todos eles induzem vasodilatação coronária.

Existem algumas variáveis que podem influenciar os efeitos farmacológicos dos anestésicos inalatórios. Dentre eles podemos citar: a concentração anestésica, a taxa de aumento na concentração anestésica, ventilação espontânea *versus* controlada, variações da normocapnia, estimulação cirúrgica, idade do paciente, doenças coexistentes, tratamento medicamentoso concomitante, volume de líquido intravascular, medicação pré-anestésica, fármacos venosos para induzir e/ou manter a anestesia ou o relaxamento muscular, alterações da temperatura corporal.

Os anestésicos inalatórios, exceto o isoflurano, causam aumento dose-dependente na frequência respiratória. O volume corrente está diminuído. O efeito final é um padrão respiratório rápido e superficial. O aumento da frequência respiratória é insuficiente para compensar a diminuição do volume corrente (diminuição da ventilação-minuto), com conseqüente aumento da pressão parcial arterial de gás carbônico. Também causam diminuição da resposta ventilatória ao dióxido de carbono. Todos os anestésicos deprimem a resposta ventilatória à hipoxemia, que é mediada pelos corpos carotídeos. Estes efeitos depressivos são tratados com a instituição de ventilação mecânica. Eles podem interferir com a depuração de medicamentos do plasma em decorrência da diminuição do fluxo sanguíneo hepático ou das enzimas que metabolizam os medicamentos. Foram observados aumentos transitórios da atividade da alaninoaminotransferase plasmática após administração de enflurano e desflurano, mas não isoflurano. A maioria dos agentes inalatórios tem sido relacionada com disfunção hepática pós-operatória, mas sob este aspecto o agente principal é o halotano.

Os agentes mais modernos passam por um metabolismo significativamente menor e resultam em menor risco de nefrotoxicidade pelo flúor. Entretanto, os absorvedores de dióxido de carbono que contêm potássio e hidróxido de sódio reagem com o sevoflurano, produzindo o composto A que é altamente nefrotóxico. Na prática clínica, observou-se que as quantidades de composto A produzidas são consideravelmente inferiores às concentrações associadas à nefrotoxicidade em animais.

Eles provocam um aumento dose-dependente dos efeitos dos bloqueadores neuromusculares, sendo os efeitos do enflurano, isoflurano, desflurano e sevoflurano similares e mais intensos do que

os do halotano. Todos podem desencadear hipertermia maligna em pacientes suscetíveis geneticamente. Produzem reduções dose-dependentes na contratilidade uterina e do fluxo sanguíneo uterino.

O xenônio é um gás inerte, que não sofre metabolização (portanto, não produz metabólitos tóxicos), não reage com os absorventes de dióxido de carbono e não causa depleção da vitamina B12. O coeficiente de partição sangue:gás é de 0,115 e de partição cérebro:sangue 0,23, os menores de todos os agentes inalatórios. Ele apresenta um tempo de recuperação muito rápido, mantém estável a hemodinâmica e alguns estudos sugerem que ele pode ter um efeito de neuroproteção. Não é associado a hipertermia maligna, hipóxia de difusão ou distúrbios da coagulação. Estudos em animais mostraram que não ocorre toxicidade hepática ou renal, embora outros tenham demonstrado uma redução do fluxo sanguíneo portal e comprometimento da perfusão hepática. Entretanto, do mesmo modo que o óxido nitroso, pode se acumular em espaços fechados (em menor extensão, contudo). Apesar de não ter odor pungente, tem uma CAM elevada (71%), fator limitante da concentração de oxigênio a ser utilizada, o que torna o uso como agente único de indução por via inalatória inviável.

AGENTES SEDATIVOS E HIPNÓTICOS

O termo sedativo refere-se a um fármaco que induz um estado de calma ou sono, e o termo hipnótico refere-se à hipnose ou sono. De certa forma, existe uma sobreposição entre os dois termos e muitas vezes estes agentes são referidos como sedativo-hipnóticos. Eles podem ser usados para produzir graus variáveis de sedação ou induzir o estado de inconsciência rapidamente.

Os barbitúricos, apesar de cada vez menos utilizados em anestesia, permanecem sendo o protótipo das drogas usadas para indução anestésica. O tiopental foi introduzido em 1934 e causou uma revolução na prática anestesiológica. A farmacocinética e a farmacodinâmica de praticamente quase todos os outros agentes são comparadas às do tiopental. Quimicamente, os barbitúricos são derivados do ácido barbitúrico. Substituições nessa molécula determinam as propriedades físico-químicas, farmacocinéticas e potência relativa. Os oxibarbitúricos (pentobarbital e secobarbital) têm um oxigênio na segunda posição. A substituição do oxigênio por enxofre resulta nos tiobarbituratos (tiopental, tiamilal), que são mais lipossolúveis e apresentam maior potência hipnótica. Um grupo fenil na 5ª posição (fenobarbital) aumenta os efeitos anticonvulsivantes, mas reduz o

efeito hipnótico. Seu mecanismo é, em parte, pela potencialização da atividade dos receptores GABA_A. Também agem sobre receptores de glutamato, adenosina e receptores nicotínicos de acetilcolina. Em doses altas, podem mimetizar a ação do GABA pela ativação direta dos receptores GABA_A.

O tiopental tem um início de ação rápido e despertar também rápido, devido a rápida captação pelos tecidos cerebrais e rápida redistribuição para tecidos inativos, devido à alta lipossolubilidade. A eliminação depende do metabolismo (menos de 1% é excretado inalterado na urina). A sua meia-vida contexto sensitiva (meia vida influenciada pelo tempo de infusão contínua) é muito alta, em caso da administração por infusão contínua. A droga é sequestrada pelos tecidos gordurosos e músculos esqueléticos e depois liberada lentamente. Os tiobarbituratos são metabolizados no fígado e em menor extensão nos rins e possivelmente no SNC. A depuração de tiopental é caracterizada por uma baixa taxa de extração hepática. Assim, fatores que afetam a atividade enzimática hepática podem alterar a sua eliminação. Em pacientes pediátricos, a meia-vida é mais curta, provavelmente devido a uma maior depuração hepática quando comparado com pacientes adultos. A eliminação é prolongada durante a gravidez por causa da maior ligação proteica. A dose de indução varia com a idade, peso e principalmente de acordo com a função cardíaca. Ao contrário da primeira impressão, a dose não se altera em pacientes alcoólatras em abstinência de até 30 dias. O metohexital abaixa o limiar convulsivo, e é efetivo na indução de atividade epiléptica em pacientes com epilepsia psicomotora submetidos à ressecção do lobo temporal para controle do quadro. Os barbitúricos diminuem a PIC pela redução do FSC. Tem sido indicado para proteção cerebral, mas a dose necessária é alta, causando hipotensão significativa. Em pacientes normovolêmicos causa diminuição da pressão arterial e discreto aumento da frequência cardíaca, vasodilatação periférica intensa devido a depressão dos centros vasomotores medulares e atividade simpática reduzida. O tiopental deprime os centros respiratórios e é um potente depressor da ventilação. Alguns barbitúricos podem causar indução de enzimas hepáticas, provocando aceleração do metabolismo de algumas drogas, como anticoagulantes orais, fenitoína, antidepressivos tricíclicos e outros. A produção acelerada de heme pode desencadear crises de porfíria em pacientes portadores deste distúrbio. A injeção intra-arterial acidental de tiopental provoca uma vasoconstrição intensa e imediata, podendo resultar em gangrena e lesão nervosa permanente. Reações alérgicas ocorrem em 1/30.000 pacientes.

O propofol é quimicamente distinto de todos os demais fármacos. A administração de 1,5 a 2,5 mg/Kg IV produz inconsciência em aproximadamente 30 segundos. O despertar é mais rápido e completo do que com qualquer outra substância usada para indução da anestesia. A recuperação rápida, com efeitos residuais mínimos sobre o SNC é umas principais vantagens do propofol. É uma droga insolúvel que precisa de um veículo lipídico para emulsificação. As atuais formulações usam óleo de soja como fase oleosa e lecitina de ovo como agente emulsificante (composta por triglicérides de cadeia longa). A formulação favorece o crescimento bacteriano e provoca um aumento das concentrações de triglicérides plasmáticos quando se utiliza infusões IV prolongadas. Não é recomendável a sua mistura com qualquer outro fármaco, pois pode resultar em coalescência de gotículas de óleos, com risco de embolia pulmonar. Uma alternativa aos efeitos colaterais para as formulações de emulsões de propofol (dor à injeção, risco de infecção, hipertrigliceridemia e embolia pulmonar) foi a criação de um pró-fármaco (Aquavan®). Comparado com o propofol, tem início de ação mais lento, maior volume de distribuição e maior potência. O propofol provavelmente exerce seus efeitos sedativo-hipnóticos pela interação com o receptor do ácido A gama-aminobutírico (GABA_A). A depuração plasmática excede o fluxo sanguíneo hepático, sugerindo captação tissular (possivelmente pulmões), bem como o metabolismo hepático oxidativo pelo citocromo P450. A meia-vida contexto sensitiva é minimamente influenciada pela duração da infusão. Não há evidências de comprometimento da eliminação em pacientes com cirrose hepática. A dose de indução é de 1,5 a 2,5 mg/Kg. Em pacientes idosos, deve-se reduzir a dose em 25% a 50%. A característica de meia-vida contexto sensitiva curta, combinada com um curto período de equilíbrio entre plasma e sítio efetor, torna a droga ideal para infusões contínuas. A dose típica para manutenção da anestesia é de 100 a 300 µg/Kg/minuto IV, geralmente combinada com um opioide de ação rápida também em infusão contínua. Possui um certo efeito antiemético, mas não é considerada uma droga procinética. Na dose de 10 mg IV é eficaz no tratamento do prurido associado aos opioides usados no neuroeixo ou na colestase hepática. Apresenta atividade anticonvulsivante pela inibição pré e pós-sináptica dos canais de íon cloreto (doses > 1 mg/Kg IV). Diminui a prevalência de sibilos após a indução da anestesia e intubação traqueal em pacientes saudáveis e asmáticos. O propofol reduz a taxa metabólica cerebral (TMCO₂), FSC e PIC. Os potenciais evocados somatossensitivos (PESS) corticais não se modificam significa-

tivamente na presença de propofol isoladamente, mas a adição de óxido nítrico ou outro agente inalatório na condução da técnica pode resultar na redução das amplitudes. Propofol provoca uma inibição da atividade vasoconstritora simpática, causando relaxamento da musculatura lisa dos vasos com conseqüentes reduções na pressão sanguínea sistêmica. Este efeito pode ser exagerado em pacientes hipovolêmicos, idosos e naqueles com comprometimento da função ventricular esquerda. Foi descrito em pacientes jovens e saudáveis, uma bradicardia profunda, seguida de assistolia, apesar do uso de anticolinérgicos profiláticos. O risco de óbito por esta bradicardia foi estimado em 1,4/100.000 pacientes e seu tratamento pode exigir o uso de um beta-agonista direto, como o isoproterenol. O propofol induz à depressão dose-dependente da ventilação, e apneia ocorre em 25% a 35% dos pacientes. A administração concomitante de opioides exacerba este efeito. As funções hepática e renal não são afetadas pela administração de propofol. A pressão intraocular sofre uma redução significativa. Com relação à coagulação, o propofol inibe a agregação plaquetária, induzida por mediadores lipídicos pró-inflamatórios, incluindo o tromboxano A_2 e o fator de ativação plaquetária. Pacientes que desenvolvem anafilaxia na primeira exposição ao propofol podem ter sido previamente sensibilizados pelo radical di-isopropil, presente em muitos preparados dermatológicos. A síndrome da infusão do propofol foi descrita em pacientes pediátricos e adultos que receberam infusões prolongadas de propofol em altas doses (75 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{minuto}$) por mais de 24 horas. Caracteriza-se por uma acidose láctica e seu mecanismo não é claro, mas pode refletir um envenenamento (hipóxia citopática) da cadeia de transporte de elétrons e um distúrbio da oxidação de ácidos graxos de cadeia longa pelo propofol, ou um metabólito em pacientes suscetíveis (imita as miopatias mitocondriais). O diagnóstico diferencial inclui a acidose metabólica hiperclorêmica associada com infusões de grandes volumes de solução fisiológica (SF) a 0,9%, e acidose metabólica associada com geração excessiva de ácidos orgânicos, como lactato e cetonas (acidose diabética, liberação de torniquete). O propofol não desencadeia hipertermia maligna e a secreção de cortisol não é influenciada.

O etomidato é um composto carboxilado que contém imidazol, e quimicamente não está relacionado a outras drogas usadas para indução anestésica IV. O efeito anestésico do etomidato é predominantemente devido ao isômero R (+), cinco vezes mais potente que o isômero S (-). A estereosseletividade sugere que ele age nos receptores GABA_A . O pronto despertar reflete a redistribuição do cérebro para

tecidos inativos. O rápido metabolismo também deve contribuir para a pronta recuperação. Ele é metabolizado pela hidrólise da cadeia lateral etil-éster, resultando em um composto hidrossolúvel e inativo. É uma alternativa ao propofol e barbitúricos para indução da anestesia, especialmente na presença de instabilidade cardiovascular. Após uma dose de 0,2 a 0,4 mg/Kg, o início da inconsciência ocorre no período de um tempo de circulação braço-cérebro. São comuns movimentos mioclônicos involuntários e resultam de uma alteração no equilíbrio de influências inibitórias e excitatórias do trato talamo-cortical (a administração prévia de opioide diminui este efeito). É um potente vasoconstritor cerebral direto que diminui o FSC e a $TMCO_2$ em 35% a 45% (PIC previamente aumentada é diminuída pelo etomidato). O etomidato ativa focos convulsivos, o que se manifesta como uma atividade rápida ao eletroencefalograma. Essa característica é usada para facilitar a localização de focos convulsivos em pacientes submetidos à ressecção cortical de tecido epileptogênico. Ele também aumenta a amplitude dos PESS, tornando confiável a monitorização dessas respostas. Sua principal característica é a estabilidade cardiovascular, sendo que induz alterações mínimas na frequência cardíaca, volume sistólico ou volume cardíaco. A pressão arterial média pode reduzir em até 15% pela diminuição da resistência vascular sistêmica. Em relação à ventilação, apresenta efeitos menos intensos que o propofol e as reduções do volume corrente são compensadas por aumentos na frequência respiratória. Uma desvantagem é que causa supressão adrenal, produzindo uma inibição dose-dependente da conversão do colesterol em cortisol, pela inibição da 11- β -hidroxilase e que dura cerca de 4 a 8 horas após uma dose de indução.

Benzodiazepínicos são drogas que exercem, em graus variáveis, cinco principais efeitos farmacológicos: ansiólise, sedação, efeito anticonvulsivante, relaxamento muscular mediado pela medula, e amnésia anterógrada. Eles agem aumentando a afinidade dos receptores $GABA_A$ pelo próprio GABA. Fadiga e sonolência são os efeitos colaterais mais comuns. Embora não apresentem efeitos importantes sobre a ventilação, ao interagir com outras drogas, principalmente em pacientes idosos ou portadores de doenças pulmonares crônicas, podem apresentar efeitos adversos indesejáveis. A coordenação motora e as funções cognitivas são diminuídas, especialmente, com o uso concomitante de outros depressores do SNC. Amnésia anterógrada é um efeito proeminente desta classe de drogas. Apresentam efeitos sedativos sinérgicos com outros depressores do SNC, como álcool, anestésicos inalatórios e venosos, opioides e α_2 -agonistas. O midazo-

lam é de longe o agente mais usado em anestesia. Apresenta rápida absorção gastrointestinal e cruza facilmente a barreira hematoencefálica (BHE). Apesar desta passagem rápida para o cérebro, apresenta um tempo de equilíbrio plasma-local de ação lento (0,9 – 5,6 minutos) quando comparado com propofol ou tiopental. A curta duração deve-se à sua redistribuição do cérebro para locais teciduais inativos, bem como metabolismo hepático rápido. É metabolizado por enzimas hepáticas e citocromo P450 do intestino delgado (CYP3A4) em metabólitos ativos e inativos. Seu principal metabólito, o 1-hidroxi-midazolam tem aproximadamente metade da atividade do composto original. Produz reduções significativas na $TMCO_2$ e no FSC. Não impede aumentos da PIC associados à laringoscopia direta para intubação. Em cerca de 1% dos pacientes ocorre excitação paradoxal, que é eficazmente tratada com o antagonista de benzodiazepínicos, flumazenil. Pode ocorrer apneia após injeção rápida de grandes doses ($> 0,15$ mg/Kg IV), particularmente se associada a um opioide. O DC (débito cardíaco) não é alterado, sugerindo que as alterações sobre a PA são decorrentes da diminuição da RVS (resistência vascular sistêmica). Entre os seus usos clínicos: medicação pré-anestésica, sedação intravenosa, indução da anestesia, manutenção da anestesia, sedação pós-operatória. Como medicação pré-anestésica é comumente usado em pediatria na dose de 0,5 mg/Kg oral (essa é a vantagem principal), e deve ser administrado cerca de 30 minutos antes. Para sedação intravenosa, é utilizado nas doses de 1,0 a 2,5 mg IV (pico de efeito em 3 – 5 minutos, com duração entre 15 – 80 minutos). Neste quesito, é bom lembrar que pode ocorrer depressão respiratória quando associado a outras drogas, como os opioides. Pacientes idosos apresentam uma maior sensibilidade a todos os efeitos dos benzodiazepínicos. A dose para indução da anestesia é de 0,1 a 0,2 mg/Kg IV. Uma pequena dose de opioide pode acelerar o início de ação. A depressão cardiovascular é mínima. Como reduz as necessidades de anestésicos inalatórios, pode ser utilizado durante a manutenção da anestesia especialmente com este objetivo. É muito usado para sedação em UTI (dose de ataque de 0,5 – 4 mg IV, seguido por uma dose de manutenção de 1 – 7mg IV por hora). A saturação relativa de tecidos resulta que a depuração do sistema circulatório torna-se menos dependente da redistribuição, e mais dependente do metabolismo hepático. A administração concomitante de opioides reduz a dose necessária para manutenção. O tempo de despertar está aumentado em pacientes idosos, obesos e na presença de doença hepática grave. O flumazenil é um antagonista específico de benzodiazepínicos com alta afinidade pelos receptores. A dose ini-

cial é 0,2 mg IV. Podem ser administradas novas doses de 0,1 mg a intervalos de 60 segundos até obtenção do antagonismo completo. A duração do flumazenil é de 30 a 60 minutos, podendo ser necessária a administração de novas doses para manutenção da consciência. O flumazenil pode desencadear crises convulsivas em pacientes em tratamento com antiepiléticos.

A cetamina é um derivado da fenciclidina que produz “anestesia dissociativa”, caracterizada no EEG por uma dissociação entre o sistema límbico e talamocortical, assemelhado a um estado cataléptico onde os olhos permanecem abertos com um nistagmo lento, e o paciente permanece não responsivo, embora pareça “consciente”. Ocorrem graus variáveis de hipertonia, independente do estímulo cirúrgico. Ela produz amnésia e analgesia intensa. Frequentemente o paciente apresenta um quadro de delírio que limita sua utilidade clínica. Tem potencial de abuso significativo. Existem dois isômeros ópticos. A S (+) cetamina produz analgesia mais intensa, metabolismo mais rápido (portanto, recuperação mais rápida), menor salivação e baixa incidência de reações ao despertar. Ambos isômeros parecem inibir a recaptção das catecolaminas para dentro das terminações nervosas simpáticas pós-ganglionares. Interage com vários receptores no SNC, como NMDA, de opioides, monoaminérgicos, muscarínicos. O pico de concentração plasmática ocorre em 1 minuto após a administração IV e em 5 minutos após a administração IM. Devido à alta lipossolubilidade, atravessa rapidamente a barreira hematoencefálica. É metabolizado pelas enzimas do sistema P450, sofrendo demetilação, e formando norcetamina (metabólito ativo). Produz analgesia importante mesmo em doses subanestésicas. Como aumenta muito a secreção salivar, o que pode aumentar a probabilidade de tosse e laringoespasma, recomenda-se a administração de um antissialogogo. A dose de indução é de 1 a 2 mg/Kg IV ou 4 a 8 mg/Kg IM. Uma vantagem é a manutenção dos reflexos laríngeos e faríngeos, ou apenas um pouco deprimidos. Como tem efeitos cardioestimulantes, frequentemente é indicada em casos de pacientes hipovolêmicos, mas pode se transformar em um depressor do miocárdio no caso de depleção dos depósitos de catecolaminas. É segura em pacientes suscetíveis à hipertermia maligna. Considera-se que aumente o FSC e $TMCO_2$, embora haja controvérsias a este respeito. Não produz depressão significativa da ventilação, e os reflexos das vias aéreas permanecem preservados. Tem atividade broncodilatadora e pode ser usada para o tratamento de broncoespasmo na sala de cirurgia ou UTI. O despertar pode se associar com ilusões visuais, auditivas, proprioceptivas. Sonhos e delírios podem

ocorrer até 24 horas após a administração. A incidência de delírio varia entre 5% e 30%. Os fatores associados à ocorrência de delírio são: idade acima de 15 anos, sexo feminino, doses superiores a 2 mg/Kg, transtornos da personalidade. Os benzodiazepínicos são indicados na prevenção do delírio.

O dextrometorfano é um antagonista NMDA de baixa afinidade, comum em xaropes antitussígenos. Seus efeitos euforizantes determinam um risco de abuso significativo.

A dexmedetomidina é um agonista $\alpha 2$ -adrenérgico, específico e altamente seletivo (1620:1 $\alpha 2$ para $\alpha 1$). O *locus coeruleus* tem uma alta densidade de receptores $\alpha 2$, uma fonte importante de inervação do SNS do prosencéfalo e um modulador do estado de vigília. Esta droga atenua as respostas hemodinâmicas à intubação traqueal, diminui as concentrações plasmáticas de catecolaminas, reduz as necessidades de anestésicos inalatórios e aumenta a probabilidade de hipotensão arterial. Pode causar uma bradicardia grave.

DROGAS OPIOIDES

Os opioides continuam sendo os principais agentes para tratamento da dor nos seus mais diversos modos de apresentação. A palavra “ópio” deriva da palavra grega *opion* (“suco de papoula”). Os fármacos derivados do ópio são genericamente chamados opioides, dos quais a morfina é o principal representante. Eles atuam como agonistas em receptores de opioides específicos em locais pré-sinápticos e pós-sinápticos no SNC, bem como na periferia. Estes receptores são normalmente ativados por três ligantes endógenos conhecidos como encefalinas, endorfinas e dinorfinas. O principal efeito da ativação destes receptores é uma diminuição da neurotransmissão, principalmente pela inibição pré-sináptica da liberação de neurotransmissores como a acetilcolina (ACh), dopamina, norepinefrina e substância P. Do ponto de vista bioquímico, caracteriza-se por um aumento da condutância ao potássio, causando uma hiperpolarização, e inibição do canal de cálcio, produzindo uma redução na liberação do neurotransmissor. Os receptores μ são os principais responsáveis pela analgesia supraspinal e espinal. A depressão respiratória característica da ativação do receptor μ é menos evidente com a ativação do receptor κ , mas este é menos eficaz na analgesia. A morfina dificilmente causa depressão miocárdica direta ou hipotensão arterial, mas pode alterar a pressão arterial decorrente da bradicardia (estimulação dos núcleos medulares do nervo vago, e provável efeito depressivo direto sobre o nó sinoatrial). A morfina pode provocar a liberação de histamina, mas não o fentanil.

Entretanto, a combinação de uma agonista opioide com óxido nitroso resulta em depressão cardiovascular com redução do débito cardíaco, pressão arterial, além de aumento das pressões de enchimento cardíaco. Quando associados a benzodiazepínicos, podem causar redução significativa da resistência vascular sistêmica. Tem um papel importante na proteção do miocárdio em relação à isquemia. Todos causam uma depressão da ventilação dose-dependente por um efeito agonista em receptores μ_2 , determinando um efeito depressor direto sobre os centros ventilatórios do tronco cerebral, caracterizado pela diminuição da responsividade destes centros ao dióxido de carbono (deslocamento da curva de resposta ao dióxido de carbono para a direita). Na ausência de hipoventilação, reduzem o FSC e possivelmente a PIC. Em doses elevadas podem causar rigidez da musculatura esquelética generalizada (especialmente o fentanil). Por estimulação direta da zona gatilho quimiorreceptora no assoalho do 4º ventrículo, induzem náuseas e vômitos, que também podem ser decorrentes do aumento das secreções gastrintestinais e retardo da passagem do conteúdo intestinal em direção ao cólon. Atravessam facilmente a barreira placentária e podem causar depressão nos recém-nascidos. A principal manifestação de uma overdose por opioides é a depressão respiratória, que se manifesta como uma frequência respiratória lenta, podendo progredir para apneia. Miose, hipoventilação e coma sugerem overdose por opioide. O tratamento é a adoção de ventilação mecânica, e administração de uma antagonista como a naloxona, que pode desencadear uma crise de abstinência em pacientes dependentes. A tolerância e a dependência física são problemas e as principais limitações de uso clínico. A dependência física de morfina demora aproximadamente 25 dias para se desenvolver.

Os opioides agonistas-antagonistas se caracterizam por ligação aos receptores produzindo respostas limitadas (agonistas parciais). Eles podem atenuar a eficácia dos agonistas administrados subsequentemente. Têm efeitos colaterais similares e podem causar reações disfóricas. Como vantagem, produzem depressão ventilatória limitada. Entre alguns, podemos citar a pentazocina, butorfanol, nalbufina, buprenorfina e nalorfina. Alterações menores na estrutura química de um opioide agonista podem converter a droga em um antagonista de opioides. A naloxona é um antagonista não seletivo. A sua meia-vida é menor que a maioria dos agonistas e, por esta razão, podem ser necessárias doses suplementares para manter o antagonismo. Este antagonismo é inevitavelmente acompanhado por reversão da analgesia. Também podem causar um aumento da atividade do sistema nervoso

simpático, que se manifesta com taquicardia, hipertensão, edema agudo pulmonar e disritmia cardíaca. A naltrexona é um antagonista eficaz por via oral e seu efeito pode durar até 24 horas.

O uso de opioides administrados no neuroeixo se baseia na existência de receptores opioides na substância gelatinosa da medula espinhal. Ao serem administrados no espaço peridural, eles são captados pela gordura peridural, ocorrendo absorção sistêmica ou difusão através da dura-máter para o líquido cerebrospinal (LCS). A administração peridural leva a concentrações consideráveis do opioide no LCS. A administração peridural de morfina, fentanil e sufentanil produz concentrações sanguíneas de opioide similares às produzidas pela injeção IM de uma dose equivalente. O movimento dos opioides em direção cefálica no LCS depende da solubilidade lipídica. Opioides lipossolúveis, como fentanil e sufentanil, são limitados em sua migração cefálica por sua absorção para dentro da medula espinhal, ao passo que a morfina, menos lipossolúvel, permanece no LCS. Esta técnica desencadeia um prurido relacionado à migração cefálica e subsequente interação com receptores opioides no núcleo trigeminal. Em seres humanos, causa relaxamento acentuado do músculo detrusor, que pode persistir por até 16 horas (causa importante de retenção urinária). O efeito colateral mais grave após administração no neuroeixo é a depressão respiratória e pode ocorrer alguns minutos após a administração, ou mais comumente após algumas horas. O uso de qualquer opioide ou sedativo por via IV aumenta o risco de depressão ventilatória retardada.

DROGAS ANTICONVULSIVANTES

Epilepsia é um termo genérico usado para designar um grupo de distúrbios do SNC caracterizado por início súbito de alterações sensitivas, motoras, autonômicas ou psiquiátricas. Normalmente são associadas com descargas anormais no eletroencefalograma e apenas 30% dos pacientes que desenvolvem uma crise convulsiva apresentam uma alteração neurológica ou sistêmica identificável. Geralmente são drogas administradas uma vez ao dia ou com mais frequência. A absorção intestinal é geralmente lenta e pode ser incompleta, como no caso da gabapentina. A ligação às proteínas pode variar de 0% a 90%, como no caso da fenitoína. Algumas são de excreção renal, como a gabapentina, pregabalina e outras. A meia-vida de eliminação pode variar de algumas horas a alguns dias. O mecanismo de ação não é muito claro, mas presume-se que agem diminuindo a excitabilidade neuronal ou aumentando a neurotransmissão

inibitória. Isto é atingido alterando as correntes iônicas da membrana, afetando a condutância ao sódio, potássio e cálcio. Alguns dos efeitos adversos estão relacionados à dosagem, como sedação, letargia e neurotoxicidade. Podem ainda apresentar hipersensibilidade imune, hepatotoxicidade e causar anemia aplástica.

ESTIMULANTES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC)

As drogas que estimulam o SNC como sua ação primária são classificadas como analépticos ou convulsivantes. A excitabilidade do SNC reflete um delicado equilíbrio entre influências inibitórias e excitatórias. Os analépticos exercem seu efeito bloqueando a inibição ou aumentando a excitação. A estricnina e a picrotoxina bloqueiam seletivamente as vias inibitórias e não têm utilidade clínica descrita, mas são úteis em pesquisa.

O doxapram é um analéptico que seletivamente aumenta a ventilação minuto pela ativação dos corpos carotídeos. O estímulo à ventilação é similar àquele produzido por uma PaO_2 de 38 mmHg agindo sobre os corpos carotídeos. O aumento é mais proeminente sobre o volume corrente do que sobre a frequência respiratória. Infusões contínuas, como aquelas necessárias para preservar um efeito mantido sobre a ventilação pode resultar em estimulação subconvulsiva do SNC, que se manifesta como hipertensão, taquicardia, arritmias, vômitos e aumento da temperatura corporal. Estas alterações são consistentes com um aumento da atividade do sistema nervoso simpático (SNS).

As anfetaminas são poderosos estimulantes do SNC. Elas provocam a liberação e inibição da recaptação de neurotransmissores excitatórios no córtex cerebral, núcleos motores e sistema reticular ativador ascendente. A administração crônica pode levar à queda da pressão arterial sistêmica devido ao fato das anfetaminas serem metabolizadas, dando origem a um falso neurotransmissor. A supressão do apetite não é sustentada e pode causar dependência. A intoxicação aguda por anfetaminas se caracteriza por agitação, inquietude, irritabilidade, comportamento agressivo e delírios paranoides. Pode ocorrer taquicardia, hipertensão arterial, seguidas de arritmias e hipotensão. Tem sido observado hipertermia e coagulação intravascular disseminada. O tratamento consiste em acidificar a urina para aumentar a excreção renal da droga, e tratar a condição cardiovascular. Em caso de hipertermia refratária pode ser usado o dantrolene.

O metilfenidato é estruturalmente relacionado às anfetaminas. É um estimulante moderado do SNC com efeitos mais proeminentes

sobre as atividades mentais do que motoras. É útil no tratamento das síndromes hipercinéticas em crianças portadoras de disfunção cerebral mínima. Pode causar bradicardia, alucinações e supressão do crescimento. Mostrou-se efetivo também no tratamento da narcolepsia, tanto como agente único ou em combinação com antidepressivos tricíclicos.

As metilxantinas são representadas pela cafeína, teofilina e teobromina. A solubilidade das metilxantinas é baixa. Em comum, todas têm a capacidade de estimular o SNC, produzir diurese, aumentar a contratilidade do miocárdio e o relaxamento de músculos lisos, especialmente das vias aéreas. Agem antagonizando receptores de adenosina, facilitando a liberação de catecolaminas. Em altas concentrações, a teofilina inibe a fosfodiesterase, responsável pela quebra do AMPc. São eliminadas por metabolismo hepático.

DROGAS ANTIDEPRESSIVAS

Os antidepressivos são classificados, a grosso modo, por suas estruturas químicas e seus efeitos neurofarmacológicos agudos. Não são usados tão somente para tratar depressão, mas uma gama variada de distúrbios que vão desde distúrbios do apetite até dor crônica. Podemos classificá-los como inibidores da recaptção da serotonina, agentes tricíclicos e inibidores da monoaminoxidase.

Os inibidores seletivos da recaptção da serotonina representam a maior classe deste grupo de drogas e são usados para tratar depressão de leve a moderada. Não apresentam propriedades anticolinérgicas, não causam hipotensão postural ou retardo da condução de impulsos cardíacos e não alteram o limiar convulsivo. A fluoxetina é o principal representante e deve ser administrada pela manhã pelo risco de causar insônia. Ela é um potente inibidor de determinadas enzimas hepáticas do sistema citocromo P450. Os IMAOs (inibidores da monoaminoxidase), quando combinados com a fluoxetina, podem causar o aparecimento de uma síndrome serotoninérgica, caracterizada por ansiedade, inquietação motora, calafrios, ataxia e insônia.

Os antidepressivos tricíclicos, embora muito eficientes no tratamento da depressão, foram suplantados pelos anteriores pelo seu perfil desfavorável de efeitos colaterais, resultado de suas propriedades anticolinérgicas, antiadrenérgicas e anti-histamínicas. Eles têm um índice terapêutico restrito e, em doses excessivas, podem ser letais. Entretanto, em doses baixas, são muitos úteis no tratamento da dor neuropática crônica e outras síndromes dolorosas, incluindo

a fibromialgia. Eles agem sobre diversos transportadores e receptores, mas seu efeito antidepressivo é produzido pelo bloqueio da recaptação da serotonina e/ou norepinefrina em terminais pré-sinápticos, aumentando a disponibilidade destes neurotransmissores. Hipotensão ortostática e um discreto aumento na frequência cardíaca são os efeitos colaterais cardiovasculares mais comuns. O risco de hipotensão arterial durante anestesia geral é baixo. Em altas doses, podem produzir efeitos anticolinérgicos proeminentes, como boca seca, visão turva, taquicardia, retenção urinária, retardo do esvaziamento gástrico e íleo paralítico. Produzem sedação, o que pode ser desejável em pacientes deprimidos que sofrem com insônia. Também podem reduzir o limiar convulsivo.

Os IMAOs constituem um grupo heterogêneo de drogas que bloqueiam a enzima que metaboliza as aminas biogênicas, aumentando a disponibilidade destes neurotransmissores no SNC e no SNA. Sua administração pode estar acompanhada de efeitos colaterais que limitam o seu uso e podem ser letais em doses excessivas. Os pacientes tratados com IMAOs devem seguir uma dieta específica livre de tiramina, pois a interação dos primeiros com a tiramina resulta em hipotensão arterial importante. Eles atuam formando um complexo estável e irreversível com a enzima MAO, especialmente a cerebral. Daí, advém um aumento da quantidade de norepinefrina disponível para liberação a partir dos neurônios do SNC. Ganho de peso é outro efeito colateral importante.

REFERÊNCIAS

1. Stoelting's, Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice. 5th Edition. 2015. Wolters Kluwer Health.
2. Borghese CM. Molecular Pharmacology of Volatile Anesthetics. *Int Anesthesiol Clin.* 2015; 53(2):28-39.
3. Roth SH et al. Unlocking the Mechanisms of Anesthesia. *Anesthesia -Analgesia.* November 2016; 123(5):1070-1.
4. Siu-Chun L et al. Xenon Anesthesia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesthesia-Analgesia.* March 2016; 122(3):678-97.
5. Foster AC, Kemp JA. Glutamate and GABA-based CNS therapeutics. *Curr Opin Pharmacol.* 2006; 6:7-17.

CAPÍTULO 3

FARMACOLOGIA DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

Catia Sousa Govêia
Larissa Goveia Moreira
Márcia Adriana Meirelles Dias

INTRODUÇÃO

O sistema nervoso autônomo (SNA) corresponde à divisão do sistema nervoso responsável pelo controle das funções involuntárias ou vegetativas que auxiliam na regulação da homeostase. O conjunto formado pela anestesia, a cirurgia e a doença de base do paciente impõe graus variados de agressão à constância do meio interno. Assim, sua compreensão é de fundamental importância para que se possa adequar as estratégias de manejo desse sistema de respostas rápidas, com o intuito de preservar a estabilidade vital do paciente submetido à anestesia.^{1,2}

ORGANIZAÇÃO GERAL DO SNA

O SNA apresenta três divisões, com diferentes características anatômicas, fisiológicas e farmacológicas. As duas principais subdivisões são denominadas sistema nervoso autônomo simpático e parassimpático. Faz parte do SNA também o sistema nervoso entérico, intrínseco à parede do trato gastrointestinal. Funciona em conjunto com o parassimpático e simpático no controle da digestão, mas é modulado, e não regulado pelos centros de integração do sistema nervoso. Sendo este pouco relacionado à anesthesiologia, não será aqui abordado.^{2,3}

De maneira geral, na classificação funcional do sistema nervoso, estão descritos o sistema nervoso somático e o visceral. Neste último, o arco reflexo envolve os viscerosceptores no ramo aferente, um centro de integração, e um ramo eferente, representado pelos neurônios pré e pós-ganglionares do SNA e o gânglio autonômico, no trajeto em direção aos órgãos efetores.

A informação aferente é proveniente de quimiorreceptores, barorreceptores e nociceptores presentes nos órgãos. Os elementos fundamentais do centro de integração do SNA incluem hipotálamo, sistema límbico, cérebro, cerebelo, bulbo e medula. No segmento eferente, os corpos dos neurônios pré-ganglionares do SNA localizam-se no tronco encefálico e nos segmentos medulares T1 a T12, L1 e L2, S2 a S4. Esses neurônios pré-ganglionares são fibras do tipo B mielinizadas (menos frequentemente, fibras C não mielinizadas) e uma única fibra pode fazer sinapse com várias fibras pós-ganglionares. Os neurônios pós-ganglionares têm seus corpos celulares nos gânglios do SNA e seus axônios formam as fibras não mielinizadas do tipo C, que fazem sinapse com órgão efector. É justamente esta parte do ramo eferente que possui as principais diferenças que subdividem o SNA em componentes simpático e parassimpático.^{1,2} Enquanto no sistema nervoso somático o órgão efector é a musculatura esquelética, no SNA os efetores são a musculatura lisa, o músculo cardíaco e as glândulas (Tabela 3.1).

Tabela 3.1. *Organização dos ramos eferentes das divisões funcionais do sistema nervoso.*

Características	SN Somático Eferente	SN Visceral Eferente - (SNA)
Controle	Voluntário	Involuntário
Anatomia SNC p/órgão efector	1 neurônio (motor)	2 neurônios (pré e pós-ganglionares)
Órgão efector	M. esquelético	M. liso, m. cardíaco, glândulas

Os critérios que diferenciam anatomicamente as duas divisões do SNA incluem a posição e o tamanho dos neurônios pré e pós-ganglionares.

No SNA simpático, os neurônios pré-ganglionares têm origem na substância cinzenta da coluna intermediolateral da medula tóraco-lombar (T1 a L2) e os corpos celulares dos neurônios pós-ganglionares localizam-se longe das vísceras, nas cadeias simpáticas formadas pelos gânglios pré e paravertebrais. A partir dos gânglios, as fibras pós-ganglionares unem-se aos nervos espinhais e viscerais.

No SNA parassimpático, a origem dos neurônios pré-ganglionares tem localização crânio-sacral. No tronco encefálico tomam parte dos núcleos dos nervos cranianos III, VII, IX e X; e, na região sacral, de S2 a S4, participam da formação dos nervos pélvicos esplâncnicos. Os corpos dos neurônios pós-ganglionares situam-se próximos às vísceras por eles inervadas.

Assim, de modo consequente a tal distribuição, os tamanhos das fibras pré e pós-ganglionares também são diferentes, com o SNA simpático com fibra curta para a posição pré-ganglionar e longa para a pós-ganglionar, e tamanhos opostos para o SNA parassimpático (Tabela 3.2). Há vários outros detalhes nas diferenças anatômicas entre os ramos simpático e parassimpático do SNA, mas devido à abordagem preponderante da farmacologia aplicada à anestesia, não serão aqui abordados.¹

Tabela 3.2. *Diferenças anatômicas entre SNA simpático e parassimpático.*

Critério	Simpático	Parassimpático
Posição do neurônio pré-ganglionar	T1 a L2	Tronco encefálico S2 a S4
Posição do neurônio pós-ganglionar	Longe da víscera Gânglios pré e paravertebrais	Próximo da víscera
Tamanho da fibra pré-ganglionar	Curta	Longa
Tamanho da fibra pós-ganglionar	Longa	Curta

Quanto às características farmacológicas gerais, as fibras pré-ganglionares de ambos os sistemas têm transmissão ganglionar do tipo colinérgica, pois liberam acetilcolina (ACh). Na sinapse da fibra pós-ganglionar com o órgão efector, a transmissão simpática é noradrenérgica e a parassimpática, colinérgica. Uma exceção é feita: as glândulas sudoríparas pertencem à divisão do SNA simpático, mas a transmissão é colinérgica. Além disso, na medula adrenal a fibra pré-ganglionar libera acetilcolina e o resultado é a liberação de noradrenalina e adrenalina na circulação sanguínea, com estimulação simpática sistêmica. O esquema geral está representado na Figura 3.1.

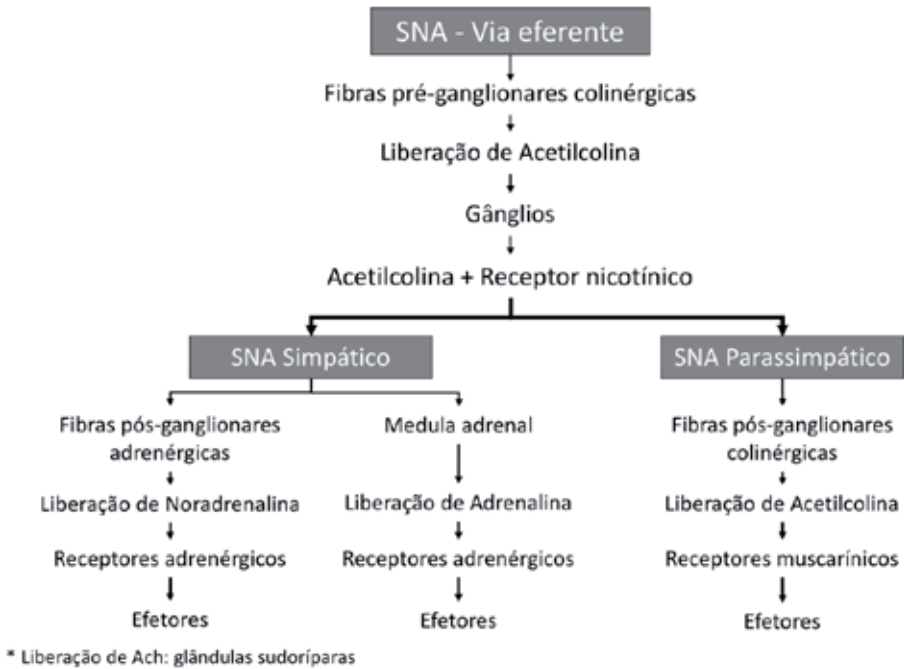


Figura 3.1. Sistema nervoso autônomo – Esquema Geral.

Fonte: Adaptado de Bankenahally R and H Krovvidi H.¹

Do ponto de vista fisiológico, os sistemas simpático e parassimpático podem operar de modo antagonista, sinérgico ou independente para controlar os órgãos efetores. Como exemplo, na maior parte das vezes as subdivisões têm funções antagônicas, como sobre o controle da frequência cardíaca, mas há também o controle paralelo, como nas glândulas salivares, que aumentam sua secreção estimulada por ambos. Exemplos de atividades independentes são o controle exclusivamente parassimpático das glândulas nasofaríngeas e simpático, no tecido adiposo.

As duas divisões têm atividade tônica e constante, funcionando em conjunto, de modo a controlar os órgãos viscerais, regulando fluxo sanguíneo, frequência cardíaca, pressão arterial, resistência das vias aéreas, tamanho da pupila, temperatura corporal, consumo de energia, digestão, excreção, função genital, diurese, volume de fluidos, equilíbrio eletrolítico, secreções glandulares e até mesmo processos inflamatórios e sistema imune. De uma maneira geral, o SNA simpático possui ações mais difusas, e o parassimpático, ações mais localizadas a órgãos ou setores. Os efeitos resultantes da ativação do SNA em cada órgão efector estão descritos na Tabela 3.3.²⁻⁴

Tabela 3.3. Resposta fisiológica por tipos de receptores.^{1,5}

Órgão	Alfa 1	Alfa 2	Beta 1	Beta 2	Parassimpático
Olhos	Dilatação: midríase				Constrrição: miose
Coração			↑Frequência cardíaca ↑Contratibilidade ↑Automatismo ↑Velocidade condução	↑Frequência cardíaca ↑Contratibilidade ↑Automatismo ↑Velocidade condução	↓Frequência cardíaca ↓Contratibilidade (leve) ↓Velocidade condução Bloqueio AV
Arteríolas	Constrrição	Constrrição * (pós-sináptico)		Dilatação	Pouco ou nenhum efeito
Veias sistêmicas	Constrrição	Constrrição * (pós-sináptico)		Dilatação	
Brônquios				Dilatação	Constrrição
Glândulas brônquicas					Estimulação
Rins			↑Secreção renina		
Intestino	Constrrição esfínteres				↑Peristalse e tônus Dilatação esfínteres
Fígado	Glicogenólise			Glicogenólise	Pequena síntese glicogênio
Bexiga	Constrrição esfínter			Relaxamento detrusor	Contração detrusor Relaxamento esfínter
Ureteres	↑Tônus				↑Tônus
Útero	Contração na gravidez			Relaxamento	Efeito variável
Genitália masculina	Ejaculação				Ereção
Tecido adiposo	Lipólise		Lipólise	Lipólise (Beta 3)	
Glândulas salivares	Secreção espessa				Secreção fluida

FARMACOLOGIA DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO (SNA)

A descrição da acetilcolina e adrenalina como neurotransmissores partiu dos trabalhos de um fisiologista alemão chamado Otto Loewi, em corações isolados de sapos, na década de 1920. Suas descobertas relacionadas aos dois neurotransmissores foram tão importantes que renderam-lhe o prêmio Nobel, em 1936.⁶

FARMACOLOGIA DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO PARASSIMPÁTICO (SNAP)

A transmissão colinérgica é fundamental em vários níveis do controle da homeostasia. É encontrada em sinapses interneuronais no sistema nervoso central (SNC), nas sinapses ganglionares, na sinapse neuroefetora do SNA parassimpático e também na placa motora, onde o nervo motor encontra a fibra muscular esquelética. O sistema de neurotransmissão colinérgica compõe-se da acetilcolina (ACh), seus receptores e o aparato enzimático envolvido em sua síntese e degradação.⁷

As linhas gerais do ciclo da ACh podem ser traçadas da seguinte forma:

1. Síntese e estocagem
2. Liberação
3. Interação com receptores
4. Inativação

O ciclo da acetilcolina (ACh) inicia-se por sua síntese no citoplasma do terminal do nervo pré-sináptico, pela união da acetilcoenzima A de origem mitocondrial e da colina obtida por meio de recaptação a partir da fenda sináptica, em reação de acetilação promovida pela colina-O-acetil transferase (Figura 3.2). A ACh é então estocada em vesículas, na importância de 1.000 a 50.000 moléculas por vesícula.⁵

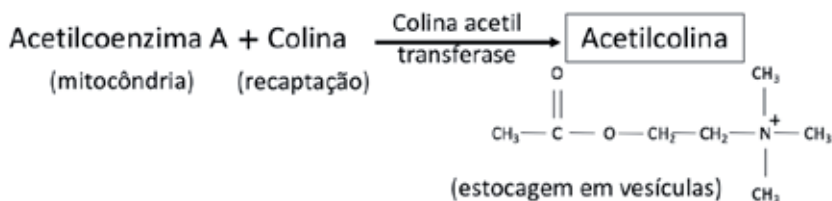


Figura 3.2. Síntese da acetilcolina.

A liberação de pequenas quantidades da ACh é espontânea e contínua, e também após o potencial de ação. Com a despolarização da membrana pré-sináptica, ocorre aumento da condutância dos canais rápidos de cálcio (uma etapa sensível à concentração de magnésio), seguida da fusão das vesículas à membrana pré-sináptica e exocitose do seu conteúdo. A toxina botulínica atua neste ponto, impedindo a liberação de ACh na fenda.

A partir desse ponto, o destino da ACh pode seguir três caminhos distintos: ligação a receptores colinérgicos, degradação enzimática ou difusão para o espaço extracelular.

RECEPTORES COLINÉRGICOS

A interação com os diferentes tipos de receptores colinérgicos culmina com respostas distintas, a depender do tipo de receptor.

Os receptores colinérgicos são classificados em dois tipos: muscarínicos e nicotínicos. Estruturalmente, os receptores muscarínicos são proteínas de membrana e fazem parte da grande família de receptores metabotrópicos acoplados à proteína G, cuja resposta depende do seu subtipo específico e contexto do sinal. Os receptores nicotínicos pertencem à classe de receptores de canais iônicos.^{7,8}

Em um receptor acoplado à proteína G, a transdução do sinal tem início com a união do ligante ao receptor de membrana. A alteração de sua conformação possibilita o acoplamento ao segundo componente do sistema de transdução do sinal, uma molécula intermediária denominada proteína G. Esta também sofre alteração de sua conformação e desencadeia a ativação dos mecanismos efetores intracelulares, específicos para cada um dos subtipos de proteína G. O resultado final da cadeia de acoplamento do receptor de membrana ao sistema efetor da célula é a resposta fisiológica ao estímulo desencadeado pelo ligante em questão (Figura 3.3).⁹

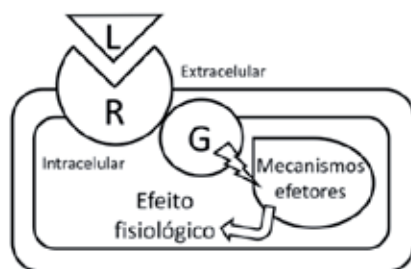


Figura 3.3. *Transdução de sinal via receptor acoplado a proteína G.*
 Legenda: L – ligante; R – receptor de membrana; G – proteína G.

Receptores muscarínicos estão distribuídos no SNC, pupilas, glândulas secretórias, coração, brônquios, e trato digestório e geniturinário.

Há cinco subtipos de receptores muscarínicos descritos (M1 a M5), diferenciados por sua distribuição e tipo de cascata intracelular desencadeada pela ligação ao agonista. Os subtipos M1, M3 e M5 têm localização preferencial pós-sináptica e são acoplados à proteína Gq, que induz influxo celular de cálcio pela ativação da fosfolipase C. Essa cascata estimula as vias do inositol trifosfato (IP3) e diacilglicerol, e resulta em ativação de fosfocinase C e elevação do cálcio intracelular. Os tipos M2 e M4, de localização pré e pós-sináptica, são ligados a proteínas Go e Gi, com a inibição da adenilciclase levando à diminuição do AMPc intracelular, ativação de canais de potássio e inibição de canais rápidos de cálcio. Esta via promove a hiperpolarização das células e inibição das membranas excitáveis.^{5,8,10,11} O local de ligação da ACh é semelhante em todos os cinco subtipos de receptores muscarínicos, mas há inúmeros sítios alostéricos que modulam as atividades dos receptores e que são específicos para cada um dos subtipos. Um sítio alostérico é o local no receptor ou enzima onde substâncias que

não o substrato específico podem ligar-se, influenciando sua capacidade de ativação.⁸

Receptores muscarínicos M1 representam o subtipo mais abundante no SNC e também estão presentes nos gânglios autonômicos e glândulas secretoras. Estimulam a secreção gástrica. Os do subtipo M2 são evidentes no miocárdio e músculos lisos. São responsáveis pelo efeito cronotrópico negativo do estímulo parassimpático, participam do controle da contratilidade atrial e têm importante efeito na contração dos músculos lisos.^{10,12} Os receptores M3 são expressos em glândulas secretoras e musculatura lisa, mediando, por exemplo, a secreção lacrimal e salivar, bem como a contração da musculatura lisa do trato digestório. Subtipos M4 e M5 localizam-se principalmente no SNC, e o estímulo para secreção adrenal de adrenalina é mediado por M4.¹⁰

De modo geral, a estimulação parassimpática promove: miose e contração da musculatura ciliar do olho; diminuição da frequência cardíaca e velocidade de condução; aumento da secreção salivar e das glândulas secretórias do trato respiratório; contração da bexiga e dos músculos lisos – do trato digestório, brônquios e útero; relaxamento dos esfíncteres; ereção; e pouco ou nenhum efeito sobre a automaticidade e inotropismo cardíacos, e glândulas sudoríparas. Há ainda outras formas de receptores muscarínicos, como os denominados receptores muscarínicos adrenérgicos, localizados na membrana pré-sináptica de terminais adrenérgicos do sistema circulatório, onde promovem inibição da liberação de noradrenalina semelhante aos receptores do tipo alfa 2.¹³

Os receptores nicotínicos têm ocorrência no SNC, nos gânglios autonômicos e na junção neuromuscular.

Os receptores nicotínicos são do tipo ionotrópico (canais iônicos), compostos por cinco subunidades de proteínas e, quando ativados, adquirem a conformação de canal aberto permeável aos íons sódio, potássio, e às vezes cálcio. Dependendo da localização, diferem farmacologicamente entre si. Sua versatilidade funcional baseia-se na variada composição das cinco subunidades, de modo que os efeitos farmacológicos de sua ativação resultam em diferentes seletividades a íons e afinidade dos ligantes. Os receptores nicotínicos expressos nos músculos esqueléticos possuem subunidades α , β , γ , δ e ϵ . Os receptores neuronais possuem predominantemente subunidades $\alpha 2-10$ e $\beta 2-4$, na forma de homômeros ou heterômeros. Os neuronais periféricos da transmissão ganglionar são receptores com subunidades $\alpha 3$, $\alpha 5$ e $\beta 4$ (Figura 3.4).^{5,7,8}

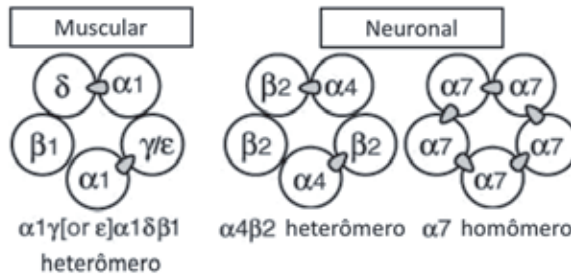


Figura 3.4. Receptor nicotínico: exemplos de estruturas das formas muscular e neuronal.

A etapa seguinte no ciclo da acetilcolina é a sua inativação, que ocorre por hidrólise do neurotransmissor pela acetilcolinesterase (AChE) da fenda sináptica, onde promove a liberação de água, ácido acético e a colina, que será recaptada para participar novamente do ciclo da ACh (Figura 3.5). A AChE metaboliza velozmente o neurotransmissor de modo a favorecer o rápido controle das funções fisiológicas.⁵ A butirilcolinesterase, ou pseudocolinesterase, presente no fígado e plasma, também tem papel na hidrólise da ACh, mas em menor extensão.¹³

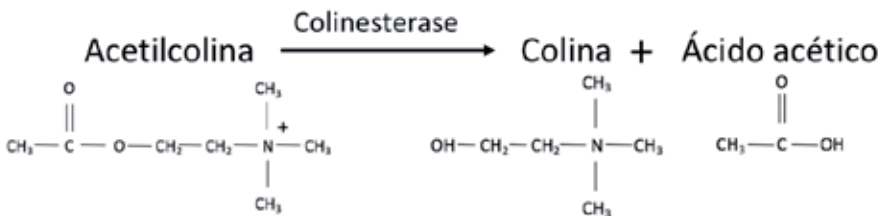


Figura 3.5. Inativação da acetilcolina.

FARMACOLOGIA DO SNA SIMPÁTICO

Próximo ao órgão inervado, o axônio pós-ganglionar do SNA simpático subdivide-se em fibrilas terminais, que contêm varicosidades. Este é um importante sítio do ciclo da noradrenalina, onde ocorrem a síntese, estocagem, liberação e recaptação do neurotransmissor. A medula adrenal também abriga as etapas do ciclo das catecolaminas adrenalina e noradrenalina, nas denominadas células cromafins. À chegada do estímulo na adrenal, adrenalina e noradrenalina são liberadas na circulação para efeito à distância, e por isso, nessa situação, são qualificadas como hormônios. São consideradas catecolaminas dopamina, noradrenalina e adrenalina.^{5,13}

O ciclo das catecolaminas pode ser esquematizado em quatro etapas:

1. Síntese e estocagem
2. Liberação
3. Interação com receptores
4. Inativação

A partir da tirosina, um aminoácido essencial proveniente da dieta, inicia-se a síntese da noradrenalina no terminal do nervo pré-sináptico, pela transformação da tirosina em DOPA (3,4-dihidroxi-l-fenilalanina), em reação mediada pela enzima tirosina hidroxilase. Uma alça de retroalimentação negativa é característica nesta etapa, onde a enzima é sensível ao excesso de dopamina e noradrenalina. No citoplasma celular, a DOPA é convertida em dopamina, por sua vez carregada para o interior de vesículas por um transportador (*vesicular monoamine transporter - VMAT*), que pode ser bloqueado pela ação do anti-hipertensivo reserpina. A etapa seguinte, em reação mediada pela ação da dopamina-beta-hidroxilase, é a transformação da dopamina em noradrenalina, agora armazenada nas vesículas das varicosidades dos terminais adrenérgicos associada a ATP e proteínas, onde permanece inativa. Nas células cromafins da medula adrenal, a noradrenalina sofre ação da feniletanolamina-N-metiltransferase e converte-se em adrenalina, também estocada em vesículas (Figura 3.6). A proporção de formação de adrenalina e noradrenalina na adrenal é de cerca de 80 para 20%.^{2,5,11}

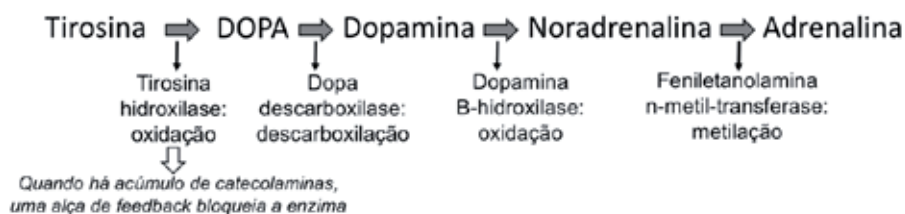


Figura 3.6. Síntese das catecolaminas.

LIBERAÇÃO

Após a chegada do potencial de ação, em etapa dependente do influxo de cálcio, as vesículas sofrem fusão com a membrana pré-sináptica e permitem a exocitose de seu conteúdo na fenda sináptica. Há liberação espontânea de pequenas quantidades, para manutenção do tônus simpático. Os possíveis caminhos do neurotransmissor deste ponto em diante incluem: interação com receptores adrené-

gicos pré e pós-sinápticos, recaptação pelo terminal pré-sináptico, degradação enzimática ou difusão para o espaço extracelular.²

Uma catecolamina é um composto com um núcleo catecol, formado por um anel benzênico e dois grupos hidroxila nas posições 3 e 4, e uma cadeia lateral com grupo amina. Por serem moléculas protonadas, não atravessam membranas, e para desencadear efeitos fisiológicos é necessária sua ligação a receptores de superfície (Figura 3.7).

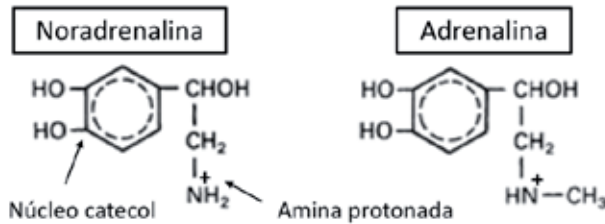


Figura 3.7. Estrutura química das catecolaminas Noradrenalina e Adrenalina.

Os receptores adrenérgicos são classificados como α -1 e 2; β -1, 2 e 3; e receptores dopaminérgicos 1 a 5. Os receptores α foram subdivididos em α _{1A}, α _{1B}, α _{1D}; e α _{2A}, α _{2B} e α _{2C}. Do ponto de vista estrutural, pertencem à família de receptores acoplados às proteínas G, que promovem a ligação entre o receptor de membrana ao sistema efetor.¹¹

Os receptores α 1 são acoplados às proteínas do tipo G_q, cujo efeito resulta em ativação de fosfolipase C, com a transformação do inositol difosfato (PIP₂) em inositol trifosfato (IP₃) e diacilglicerol (DAG). Uma importante ação do inositol trifosfato é a liberação intracelular de cálcio.^{11,14} Os receptores α 1 têm ampla distribuição e promovem vasoconstrição arterial e venosa, glicólise (no fígado), e contração da bexiga e da íris.

Os receptores α 2 têm localização pré e pós-sináptica, com diferentes efeitos. Em neurônios simpáticos, os receptores α 2 pré-sinápticos, quando estimulados, produzem diminuição da liberação de noradrenalina, pois têm como transdutores de sinal as proteínas Gi/o, com conseqüente inibição de adenilciclase e modulação de canais de cálcio e potássio, induzindo a hiperpolarização celular. Os receptores pós-sinápticos, principalmente do subtipo α 2_B, ativam a via da fosfolipase C e, localizados em vasos, estimulam sua ação contrátil. São expressos também no fígado, pâncreas e rins, plaquetas, tecido adiposo e olhos.^{5,15} No SNC, a estimulação α 2-adrenérgica promove efeitos sedativos e analgésicos, por meio de sua ação no *locus coeruleus*.

leus e corno dorsal da medula, respectivamente. O efeito resultante é a redução do tônus simpático, efeito antinociceptivo e sedação.¹¹

Os receptores β -adrenérgicos são ligados à proteína Gs, com resultados de estimulação de adenilciclase e interação com canais de cálcio. A adenilciclase converte ATP em AMP-cíclico, e consequente fosforilação de cinases proteicas que evocam as respostas celulares. Evocam também mecanismos de ativação de canais de cálcio dependentes de voltagem no miocárdio e fibras musculares esqueléticas.^{5,11,14,16}

Receptores β_1 são expressos no coração, onde aumentam cronotropismo, batmotropismo, dromotropismo e inotropismo. Nos rins, aumentam a secreção de renina.

Os receptores β_2 , de modo geral, são relacionados ao relaxamento de músculos lisos, como os resultantes efeitos de broncodilatação, vasodilatação sistêmica e coronariana, e relaxamento da bexiga, do útero e da musculatura ciliar do olho. Sua estimulação promove também hipocalcemia, devido ao estímulo da bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ em músculos esqueléticos, com a entrada de potássio para o interior das células.

Os receptores β_3 , presentes em células adiposas, estão envolvidos com produção de lipólise e termogênese. Também são encontrados no coração e em leitos vasculares, mas nestes locais são acoplados à proteína Gi, ativando a cascata da óxido nítrico sintetase, com aumento de GMPc e óxido nítrico, e produção de efeito inotrópico negativo. Porém, ainda estão sob investigação.^{11,14,16}

Receptores dopaminérgicos podem ser agrupados em dois subtipos principais, tipo-D1 (D1 e D5) e tipo-D2 (D2, D3 e D4). Os do primeiro grupo são acoplados à proteína Gs, estimulando adenilciclase. São pós-sinápticos e produzem vasodilatação, especialmente da vasculatura renal e mesentérica. Os do segundo grupo têm localização pré e pós-sináptica e têm efeitos mediados por proteína Gi, com inibição da adenilciclase. Os do tipo-D2 pré-sinápticos causam inibição da liberação de noradrenalina e os pós-sinápticos provocam vasoconstrição.^{11,14}

A inativação das catecolaminas liberadas pelo sistema nervoso autônomo ocorre por meio da recaptação pelo terminal sináptico ou degradação enzimática. Cerca de 90% da noradrenalina sofrem recaptação neuronal, 5% passam por captação extraneuronal e os 5% restantes sofrem difusão para a circulação sanguínea (Figura 3.8).

Para a adrenalina, hormônio liberado na corrente sanguínea, a maior fração (90%) sofre captação extraneuronal.^{17,18}

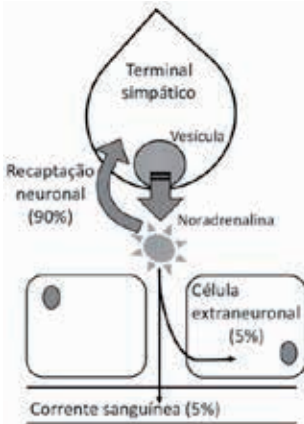


Figura 3.8. Esquema ilustrativo da inativação da noradrenalina. Fonte: Adaptado de Eisenhofer G; 2001.¹⁸

A recaptação é a principal via de inativação das catecolaminas. É mediada por sistemas transportadores, em um processo ativo, dependente de energia, contra o gradiente de concentração. Os transportadores neuronais da recaptação determinam o rápido término do sinal na sinapse neuroefetora e os transportadores não neuronais têm papel na limitação da amplitude de propagação da neurotransmissão e na depuração das catecolaminas na corrente sanguínea. A recaptação neuronal segue-se de armazenamento nas vesículas, favorecendo a reciclagem de catecolaminas para nova exocitose e diminuindo a necessidade de síntese. A recaptação pode ser manipulada farmacologicamente, como ocorre, por exemplo, devido ao bloqueio do transportador neuronal causado pela cocaína ou antidepressivos tricíclicos.^{2,14,18}

A etapa de degradação depende da ação de duas enzimas: monoaminoxidase (MAO) e catecol-O-metiltransferase (COMT).

A MAO está presente na superfície das abundantes mitocôndrias do interior dos terminais nervosos simpáticos, onde participa da regulação da concentração intracelular de noradrenalina e adrenalina. Dentro da célula, há um equilíbrio dinâmico entre os estoques vesiculares do neurotransmissor e a fração livre no citoplasma. A maior parte do metabolismo das catecolaminas ocorre aí, de modo independente de sua exocitose na fenda sináptica. Apesar da noradrenalina ser continuamente transportada para o interior das vesículas, é a sua parcela citoplasmática livre, proveniente da síntese e da recaptação, que contribui para a maior fração dos metabólitos de catecolaminas. Apesar da localização preferencialmente neuronal, a

MAO também está presente no fígado. Inibidores da ação da MAO aumentam a concentração de noradrenalina e dopamina no cérebro e em outros tecidos, com resultantes efeitos simpáticos.^{2,5,14,19}

A COMT também tem localização intracelular, mas predominantemente no citosol, com ampla distribuição no fígado, rins, músculo liso e SNC. É a enzima responsável pela inativação das catecolaminas circulantes.²

Assim, em resumo, as catecolaminas recaptadas por neurônios podem ser novamente armazenadas em vesículas ou sofrer metabolismo pela MAO. As catecolaminas que passam por recaptação extraneuronal têm metabolismo por ambas MAO e COMT.¹⁷

O metabolismo das catecolaminas é o produto de uma série de reações, que envolve sua transformação em normetanefrina, metanefrina e outros produtos intermediários, que culminarão na produção do metabólito final, o ácido vanilmandélico, excretado pela urina (Figura 3.9). Todos os metabólitos, intermediários ou finais, são biologicamente inativos. A dosagem de metabólitos plasmáticos e urinários é que auxilia no diagnóstico dos tumores produtores de catecolaminas, incluindo feocromocitoma, paragangliomas, neuroblastomas e outros tumores neuroendócrinos.²

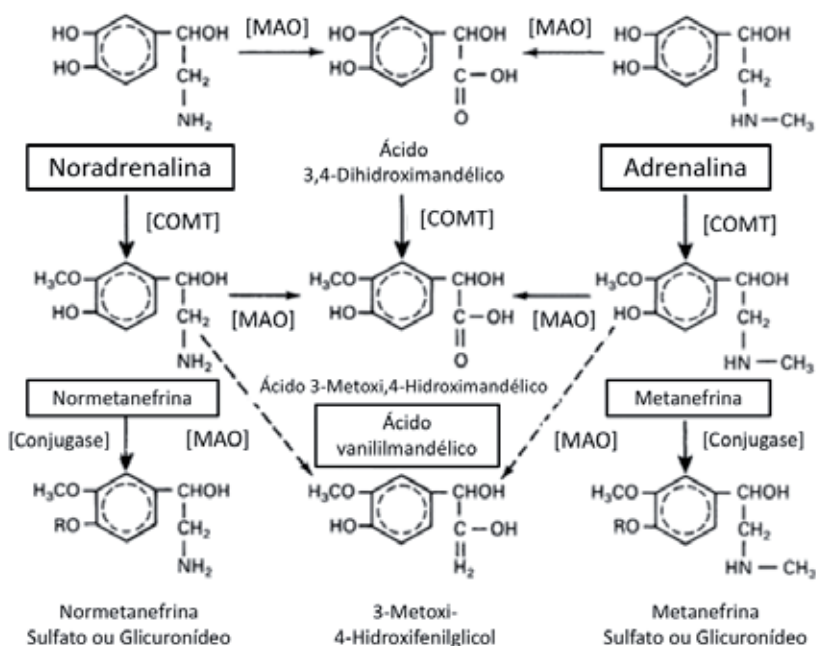


Figura 3.9. Esquema ilustrativo do metabolismo de noradrenalina e adrenalina. Fonte: Adaptado de Grecu L.; 2017.¹³

FARMACOLOGIA CLÍNICA DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO (SNA)

A classificação das drogas com ação autonômica pode ser realizada de acordo com diferentes critérios, de modo a facilitar sua compreensão.

Assim, segundo o local de ação da droga, os fármacos de ação sobre o SNA podem atuar sobre a sinapse ganglionar, a sinapse neuroefetora ou sobre o metabolismo das enzimas inativadoras dos neurotransmissores. Conforme o tipo de ação da droga, classificam-se em estimulantes ou inibitórias. A distribuição segundo o tipo de neurotransmissor também facilita a classificação de caráter didático.

FARMACOLOGIA DO SISTEMA NERVOSO PARASSIMPÁTICO (SNP)

FÁRMACOS NICOTÍNICOS DE AÇÃO GANGLIONAR ^{13,20}

Uma vez que tanto o sistema nervoso parassimpático (SNP) como o simpático (SNS) utilizam-se da ACh como neurotransmissor ganglionar, os fármacos agonistas e antagonistas neste sítio não tem efeito seletivo. Assim, seu uso clínico é limitado por provocarem muitos efeitos adversos.

AGONISTAS

NICOTINA

É o protótipo dos agonistas ganglionares.²¹ Tem efeitos complexos e pouco previsíveis, pois doses baixas originam estimulação ganglionar e a progressão para alta concentração ocasiona bloqueio ganglionar, caracterizando um efeito bifásico. Além de seu efeito ganglionar, tem ação em outros sítios neuroefetores e em quimiorreceptores carotídeos e aórticos, e provoca também o efeito bifásico sobre a medula adrenal, com liberação ou bloqueio da liberação de adrenalina. Por apresentar apenas efeitos considerados tóxicos, não possui fins terapêuticos.

ANTAGONISTAS

Há dois tipos de antagonistas ganglionares. No primeiro grupo, a nicotina, que causa inicialmente estimulação seguida por bloqueio devido à despolarização persistente do receptor nicotínico. O outro grupo é formado por antagonistas ganglionares competitivos seletivos. Esses fármacos têm interesse apenas histórico, pois o bloqueio ganglionar

indiscriminado do simpático ou parassimpático promovido por esses antigos anti-hipertensivos elicitava vários efeitos adversos. São exemplos o hexametônio, trimetafano e pentolínio.

O trimetafano era usado para hipotensão arterial controlada no intraoperatório e emergências hipertensivas, mas os efeitos colaterais diversos e a taquifilaxia limitaram sua utilização. A metabolização por pseudocolinesterases faz a duração de ação ser bastante rápida.

FÁRMACOS NICOTÍNICOS COM AÇÃO NA PLACA MOTORA

Os bloqueadores neuromusculares, antagonistas dos receptores nicotínicos da placa motora, serão abordados em outro capítulo.

FÁRMACOS MUSCARÍNICOS^{13,20}

AGONISTAS

A ACh tem efeitos muito difusos e duração de ação muito rápida devido à metabolização pela AChE e pseudocolinesterase plasmática. Por isso, seu uso clínico é restrito ao colírio para produção de miose rápida durante cirurgias oftálmicas.

Os outros agonistas muscarínicos de uso clínico existentes são derivados da ACh, mas têm maior duração de ação por sua resistência à hidrólise pela colinesterase. São agrupados em três tipos: ésteres da colina, alcaloides e anticolinesterásicos. Os dois primeiros são agonistas diretos e os anticolinesterásicos são agonistas indiretos.²²

ÉSTERES DA COLINA

Metacolina. Resultado da adição de um grupo metil na posição beta da colina na molécula de ACh. É mais resistente à ação das colinesterases que a ACh e tem seletividade para receptores muscarínicos, mas também ação nicotínica fraca. É usado na prática clínica apenas de forma inalatória como marcador para hiperreatividade de vias aéreas. O uso parenteral não é indicado por apresentar sérios efeitos adversos, como hipotensão arterial, dor torácica, perda de consciência e bloqueio cardíaco.

Betanecol. Tem maior seletividade por receptores muscarínicos intestinais e urinários, comparado aos receptores cardíacos. Foi usado na prática clínica para induzir peristaltismo após cirurgias maiores e é empregado para estimular a micção em casos de atonia de bexiga. O uso oral é seguro por ter pouca ação em receptores cardíacos.

Carbacol. Agonista muscarínico e nicotínico. É usado em oftalmologia para promover miose no intraoperatório e no tratamento de glaucoma de ângulo aberto.

ALCALOIDES

Pilocarpina. Age nos receptores muscarínicos, promovendo os mesmos efeitos da ACh. É usado na prática clínica em uso tópico para tratamento de glaucoma, mas é menos tolerado pelos pacientes quando comparado ao carbachol. É o agente miótico empregado para o preparo pré-operatório de operações de transplante de córnea.

ANTICOLINESTERÁSICOS

Os fármacos anticolinesterásicos inibem as enzimas acetilcolinesterase (AChE) e pseudocolinesterase, responsáveis pela hidrólise da ACh. O conseqüente acúmulo de ACh na fenda sináptica leva ao estímulo indiscriminado de receptores muscarínicos e nicotínicos. Nos receptores nicotínicos, inicialmente ocorre estímulo pela maior disponibilidade de ACh, mas a diminuição da recaptação de colina pode levar a uma depressão desses receptores. Sua utilização com fins terapêuticos inclui a reversão dos efeitos dos bloqueadores neuromusculares competitivos e o tratamento para glaucoma, *miastenia gravis*, atonia da bexiga e intestino e até mesmo da doença de Alzheimer. Há duas classes de anticolinesterásicos, os agentes reversíveis e os irreversíveis.²³

ANTICOLINESTERÁSICOS REVERSÍVEIS

Competem com a ACh pelo mesmo sítio de ligação nos receptores muscarínicos e nicotínicos. Têm duração de ação de algumas horas. São subdivididos ainda em dois tipos: os competitivos e os de transferência de ácido. Os da primeira categoria, representados pelo edrofônio e donepezil, ligam-se à AChE pelo sítio aniônico e tem curta duração de ação.

Os anticolinesterásicos reversíveis da categoria de transferência de ácido, ligam-se ao sítio esteárico da AChE, sendo por ela metabolizados, mas de maneira muito mais lenta que a ACh, e por isso, têm longa duração de ação. São representados pela neostigmina, piridostigmina e fisostigmina. Os dois primeiros são aminas quaternárias e não atravessam a barreira hematoencefálica. Já a fisostigmina, por ser amina terciária, atravessa a barreira hematoencefálica e pode provocar estímulo de receptores colinérgicos centrais. Por essa ação central, a fisostigmina é usada no tratamento da Síndrome Anticolinérgica Central (ver a seguir).

ANTICOLINESTERÁSICOS IRREVERSÍVEIS

São representados por organofosforados, que incluem inseticidas e gases nervosos, como os gases sarin e soman. Ligam-se de maneira muito estável à AChE e, por isso, têm duração de ação de semanas a meses e dependem de metabolismo hepático. Assim, o retorno da atividade da AChE baseia-se na síntese de nova enzima. São fármacos muito lipossolúveis, que atravessam a barreira hematoencefálica, têm ação em receptores colinérgicos centrais e são considerados extremamente tóxicos. Os efeitos sistêmicos da intoxicação com organofosforados são confusão, ataxia, alterações da fala, hiporreflexia, hipotensão arterial, convulsões, coma e paralisia respiratória de origem central. A única exceção ao grupo é o ecotiofato, um colírio empregado para tratamento de glaucoma. Porém, como pode também inibir irreversivelmente a pseudocolinesterase plasmática, pacientes sob tratamento prolongado com o colírio podem apresentar duração prolongada dos efeitos da succinilcolina, metabolizada por aquela enzima.

ANTAGONISTAS MUSCARÍNICOS

São fármacos que competem com a ACh em receptores colinérgicos muscarínicos. Os anticolinérgicos terciários atravessam as barreiras hematoencefálica e placentária e são representados por atropina e escopolamina. Já as estruturas quaternárias, por não atravessarem barreiras, não têm efeito central ou no feto, e são representados por glicopirrolato e ipratrópio.

Os receptores muscarínicos em distintos órgãos apresentam diferença da sensibilidade aos anticolinérgicos (Tabela 3.4). Esse efeito não é devido à diferença de afinidade pelos receptores, mas ao grau de controle parassimpático do órgão, de dispersão dos receptores pelo órgão e de outros efeitos regulatórios. Assim, os sintomas dependem da dose administrada, iniciando-se com diminuição da produção de secreções salivar, brônquica e sudorípara, seguindo-se progressivamente com midríase, taquicardia (também dose-dependente), agitação, aumento da temperatura, inibição da micção, diminuição do trânsito intestinal, ataxia, alucinações, *delirium* e coma.²²

Tabela 3.4. Comparação dos anticolinérgicos.

	Atropina	Escopolamina	Glicopirrolato
Duração de ação IV	15-30 min	30-60 min	2-4h
Duração de ação IM	2-4h	4-6h	6-8h
SNC	Estímulo	Sedação	0
Efeito antisialogogo	+	++	++
Frequência cardíaca	++	0/+	+

Legenda: 0: sem efeito, +: efeito leve, ++: efeito moderado, IV: intravenoso, IM: intramuscular. Fonte: Adaptado de Glick DB; 2014.²⁰

Os efeitos periféricos incluem redução de secreção pancreática, brônquica, gastrintestinal e salivar. O uso clínico de fármacos anticolinérgicos como antisialogogos é recomendado em algumas anestésias pediátricas, de otorrinolaringologia e bucomaxilares, e em casos de intubação orotraqueal por fibroscopia.

Ressecamento de pele e inibição de suor são sintomas indesejáveis dos anticolinérgicos, principalmente em pacientes em extremos de idade. Crianças dependem da sudorese para termorregulação e podem desenvolver hipertermia grave pelo uso desses fármacos.

Em baixas doses, atropina e escopolamina produzem bradicardia paradoxal, sendo o efeito da escopolamina mais intenso. Ainda não se sabe se esse é um efeito central ou periférico. Em doses maiores, a atropina causa mais taquicardia do que a escopolamina por bloquear também receptores muscarínicos pré-sinápticos em terminações de nervos adrenérgicos. A atropina é empregada na prevenção e tratamento da bradicardia induzida por reflexos vagais e por anticolinesterásicos. Outro efeito é o de diminuir o período refratário do nó atrioventricular, facilitando a condução neste local.

Atropina e escopolamina, por atravessarem a barreira hematoencefálica, apresentam efeitos centrais. A atropina tem efeito estimulante do SNC. Em doses usadas para tratamento de bradicardia (1-2 mg) pode causar alucinação, desorientação e agitação. Escopolamina tem ação depressora do SNC e provoca sonolência, sedação, amnésia e euforia em doses mais baixas. Por isso, é usada para sedação de pacientes instáveis hemodinamicamente. Porém, em doses elevadas, e na presença de dor, pode causar sintomas excitatórios semelhantes aos da atropina.

Os efeitos respiratórios são mais proeminentes em pacientes com doenças respiratórias, refletindo o grau de tônus parassimpático. A ação broncodilatadora é mais eficaz quando os anticolinérgicos são

administrados por via inalatória. O glicopirrolato e ipratrópio são compostos quaternários isentos de efeitos centrais. O ipratrópio é usado na forma inalatória para tratamento de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e asma. Como a absorção sistêmica é mínima, não tem efeitos adversos. No entanto, o início de ação é mais lento e a eficácia é menor quando comparado aos fármacos β -agonistas. A revefenacina é um novo anticolinérgico inalatório, ainda em fase pré-clínica, com alta seletividade pulmonar e duração de ação maior que 24 horas. Há possibilidade de ser administrado apenas uma vez ao dia em pacientes com DPOC grave, em comparação ao ipratrópio, que tem duração de ação de 12 a 24 horas.²⁴ Entre os efeitos centrais dos compostos terciários estão o bloqueio da acomodação visual (cicloplegia) e midríase. São medicamentos contraindicados em glaucomas de ângulo fechado, pois a dilatação pupilar impede a drenagem do humor aquoso e, conseqüentemente, aumenta a pressão ocular.

A ação antiemética também ocorre por efeito central. A escopolamina é usada em adesivo para tratamento de náuseas e vômitos pós-operatórios e cinetose. Apesar do efeito antiemético, a atropina inibe o esfíncter esofágico inferior e pode facilitar regurgitação.

SÍNDROME ANTICOLINÉRGICA CENTRAL

A síndrome anticolinérgica central (SAC)²⁵ é causada pelos anticolinérgicos que atravessam a barreira hematoencefálica e bloqueiam receptores muscarínicos centrais. Além de atropina e escopolamina, várias outras classes de medicamentos podem causar SAC, como antidepressivos tricíclicos, antiparkinsonianos, anti-histamínicos, propofol e meperidina.

O quadro clínico é bastante variável. Sintomas hiperativos, geralmente associados à atropina, incluem agitação, alucinação, *delirium*, mioclonia e convulsão. Os sintomas hipoativos relacionam-se ao uso de escopolamina e incluem sonolência, estupor, coma e depressão respiratória.

O tratamento se faz com 10 a 30 $\mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}$ de fisostigmina, um anticolinesterásico que, por se tratar de uma amina terciária, atravessa a barreira hematoencefálica. Outros anticolinesterásicos, como pirdostigmina e neostigmina, são compostos quaternários e, por isso, não atravessam a barreira hematoencefálica.

FARMACOLOGIA DO SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO (SNS)

As drogas adrenérgicas, ou simpaticomiméticas, produzem efeitos semelhantes àqueles produzidos pelo SNA simpático. São indicadas de acordo com sua seletividade e potência nos diferentes receptores, sua via de administração, solubilidade lipídica e seu metabolismo.

De acordo com sua estrutura química, são classificadas em catecolamínicos e não catecolamínicos. Podem ser naturais (dopamina, adrenalina, noradrenalina) ou sintéticas (dobutamina, isoproterenol). Também dividem-se, conforme exercem sua ação, em fármacos de ação direta, indireta ou mista. No primeiro caso, agem sobre um ou mais receptores adrenérgicos e podem revelar significativa seletividade em relação a um subtipo específico de receptor (ex.: fenilefrina para α_1 , terbutalina para β_2), ou podem dispor de seletividade escassa ou inexistente (adrenalina, que atua sobre receptores α_1 , α_2 , β_1 , β_2 e β_3 ; noradrenalina, sobre receptores α_1 , α_2 e β_1). Na ação indireta, os fármacos apresentam pequeno efeito intrínseco no receptor, e atuam, principalmente, pelo aumento da disponibilidade da noradrenalina ou adrenalina, estimulando os receptores por mecanismos diversos: pela liberação ou deslocamento de noradrenalina das varicosidades nervosas simpáticas; impedindo seu transporte nos neurônios simpáticos (cocaína) e prolongando a permanência do transmissor no receptor; bloqueando a ação das enzimas que atuam no metabolismo e ampliando a oferta de transmissor, como para a MAO ou a COMT. Sua ação, portanto, depende dos estoques de noradrenalina endógena. As drogas que exercem as duas ações, ou seja, propiciam a liberação indireta de noradrenalina e atuam diretamente nos receptores, são classificadas como simpaticomiméticas de ação mista (efedrina). Tais fármacos atuam de forma pré-sináptica. Há ainda outra classe de drogas, os inibidores da fosfodiesterase, que possuem ação pós-sináptica.^{10,14,26}

CATECOLAMINAS

ADRENALINA

A adrenalina, ou epinefrina, apresenta-se como um potente agonista de receptores α e β , de modo dose-dependente. A infusão de baixas doses (2-10 $\mu\text{g}/\text{min}$) estimula predominantemente receptores β_1 e β_2 . A estimulação β_1 promove aumento da frequência, débito, condução e contratilidade cardíacos. A ativação β_2 leva ao relaxamento da musculatura lisa dos brônquios, glicogénólise hepática e vasodilatação

regional. Em altas doses ($> 10 \mu\text{g}/\text{min}$), os receptores α são estimulados, determinando vasoconstrição na pele, mucosa e leito vascular renal. Reduz também o fluxo sanguíneo do músculo esquelético e do leito esplâncnico, além de inibir a secreção de insulina.¹⁴

Embora tenha tido sua utilização diminuída em virtude da maior disponibilidade de agonistas sintéticos adrenérgicos mais seletivos, a adrenalina possui amplas aplicações clínicas. É, usualmente, adicionada aos anestésicos locais com a finalidade de prolongar sua duração de ação, reduzir a absorção sistêmica e o fluxo sanguíneo local. Também é utilizada como agente hemostático tópico em superfícies com sangramento, como boca ou sangramento de úlceras pépticas durante endoscopia digestiva. Como um de seus usos mais importantes, destaca-se o tratamento das reações de hipersensibilidade, englobando a anafilaxia, com alívio rápido e efetivo. É recomendada no tratamento do broncoespasmo e do estridor associado ao edema laringotraqueal e pode ser benéfica no restabelecimento do ritmo cardíaco em vítimas de parada cardíaca de diversas causas.²⁶ A adrenalina intensifica a captação celular de potássio via receptores β_2 e, por períodos breves, pode ser utilizada para tratar hipercalemia com risco à vida.¹⁴

Pode provocar o surgimento de inquietação, cefaleia, tremor e palpitações, efeitos que rapidamente se dissipam ao se assumir estado de repouso. A injeção intravenosa acidental ou doses elevadas de adrenalina podem precipitar hipertensão arterial grave, arritmias e hemorragia cerebral. Incompatibilidade relativa com anestésicos halogenados pode se manifestar. A angina pode ser induzida pela adrenalina em pacientes com doença arterial coronariana. Em pacientes sob uso de antagonistas de receptores β não seletivos, a administração de adrenalina é usualmente contraindicada, uma vez que, ações nos receptores α_1 vasculares, na ausência de oposição, podem suscitar hipertensão grave e hemorragia cerebral.²⁶

NORADRENALINA

A noradrenalina possui efeitos previsíveis, rápidos e potentes. Apresenta ações α e β em doses muito baixas, mas os efeitos α passam a predominar rapidamente à medida que a dosagem aumenta.¹⁰ Apresenta efeitos semelhantes à adrenalina nos receptores β_1 , porém, em decorrência de sua maior atividade nos receptores α e sua pequena ação nos receptores β_2 , mostra-se um intenso vasoconstritor. Assim, ocasiona aumento da resistência vascular sistêmica, com elevação significativa da pressão arterial. Não promove aumento do

débito cardíaco, podendo haver, em oposição, sua redução devido à intensificação da resistência à ejeção ventricular. Quanto à frequência cardíaca, mantém-se inalterada ou diminui, em virtude da atividade vagal compensatória, mediada por barorreceptores. Promove redução do fluxo sanguíneo nos leitos renais, mesentéricos, esplâncnicos e hepático. O aumento à resistência vascular pulmonar é resultante, provavelmente, da vasoconstrição mediada por α_1 .²⁷

A administração intravenosa de noradrenalina é habitualmente utilizada para o tratamento da vasodilatação profunda, constituindo-se a droga de escolha para o choque séptico com hipotensão arterial irresponsiva à administração de fluidos. Haverá incremento da pressão arterial, do índice de trabalho do ventrículo esquerdo, do débito cardíaco e do débito urinário.²⁸ Na sepse, quando comparada à dopamina, a noradrenalina restabelece a pressão arterial adequada com menos arritmias e taquicardia.²⁹ É usada, ainda, para tratar a hipotensão arterial após o *bypass* cardiopulmonar. Apesar de aumentar a resistência vascular pulmonar, a noradrenalina pode representar um vasopressor útil na insuficiência cardíaca direita.³⁰ Os efeitos desfavoráveis da noradrenalina são semelhantes aos da adrenalina, ainda que ocorra maior elevação da pressão arterial com a primeira.²⁶ Doses excessivas podem causar hipertensão grave, com aumento do trabalho miocárdico e isquemia cardíaca. Pode ocasionar arritmias, todavia de modo inferior à adrenalina. Sua ação nos receptores α_1 pulmonares, associada ao aumento no retorno venoso, é capaz de determinar hipertensão pulmonar e insuficiência cardíaca direita. Quando administrada a pacientes com vasoconstrição intensa, pode precipitar o comprometimento do fluxo sanguíneo dos membros e dos órgãos, sucedendo isquemia. Ainda assim, pacientes em choque séptico tratados com noradrenalina não têm apresentado redução na perfusão esplâncnica ou piora da função dos órgãos.³¹

Deve haver precaução para evitar o surgimento de necrose e descamação no local da administração intravenosa de noradrenalina, devido ao extravasamento do fármaco. A monitorização constante da pressão arterial deve ser realizada durante a administração da noradrenalina, especialmente no decorrer do ajuste da dose de infusão. Outro inconveniente é o risco constante de diminuição do fluxo sanguíneo para órgãos, como rins e intestinos.²⁶

DOPAMINA

A dopamina (DA), catecolamina de ocorrência natural, estimula receptores adrenérgicos β_1 , α_1 e dopaminérgicos D1, notadamente, nos vasos mesentéricos e renais. Agregada às ações periféricas, exerce a função de importante neurotransmissor no SNC.²⁶ Os efeitos nos receptores D1, β e α são dose-dependentes. Em baixas concentrações plasmáticas, a dopamina interage principalmente nos receptores D1 vasculares, especialmente renais, mesentéricos e coronarianos. Como resultado, ocorre vasodilatação desses leitos com elevação da taxa de filtração glomerular e do fluxo sanguíneo renal, excreção de sódio e eliminação de urina. A infusão de doses baixas também pode diminuir a resistência vascular sistêmica. Ainda que a baixa concentração plasmática de dopamina tenha sido denominada “dose renal”, por proporcionar possível restabelecimento da função renal em pacientes com risco de insuficiência renal aguda, metanálise não comprovou recuperação na disfunção renal ou na mortalidade.^{32,33}

Em doses mais altas, tem ação sobre os receptores β_1 -adrenérgicos e promove a liberação de noradrenalina dos terminais nervosos simpáticos, com efeito inotrópico positivo sobre o miocárdio, aumento da frequência cardíaca, da pressão arterial sistólica e da pressão de pulso. A pressão arterial diastólica não se altera de modo significativo. A resistência periférica total permanece inalterada durante concentrações plasmáticas baixas ou intermediárias de dopamina, mas aumenta a resistência vascular pulmonar.³⁴ Em altas concentrações, interage predominantemente com os receptores α_1 , ocasionando vasoconstrição periférica generalizada.²⁶ Embora seja habitual admitir que, em intervalos de doses, a dopamina atue prioritariamente em determinados receptores (0,5 a 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ nos receptores DA1; 3 a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ nos receptores β_1 e maiores que 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ nos receptores α_1), clinicamente é difícil pressupor seus efeitos hemodinâmicos com apoio em tais diretrizes empíricas de dosagem.³⁵ Destaca-se que a administração de dopamina, realizada em voluntários do sexo masculino, direcionada pelo peso, apresentou variabilidade interindividual de até 75 vezes nas concentrações plasmáticas.³⁶ Dessa forma, recomenda-se que a dose seja titulada de acordo com o efeito fisiológico, em substituição a concepções predeterminadas de atividade relativa do receptor para uma dada dosagem.²⁷ A duração de ação da dopamina é rápida e fugaz; dessa forma, a velocidade de administração pode controlar a intensidade do efeito.²⁶

A dopamina é comumente usada para suporte hemodinâmico e manutenção da perfusão durante o choque. Tem sido recomendada como terapia de primeira linha no tratamento do choque séptico, especialmente quando associado à disfunção sistólica.²⁸ Entretanto, investigações recentes têm evidenciado pior evolução em pacientes sépticos sob terapêutica com dopamina.³⁷ Em comparação à norepinephrina, a dopamina precipitou maior ocorrência de arritmias e de mortalidade em pacientes com choque cardiogênico.²⁹ Após cirurgia cardíaca e em pacientes com insuficiência cardíaca, ao ser comparada com a dobutamina, a dopamina possibilitou inferior melhora hemodinâmica.³⁸ Além dos efeitos hemodinâmicos, diminui a resposta ventilatória à hipoxemia, efeito coerente com sua ação de neurotransmissor nos corpos carotídeos.³⁹ À semelhança de outros vasoconstritores, pode precipitar o surgimento de necrose e descamação da pele, caso ocorra extravasamento durante sua infusão. A dopamina deve ser evitada em pacientes que usam inibidor da MAO e antidepressivos tricíclicos.²⁶

DOBUTAMINA

A dobutamina, catecolamina sintética, é utilizada numa mistura racêmica que contém suas duas formas enantioméricas. Seu isômero (-) interage de forma significativa com os receptores α_1 , promovendo vasoconstrição. Em contrapartida, o isômero (+) é um potente antagonista desses receptores, bloqueando os efeitos da (-)-dobutamina. Nos receptores β , os dois isômeros são agonistas totais, todavia o isômero (+) é um agonista aproximadamente 10 vezes mais potente que o seu antípoda.²⁶ Dessa forma, é um potente β_1 agonista, produz alguma vasodilatação mediada pelos receptores β_2 , mas ocasionalmente antagonizadas pela vasoconstrição mediada por receptores α .¹⁰

Por meio de seus efeitos β_1 , produz aumento da contratilidade miocárdica e da ejeção ventricular. Comumente, mediada pela combinação de vasodilatação direta e redução reflexa do tônus vascular simpático, ocorre diminuição da resistência vascular sistêmica (RVS) e que pode ser reparada pelo incremento do débito cardíaco, ocasionando nenhuma alteração ou diminuição da pressão arterial média. A dobutamina aumenta a automaticidade do nodo sinusal e da condução AV e intraventricular. Quanto ao cronotropismo, ocorre efeito variável, com pequeno aumento quando é administrada a menos de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. As pressões de enchimento cardíaco e a resistência vascular pulmonar, geralmente, diminuem.^{26,27} No decurso da administração de dobutamina, pode ocorrer um aumento considerável da

pressão arterial e da frequência cardíaca, necessitando diminuição da sua taxa de infusão. O aumento da condução AV predispõe pacientes com fibrilação atrial a aumento das taxas de resposta. Atividade ectópica ventricular também pode sobrevir. A dobutamina pode intensificar a isquemia miocárdica, por meio da elevação da demanda de O₂ do miocárdio. As consequências da sua utilização durante período prolongado são indefinidas; existem indícios para o desenvolvimento de tolerância.²⁶

FÁRMACOS SIMPATOMIMÉTICOS

EFEDRINA

A efedrina é uma não catecolamina sintética de ação mista, uma vez que, ao tempo em que é agonista α e β , também estimula a liberação de noradrenalina dos neurônios simpáticos. Promove aumento das pressões sistólica, diastólica e média, bem como do cronotropismo, inotropismo e débito cardíaco.²⁷ A interação com receptores β_2 nos pulmões induz broncodilatação. De outra parte, a ação nos receptores α das células musculares lisas na base da bexiga precipita o aumento da resistência ao fluxo de saída da urina. Além disso, é um potente estimulante do SNC.

A efedrina tem sido utilizada como terapêutica para a hipotensão arterial na vigência de anestesia regional ou geral. Anteriormente, figurou como vasopressor de primeira escolha para gestantes com hipotensão secundária à anestesia no neuroeixo, pois estudos sugeriam que a efedrina preservaria melhor o fluxo sanguíneo uteroplacentário em comparação a outros vasopressores.⁴⁰ Mais recentemente, a fenilefrina passou a ocupar lugar semelhante ou melhor na manutenção do fluxo sanguíneo uteroplacentário. Ademais, a fenilefrina não induz nem piora taquicardia materna.^{41,42}

A efedrina causa continência urinária e pode resultar em retenção em pacientes com hipertrofia benigna da próstata. Efeitos adversos da efedrina incluem hipertensão arterial e taquicardia. Podem ocorrer insônia e agitação, pois a efedrina ultrapassa a barreira hematoencefálica. Com a repetição de doses, pode sobrevir taquifilaxia, possivelmente em decorrência do esgotamento dos estoques de noradrenalina. Pacientes em uso de IMAO podem apresentar efeitos hipertensivos excessivos, em virtude do estímulo à liberação de noradrenalina motivado pela efedrina.²⁶

AGONISTAS ALFA1-ADRENÉRGICOS

FENILEFRINA

A fenilefrina é um agonista seletivo α_1 , embora atue sobre receptores β em doses muito elevadas. Possui potência similar à norepinefrina para os receptores α_1 , entretanto com duração de ação mais prolongada. Uma vez que produz vasoconstrição de forma mais intensa que vasoconstrição arterial, promove incremento do retorno venoso e do volume sistólico. Com o aumento da pressão arterial, ocorre diminuição da frequência cardíaca, mediada por barorreceptores.^{13,26} Quanto ao débito cardíaco, habitualmente permanece inalterado em virtude do decréscimo da frequência cardíaca. Há também elevação da pressão coronariana e da pressão de perfusão cerebral.¹⁰

A fenilefrina pode ser utilizada no manejo da hipotensão arterial, especialmente na presença de taquicardia ou quando se deseja prevenir elevação da frequência cardíaca, como em coronariopatas. Pode ser usada topicamente como descongestionante nasal, e soluções oftálmicas a 2,5% ou 10% são utilizadas como midriático. Sua utilização por ambas as vias nasal ou oftálmica pode aumentar a pressão arterial, e, ocasionalmente, causar efeitos colaterais mais graves, como edema pulmonar e eventos cardiovasculares significativos, incluindo parada cardíaca.^{10,43}

AGONISTAS ALFA2-ADRENÉRGICOS

A ativação dos adrenorreceptores α_2 pré-sinápticos causa inibição da exocitose de noradrenalina, limitando sua disponibilidade, com conseqüente redução do tônus simpático. Os agonistas α_2 -seletivos são empregados primordialmente na terapêutica da hipertensão arterial sistêmica, apesar de interagirem também com receptores α_2 pós-sinápticos vasculares, que promovem vasoconstrição.²⁶ Estão divididos em três grupos: imidazolininas, feniletilaminas e oxalozepinas.⁴⁴

CLONIDINA

A clonidina é um composto imidazolínico agonista dos receptores α_2 -adrenérgicos, com seletividade para os receptores $\alpha_2:\alpha_1$ de 200:1.⁴⁵ Não obstante sua interação com receptores α_2 , há outros mecanismos de ação para a clonidina, como a ativação dos receptores imidazolínicos (I1) no SNC, também responsáveis pela diminuição da pressão arterial.^{26,44,46}

Sobre seus efeitos no sistema cardiovascular, antes da sua influência simpatolítica de redução do cronotropismo e da pressão ar-

terial, a administração intravenosa da clonidina pode causar aumento transitório da pressão arterial, devido à vasoconstrição mediada por receptores α_1 e α_2 presentes no músculo liso.²⁶ Também estimula o fluxo parassimpático, com desaceleração da frequência cardíaca, consequência do aumento do tônus vagal e redução do controle simpático.

A clonidina é um potente agonista dos receptores α_2 do SNC, pois atravessa a barreira hematoencefálica devido à sua alta lipossolubilidade, e ativa receptores α_2 no nível espinal e supraespinal.⁴⁷ Em consequência, produz sedação dose-dependente, reduz a necessidade de anestésicos, incluindo a redução da CAM de anestésicos voláteis e proporciona analgesia em certo grau. Tais efeitos propiciam maior estabilidade hemodinâmica durante anestesia e recuperação anestésica. Na recuperação anestésica, reduz, ainda, o tremor e o consumo de O_2 .¹⁰ Quando administrada no neuroeixo, aumenta a qualidade e duração do bloqueio e gera satisfatório grau de analgesia pós-operatória. Para o manejo da dor oncológica intensa, por via peridural (0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$), pode suscitar bradicardia e sedação; contudo, a função respiratória é mantida.⁴⁸ No espaço subaracnoídeo, produz efeitos mais intensos e seletivos do que aqueles observados com doses equivalentes no espaço peridural. A clonidina no neuroeixo promove menor risco de cateterização urinária em comparação aos opioides intratecais e também reduz as necessidades de opioides no tratamento da dor aguda e crônica.^{10,48} Tem eficácia aparente no tratamento “extrabular” de outras entidades clínicas, como o manejo do abuso de substâncias, ondas de calor na menopausa, fibrilação atrial, transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, retardo constitucional de crescimento infantil, hiperidrose, mania, psicose, síndrome das pernas inquietas, colite ulcerativa e redução da diarreia em diabéticos com neuropatia autonômica.²⁶

DEXMEDETOMIDINA

A dexmedetomidina, por sua afinidade do receptor $\alpha_2:\alpha_1$ de 1620:1, é considerada um agonista α_2 superseletivo. Comparada à clonidina, possui seletividade cerca de 8 vezes maior pelos receptores α_2 .^{47,49} Em decorrência de sua ação α_2 -adrenérgica, produz redução do efluxo simpático, com diminuição da concentração plasmática de noradrenalina, da frequência cardíaca e da pressão arterial.⁵⁰

Sobre o SNC, promove efeitos sedativos e analgésicos, e, em decorrência, diminui a necessidade de drogas anestésicas. Os mecanismos que propiciam tal efeito ainda não estão totalmente eluci-

dados. Todavia, supõe-se que a sedação e analgesia sejam proporcionadas por meio da inibição da atividade do *locus coeruleus* e das vias de condução espinal e modulação da dor, respectivamente.^{44,49}

A administração intravenosa de dexmedetomidina proporciona “sedação consciente” singular, comparada ao sono natural, em consonância com os efeitos do fármaco nos mecanismos centrais do sono, sem depressão respiratória. Há indícios de efeitos na proteção de órgãos contra danos isquêmicos e hipóxicos, englobando cardioproteção, neuroproteção e renoproteção.^{27,51}

A dexmedetomidina é usada como adjuvante para reduzir a agitação após anestesia geral em crianças.⁵² Ainda, tem sido utilizada na neurocirurgia; nas cirurgias cardíaca e bariátrica; na intubação com fibra ótica no paciente acordado e na sedação pediátrica, bem como para controlar a agitação na unidade de terapia intensiva em adultos.⁵³

Hipotensão arterial e bradicardia são efeitos comuns, mas bradiarritmias e parada sinusal podem ocorrer ocasionalmente, e de modo potencialmente grave. Por ser largamente biotransformada no fígado, deve ser utilizada com parcimônia em pacientes com insuficiência hepática e idade avançada, pois efeitos cardiovasculares intensos podem ocorrer, como hipotensão arterial grave. Outros efeitos indesejados incluem fibrilação atrial e hipoxia.^{54,55} A maior parte dos efeitos adversos associados ao seu uso ocorre durante ou logo depois da dose de ataque.⁵³

ANTAGONISTAS ALFA-ADRENÉRGICOS

FENOXIBENZAMINA

Antagonista não específico de α_1 e α_2 , é administrada no manejo do feocromocitoma para induzir hipotensão arterial, bem como na retenção urinária decorrente de bexiga neurogênica ou de hipertrofia benigna da próstata.⁽¹⁰⁾

FENTOLAMINA

É um α -bloqueador competitivo e não seletivo. Possui efeitos cardiovasculares similares à fenoxibenzamina, todavia o bloqueio α é mais curto e reversível com agonistas α -adrenérgicos. Pode ser utilizada no manejo da crise hipertensiva por ingestão de substâncias contendo tiramina em pacientes que usam IMAO ou devido à retirada da clonidina. A infiltração de fentolamina reduz a vasoconstrição em tecidos acometidos por extravasamento acidental de noradrenalina.¹⁴

PRAZOSINA E DOXAZOSINA

São antagonistas α_1 seletivos que causam vasodilatação e hipotensão arterial, mas com menor grau de taquicardia compensatória. Usados principalmente como adjuntos no controle da hipertensão arterial e feocromocitoma.¹⁴

IOIMBINA

É um antagonista competitivo com seletividade para os receptores α_2 . Penetra rapidamente no SNC, elevando a pressão arterial e a frequência cardíaca. Além disso, promove melhora da atividade motora e provoca o surgimento de tremores. Tais ações são antagônicas às da clonidina, mas também se contrapõem aos efeitos do 5-HT. Nos EUA, a ioimbina pode ser comercializada legalmente como um suplemento dietético.²⁶

AGONISTAS BETA-ADRENÉRGICOS

Os agonistas do receptor adrenérgico β merecem destaque na prática clínica por atuar de forma importante no arsenal terapêutico da broncoconstrição em pacientes com asma (obstrução reversível das vias aéreas) ou da DPOC. Esses agentes diminuem a resistência das vias aéreas brônquicas, promovendo o relaxamento da musculatura lisa. Além da broncodilatação, há também supressão da liberação de leucotrienos e histamina dos mastócitos e redução da permeabilidade microvascular.^{14,26}

Alguns dos principais efeitos adversos dos β agonistas no manejo da asma ou da DPOC são motivados pela ativação dos receptores β_1 no coração. Com o desenvolvimento de agonistas β_2 seletivos, os fármacos dessa classe tornaram-se mais vantajosos, pois características de biodisponibilidade oral adequada, ausência de atividade α adrenérgica e falta relativa da atividade adrenérgica β_1 possibilitaram a diminuição de efeitos indesejados. Contudo, a seletividade não é completa e torna-se ausente quando em altas concentrações.²⁶ Ademais, no coração, pode-se encontrar receptores β_2 , cuja ativação também pode causar efeitos cardíacos.⁵⁶

Outras utilizações dos β -agonistas incluem manejo do trabalho de parto prematuro. Seu efeito cronotrópico é útil na emergência do tratamento de arritmias, bradicardia ou bloqueio cardíaco, enquanto o efeito inotrópico é vantajoso em pacientes com insuficiência cardíaca que necessitam aumentar a contratilidade miocárdica.²⁶

Outros potenciais parafefeitos são tremor do músculo esquelético, edema pulmonar, aumento da glicemia, de lactato e ácidos graxos livres no plasma e diminuição da concentração de K^+ . O uso em longo prazo pode levar à tolerância e hiperreatividade brônquica. Sentimentos de inquietação, apreensão, e ansiedade podem limitar a terapia com esses medicamentos.¹⁴

ANTAGONISTAS BETA-ADRENÉRGICOS

Os β -antagonistas, ou β -bloqueadores, são fármacos de importante relevância clínica por atuar favoravelmente no manejo da hipertensão arterial, da doença isquêmica coronariana, da insuficiência cardíaca congestiva e de determinadas arritmias. Modificações na estrutura molecular proporcionam diferenças entre os β -bloqueadores: afinidade relativa para receptores β_1 e β_2 ; atividade simpatomimética intrínseca; antagonismo de α -receptores; atividade estabilizadora de membrana; solubilidade lipídica (penetração do SNC); capacidade de induzir vasodilatação; e parâmetros farmacocinéticos.²⁶

Os β -bloqueadores são classificados em três diferentes gerações. Os da primeira geração são não subtipo seletivos (propranolol, timolol); os β_1 seletivos são da categoria de segunda geração (atenolol, esmolol, metoprolol); e os de terceira geração possuem ações cardiovasculares adicionais, mesmo que sejam não subtipo seletivos (carvedilol, labetalol) ou subtipo seletivos (nebivolol, betaxolol). Entre as propriedades adicionais do último grupo estão a vasodilatação, aparentemente não correlacionada ao bloqueio β , mas à produção de óxido nítrico, ao antagonismo α e ao bloqueio da entrada de cálcio.²⁶ A atividade simpatomimética intrínseca permite menor redução da FC, do débito cardíaco e do fluxo sanguíneo periférico, bem como redução do risco de broncoconstrição. A maior parte dos antagonistas β -adrenérgicos não bloqueia os receptores α -adrenérgicos. O bloqueio dos receptores β_2 pré-sinápticos, que são estimuladores, diminui a liberação de noradrenalina e concorre para o efeito hipotensor dos β -bloqueadores.¹⁴

Os principais efeitos terapêuticos desses fármacos estão no sistema cardiovascular. Reduzem a frequência cardíaca e a contratilidade miocárdica, mas se a estimulação tônica dos receptores β for pequena, o efeito dos β -bloqueadores será pouco pronunciado. Em contrapartida, quando o SNA simpático é estimulado, como durante o exercício ou estresse, os β -bloqueadores minimizam o incremento esperado da frequência cardíaca. Também possuem efeitos significativos no ritmo cardíaco e na automaticidade, reduzindo a taxa sinusal,

a taxa espontânea de despolarização de marca-passos ectópicos, a condução lenta nos átrios e no nó AV, e prolongam o período refratário funcional do nó AV. Os antagonistas β usualmente não diminuem a pressão arterial na ausência de hipertensão. Todavia, em hipertensos, há redução da pressão arterial.²⁶ Os β -antagonistas possuem efeitos colaterais previsíveis. Podem precipitar bradicardia profunda, assistolia e insuficiência cardíaca. De outra parte, há evidências que apontam para o aumento da expectativa de vida em pacientes com insuficiência cardíaca em terapia com β -bloqueadores. Esses fármacos ainda inibem a gliconeogênese.¹⁴

Antagonistas β não seletivos, como o propranolol, promovem bloqueio dos receptores β_2 no músculo liso brônquico. Tal efeito é irrelevante sobre a função pulmonar em indivíduos normais. Porém, pacientes com DPOC podem experimentar broncoconstrição grave. A remoção súbita de β -bloqueadores pode levar à síndrome rebote, com o surgimento de efeitos adrenérgicos como taquicardia, hipertensão, arritmias, isquemia miocárdica e infarto. O estado adrenérgico exacerbado surge 2 a 6 dias após a retirada.⁵⁷ Isso motivou a recomendação atual de não descontinuar o uso dos β -bloqueadores no período perioperatório, a fim de evitar a abstinência.¹³

Ainda que a depressão miocárdica dos anestésicos voláteis ou intravenosos seja aditiva com a dos β -bloqueadores puros, a administração perioperatória desses fármacos diminui a morbimortalidade em pacientes de alto risco e em portadores de doença arterial coronária.^{58,59} Contudo, há controvérsia, especialmente com relação ao metoprolol. O estudo POISE revelou que os pacientes que iniciaram uso do metoprolol no período perioperatório tiveram menor incidência de infartos do miocárdio. Por outro lado, foram acometidos por mais acidentes vasculares cerebrais não fatais e apresentaram maior taxa de mortalidade. Metanálise mostrou heterogeneidade importante entre os estudos que abordam a temática, recomendando que os benefícios e riscos de se iniciar β -bloqueadores no perioperatório devem ser cautelosamente observados de forma individual.⁵⁹

ESMOLOL

O esmolol, antagonista seletivo dos receptores β_1 adrenérgicos, possui rápido início de ação, 90 segundos. Em decorrência da acelerada hidrólise pela esterase das hemácias, tem uma curta duração de ação, expressando meia-vida de apenas 9 a 10 minutos. A brevidade do esmolol o torna útil para reduzir os efeitos cardíacos da estimulação β -adrenérgica transitória no período perioperatório e em

pacientes gravemente enfermos, onde pode ser retirado rapidamente, caso haja efeitos cardíacos adversos. Apresenta pouca ou nenhuma atividade simpaticomimética intrínseca e não possui ações estabilizadoras de membrana.^{14,26} Promove efeito cronotrópico e inotrópico negativos, com queda na frequência cardíaca, na pressão arterial e redução da excitabilidade miocárdica. Por conseguinte, há diminuição do consumo de oxigênio pelo miocárdio.

Esmolol é utilizado no intraoperatório com o objetivo de prevenir ou tratar taquicardia e no manejo da taquicardia supraventricular. É também notadamente benéfico no controle das respostas hemodinâmicas à extubação,⁶⁰ na hipertensão pós-operatória grave e em situações em que há elevação do débito cardíaco, da frequência cardíaca e da pressão arterial.^{14,26} O esmolol é usado também em situações de urgências em que o início imediato do bloqueio β deve ser garantido por meio do rápido início de ação do fármaco. Administra-se costumeiramente uma dose de ataque parcial, seguida de infusão contínua. Na condição de não ser obtido efeito terapêutico adequado em 5 min, a mesma dose de ataque pode ser replicada, com subsequente infusão de manutenção em uma maior velocidade.²⁶ O esmolol é comumente bem tolerado, contudo é associado a um risco aumentado de hipotensão arterial rapidamente reversível.⁶¹ A seletividade de β_1 permite que o fármaco seja bem tolerado por pacientes com diagnóstico de doença broncoespástica e vascular. Entretanto, broncoespasmo pode sobrevir.¹⁴ Os sintomas de hipoglicemia em pacientes diabéticos podem ser mascarados. Outros efeitos adversos são confusão mental, retenção urinária, náuseas, vômitos, eritema cutâneo, edema e irritação no local da injeção.

METOPROLOL

O metoprolol é um antagonista do receptor seletivo β_1 , com uma relação de 30:1 na afinidade pelos receptores β_1 e β_2 . Não possui atividade simpaticomimética ou atividade estabilizadora de membrana.²⁶ Possui aproximadamente metade da potência do propranolol e o máximo efeito de bloqueio β_1 é atingido com 0,2 mg/kg.¹⁴ Apresenta efeitos cronotrópico e inotrópico negativos, porém sem alteração significativa da resistência vascular sistêmica. Reduz o consumo miocárdico de O_2 .

É utilizado no manejo da hipertensão essencial, angina, taquicardia, insuficiência cardíaca e síncope vasovagal e na prevenção secundária após infarto do miocárdio. Sua utilização pode vir acompanhada de bradicardia, hipotensão arterial e insuficiência cardíaca

congestiva. A administração em pacientes com bloqueio AV do primeiro grau e em pacientes que usam outras drogas que diminuem a condução AV deve ser realizada com parcimônia. Devido a sua seletividade pelo receptor β_1 , pode ser utilizado em pacientes com DPOC. Pode-se, ainda, encontrar como efeitos adversos: mascaramento dos sintomas de hipoglicemia em diabéticos, confusão mental, tonturas, depressão e dor muscular. Algumas condições contraindicam o uso do metoprolol, como bradicardia sinusal, bloqueios AV de 2º e 3º grau, insuficiência cardíaca de grau moderado ou grave, choque cardiogênico e broncoespasmo.

A Tabela 3.5 resume a farmacologia clínica do SNA, com agonistas e antagonistas para cada classe de efeito.

Tabela 3.5. Farmacologia clínica do Sistema Nervoso Autônomo.

Sinapse adrenérgica efetora	Adrenérgicos	Alfa 1	Fenilefrina
		Alfa 2	Clonidina, Dexmedetomidina
		Beta 1	Dobutamina
		Beta 2	Salbutamol
		Alfa e beta	Efedrina
	Indiretos	↑ Síntese/liberação	Anfetamina
		IMAO	Imipramina
		↓ Recaptação	Cocaína
	Mistos	Efedrina	
	Antiadrenérgicos	Diretos	Alfa 1-bloqueador
Alfa 2-bloqueador			Ioimbina
Beta 1-bloqueador			Atenolol
Beta-bloqueador 1 e 2			Propranolol
Alfa e Beta		Labetalol	
Indiretos	Reserpina, Metildopa		
Sinapse colinérgica efetora	Colinérgicos	Diretos	Muscarínicos Carbacol, Pilocarpina
		Nicotínicos	Nicotina
	Indiretos	Anticolinesterásicos	Reversíveis: Neostigmina Irreversíveis: Organofosforados
	Anticolinérgicos	Diretos	Muscarínicos Atropina
		Nicotínicos	Bloq. neuromusculares
	Indiretos	Antimuscarínicos Antinicotínicos	↓ Liberação de ACh: Botox
Sinapse ganglionar	Gangliomiméticos	Nicotina	
	Ganglioplégicos	Trimetafan	

CONCLUSÃO

O conhecimento da farmacologia do Sistema Nervoso Autônomo permite ao anestesiológista atuar com rapidez para garantir a integridade da fisiologia e homeostase do paciente, apesar da agressão imposta por ambientes interno e externo, como o conjunto doença-anestesia-cirurgia.

REFERÊNCIAS

1. Bankenahally R, Krovvidi H. Autonomic nervous system: anatomy, physiology, and relevance in anaesthesia and critical care medicine. *BJA Educ.* 2016;16(11):381–7.
2. Wehrwein EA, Orer HS, Barman SM. Overview of the Anatomy, Physiology, and Pharmacology of the Autonomic Nervous System. *Compr Physiol.* 2016; 6(3):1239–78.
3. Karemaker JM. An introduction into autonomic nervous function. *Physiol Meas.* 2017; 38(5):R89–118.
4. Rasia-Filho AA. Is there anything “autonomous” in the nervous system? *Adv Physiol Educ.* 2006; 30(1):9–12.
5. Westfall TC, Macarthur H, Westfall D. The Autonomic and Somatic Motor Nervous Systems. In: Brunton LL, Hilal-Dandan R KB, editor. Goodman and Gilman’s the pharmacological basis of therapeutics. 13^a. New York: McGraw-Hill Education. 2018; p. 115–47.
6. Holmgren S, Olsson C. Introduction to the special issue on comparative physiology of the autonomic nervous system. *Auton Neurosci Basic Clin.* 2011; 165(1):1–2.
7. Ventura ALM, Abreu PA, Freitas RCC, Sathler PC, Loureiro N, Castro HC. Sistema colinérgico: Revisitando receptores, regulação e a relação com a doença de Alzheimer, esquizofrenia, epilepsia e tabagismo. *Rev Psiquiatr Clin.* 2010; 37(2):74–80.
8. Svoboda J, Popelikova A, Stuchlik A. Drugs interfering with muscarinic acetylcholine receptors and their effects on place navigation. *Front Psychiatry.* 2017; 8(NOV):1–11.
9. Berkowitz DE, Schwinn DA. Basic pharmacology of alpha and beta adrenoceptors. In: Bowdle TA, Horita A, Kharasch E, editors. The Pharmacologic Basis Gift of Anesthesiology : Basic Science and Clinical. 1st ed. New York: Churchill Livingstone. 1994; p. 581–605.
10. Pratt O, Gwinnutt C. The pharmacology of the autonomic nervous system. *Updat Anaesth.* 2008; 24(2):90–6.
11. Johnson JO. Autonomic nervous system physiology. In: Hemmings HC, Talmage D. Egan, editors. *Pharmacology and Physiology for Anesthesia: Foundations and Clinical Application.* 1st ed. New York: Saunders. 2013; p. 208–17.
12. Minami K, Uezono Y. Gq protein-coupled receptors as targets for anesthetics. *Curr Pharm Des.* 2006; 12(15):1931–7.
13. Grecu L. Autonomic Nervous System Anatomy and Physiology. In: Barash PG, Cahalan MK, Cullen BF, Stock MC, Stoelting RK, Ortega R, et al., editors. *Clinical Anesthesia.* 8th ed. New York: LWW. 2017; p. 875–937.
14. Ebert TJ. Autonomic nervous system pharmacology. In: Hugh C. Hemmings, Talmage D. Egan, editors. *Pharmacology and Physiology for*

- Anesthesia: Foundations and Clinical Application. 1st ed. New York: Saunders. 2013; p. 218–34.
15. Weigert G, Resch H, Luksch A, Reitsamer HA, Fuchsjager-Mayrl G, Schmetterer L, et al. Intravenous administration of clonidine reduces intraocular pressure and alters ocular blood flow. *Br J Ophthalmol.* 2007; 91(10):1354–8.
 16. Balligand J-L. Beta3-Adrenoreceptors in Cardiovascular Diseases: New Roles for an “ Old “ Receptor. *Curr Drug Deliv.* 2013; 10:64–6.
 17. Eisenhofer G, Rivers G, Rosas AL, Quezado Z, Manger WM, Pacak K. Adverse drug reactions in patients with pheochromocytoma: incidence, prevention and management. *Drug Saf.* 2007; 30(11):1031–62.
 18. Eisenhofer G. The role of neuronal and extraneuronal plasma membrane transporters. *Pharmacol Ther.* 2001; 91:35–62.
 19. Eisenhofer G. Catecholamine Metabolism: A Contemporary View with Implications for Physiology and Medicine. *Pharmacol Rev.* 2004; 56(3):331–49.
 20. Glick DB. The Autonomic Nervous System. In: Miller RD, Eriksson LI, editors. *Miller’s Anesthesia.* 8th ed. New York: Saunders. 2014; p. 346–86.
 21. Hibbs RE, Zambon A. Nicotine and Agents Acting at the Neuromuscular Junction and Autonomic Ganglia. In: Brunton LL, Hilal-Dandan R KB, editor. *Goodman & Gilman’s: The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 13^a. New York: McGraw-Hill Education. 2018; p. 177–90.
 22. Brown JH, Brandl K, Wess J. Muscarinic receptor agonists and antagonists. In: Brunton LL, Hilal-Dandan R KB, editor. *Goodman and Gilman’s Pharmacological Basis of Therapeutics.* 13^a. New York. 2018; p. 149–61.
 23. Taylor P. Anticholinesterase agents. In: Brunton LL, Hilal-Dandan R KB, editor. *Goodman and Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 13th ed. New York: McGraw-Hill Education. 2018; p. 163–75.
 24. Quinn D, Barnes CN, Yates W, Bourdet DL, Moran EJ, Potgieter P, et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics and safety of revefenacin (TD-4208), a long-acting muscarinic antagonist, in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Results of two randomized, double-blind, phase 2 studies. *Pulm Pharmacol Ther.* 2018; 48:71–9.
 25. Moos DD. Central Anticholinergic Syndrome: A Case Report. *J Perianesthesia Nurs.* 2007; 22(5):309–21.
 26. Westfall TC, Macarthur H, Westfall D. Adrenergic Agonists and Antagonists. In: Brunton LL, Hilal-Dandan R KB, editor. *Goodman & Gilman’s: The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 13th ed. New York: McGraw-Hill Education. 2018; p. 191–223.
 27. Zimmerman J, Cahalan M. Vasopressors and inotropes. In: Hemmings HC, Egan TD, editors. *Pharmacology and Physiology for Anesthe-*

- sia: Foundations and Clinical Application. 1st ed. New York: Saunders. 2013; p. 390–404.
28. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med.* 2008; 34(1):17–60.
 29. De Backer D, Biston P DJ. *New england journal. Perspective.* 2010; 362(9):779–89.
 30. Schreuder WO, Schneider AJ, Groeneveld ABJ, Thijs LG. Effect of dopamine vs norepinephrine on hemodynamics in septic shock. Emphasis on right ventricular performance. *Chest.* 1989; 95(6):1282–8.
 31. Marik PE1 MM. The contrasting effects of dopamine and nor-epinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyper-dynamic sepsis. *Jama.* 1994; 272(17):1354–7.
 32. Bruck H, Leineweber K, Temme T, Weber M, Heusch G, Philipp T, et al. The Arg389Gly Beta1-adrenoceptor polymorphism and catecholamine effects on plasma-renin activity. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46(11):2111–5.
 33. Kellum JA, Decker JM. Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med.* 2001; 29(8):1526–31.
 34. Salomon NW, Plachetka JR, Copeland JG. Comparison of Dopamine and Dobutamine Following Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg.* 1982; 33(1):48–54.
 35. Goldberg LI, Rajfer SI. Dopamine receptors: applications in clinical cardiology. *Circulation.* 1985; 72(2):245–8.
 36. MacGregor DA, Smith TE, Prielipp RC, Butterworth JF, James RL SP. Pharmacokinetics of dopamine in healthy male subjects. *Anesthesiology.* 2000; (2):338–46.
 37. Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL, Sprung CL, Moreno R, Ranieri VM, et al. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. *Crit Care Med.* 2006; 34(3):589–97.
 38. Loeb HS, Bredakis J, Gunner RM. Superiority of dobutamine over dopamine for augmentation of cardiac output in patients with chronic low output cardiac failure. *Circulation.* 1977; 55(2):375–8.
 39. Ward DS, Bellville JW. Reduction of hypoxic ventilatory drive by dopamine. *Anesth Analg.* 1982;61(4):333–7.
 40. Ralston DH, Shnider SM DA. Effects of equipotent ephedrine, metaraminol, mephentermine, and methoxamine on uterine blood flow in the pregnant ewe. *Anesthesiology.* 1974; 40(4):354– 370.
 41. Cooper DW, Carpenter M, Mowbray P, Desira WR, Ryall DM, Kokri MS. Fetal and Maternal Effects of Phenylephrine and Ephedrine during Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery. 2002; (6):1582–90.

42. Lee A, Ngan Kee WD, Gin T. A Quantitative, Systematic Review of Randomized Controlled Trials of Ephedrine Versus Phenylephrine for the Management of Hypotension During Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery. *Anesth Analg*. 2002; 94(4):920–6.
43. Groudine SB, Hollinger I, Jones J, DeBouno B a. New York State guidelines on the topical use of phenylephrine in the operating room. The Phenylephrine Advisory Committee. *Anesthesiology*. 2000;92(3):859–64.
44. Alves TCA, Braz JRC VP. Alfa2-agonistas em Anestesiologia: aspectos clínicos e farmacológicos. *Rev Bras Anesthesiol*. 2000; 50:396–404.
45. Sandweiss AJ, Morrison CM, Spichler A, Rozich J. A case report of clonidine induced syncope: A review of central actions of an old cardiovascular drug. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2018; 19(1):4–7.
46. Lowry JA, Brown JT. Significance of the imidazoline receptors in toxicology. *Clin Toxicol*. 2014; 52(5):454–69.
47. Bagatini A, Gomes CR, Masella MZ, Rezer G. Dexmedetomidina : Farmacologia e Uso Clínico. *Rev Bras Anesthesiol*. 2002; 52(5):606–17.
48. Aantaa R, Jalonen J. Perioperative use of α 2-adrenoceptor agonists and the cardiac patient. *Eur J Anaesthesiol*. 2006; 23(5):361–72.
49. Talke P, Chen R, Thomas B, Aggarwall A, Gottlieb A, Thorborg P, et al. The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery. *Anesth Analg*. 2000; 90:834–9.
50. Hall JE, Uhrich TD, Ebert TJ, Barney JA. Sedative, Amnestic, and Analgesic Properties of Small-Dose Dexmedetomidine Infusions. *Anesth Analg*. 2000; 90:699–705.
51. Panzer O, Moitra V. Pharmacology of Sedative-Analgesic Agents: Ketamine, Volatile Anesthetics, and the Role of Peripheral Mu Antagonists. *Crit Care Clin*. 2009; 25(3):451–69.
52. Amorim MAS, Govêia CS, Magalhães E, Ladeira LCA, Moreira LG, de Miranda DB. Efeito da dexmedetomidina em crianças submetidas à anestesia geral com sevoflurano. *Brazilian J Anesthesiol*. 2017; 67(2):193–8.
53. Afonso J, Reis F. Dexmedetomidina: Papel Atual em Anestesia e Cuidados Intensivos. *Rev Bras Anesthesiol*. 2012; 62(1):118–33.
54. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colincó MD. The Effects of Increasing Plasma Concentrations of Dexmedetomidine in Humans. *Anesthesiology*. 2000; 93:382–94.
55. Aho M, Erkola O, Kallio A, Scheinin H, Korttila K. Comparison of dexmedetomidine and midazolam sedation and antagonism of dexmedetomidine with atipamezole. *J Clin Anesth*. 1993; 5(3):194–203.
56. Brodde OE, Michel MC. Adrenergic and muscarinic receptors in the human heart. *Pharmacol Rev*. 1999 Dec; 51(4):651–90.

57. Egstrup K. Transient myocardial ischemia after abrupt withdrawal of antianginal therapy in chronic stable angina. *Am J Cardiol.* 1988; 61(15):1219–22.
58. Kertai MD, Bax JJ, Klein J PD. Is there any reason to withhold beta blockers from high-risk patients with coronary artery disease during surgery? *Anesthesiology.* 2004; 100(1):4–7.
59. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): A randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 371(9627):1839–47.
60. Prajwal Patel HS, Shashank MR SB. Attenuation of hemodynamic response to tracheal extubation: A comparative study between esmolol and labetalol. *Anesth Essays Res.* 2018; 12:180–5.
61. Garnock-jones KP. Esmolol. *Drugs.* 2012; 72:109–32.

CAPÍTULO 4

FARMACOLOGIA DO SISTEMA CARDIOVASCULAR

Maurício Daher Andrade Gomes

INTRODUÇÃO

O cuidado perioperatório de pacientes cardiopatas ou que estejam apresentando instabilidade hemodinâmica exige conhecimento abrangente da farmacologia cardiovascular pelos anestesiólogos. O uso de fármacos que modificam a função do sistema cardiovascular apresenta como principais objetivos a manutenção da perfusão tecidual e a preservação da função cardíaca. Neste capítulo são apresentadas drogas com ação sobre o sistema cardiovascular frequentemente utilizadas no período perioperatório. Foi dado enfoque às drogas cuja administração ocorre pela via endovenosa.

INOTRÓPICOS E VASOPRESSORES

Comumente denominadas drogas vasoativas, os fármacos destas categorias são amplamente utilizados durante procedimentos cirúrgicos cardiovasculares e para o tratamento de diferentes estados de choque. O objetivo terapêutico é a manutenção do fornecimento de oxigênio aos tecidos.

A administração de agentes vasopressores e inotrópicos geralmente requer uma monitorização adequada dos parâmetros hemodinâmicos para que os efeitos destes medicamentos sejam corretamente titulados. A monitorização normalmente utilizada para este fim compreende a pressão arterial invasiva, monitores de débito cardíaco e a ecocardiografia. Adicionalmente, indicadores da adequação da perfusão tecidual (saturação venosa central/mista de O₂, lactatemia e excesso de base) também devem ser utilizados para o ajuste das infusões das drogas vasoativas.

AGONISTAS BETA-1 ADRENÉRGICOS

A estimulação do receptor beta-1 adrenérgico desencadeia uma cascata de sinalização que aumenta a quantidade de AMP cíclico (cAMP) na célula cardíaca. A formação de cAMP leva à ativação da proteína quinase A que, por sua vez, fosforila canais de cálcio na membrana celular, aumentando a permeabilidade e a concentração intracelular deste íon. O resultado é a elevação do inotropismo, cronotropismo, automatismo e lusinotropismo cardíacos, produzindo aumento do débito cardíaco, diminuição dos volumes cardíacos ao final da diástole e sístole e aumento do consumo de oxigênio no coração.^{1,2} A Tabela 4.1 mostra os principais efeitos da estimulação beta-1 no tecido cardíaco.

Tabela 4.1. *Efeitos da estimulação beta-1 adrenérgica.*

Característica	Efeito
Frequência cardíaca	Elevação
Contratilidade	Elevação
Velocidade de condução	Elevação
Bloqueio atrioventricular	Inibição
Automaticidade	Elevação
Risco de arritmias	Elevação
Função diastólica	Melhora

Além dos efeitos cardíacos, as drogas desta classe possuem efeitos sistêmicos decorrentes da ativação de receptores alfa-1, beta-2 e beta-3 adrenérgicos e receptores dopaminérgicos. A ativação alfa-1 nos vasos produz vasoconstrição e elevação da pressão arterial. Já a ativação beta-2 em vasos sanguíneos produz vasodilatação, enquanto que na musculatura lisa dos brônquios leva à broncodilatação.

Tabela 4.2. *Uso dos agonistas beta-1 adrenérgicos.*

Droga	Ação	Dose
Epinefrina	alfa-1, beta-1 e beta-2	0,01 – 0,75 µg/kg/min
Dobutamina	beta-1>beta-2	2 – 20 µg/kg/min
Dopamina	alfa-1, beta-1, dopa 1	5 – 10 µg/kg/min
Isoproterenol	beta-1>beta-2	0,15 – 0,75 µg/kg/min

DOBUTAMINA

Uma catecolamina sintética com ação predominantemente beta-1 adrenérgica, apesar de também possuir efeitos beta-2 e alfa-1. A duração do efeito é de aproximadamente 2 minutos, sendo metabo-

lizada pela enzima catecol-O-metil transferase (COMT). Produz redução da pós-carga em ambos ventrículos (redução das resistências vasculares periférica e pulmonar), facilitando a ejeção ventricular. A indução de taquicardia e arritmias é dose-dependente e pode ser grave. As indicações clínicas são estados de baixo débito cardíaco, principalmente aqueles associados a resistências vasculares sistêmica ou pulmonar elevadas.¹

EPINEFRINA

É uma das catecolaminas endógenas, produzida na medula adrenal. Possui ação agonista sobre os receptores adrenérgicos alfa-1, alfa-2, beta-1 e beta-2. A duração dos efeitos é rápida, sendo metabolizada pela monoaminoxidase (MAO) e pela COMT. É um inotrópico potente, com ação vasopressora variável (dose-dependente). Além dos efeitos hemodinâmicos, também produz broncodilatação, estabilização da membrana de mastócitos, hiperglicemia e acidose láctica. Em doses elevadas, pode causar isquemia de órgãos (principalmente rins), taquicardia, arritmias e hipertensão pulmonar. O uso de adrenalina está indicado para o tratamento de estados de baixo débito cardíaco associados a vasodilatação, reações anafiláticas e anafilactoides, broncoespasmo e na parada cardíaca por diversas causas. Pode ter seu uso associado a vasodilatadores (ex.: nitroprussiato) ou inodilatadores (ex.: milrinona) para contrabalancear os efeitos sobre a resistência vascular, mantendo a vigorosa ação inotrópica.

ISOPROTERENOL

Uma catecolamina sintética com ação beta adrenérgica não seletiva. A duração dos efeitos é de aproximadamente 2 minutos, sendo metabolizada pela MAO e COMT. Causa diminuição da pós-carga de ambos ventrículos por ação vasodilatadora e geralmente ocorre decréscimo da pressão arterial. Produz broncodilatação e dilatação coronariana (podendo resultar em fenômeno de “roubo coronariano”). Apresenta importante efeito cronotrópico e propicia o surgimento de arritmias. É usado para o diagnóstico de arritmias no laboratório de arritmologia. Pode ser recomendado em situações de baixo débito em que frequências cardíacas mais elevadas estão indicadas, como em pacientes pediátricos, situações de volume sistólico fixo e no período pós-transplante cardíaco.

DOPAMINA

Precursor metabólico de catecolaminas endógenas com ação agonista sobre os receptores alfa-1 e beta-1 adrenérgicos, além dos receptores dopaminérgicos. Os efeitos sobre os diversos receptores dependem da dose administrada com grande variabilidade interindividual. Em doses baixas, produz vasodilatação renal e esplâncnica. O misto de ações inotrópicas e vasopressoras permite o ajuste da pressão arterial para alcance do alvo terapêutico. Pode ser indicada em estados de baixo débito cardíaco associados à vasodilatação.

INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE

Os fármacos desta classe inibem a ação da enzima que hidrolisa o cAMP (fosfodiesterase tipo III), produzindo o acúmulo desta molécula dentro da célula cardíaca. O resultado é um aumento do influxo de cálcio, aumento da afinidade do cálcio pelas proteínas contráteis e aumento da contratilidade do miocárdio. Este efeito inotrópico positivo é acompanhado por vasodilatação pulmonar e sistêmica, o que pode causar hipotensão arterial.²

MILRINONA

O uso da milrinona está indicado em estados de baixo débito cardíaco, especialmente quando associados à hipertensão pulmonar. A administração é geralmente feita por uma dose de ataque (20 a 50 µg/kg) em 10 minutos, seguida por uma infusão contínua (0,2 a 0,75 µg/kg/min), titulada até obtenção do efeito. O início do efeito ocorre nos primeiros 5 a 15 minutos e tem duração de 3 a 5 horas. Os efeitos adversos mais comuns são a hipotensão arterial e as arritmias cardíacas.

LEVOSIMENDAN

A ação inotrópica ocorre em função da ação da droga sobre a troponina C, aumentando sua afinidade pelo cálcio. Indicado nos casos de insuficiência cardíaca descompensada. Aumenta a contratilidade de forma prolongada, possuindo uma meia-vida de 80 horas. Age na musculatura lisa dos vasos, causando vasodilatação, diminuindo a pós-carga e facilitando a elevação do débito cardíaco. A dose de ataque é de 6 a 12 µg/kg administrada em 10 minutos, seguida por uma infusão de manutenção de 0,05 a 0,2 µg/kg/min.³

VASOPRESSORES

As drogas vasopressoras são usadas para manter a perfusão dos órgãos em estados de hipotensão, desde que o volume circulante esteja otimizado. O valor alvo da pressão arterial média é normalmente estabelecido em 65 mmHg,⁴ mas pacientes hipertensos podem precisar de valores mais elevados para manutenção de sua homeostase. A maioria dos fármacos desta classe age através da estimulação do receptor alfa-1 adrenérgico presente nos vasos sanguíneos. A vasopressina e o azul de metileno são exceções a esta regra.

EFEDRINA

Agonista sintético de receptores de catecolaminas (alfa e beta). Possui ações diretas, mas principalmente indiretas sobre estes receptores, induzindo à liberação de noradrenalina nas terminações nervosas simpáticas. Suas ações dependem dos estoques de noradrenalina nas células e taquifilaxia é observada após infusão de múltiplas doses. É usada para tratamento de hipotensão arterial e bradicardia leves, pela administração de doses em *bolus* (5 a 10 mg). A duração dos efeitos é de 3 a 10 minutos. Os efeitos podem ser exacerbados em pacientes que estejam em uso de inibidores de monoaminoxidase.

FENILEFRINA

Agonista alfa-1 adrenérgico sintético com ação direta e potente sobre o receptor. Usado para o tratamento de hipotensão arterial de forma pontual em *bolus* (50 a 100 µg), ou por infusão contínua (20 a 200 µg/min). Os efeitos duram menos de 5 minutos. Geralmente produz bradicardia reflexa e pode resultar em diminuição do débito cardíaco. Os efeitos podem ser exacerbados em pacientes que estejam em uso de inibidores de monoaminoxidase e antidepressivos tricíclicos.⁵

NORADRENALINA

Catecolamina natural com ação principal sobre o receptor alfa, porém, também possui atividade sobre o receptor beta-1 adrenérgico. Sendo assim, o efeito vasopressor é acompanhado por alterações da frequência cardíaca, que oscilam entre bradicardia reflexa até taquicardia por estimulação cardíaca direta. Possui ação inotrópica positiva. É usada para tratamento de diferentes estados que produzem hipotensão moderada a grave, usualmente por infusão contínua (0,02 a 0,5 µg/kg/min) em uma veia central. Deve ser usada com cautela

em pacientes com doença arterial coronariana, pois pode causar desequilíbrio entre a oferta e a demanda de oxigênio no coração.⁵

VASOPRESSINA

Análogo sintético do hormônio antidiurético com ação sobre o receptor V1. Sua administração produz elevação da pressão arterial e da resistência vascular sistêmica sem interferir significativamente na vasculatura pulmonar, nas pressões de enchimento cardíacas e no débito cardíaco. É normalmente empregada em conjunto com catecolaminas para tratamento do choque refratário e da vasoplegia após circulação extracorpórea. A dose de infusão é de 0,01 a 0,04 U/min, e *bolus* de 1 a 2 unidades podem ser utilizadas para tratamento de hipotensão transitória. A duração dos efeitos é de 10 a 20 minutos. Pode causar oligúria e diminuição da perfusão esplâncnica.⁶

AZUL DE METILENO

Geralmente usado como último recurso em pacientes que estejam apresentando vasoplegia refratária, sendo também utilizado no tratamento da metemoglobinemia. O mecanismo de ação como vasopressor é a inibição da enzima óxido nítrico sintase, diminuindo a produção do vasodilatador endógeno óxido nítrico nos vasos. É administrado como uma dose de ataque de 1,5 a 2 mg/kg, que pode ser seguida por infusão contínua de 1 mg/kg/h. A infusão venosa de azul de metileno interfere na medida da oximetria de pulso, causando diminuição dos valores da saturação de oxigênio (falsa dessaturação).³

ANTI-HIPERTENSIVOS E VASODILATADORES

A hipertensão arterial sistêmica afeta aproximadamente 25% dos adultos na população brasileira e, frequentemente, nos deparamos com pacientes apresentando elevações pressóricas no período perioperatório.⁷ Importantes complicações cirúrgicas como sangramento e isquemia orgânica estão associadas a estados hipertensivos. Sendo assim, o conhecimento do uso de anti-hipertensivos e vasodilatadores é fundamental para anestesiólogistas.

BETABLOQUEADORES

As drogas desta classe são antagonistas dos receptores beta-adrenérgicos e causam diminuição da pressão arterial devido a seus efeitos cronotrópicos e inotrópicos negativos. Podem apresentar ação beta-1 seletiva ou agir de forma não seletiva. Certos tipos de betabloqueadores apresentam ação vasodilatadora em função de an-

tagonismo alfa adrenérgico (labetalol). São usados para tratamento de várias condições, incluindo: hipertensão arterial sistêmica, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca e prevenção de arritmias. Podem causar hipotensão arterial, bradicardia, atraso na condução atrioventricular e broncoespasmo. Os sintomas da hipoglicemia podem ser mascarados pelo uso de betabloqueadores.⁸

PROPRANOLOL

É um agente não seletivo com elevada lipossolubilidade, atravessando a barreira hematoencefálica, o que pode resultar em efeitos colaterais, como sedação. A dose usual é de 0,5 a 1 mg EV, titulada até obtenção do efeito. A duração é de 6 a 10 horas.

METOPROLOL

Produz bloqueio seletivo do receptor beta-1 adrenérgico, porém em doses elevadas também pode bloquear o receptor beta-2. Indicado para tratamento de isquemia coronariana, taquiarritmias e hipertensão arterial. A dose é de 1 a 2 mg EV, titulada até obtenção do efeito desejado. A duração do efeito é de 5 a 8 horas.

ESMOLOL

Apresenta ação beta-1 seletiva e rápido metabolismo por esterases de hemácias, possuindo uma meia-vida de 9 minutos. O perfil farmacológico do esmolol permite administração em infusão contínua e titulação precisa até obtenção do efeito, uma característica muito vantajosa no período perioperatório. Uma dose de ataque de 500 µg/kg seguida por uma infusão de 50 a 300 µg/kg/min permite que um estado de equilíbrio seja alcançado em 5 minutos.

LABETALOL

Além de ser antagonista não seletivo beta-adrenérgico, o labetalol bloqueia seletivamente a ação do receptor alfa-1 adrenérgico. Deve ser considerado um vasodilatador periférico que não causa taquicardia reflexa. A redução da pressão arterial é dose-dependente e ocorre 3 a 5 minutos após a administração de doses incrementares de 5 a 20 mg até obtenção do efeito. A duração do efeito varia entre 2 a 8 horas.

BLOQUEADORES DE CANAIS DE CÁLCIO

Os bloqueadores de canais de cálcio produzem decréscimos na contratilidade do miocárdio, na frequência cardíaca e na pressão arterial. Paralelamente, também causam dilatação dos vasos coronarianos, o que em conjunto resulta em uma melhora do equilíbrio entre a oferta e a demanda de oxigênio no coração. Os bloqueadores de canais de cálcio (verapamil e diltiazem) podem ser usados para tratamento de taquicardias em situações em que os bloqueadores beta-adrenérgicos estejam contraindicados.⁹ O uso desta classe de drogas também está indicado nos casos suspeitos de espasmo coronariano. Um possível efeito colateral é a indução de bloqueio atrioventricular, especialmente se usados em conjunto com betabloqueadores. O subtipo das dihidropiridinas de rápida ação (nifedipina) pode causar taquicardia reflexa, o que pode piorar sintomas isquêmicos cardíacos.

VERAPAMIL

Usado para o tratamento de taquicardias supraventriculares e crises hipertensivas. Quando comparado ao diltiazem, produz mais hipotensão arterial e pode causar depressão miocárdica em pacientes com disfunção cardíaca preexistente. A dose venosa varia de 2,5 a 10 mg, que pode ser repetida após 30 minutos, se necessário. A duração do efeito pode chegar a 6 horas.

DILTIAZEM

Indicado para o tratamento de taquicardias supraventriculares e espasmo coronariano. Produz dilatação mais expressiva dos vasos coronarianos do que vasos periféricos. Pouco efeito sobre o inotropismo cardíaco. A dose venosa varia entre 2,5 e 25 mg, que pode ser repetida após 15 minutos, a depender da resposta. A duração dos efeitos é de 1 a 3 horas.

AGONISTAS ALFA-2 ADRENÉRGICOS

A ativação dos receptores alfa-2 adrenérgicos produz uma variedade de efeitos, entre eles analgesia, sedação, bradicardia e hipotensão arterial. Os efeitos hemodinâmicos se devem à inativação central da atividade simpática sistêmica por um mecanismo de inibição pré-sináptica da liberação de noradrenalina. A dexmedetomidina pode ser utilizada como um agente anti-hipertensivo quando seus efeitos sedativos são desejáveis.

VASODILATADORES

O nitroprussiato de sódio e a nitroglicerina são vasodilatadores que agem pela liberação de óxido nítrico nos vasos, promovendo relaxamento da musculatura lisa por um mecanismo dependente de guanilil-ciclase. O resultado é a diminuição da resistência vascular arterial e venosa, e diminuição das pressões de enchimento ventriculares.¹⁰

NITROGLICERINA

Apresenta ação predominante sobre o sistema venoso, diminuindo a pressão arterial em função de uma queda do retorno venoso. A nitroglicerina também é um vasodilatador coronariano, e melhora a relação entre a oferta e demanda de oxigênio no coração. É indicada nas síndromes coronarianas agudas, no tratamento agudo de estados hipertensivos e na insuficiência cardíaca congestiva. A infusão é iniciada a 5 µg/min e titulada a cada 3 a 5 minutos até obtenção de efeito. A administração de nitroglicerina para pacientes que estão sob efeito de sildenafil pode resultar em hipotensão grave.

NITROPRUSSIATO DE SÓDIO

O nitroprussiato de sódio é um vasodilatador arterial e venoso, porém, sua ação primordial é sobre o leito arterial. Produz uma queda rápida e previsível da pressão arterial, sendo o tratamento parenteral de escolha para urgências e emergências hipertensivas. Também é utilizado no contexto de cirurgias cardíacas, geralmente no período hiperdinâmico após saída da circulação extracorpórea. Está associado ao desenvolvimento de taquicardia reflexa. A dose inicial é de 0,25 µg/kg/min, sendo titulada até obtenção do efeito desejado. O uso contínuo prolongado está relacionado ao desenvolvimento de intoxicação por cianeto, apesar do risco desta complicação ser baixo.

ÓXIDO NÍTRICO

É um gás cuja aplicação resulta na vasodilatação seletiva da vasculatura pulmonar. Seu uso está indicado em pacientes com diferentes formas de hipertensão pulmonar e insuficiência respiratória. Como o óxido nítrico age com mais intensidade nas regiões que estão sendo melhor ventiladas, promove uma melhora da relação ventilação-perfusão. Além de suas ações sobre os vasos, o óxido nítrico também resulta em broncodilatação e possui ação anti-inflamatória. A dose terapêutica varia amplamente (0,05 a 80 ppm), e a menor dose efetiva deve ser

utilizada. A administração continuada pode levar à metemoglobinemia e é recomendada a dosagem diária deste metabólito.³

HIDRALAZINA

Produz relaxamento da musculatura lisa dos vasos por ação direta, que é mais intensa em artérias do que em veias. Usada no tratamento de elevações da pressão arterial. A dose indicada para um adulto é 5 a 20 mg EV e o início do efeito ocorre em 5 a 15 minutos (pico em 20 minutos). Pode resultar em taquicardia reflexa.

ANTIARRÍTMICOS

As drogas antiarrítmicas incluem um amplo espectro de classes farmacológicas, divididas de acordo com suas características estruturais e funcionais. A classificação mais utilizada é aquela proposta por Singh e Vaughan Williams – a classificação SVW.¹¹

Tabela 4.3. Classificação de drogas antiarrítmicas e locais de ação.

Ação	Classe	Drogas
Canais de Na ⁺ , K ⁺	Ia	Procainamida
Canais de Na ⁺	Ib	Lidocaína
Receptores beta-adrenérgicos	II	Propranolol, esmolol
Canais de K ⁺	III	Amiodarona, sotalol
Canais de Ca ⁺⁺	IV	Verapamil, diltiazem

LIDOCAÍNA

Pertencente à classe Ib de antiarrítmicos, diminui a condutância de canais de sódio. Possui pouco efeito sobre os miócitos atriais, sendo indicada apenas nos casos de taquicardias e extrasistólicas ventriculares. A dose de ataque é de 1 a 1,5 mg/kg, que pode ser repetida após 10 a 30 minutos. Devem ser evitadas doses de ataque acima de 3 mg/kg. A manutenção é feita pela administração de 15 a 50 mcg/kg/min. A duração dos efeitos de uma dose em *bolus* é de aproximadamente 30 minutos. Toxicidade neurológica pode ocorrer em sobredoses, que inicialmente é caracterizada por excitação (agitação e convulsões), seguida por inibição (sedação e depressão respiratória) do sistema nervoso central. A administração de lidocaína para pacientes que dependem de um ritmo ventricular (bloqueio de alto grau) pode resultar em assistolia.

AMIODARONA

Apesar de ser classificada como pertencente à classe III, a amiodarona também apresenta características de antiarrítmicos das classes I e II. É indicada para o tratamento de taquicardias supra-ventriculares e ventriculares, inclusive em taquiarritmias durante a parada cardíaca (fibrilação ventricular e taquicardia ventricular sem pulso). Possui atividade antagonista sobre receptores alfa e beta adrenérgicos, que pode resultar em vasodilatação, queda do inotropismo cardíaco e bloqueios atrioventriculares, especialmente durante administração da dose de ataque. A dose de ataque é de 150 mg, administrada em 10 minutos, que pode ser repetida 1 a 3 vezes até a obtenção do efeito. A manutenção é feita com 1 mg/min nas primeiras 6 horas, seguida por 0,5 mg/min nas próximas 18 horas.¹¹

PROCAINAMIDA

É um fármaco da classe Ia de antiarrítmicos, usado principalmente para o tratamento de taquiarritmias ventriculares sem instabilidade hemodinâmica e, neste contexto, seus resultados parecem ser melhores quando comparados aos da amiodarona.¹² A dose de ataque é de 20 mg/min até obtenção dos efeitos ou até uma dose máxima de 17 mg/kg, alargamento de mais que 50% do intervalo QT ou aparecimento de efeitos adversos. A dose de manutenção é de 1 a 4 mg/min. Assim como a lidocaína, a administração de procainamida em situações de bloqueio atrioventricular de alto grau pode causar assistolia.

ADENOSINA

É usada no tratamento da taquicardia supraventricular paroxística sem instabilidade hemodinâmica. Causa bloqueio transitório da transmissão do impulso no nó atrioventricular. Possui ação ultrarrápida (menos de 10 segundos), sendo necessária a rápida infusão para obtenção dos efeitos. Pode resultar em broncoconstrição e mal-estar súbito. A dose terapêutica é de 6 mg que, caso precise ser repetida (após 1 minuto), é dobrada para 12 mg.⁹

REFERÊNCIAS

1. Francis GS, Bartos JA, Adaty S. Inotropes. J Am Coll Cardiol. 2014; 63(20):2069–78.
2. Kanter J, DeBlieux P. Pressors and inotropes. Emerg Med Clin North Am. 2014; 32(4):823–34.

3. Asgarian C, Liu H, Kaye AD. Cardiovascular Pharmacology: An Update and Anesthesia Considerations. *Anesthesiol Clin*. 2017; 35(2):273–84.
4. Salmasi V, Maheshwari K, Yang D, Mascha EJ, Singh A, Sessler DI, et al. Relationship between Intraoperative Hypotension, Defined by Either Reduction from Baseline or Absolute Thresholds, and Acute Kidney and Myocardial Injury after Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2017; 126(1):47–65.
5. Mets B. Should Norepinephrine, Rather than Phenylephrine, Be Considered the Primary Vasopressor in Anesthetic Practice? *Anesth Analg*. 2016; 122(5):1707–14.
6. Trinh J, Palmer K. Inotropes. *Anaesth Intensive Care Med*. 2012; 13(10):492–8.
7. Ministério da Saúde. VIGITEL 2014: Vigilância de fatores de risco para doenças crônicas por inquérito telefônico. Ministério da Saúde, editor. Brasília; 2015.
8. Bosco FAP, Braz JRC. Beta-bloqueadores em anestesiologia: aspectos farmacológicos e clínicos. *Rev Bras Anesthesiol*. 2001; 51(5):431–47.
9. Link MS, Berkow LC, Kudenchuk PJ, Halperin HR, Hess EP, Moitra VK, et al. Part 7: Adult advanced cardiovascular life support: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation*. 2015; 132(18):S444–64.
10. Cohn JN, McInnes GT, Shepherd AM. Direct-acting vasodilators. *J Clin Hypertens*. 2011; 13(9):690–2.
11. Thompson A. Perioperative cardiac arrhythmias. *Br J Anaesth*. 2004; 93(1):86–94.
12. Ortiz M, Martín A, Arribas F, Coll-Vinent B, Del Arco C, Peinado R, et al. Randomized comparison of intravenous procainamide vs. intravenous amiodarone for the acute treatment of tolerated wide QRS tachycardia: the PROCAMIO study. *Eur Heart J*. 2017; 38(17):1329–35.

CAPÍTULO 5

FARMACOLOGIA DO SISTEMA RESPIRATÓRIO

Luís Cláudio de Araújo Ladeira
Alene Cunha do Nascimento

A farmacologia do sistema respiratório envolve a regulação ou a ação de mediadores que têm, em seus mecanismos de ação, a capacidade de atuar sobre as células musculares lisas. Essas células podem estar localizadas na face aérea do tecido pulmonar – os broncodilatadores; ou na face vascular desse tecido – os vasodilatadores pulmonares.

BRONCODILATADORES

A musculatura lisa da via aérea mantém, através da ação do sistema nervoso autônomo parassimpático, um tônus basal. A ação broncodilatadora é produzida pela ação de moléculas nos receptores muscarínicos, principalmente o subtipo excitatório M3, e β 2-adrenérgicos presentes nas vias aéreas.

A broncodilatação reduz a atividade da musculatura respiratória e melhora a mecânica ventilatória. Esse efeito é decorrente da redução da resistência das vias aéreas e melhora das relações de volume e complacência durante a ventilação pulmonar.¹

Os principais agentes farmacológicos utilizados para alterar a contratilidade dessa musculatura são classificados em três grupos: agonistas β 2-adrenérgicos, antagonistas colinérgicos e metilxantinas.

AGONISTAS BETA2-ADRENÉRGICOS

Os agonistas β 2-adrenérgicos são muito utilizados na prática clínica para tratamento de broncoespasmo. Além de atuarem nos receptores β 2-adrenérgicos, também inibem a liberação de substâncias broncoconstritoras pelos mastócitos.² Outros efeitos desses fármacos são: inibição de edema de vias aéreas e de exsudação de plasma, melhora do *clearance* mucociliar, aumento da secreção de muco, redução da transmissão parassimpática e redução da tosse.³

A ação desses fármacos começa com a estimulação da proteína G, que é acoplada ao receptor β_2 -adrenérgico. A partir dessa ligação, é produzido monofosfato de adenosina (AMPC), que via ativação de proteína quinase A, causa queda de cálcio intracelular. Além disso, hiperpolariza a musculatura lisa da via aérea com a abertura dos canais de potássio dependentes de cálcio e reduz as ligações de fosforilação de cadeia leve de miosina, resultando em broncodilatação.²

Os principais fármacos dessa classe podem ser divididos em β_2 agonistas de curta duração (salbutamol e terbutalina) e β_2 agonistas de longa duração (formoterol, indacaterol, olodaterol, salmeterol e vilanterol).^{1,4} A ação dos β_2 agonistas de curta duração é, geralmente, entre 3 e 6 horas, enquanto a ação dos β_2 agonistas de longa duração se situa entre 12 e 24 horas.⁴ O prolongamento do tempo de ação dos fármacos de longa duração é obtida pela cadeia lipídica acoplada e que resiste à degradação.

Esses fármacos atingem seu sítio de ação por via sistêmica ou por via inalatória. A via inalatória proporciona nível terapêutico mais rápido e com menos efeitos colaterais sistêmicos devido a menor dose administrada, conseguindo otimização pela ação local às estruturas expostas.

Os efeitos colaterais são relacionados à ativação simpática sistêmica, sendo os mais comuns: taquicardia, palpitações e tremor. Outros eventos sistêmicos também podem ocorrer, como aumento da glicemia e hipocalcemia.¹ Outros sintomas observados são cefaleia, insônia, tontura, náuseas e vômitos, e relaxamento uterino.³ Há discussão se os β_2 agonistas poderiam desencadear os fenômenos de dessensibilização e tolerância.¹

O albuterol, ou salbuterol (salbutamol), medicação mais conhecida dessa classe, mais efetiva e mais utilizada no tratamento agudo do broncoespasmo, é uma mistura racêmica, e o R(-)-albuterol (ou levalbuterol) é mais seletivo ao receptor β_2 .^{5,6}

Os β_2 agonistas de longa duração possuem propriedades farmacológicas distintas e essas características podem ser visualizadas na Tabela 5.1.

Tabela 5.1. Características farmacológicas dos β_2 agonistas de longa duração.

Fármaco	Atividade intrínseca	Início de ação	Duração da ação	Seletividade funcional	Duração do efeito clínico ³
	(% isoprenalina)	(t _{1/2} , min)	(horas)	Razão β_2/β_1	(horas)
Formoterol ⁷	95,0	5,9	0,93	130	12
Indacaterol ⁷	86,0	10,9	9,75	12,5	24
Olodaterol ⁷	88,0	ND	ND	65	24
Vilanterol ⁷	70,0	3,45	ND	2400	24
Salmeterol ⁸	ND	60	12	ND	12

ND – não disponível

ANTAGONISTAS COLINÉRGICOS

Os antagonistas colinérgicos, assim como os agonistas β_2 -adrenérgicos, podem ser administrados por via sistêmica ou inalatória. A preferência é a administração por via inalatória devido à eficácia e menor exposição sistêmica ao fármaco.

A ação desses fármacos é por intermédio do antagonismo competitivo dos receptores muscarínicos, que também são ligados à proteína Gq e fosfolipase C. A inativação dos receptores M3 é a principal ação para diminuir a contratilidade da musculatura lisa pulmonar e diminuir a secreção de muco para a luz brônquica.^{1,9}

Os antagonistas colinérgicos podem também ser divididos em agentes de curta duração (ipratrópio e oxitrópio) e longa duração (aclidínio, tiotrópio e glicopirrônio e umeclidínio).^{1,10} Os efeitos colaterais são os relacionados à diminuição da ação do sistema nervoso parassimpático sistêmico, sendo os mais comuns: boca seca, dilatação pupilar, borramento visual, distúrbios do paladar, aumento da pressão intraocular, náusea, retenção urinária e constipação. Estudos na literatura têm considerado a possibilidade de relação entre a utilização desses fármacos e aumento de risco cardiovascular, particularmente na presença de arritmias prévias.¹⁰ A atropina é o fármaco que causa os efeitos colaterais mais intensos.

As medicações pertencentes a essa classe com suas características podem ser visualizadas na Tabela 5.2.

Tabela 5.2. *Características farmacológicas dos antagonistas colinérgicos de longa duração.*

Fármaco	Início de ação	Duração da ação	Seletividade funcional
	(t1/2, min)	(horas)	Razão M3/M2
Acidíni ⁷	8,2	10,7	5,9
Glicopirrônio ⁷	8,72	6,1	16,5
Tiotrópio ⁷	10,2	27	8,7
Umeclidíni ⁷	9,0	1,37	8,7

METILXANTINAS

As metilxantinas (teofilina e aminofilina) são fármacos inibidores não seletivos da fosfodiesterase e causam broncodilatação devido ao aumento de AMPc intracelular da célula muscular lisa do brônquio. Infelizmente, esta classe de fármacos possui uma estreita faixa terapêutica, o que favorece a manifestação de efeitos adversos importantes e de elevada frequência. Os efeitos colaterais descritos são anorexia, náusea, cefaleia e distúrbios do sono.^{1,11}

VASODILADORES PULMONARES

Os vasodilatadores pulmonares são utilizados na prática clínica para o tratamento de pacientes com hipertensão pulmonar, uma doença específica caracterizada pelo remodelamento patológico da vasculatura pulmonar.¹²

A hipertensão pulmonar possui prevalência relatada entre 5 e 52 casos por milhão¹³ e foi classificada em 2013 em cinco grupos baseados em etiologias específicas.¹⁴ A classificação em grupos está mostrada na Tabela 5.3.

Tabela 5.3. *Classificação da hipertensão pulmonar em grupos.*^{14,15}

Grupo	Etiologia
1	Hipertensão arterial pulmonar
2	Hipertensão pulmonar causada por doença cardíaca esquerda
3	Hipertensão pulmonar causada por doença pulmonar crônica e/ou hipoxemia
4	Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica
5	Hipertensão pulmonar causada por mecanismos multifatoriais não esclarecidos

Os pacientes portadores de hipertensão pulmonar têm o risco aumentado de morbimortalidade no período perioperatório. A mortalidade registrada varia entre 1% e 18%. A morbidade publicada na literatura está situada em torno de 42% e inclui complicações como insuficiência respiratória, arritmias, insuficiência cardíaca congestiva,

insuficiência renal, instabilidade hemodinâmica, disfunção hepática, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral.¹⁴

A fisiopatologia da hipertensão pulmonar envolve o desequilíbrio entre moléculas com propriedades vasoconstritoras e vasodilatadoras no leito arterial pulmonar, principalmente nos vasos de menor calibre. Processos fisiopatológicos levam a um aumento da produção de tromboxano, endotelina e serotonina, em paralelo à redução da produção de prostaciclina, óxido nítrico e polipeptídeo intestinal vasoativo. A alteração do equilíbrio entre substâncias vasoconstritoras e vasodilatadoras favorece a vasoconstrição, ativação plaquetária, inflamação e proliferação de células musculares lisas.¹³

O tratamento da hipertensão pulmonar com vasodilatadores pulmonares como prostaciclina, antagonistas de endotelina e inibidores da fosfodiesterase-5, tem mostrado, por intermédio de meta-análises, redução da morbidade e mortalidade dos pacientes classificados no grupo 1.¹⁴ Os pacientes classificados nos demais grupos possuem melhora clínica de acordo com o tratamento da condição clínica subjacente.¹⁵ Neste capítulo, a abordagem será no uso de vasodilatadores e tratamento nos pacientes enquadrados no grupo 1, com os diagnósticos listados na Tabela 5.4.

Tabela 5.4. *Diagnósticos do grupo 1 (hipertensão arterial pulmonar).*

Grupo 1 – Hipertensão arterial pulmonar
0.1. Hipertensão arterial pulmonar idiopática
0.2. Hipertensão arterial pulmonar hereditária
0.3. Induzida por drogas ou toxinas
0.4. Associada a: <ul style="list-style-type: none"> 0.4.1. Doença do tecido conectivo 0.4.2. Infecção por vírus da imunodeficiência humana 0.4.3. Hipertensão portal 0.4.4. Doença cardíaca congênita 0.4.5. Esquistossomose
1°. Doença pulmonar veno-oclusiva e/ou hemangiomatose pulmonar capilar
1°. Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido

ÓXIDO NÍTRICO

O mecanismo de ação envolve a atividade sobre a via óxido nítrico-guanilato ciclase solúvel-monofosfato de guanossina solúvel (NO-GCs-GMPc). O óxido nítrico se liga e ativa a guanilil ciclase. O aumento de GMPc na célula muscular lisa vascular promove relaxamento muscular.

O óxido nítrico mostra seletividade pela vasculatura pulmonar. Os benefícios potenciais incluem a redução da pressão pulmonar sem hipotensão arterial sistêmica, vasodilatação de regiões pulmonares adequadamente ventiladas, rápido início e término de ação e incidência baixa de efeitos adversos nas doses usuais. Os principais efeitos adversos são a hipertensão pulmonar rebote e inibição plaquetária.¹⁶

Revisão sistemática mostrou que o uso de óxido nítrico inalado, em pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica, promoveu melhora do índice de oxigenação, mas sem benefícios na sobrevivência, bem como interferências mínimas relacionadas ao uso de óxido nítrico em cirurgia cardíaca.¹⁶

INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE 5

O mecanismo de ação envolve a atividade sobre a via óxido nítrico-guanilato ciclase solúvel-monofosfato de guanosina solúvel (NO-GCs-GMPc). A fosfodiesterase 5 promove a hidrólise do GMPc. Essa enzima exibe um fenômeno de *up-regulation* nos pacientes com hipertensão pulmonar.¹⁷ A inibição da enzima proporciona aumento dos níveis de GMPc, o que estimula a proteína cinase dependente de GMPc e resulta em vasodilatação e inibição da proliferação da célula muscular vascular.^{18,17}

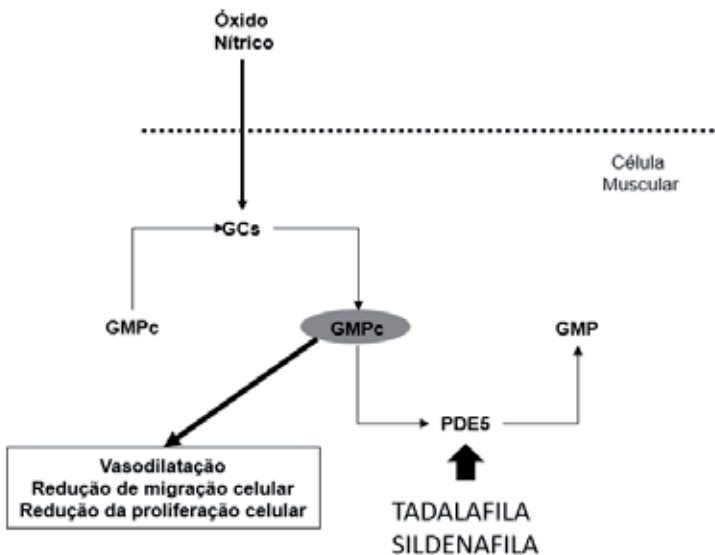


Figura 5.1. Papel dos inibidores da fosfodiesterase 5 no tratamento da hipertensão pulmonar. Adaptado de Jaitovich, 2017.¹⁹

A Tabela 5.5 mostra as características dos fármacos desta classe.

Tabela 5.5. *Inibidores da fosfodiesterase 5 utilizados para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar.*¹²

Fármaco	Administração	Desfecho do estudo	Detalhes clínicos
Sildenafil ²⁰	Oral	<ul style="list-style-type: none"> Melhora no teste de 6 minutos de caminhada Melhora da dispneia e da hemodinâmica 	<ul style="list-style-type: none"> Sem alteração do desfecho final de piora clínica Cefaleia, dispepsia, epistaxe, distúrbio visual Interação com inibidores de protease
Tadalafil ²¹	Oral	<ul style="list-style-type: none"> Melhora no teste de 6 minutos de caminhada Atraso da piora clínica Melhora da hemodinâmica e da qualidade de vida 	<ul style="list-style-type: none"> Cefaleia, mialgia, dispepsia, epistaxe, distúrbio visual

AGONISTAS SOLÚVEIS DA GUANILATO CICLASE

O mecanismo de ação envolve a ação sobre a via óxido nítrico-co-guanilato ciclase solúvel-monofosfato de guanosina solúvel (NO-GCs-GMPc). A ação ocorre devido ao aumento da sensibilidade da GCs ao NO, tornando o complexo mais estável e estimula a GCs independentemente do NO.^{18,17}

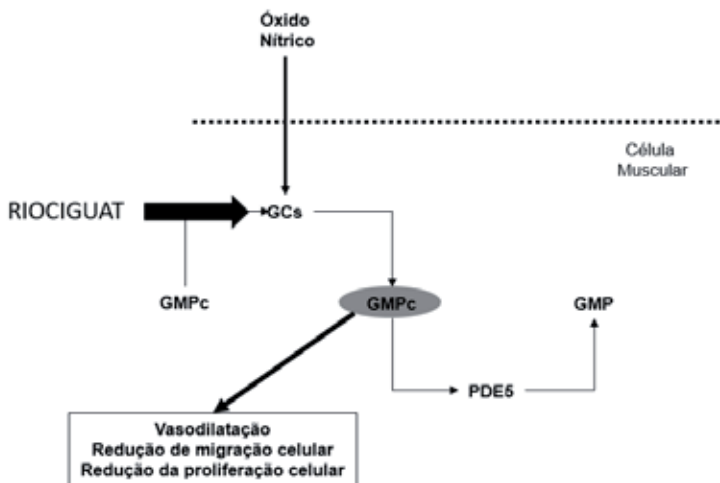


Figura 5.2. *Papel dos agonistas solúveis da guanilato ciclase no tratamento da hipertensão pulmonar. Adaptado de Jaitovich, 2017.*¹⁹

A Tabela 5.6 mostra as características dos fármacos desta classe.

Tabela 5.6. Agonistas solúveis da guanilato ciclase usados para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar.^{12,17}

Fármaco	Administração	Desfecho do estudo	Detalhes clínicos
Riociguat ²²	Oral	<ul style="list-style-type: none"> Melhora no teste de 6 minutos de caminhada Melhora da hemodinâmica, da qualidade de vida, da dispneia e de classe funcional Atraso de piora clínica Redução do peptídeo natriurético atrial 	<ul style="list-style-type: none"> Teratogenicidade Cefaleia, dispepsia, edema, náuseas, tontura Hipotensão arterial grave com inibidores da fosfodiesterase 5

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DE ENDOTELINA

O mecanismo de ação envolve a atividade sobre a via da endotelina em receptores ET-A e ET-B. A ambrisentana é um antagonista específico do receptor ET-A, enquanto bosentana e macitentan são inespecíficos para estes receptores. A endotelina, ao ter seus efeitos bloqueados, pode promover vasodilatação no leito vascular pulmonar.¹⁸

A Tabela 5.7 mostra as características dos fármacos desta classe.

Tabela 5.7. Antagonistas de receptores de endotelina utilizados para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar.¹²

Fármaco	Administração	Desfecho do estudo	Detalhes clínicos
Bosentana ^{23,24}	Oral	<ul style="list-style-type: none"> Melhora no teste de 6 minutos de caminhada Melhora da dispneia Atraso da piora clínica 	<ul style="list-style-type: none"> Toxicidade hepática Teratogenicidade Retenção hídrica, edema periférico, anemia, congestão nasal, sinusite Necessidade de monitoramento mensal de transaminases
Ambrisentana ²⁵	Oral	<ul style="list-style-type: none"> Melhora no teste de 6 minutos de caminhada Atraso da piora clínica Melhora da hemodinâmica Sem efeito nas transaminases 	<ul style="list-style-type: none"> Teratogenicidade Retenção hídrica, edema periférico, anemia, congestão nasal, sinusite
Macitentan ²⁶	Oral	<ul style="list-style-type: none"> Redução da incidência dos desfechos combinados de morte, septostomia atrial, transplante pulmonar, terapia intravenosa ou SQ prostanoide ou piora da hipertensão pulmonar 	<ul style="list-style-type: none"> Teratogenicidade Cefaleia, nasofaringite e anemia

PROSTANOIDES

O mecanismo de ação envolve a ação sobre a via das prostaciclina, o que é identificado em pacientes portadores de hipertensão pulmonar. Essa via usa como mediador o AMPc. A ação ocorre devido à vasodilatação causada pelo aumento do AMPc.¹⁸ A Tabela 5.8 mostra as características dos fármacos desta classe.

Tabela 5.8. Prostanoides aprovados para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar.¹²

Fármaco	Administração	Desfecho do estudo	Detalhes clínicos
Epoprostenol ²⁷	Intravenosa	<ul style="list-style-type: none"> Melhora no teste de 6 minutos de caminhada Melhora da dispneia, hemodinâmica e sobrevida 	<ul style="list-style-type: none"> Necessidade de cateter central Má-função de bomba Dor mandibular, trombocitopenia, cefaleia, tonturas, náuseas/vômitos/diarreia, dor abdominal, hipotensão arterial, rash
Treprostinil ²⁸	Intravenosa Subcutânea	<ul style="list-style-type: none"> Melhora no teste de 6 minutos de caminhada Melhora da dispneia e da hemodinâmica 	<ul style="list-style-type: none"> Necessidade de cateter central ou subcutâneo Dor, eritema no local de infusão (subcutâneo) Dor mandibular, trombocitopenia, cefaleia, tontura, náuseas/vômitos/diarreia, dor abdominal, hipotensão arterial, rash
Treprostinil ²⁹	Inalatória	<ul style="list-style-type: none"> Melhora no teste de 6 minutos de caminhada Melhora da qualidade de vida Administração 4 vezes diariamente 	<ul style="list-style-type: none"> Ausência de atraso da piora clínica ou dispneia Ausência de alteração de classe funcional Tosse, cefaleia, náuseas, tontura, irritação ou dor de orofaringe
Treprostinil ³⁰	Oral	<ul style="list-style-type: none"> Melhora no teste de 6 minutos de caminhada 	<ul style="list-style-type: none"> Ausência de benefícios adicionais quando associados aos inibidores de fosfodiesterase 5 ou antagonistas dos receptores de endotelina Cefaleia, náuseas, diarreia, dor mandibular
Iloprost ³¹	Intravenosa Oral Inalatória	<ul style="list-style-type: none"> Melhora dos desfechos combinados do teste de 6 minutos de caminhada e dispneia 	<ul style="list-style-type: none"> Administração entre 6 e 9 vezes diariamente Tosse, cefaleia, náuseas, tonturas, irritação ou dor de orofaringe

AGONISTAS DOS RECEPTORES DE PROSTACICLINA

O mecanismo de ação envolve a atividade sobre a via das prostaciclina. O selexipag é uma molécula que difere da prostaciclina, mas possui o efeito de causar aumento do AMPc. A ação ocorre devido à vasodilatação causada pelo aumento do AMPc.¹⁸ A Tabela 5.9 mostra as características dos fármacos desta classe.

Tabela 5.9. *Agonistas de receptor de prostaciclina aprovados para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar.*¹²

Fármaco	Desfecho do estudo	Detalhes clínicos
Selexipag ³²	• Incidência reduzida de desfechos combinados de qualquer complicação de hipertensão pulmonar ou morte	• Cefaleia, diarreia, náuseas, dor mandibular

TERAPIA COMBINADA

O início da terapia pode ser a utilização de qualquer das classes de fármacos e deve ser adequada à estratificação de risco dos pacientes.³³ Algumas novas diretrizes preconizam o início de terapia combinada para o tratamento da hipertensão pulmonar devido às altas taxas de mortalidade associadas à doença.¹⁸ Uma das combinações sugeridas estão a ambrisentana e tadalafila (classe I) para hipertensão pulmonar.

REFERÊNCIAS

1. Cazzola M, Matera MG. Bronchodilators: Current and Future. Clin Chest Med. 2014; 35:191–201.
2. Kersten ETG, Koppelman GH, Thio BJ. Concerns with beta2-agonists in pediatric asthma - a clinical perspective. Paediatr Respir Rev [Internet]. 2017; 21:80–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2016.05.006>
3. Williams DM, Rubin BK. Clinical Pharmacology of Bronchodilator Medications. Respir Care [Internet]. 2018; 63(6):641–54. Available from: <http://rc.rcjournal.com/lookup/doi/10.4187/respcare.06051>
4. Kankaanranta H, Harju T, Kilpeläinen M, Mazur W, Lehto JT, Katajisto M, et al. Diagnosis and pharmacotherapy of stable chronic obstructive pulmonary disease: The finnish guidelines. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2015; 116(4):291–307.
5. Carroll CL, Sala KA. Pediatric Status Asthmaticus. Crit Care Clin [Internet]. 2013; 29(2):153–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2012.12.001>
6. Rodrigo GJ. Advances in acute asthma. Curr Opin Pulm Med. 2015; 21(1):22–6.
7. Calzetta L, Matera MG, Cazzola M. Pharmacological mechanisms leading to synergy in fixed-dose dual bronchodilator therapy. Curr Opin

- Pharmacol [Internet]. 2018; 40:95–103. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2018.03.011>
8. Anwar MM, El-Haggag RS, Zaghary WA. Salmeterol Xinafoate [Internet]. 1st ed. Vol. 40, Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology. Elsevier Inc. 2015; 321-369 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.podrm.2015.02.002>
 9. Cazzola M, Ora J, Rogliani P, Matera MG. Role of muscarinic antagonists in asthma therapy. *Expert Rev Respir Med* [Internet]. 2017; 11(3):239–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/17476348.2017.1289844>
 10. Matera MG, Cazzola M. Muscarinic Receptor Antagonists. *Handb Exp Pharmacol*. 2017; 237:41–62.
 11. Rehder KJ. Adjunct Therapies for Refractory Status Asthmaticus in Children. *Respir Care* [Internet]. 2017; 62(6):849–65. Available from: <http://rc.rcjournal.com/lookup/doi/10.4187/respcare.05174>
 12. Barnett CF, Alvarez P, Park MH. Pulmonary Arterial Hypertension: Diagnosis and Treatment. *Cardiol Clin* [Internet]. 2016; 34(3):375–89. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccl.2016.04.006>
 13. Prins KW, Thenappan T. World Health Organization Group I Pulmonary Hypertension: Epidemiology and Pathophysiology. *Cardiol Clin* [Internet]. 2016; 34(3):363–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccl.2016.04.001>
 14. Green JB, Hart B, Cornett EM, Kaye AD, Salehi A, Fox CJ. Pulmonary Vasodilators and Anesthesia Considerations. *Anesthesiol Clin*. 2017; 35(2):221–32.
 15. Oudiz RJ. Classification of Pulmonary Hypertension. *Cardiol Clin* [Internet]. 2016; 34(3):359–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccl.2016.04.009>
 16. Sardo S, Osawa EA, Finco G, Gomes Galas FRB, de Almeida JP, Cutuli SL, et al. Nitric Oxide in Cardiac Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* [Internet]. 2018; 1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2018.02.003>
 17. Klinger JR, Kadowitz PJ. The Nitric Oxide Pathway in Pulmonary Vascular Disease. *Am J Cardiol* [Internet]. 2017; 120(8):S71–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.06.012>
 18. McMahon TJ, Bryan NS. Biomarkers in Pulmonary Vascular Disease: Gauging Response to Therapy. *Am J Cardiol* [Internet]. 2017; 120(8):S89–95. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.06.014>
 19. Jaitovich A, Jourdeuil D. A Brief Overview of Nitric Oxide and Reactive Oxygen Species Signaling in Hypoxia-Induced Pulmonary Hypertension. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2017; 967:71–81. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-63245-2>

20. Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, et al. Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2005; 353:2148–58.
21. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2009; 119(22):2894–903.
22. Ghofrani H-A, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing Z-C, et al. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* [Internet]. 2013; 369(4):330–40. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1209655>
23. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galiè N, Black CM, Pulido T, et al. Bosentan Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2002; 346(12):896–903.
24. Galiè N, Rubin L, Hoepfer M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 371(9630):2093–100.
25. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-Blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*. 2008; 117(23):3010–9.
26. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani H-A, et al. Macitentan and Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* [Internet]. 2013; 369(9):809–18. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1213917>
27. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams WB, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *AnnInternMed*. 1990; 112:485–91.
28. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous Subcutaneous Infusion of Treprostinil , a Prostacyclin Analogue , in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165:800–4.
29. McLaughlin V V., Benza RL, Rubin LJ, Channick RN, Voswinckel R, Tapon VF, et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: A randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2010; 55(18):1915–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2010.01.027>
30. Jing Z-C, Parikh K, Pulido T, Jerjes-Sanchez C, White RJ, Allen R, et al. Efficacy and Safety of Oral Treprostinil Monotherapy for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: A Randomized, Controlled

- Trial. *Circulation* [Internet]. 2013; 127(5):624–33. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/Circulation.AHA.112.124388>
31. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled Iloprost for Severe Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med* [Internet]. 2002; 347(5):322–9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa020204>
 32. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* [Internet]. 2015; 373(26):2522–33. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1503184>
 33. Lin W, Poh A-L, Wilson Tang WH. Novel Insights and Treatment Strategies for Right Heart Failure. *Curr Hear Fail Rep*. 2018; 15(3):141–55.

CAPÍTULO 6

FARMACOLOGIA DOS RINS, FLUIDOS E ELETRÓLITOS

Gabriel Magalhães Nunes Guimarães
Helga Bezerra Gomes da Silva

IMPACTO DOS ANESTÉSICOS NA FISIOLOGIA RENAL

Qualquer técnica anestésica irá causar diminuição da diurese devido às alterações nos gradientes hidrostáticos peritubulares, mesmo quando ocorre hipotensão arterial ainda na faixa de autorregulação renal. Essas alterações geralmente são transitórias, exceto em situações extremas.

ANESTESIA REGIONAL

As anestésias subaracnoídeas e peridurais que bloqueiam o sistema nervoso simpático entre o quarto e o décimo espaço intervertebral são eficazes em suprimir a resposta ao estresse cirúrgico e liberação de catecolaminas, renina e peptídeo natriurético atrial (PNA). A diminuição da pressão arterial média devido a esses bloqueios, teoricamente, poderia prejudicar a taxa de filtração glomerular e o fluxo sanguíneo renal, porém, há evidências que esses bloqueios não influenciam a resposta de aumento de resistência vascular renal.

Tanto anestésias subaracnoídeas quanto peridurais promovem melhor fluxo no rim de um doador quando comparadas à anestesia geral isolada, apesar do tamanho da amostra do estudo que trouxe essa informação não ter sido suficiente para quantificar a melhora na função renal nos pacientes que receberam os transplantes.

ANESTESIA GERAL

Anestésicos inalatórios, inclusive o sevoflurano, estão associados a algum grau de proteção renal em situações de isquemia-reperfusão quando comparados aos anestésicos venosos. Entretanto, anestésicos inalatórios causam redução de fluxo sanguíneo renal pela redução do débito cardíaco relacionada à cardiodepressão e vasodilatação sistêmica. Anestésicos inalatórios são potencialmente

nefrotóxicos devido a sua quebra metabólica em íons fluoreto, que causa lesão tubular renal e perda da capacidade de concentrar urina, podendo levar a uma insuficiência renal aguda poliúrica. Esse risco é ainda mais elevado se o paciente já apresenta algum grau de disfunção renal ou recebeu aminoglicosídeos.

Os níveis séricos de fluoreto produzidos pelo isoflurano são seguros. O sevoflurano, em seu metabolismo, produz mais fluoreto que o enflurano, e seu potencial nefrotóxico é um tema controverso ainda hoje. O composto A, que causou lesão renal aguda em um estudo em ratos, é produzido pelo sevoflurano em sistema de baixo fluxo que possui cal sodada. Um estudo já demonstrou lesão renal transitória com uso de sevoflurano em voluntários saudáveis recebendo 1,25 CAM, com fluxo de gases frescos de 2 L/min (albuminúria e enzimúria tubular). Um outro estudo conseguiu mostrar que 1,25 CAM de sevoflurano com fluxo de gases frescos de 2 L/min por 2 horas era seguro; porém, alterações passaram a ser detectadas após 4 horas.

A dose total de composto A e fluoreto é o fator determinante desta lesão renal, significando que, teoricamente, a lesão pode ocorrer em cirurgias mais longas usando concentrações alveolares mais baixas ou mesmo em cirurgias curtas, se usados fluxos totais de gases frescos mais baixos, como os que os novos aparelhos de anestesia proporcionam. Outros autores confirmaram que o sevoflurano em fluxo de gases frescos acima de 1 L/min por até 2 horas é tão seguro quanto isoflurano usando baixo fluxo de gases frescos. É importante destacar que lesões renais clinicamente significantes (levando ao aumento de creatinina ou ureia) nunca foram comprovadamente associadas ao sevoflurano. O *Food and Drug Administration* (FDA), agência federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos, recomenda que anestésias usando sevoflurano usem fluxo de gases frescos mínimo de 2 L/min. Desflurano não está associado a lesões renais.

Hipnóticos venosos (como propofol, tiopental e midazolam) causam disfunções leves em fluxo sanguíneo renal e filtração glomerular. A exceção é a cetamina, que aumenta o fluxo sanguíneo renal (mas reduz a diurese), sendo capaz de preservar o fluxo sanguíneo renal durante o choque hemorrágico.

Opioides, mesmo em doses elevadas, não reduzem a contratilidade e causam mínimos efeitos no fluxo sanguíneo renal e na taxa de filtração glomerular. Opioides bloqueiam com eficácia muito superior

aos anestésicos inalatórios a liberação de catecolaminas, angiotensina II, aldosterona e PNA durante a cirurgia.

FARMACOLOGIA E FISIOLOGIA NA REPOSIÇÃO VOLÊMICA

Infundir líquidos irá fazer bem ou mal, dependendo do volume, tipo de solução e características próprias do paciente.¹ Por esse motivo, hoje recomenda-se que a infusão de fluidos seja tratada como a infusão de um medicamento: é necessária atenção à dose administrada ao paciente, porque tanto as subdoses quanto as doses excessivas podem ser prejudiciais.²

A farmacologia da reposição volêmica possui benefícios ou malefícios possivelmente mais complexos que a de outros medicamentos. A infusão de fluidos visando reposição volêmica aumenta a pressão hidrostática intravascular, porém, esse aumento não é linear. A pressão hidrostática intravascular varia muito no mesmo indivíduo em intervalos curtos, devido a fatores dinâmicos, como vasoconstricção, que ocorre rapidamente por dor, infusão de vasopressores ou outras formas de estímulo simpático em resposta, por exemplo, à hipotensão arterial. Os fluidos infundidos no meio intravascular irão atravessar barreiras vasculares e intersticiais em velocidade variável, de acordo com o tipo de fluido infundido, com a pressão hidrostática, com a pressão osmótica e com a integridade das membranas, como o glicocálix. Outro fator complicador é o prejuízo progressivo ao glicocálix, tanto em situações de baixo débito quanto de pressão hidrostática elevada.

Tudo isso significa que infundir 500 ml de ringer lactato em 5 minutos é muito diferente de infundir em uma hora, ao se observar a curva de pressão hidrostática ao longo do tempo, pico de pressão hidrostática e lesão endotelial. Para complicar ainda mais, a lesão endotelial irá aumentar a velocidade de passagem de fluidos para o meio extravascular e prejudicar o sistema de coagulação, causando novos episódios de baixa pressão hidrostática.

Coloides, sabidamente, se diferenciam de cristaloides por serem uma classe de fluidos de Starling que não atravessa com facilidade a barreira vascular. Uma outra diferença menos citada, mas também relevante clinicamente, é que o aumento da pressão hidrostática, quando comparado aos cristaloides infundidos com a mesma taxa, é significativamente maior devido à menor taxa de passagem de coloides para o meio extravascular. A relevância clínica se deve ao fato da velocidade de infusão de coloides precisar ser menor que a dos cristaloides, para

se evitar lesão endotelial por pressão hidrostática excessiva. Essas diferenças dinâmicas e complexas, associadas a culturas de infusão rápida de fluidos (algumas vezes sob pressão, usando acessos venosos calibrosos), são parte das teorias que explicam a lesão endotelial. Essa complexidade também faz parte da teoria para explicar porque os ensaios clínicos encontraram necessidade de volume semelhante de cristaloides e coloides para estabilizar os pacientes em choque hipovolêmico, ao invés de encontrar necessidade de volume menor quando coloides eram usados, de acordo com o esperado pela teoria dos três compartimentos de Starling.

De acordo com a teoria de Starling, existem três tipos de fluidos: água (exemplo: soro glicosado 5%), cristaloides (com natremia próxima à plasmática, exemplo: ringer lactato) e coloides (contêm macromoléculas, como albumina, hidroxetilamido - HES, gelatina). Ainda na mesma teoria, existem três compartimentos de fluidos: intravascular, intersticial e intracelular. A água e glicose atravessam com facilidade a barreira vascular e a membrana celular. Os cristaloides atravessam a barreira vascular com um pouco de facilidade. Os coloides atravessam com dificuldade a barreira vascular. Desidratação ocorre quando há déficit de fluido intracelular, enquanto hipovolemia ocorre quando há déficit de volume intravascular.

CRISTALOIDES

As soluções cristaloides são preferidas para reposição volêmica inicial, por apresentarem perfil de efeitos adversos melhor que coloides e hemoderivados. Apesar de não haver ensaios clínicos comparando infusão de cristaloides com placebo, exceto no contexto de nefropatia induzida por contraste, a comunidade científica pressupõe que a otimização hemodinâmica pela correção da hipovolemia é benéfica para a função renal e prevenção de lesão renal aguda.

Esse grupo dos cristaloides, porém, é heterogêneo. Pode ser classificado em balanceados ou não balanceados. As soluções balanceadas mais estudadas são ringer lactato, ringer acetato e Plasma Lyte®. As não balanceadas mais estudadas incluem solução de NaCl a 0,9% e solução glicosada a 5%.

Entre as soluções não balanceadas, as soluções de NaCl 0,9% são as mais baratas e estão entre as mais usadas no mundo. Elas contêm concentração supra fisiológica de cloreto e, quando administradas em quantidades significantes (>2 litros), causam acidose hiperclorêmica. A acidose hiperclorêmica resulta em vasoconstrição

intrarrenal e diminui tanto o fluxo sanguíneo renal quanto a taxa de filtração glomerular. Isso ocorre devido ao aumento da concentração de cloreto na mácula densa via retroalimentação tubuloglomerular.

A solução de ringer lactato, que é a solução balanceada mais usada no mundo, vem ganhando popularidade devido à comprovação de efeitos adversos da solução de NaCl a 0,9%. Hoje, a solução de ringer lactato é indicada preferencialmente às não balanceadas em protocolos de sepse, protocolos de trauma (como Suporte de Vida Avançado ao Trauma - ATLS) e protocolos cirúrgicos. Esta solução possui pressão osmolar menor que a do plasma e tem restrição de cloreto. Causa menos edema intersticial, inclusive renal, e está associada à mortalidade menor que as soluções de NaCl em pacientes críticos em alguns estudos. Apesar dos benefícios mostrados em algumas pesquisas, uma recente revisão sistemática com metanálise não foi capaz de demonstrar superioridade das soluções balanceadas sobre a salina.² As evidências de superioridade das soluções balanceadas ainda não são fortes.⁴

Excesso de ringer lactato pode causar alcalose metabólica e hiponatremia. Além disso, em pacientes com insuficiência hepática grave e pouca capacidade de metabolizar lactato, sua infusão é controversa. Por fim, esta solução contém cálcio, um íon que pode ativar coagulação em concentrados de hemácias conservados em citrato quando as soluções são misturadas antes da infusão.

O modelo de Stewart é didático em explicar os efeitos das soluções não balanceadas sobre o pH. Nas soluções não balanceadas, a quantidade de cátions é igual à de ânions. Com isso, a diferença de íons fortes é igual a zero, sendo, portanto, soluções ácidas em relação ao sangue humano. Já as soluções balanceadas possuem algum componente que substitui ânions fortes, como o lactato, possuindo, portanto, diferença de íons fortes maior que zero.

Não apenas a qualidade da solução cristalóide, mas também o volume e a velocidade de infusão são significantes. Em pacientes críticos, assim como no choque séptico e outras situações inflamatórias, há edema no interstício renal e aumento na pressão intrarrenal. O aumento da pressão venosa renal faz com que a pressão intracapsular aumente em situações de distúrbio da permeabilidade, prejudicando a pressão de filtração glomerular. Isso significa que a hipervolemia, não apenas hipovolemia, é potencial causa de lesão renal aguda.

Apesar dos riscos de lesão renal aguda existirem em ambas as estratégias liberais e restritivas, alguns estudos recentes mostram que a abordagem restritiva pode ser ainda pior que a liberal, como o estudo RELIEF, ainda no prelo no momento que este artigo foi editado. A interpretação dos resultados do estudo RELIEF deve ser cautelosa, pois as definições de estratégias liberais ou restritivas variam muito entre as pesquisas, sendo a sua abordagem liberal considerada restritiva (porém menos restritiva que a do grupo controle) para muitos autores.

COLOIDES

Soluções de hidroxetilamido (HES), sejam de elevado grau de substituição ou não (HES 200/0,6 e HES 6% 130/0,4)^{3;4,5} estão associadas a risco renal significativo, sendo por isso não mais recomendadas nas diretrizes da *Kidney disease: improving global outcomes* (KDIGO) para expansão volêmica na ausência de choque hemorrágico.⁶ A infusão de coloides de amido é associada com incidência maior de lesão renal aguda e necessidade de hemodiálise em diversos estudos recentes no contexto de pacientes críticos, sejam animais ou revisões sistemáticas.⁷ Isso ainda não é claro nem no caso de albumina e gelatinas.

O uso de coloides, mesmo de amido, no contexto cirúrgico, ainda não foi associado à incidência maior de lesão renal aguda mesmo em revisões sistemáticas recentes com metanálise.⁸ Esta última revisão sistemática incluiu apenas 13 estudos, porém, mostrou mortalidade maior no grupo que recebeu HES, com razão de chances de 2,97 e intervalo de confiança quase todo acima de 1 (0,96 – 9,19) com $p = 0,06$, parecendo haver uma probabilidade grande que as próximas metanálises confirmem mortalidade maior no grupo HES mesmo no contexto cirúrgico. Também é importante destacar que quanto mais recente o estudo, menor o volume de coloides infundido e menor a incidência de efeitos adversos graves (mortalidade, lesão renal aguda). Esse conhecimento é essencial para evitar a interpretação equivocada de que, uma vez novos estudos não mostrando lesão renal aguda significativa, o uso irrestrito desses fluidos estaria liberado. Como o volume máximo permitido de infusão de coloides é cada vez menor, na prática, suas vantagens também são restritas.

ELETRÓLITOS

A infusão de eletrólitos é realizada com finalidade de aumentar a concentração de algum íon forte, mais especificamente algum cátion (sódio, potássio, cálcio ou magnésio). A maioria das soluções de eletrólitos disponíveis é balanceada por um ânion, geralmente cloro, tendo diferença de íons fortes de zero e potencial de acidificação.

Entre os íons fortes, o sódio é o mais abundante no meio intravascular. Soluções salinas hipertônicas são mais usadas em contexto específico de trauma cranioencefálico grave, quando há hipovolemia, substituindo manitol. Também são usadas em situações de hiponatremia dilucional, como na síndrome da ressecção transuretral de próstata; porém, como a eliminação de água é viável na maioria dos casos, raramente se indica reposição de sódio usando solução hipertônica nesse contexto.

Além do cloreto de sódio, o bicarbonato de sódio é uma alternativa para elevação da natremia sérica. Como explica o modelo de Stewart, após a infusão de bicarbonato de sódio, o bicarbonato entra em equilíbrio com ácido carbônico e CO_2 , sendo eliminado pela respiração, restando sódio e aumentando a diferença de íons fortes. Portanto, alcaliniza o plasma e aumenta a pressão osmótica plasmática, e resulta também em efeito expansor volêmico indireto. É usado, de forma controversa, em situações de acidose extrema e em tentativas de reversão de toxicidade cardíaca por anestésicos locais.

A infusão de solução de cálcio hipertônica pode ser feita como cloreto de cálcio ou como gluconato de cálcio. O gluconato tem metabolização hepática, sendo eliminado e resultando em aumento na diferença de íons fortes, enquanto o cloreto de cálcio independe de função hepática e diminui a diferença de íons fortes. As várias indicações de infusão de soluções hipertônicas de cálcio variam de obstétricas a cardiológicas.

A infusão de cloreto de potássio não é comum em anestésias, mas em contextos de terapia intensiva. Lesões renais agudas e transfusões são causas comuns de hipercalemia. A hipercalemia, porém, é uma das possíveis indicações de infusão de soluções hipertônicas de cálcio.

A infusão de soluções hipertônicas de magnésio é comum em anestésias para efeitos poupadores de opioides, analgesia preventiva e prevenção de arritmias em vários contextos. O sulfato de magnésio pode, ao contrário do que se imagina, piorar a taxa de filtração glomerular mesmo no contexto de pré-eclâmpsia.⁹ O sulfato de mag-

nésio leva a hiperemia renal, sem aumento da taxa de filtração glomerular, no contexto de glomerulonefrite aguda. A infusão de sulfato de magnésio parece aumentar a excreção urinária de sódio e cloreto, que pode ser interessante para contrabalancear a infusão de quantidade excessiva de NaCl.¹⁰

FÁRMACOS PARA PROTEÇÃO RENAL

N-ACETIL-CISTEÍNA

É um antioxidante que atua nas espécies reativas de oxigênio, muito usado na tentativa de prevenção de nefropatia induzida por contraste. Em um estudo com 83 pacientes, usando 600 mg via oral, duas vezes por dia, em pacientes com insuficiência renal crônica submetidos a exame de imagem com contraste, a incidência de lesão renal aguda no grupo estudo foi 2% e no grupo placebo foi 21%. Por outro lado, estudos posteriores, inclusive um ensaio clínico com 2.300 pacientes, não foram capazes de detectar diferença significativa na incidência de lesão renal aguda entre grupo que recebeu n-acetil-cisteína ou placebo. Com as evidências acumuladas até o momento, não se pode considerar errado não indicar n-acetil-cisteína em pacientes que irão receber contraste, não sendo isso um motivo para o anestesiológista suspender um procedimento. Não existe evidência de proteção renal significativa em outras situações que não o risco de lesão renal por contraste.

FENOLDOPAM

Este fármaco foi capaz de reduzir a lesão renal induzida por contraste em estudos prévios, porém, em um estudo com amostra maior, não apresentou benefício. Seu papel na proteção renal ainda está em estudo.

BICARBONATO DE SÓDIO E ACETAZOLAMIDA

A alcalinização foi proposta por seus benefícios teóricos em situações de hemólise ou de destruição massiva de tecidos musculares. Existe até mesmo um estudo isolado em cirurgia cardíaca em que alcalinização renal reduziu significativamente o aumento da creatinina sérica pós-operatória. A alcalinização da urina é tema controverso.

FUROSEMIDA

A furosemida atua nos cotransportadores de sódio-cloro-potássio no lado intraluminal do ramo ascendente da alça de Henle, diminuindo a demanda metabólica renal de oxigênio e restabelecendo

o equilíbrio entre oferta e demanda. Essa atuação, porém, é inibida por anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e por estados de hipovolemia. Sua aplicação hoje se limita ao controle rigoroso do balanço hídrico em insuficiência cardíaca congestiva e síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA). Receptores de cotransportadores de sódio-cloro-potássio estão presentes também na árvore respiratória, levando ao aumento da densidade de muco e inibindo a função mucociliar em doses elevadas. Além disso, doses elevadas de furosemida estão associadas à ototoxicidade.

MANITOL

Já foi levantada a hipótese de que o manitol seria um agente nefroprotetor para lesões renais agudas em pacientes submetidos a cirurgias cardíacas, vasculares ou transplante renal, por manter o ritmo de diurese. Infelizmente, apesar da manutenção da diurese, a incidência de lesão renal aguda não diminuiu. O manitol melhora o fluxo sanguíneo renal e a pressão de perfusão renal, e aumenta a eliminação de radicais livres nas lesões por isquemia-reperfusão.

FARMACOLOGIA DA PROTEÇÃO RENAL CONTRA RABDOMIÓLISE E MIOGLOBINÚRIA

É essencial que o anestesiológista suspeite precocemente de causas de rabdomiólise e mioglobinúria. Em traumas com esmagamento, lesões térmicas, obesos, síndromes compartimentais, oclusões arteriais agudas e imobilizações prolongadas, o grau de suspeição deve ser grande. Situações de hipermetabolismo, como hipertermia maligna e convulsões, também podem levar à rabdomiólise.

A dosagem de CPK acima de 10.000 U/L é associada ao risco de lesão renal aguda, porém, deve-se suspeitar também ao perceber urina com cor rosa, marrom ou avermelhada e verificar a presença de mioglobinúria em exames sumários de urina. Além de diagnosticar rabdomiólise ou mioglobinúria, é essencial verificar a concentração de potássio sérico, que pode estar perigosamente elevada.

A prevenção de lesão renal nestes casos é dependente de manter fluxo sanguíneo renal e taxa de filtração glomerular elevada. Manitol 6 a 12 g a cada 6 horas e *bolus* de furosemida entre 10 e 20 mg devem ser usados para manter uma diurese de, no mínimo, 100 ml/hora. Se hipercalemia for detectada, a suplementação de cálcio venoso deve ser urgente. A alcalinização da urina é controversa, porém defendida por muitos autores, com objetivo de manter o pH

urinário acima de 5,6, usando bicarbonato de sódio e acetazolamida 250 mg a cada 6 horas.

FÁRMACOS PARA PROTEÇÃO RENAL NOS ESTADOS DE CHOQUE

INOTRÓPICOS

Apesar do pressuposto teórico de que a oferta renal de oxigênio depende da oferta global, aumentar a oferta global (usando inotrópicos) não parece alterar a oferta nem o consumo renal de oxigênio no choque. Além disso, a diminuição da oferta renal de oxigênio parece não causar dano tubular diretamente, porque o trabalho tubular e a taxa metabólica diminuem simultaneamente e proporcionalmente.

VASODILADORES

Incluem a dopamina. O guia da KDIGO de 2012 recomenda fortemente não usar dopamina, peptídeo atrial natriurético ou fenoldopam em baixa dose para prevenção de lesão renal aguda. A dopamina não foi superior à norepinefrina em um ensaio clínico significativo quanto à prevenção de lesão renal aguda, porém, causou mais malefícios por provocar mais arritmias.⁹

VASOPRESSORES

No contexto do choque por vasodilatação, a norepinefrina não diminui o fluxo sanguíneo renal. Em pacientes em choque séptico com hipotensão arterial profunda e oligúria, o uso de norepinefrina melhora a função renal pelo aumento da pressão de perfusão renal. A administração de norepinefrina para manter a pressão arterial média acima de 60 mmHg melhora a função cardíaca (aumenta o volume sistólico e diminui a frequência cardíaca) e a taxa de filtração glomerular, sem efeitos deletérios no índice cardíaco ou na taxa de consumo de oxigênio global.

No choque séptico ocorre liberação massiva de óxido nítrico e deficiência importante de vasopressina, o que diminui a eficácia da norepinefrina, porém, sem diminuir seu efeito teto. Isso significa que, nessas situações, doses muito maiores de norepinefrina devem ser usadas sem receio. A vasopressina, portanto, é um vasopressor importante e potencial protetor renal, como sugere um relato publicado em que o débito urinário triplicou nos pacientes que a receberam. Nas situações de choque prolongado, mesmo que hemorrágico, ocorre depleção nos estoques de vasopressina endógena, diferente

dos estados de choque cardiogênico agudo, por exemplo. A dose de vasopressina deve ser de 1 a 4 unidades por hora (não basear-se no peso do paciente). Diferente da norepinefrina, a vasopressina atua preferencialmente na arteríola eferente, aumentando, portanto, a taxa de filtração glomerular.

FÁRMACOS NEFROTÓXICOS

ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIS (AINES)

AINES causam lesão renal em rins isquêmicos, não em rins saudáveis. O uso por um curto período pós-operatório não está associado à lesão em pacientes jovens, euvolêmicos e saudáveis. Seu potencial nefrotóxico, porém, aumenta exponencialmente com a associação com instabilidade cardiovascular (aguda ou crônica) ou com fármacos nefrotóxicos. A inibição da cicloxigenase I por AINES é proposta como causa fisiopatológica da lesão renal, tornando os AINES seletivos para COX II teoricamente mais seguros.

AMINOGLICOSÍDEOS

Aminoglicosídeos causam lesão renal por serem policatiônicos. Quanto mais íons expostos, maior a lesão renal, sendo por exemplo a neomicina (seis cátions) mais nefrotóxica que a gentamicina (cinco cátions), por exemplo.

Essa classe de drogas é muito relevante para a prática clínica do anestesiológico, porque usuários de aminoglicosídeos (gentamicina, amicacina, tobramicina, etc) estão associados a riscos de lesão renal muito maiores quando qualquer fator de risco adicional é incorporado, como hipotensão arterial, outras drogas nefrotóxicas (como AINES, vancomicina e cefalosporinas), estados de choque, distúrbio renal atual e distúrbios hidroeletrólíticos.

Isso pode justificar um manejo hemodinâmico mais invasivo, uso precoce de drogas vasoativas e contra-indicação de AINES, portanto, com a adição de outros métodos analgésicos regionais.

ANTAGONISTAS DA CALCINEURINA

Destacam-se nessa classe a ciclosporina e o tacrolimus. São fármacos usados em pacientes portadores de enxertos para prevenção de rejeição. Bloqueadores de canais de cálcio competem com a enzima responsável por seu metabolismo, aumentando ainda mais o potencial nefrotóxico em seus usuários.

A relevância destes fármacos para o anestesiolegista é a mesma dos aminoglicosídeos, influenciando na escolha da invasão hemodinâmica e escolha de estratégia analgésica, por exemplo.

CONTRASTES

A nefropatia induzida por contrastes é peculiar por sua fisiopatologia permitir estratégias profiláticas mais eficazes. Anestesiologistas são chamados para sedação ou mesmo anestesia geral em procedimentos que usam contraste venoso nefrotóxico (exames de imagem, hemodinâmica). Estes contrastes são diretamente nefrotóxicos e hiperosmolares, o que resulta em diurese osmótica e falsa impressão de segurança.

Evitar fármacos nefrotóxicos adicionais e reposição volêmica adequada são a base da prevenção (aproximadamente 1 ml/kg de ringer lactato, preferencialmente a partir de 4 horas antes até 12 horas após o uso do contraste é uma estratégia comum).

DIURÉTICOS

Este é outro grupo heterogêneo de fármacos. Todos os diuréticos atuam inibindo a reabsorção de sódio em diversos pontos dos túbulos renais. As únicas exceções são os diuréticos osmóticos, como manitol, e os antagonistas do receptor da vasopressina. De todos esses fármacos, manitol e furosemida são os mais usados por anestesiolegistas. Em resumo, os diuréticos devem ser mantidos no período perioperatório, porém, a dosagem de eletrólitos séricos o mais próximo possível da cirurgia é importante, pelo potencial deletério desses diuréticos.

Diuréticos de alça (exemplo: furosemida) atuam no ramo ascendente da alça de Henle ao se ligarem e inibirem as proteínas transportadoras de Na-K-2Cl. No túbulo distal, promovem troca de sódio por potássio e secreção de potássio no túbulo distal. Devem ser mantidos no período perioperatório, mas a dosagem de potássio e sódio recentes é recomendada em usuários. São potencialmente ototóxicos, podem causar hipovolemia e diminuição da concentração sérica também de magnésio.

Diuréticos tiazídicos (exemplo: hidroclorotiazida) atuam no túbulo contorcido distal, bloqueando o cotransportador de NaCl, também levando à espoliação de potássio. Há também aumento da excreção de magnésio e aumento da reabsorção de cálcio. Devem ser mantidos no período perioperatório, mas a dosagem de potássio e sódio recen-

tes é recomendada em usuários. Também é importante verificar se o paciente usa lítio (comum em pacientes psiquiátricos), porque esses diuréticos podem aumentar perigosamente a litemia.

Agentes semelhantes aos tiazídicos (exemplo: indapamida, clortalidona) têm mesmo perfil farmacodinâmico que os tiazídicos.

Diuréticos poupadores de potássio atuam no ducto coletor cortical. Os análogos da pteridina (como amilorida) atuam no canal de sódio epitelial do ducto coletor, mas são pouco eficazes em promover diurese isoladamente. Os bloqueadores do receptor da aldosterona (exemplo: espironolactona) atuam no citoplasma das células principais, causando retroalimentação negativa na bomba de sódio-potássio e também nos canais de sódio epiteliais.

Diuréticos osmóticos (exemplo: manitol) atuam em toda a extensão do túbulo, inibindo a reabsorção normal de água e impedindo a capacidade de concentrar urina. Também causam espoliação de potássio e são potentes diuréticos, mesmo em pacientes hipovolêmicos.

Antagonistas do receptor da vasopressina atuam nos receptores V2, inibem a reabsorção de água livre nos ductos coletores, atrapalhando a capacidade de concentrar a urina. Um estudo associou a aumento discreto no risco de eventos isquêmicos cerebrais.

Inibidores da anidrase carbônica (como acetazolamida) atrapalham a reabsorção de sódio e bicarbonato no ducto coletor distal. São usados em pacientes com glaucoma, alcalose metabólica, mal-estar das elevadas altitudes.

REFERÊNCIAS

1. Benes J, Kirov M, Kuzkov V, Lainscak M, Molnar Z, Voga G, Monnet X: Fluid Therapy: Double-Edged Sword during Critical Care? *BioMed research international* 2015; 2015:729075.
2. Neto AS, Martin IL, Klanderman RB, Silva RF, de Abreu MG, Pelosi P, Schultz MJ. PROVE Network Investigators: Balanced versus isotonic saline resuscitation-a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in operation rooms and intensive care units. *Annals of translational medicine* 2017; 5:323.
3. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, et al. German Competence Network Sepsis (SepNet): Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *The New England Journal of Medicine* 2008; 358:125–39.
4. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, et al. CHEST Investigators, Australian and New Zealand Intensive Care Society

- Clinical Trials Group: Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *The New England Journal of Medicine* 2012; 367:1901–11.
5. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *The New England Journal of Medicine* 2012; 367:124–34.
 6. Kellum JA. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. 2010; pp. 1–138 at <<https://experts.umn.edu/en/publications/kidney-disease-improving-global-outcomes-kdigo-acute-kidney-injur>>
 7. Rochwerg B, Alhazzani W, Gibson A, Ribic CM, Sindi A, et al. FISSH Group (Fluids in Sepsis and Septic Shock): Fluid type and the use of renal replacement therapy in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Intensive Care Medicine*. 2015; 41:1561–71.
 8. Raiman M, Mitchell CG, Biccard BM, Rodseth RN. Comparison of hydroxyethyl starch colloids with crystalloids for surgical patients: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Anaesthesiology* 2016; 33:42–8.
 9. Olofsson P, Forsberg B, Marsál K, Sjöberg NO. Short-term effect of magnesium sulfate infusion on renal function in preeclamptic women. *Journal of Perinatal Medicine* 1990; 20:361–4.
 10. Heller BI, Hammarsten JF, Stutzman FL. Concerning the effects of magnesium sulfate on renal function, electrolyte excretion, and clearance of magnesium. *The Journal of Clinical Investigation* 1953; 32:858–61.

CAPÍTULO 7

FARMACOLOGIA DA TRANSMISSÃO NEUROMUSCULAR

Rita de Cássia Rodrigues

INTRODUÇÃO

A utilização de um fármaco capaz de bloquear a transmissão neuromuscular (TNM), com a finalidade de obter relaxamento muscular durante um procedimento cirúrgico sob anestesia geral, foi mérito de Griffith e Johnson,¹ que o fizeram pela primeira vez em 1942. Associar ao anestésico geral o curare, de conhecida ação periférica, sem efeito analgésico ou hipnótico, revolucionou a prática da anestesia. A consequente obtenção de eficaz relaxamento muscular, sem os inconvenientes da anestesia profunda, vinculada a alterações sistêmicas arriscadas, resultou em ampla utilização da d-tubocurarina (d-Tc), à época, a única droga conhecida com esta ação.

Contudo, a observação crescente dos efeitos adversos da d-Tc, como a liberação de histamina e sua atuação nos gânglios do sistema nervoso autônomo, determinando broncoespasmo e alterações cardiovasculares, incentivou uma busca incessante por outros agentes bloqueadores da TNM de perfil farmacológico ideal. Nas décadas que se seguiram, pesquisas, estudos e drogas muito próximas a este perfil surgiram, resultando em um vasto conhecimento da TNM e da farmacologia e mecanismo de ação dos bloqueadores neuromusculares e seus antagonistas. Estes conhecimentos, associados à monitorização da TNM, são essenciais para administrar corretamente o melhor agente bloqueador e reversor, dentro da condição clínica do paciente, e evitar, entre outros efeitos indesejáveis destas drogas, a paralisia ou bloqueio neuromuscular residual (BNMR), hoje o mais temido e estudado efeito resultante de sua administração.

A TNM é um processo em que um impulso elétrico em um nervo motor é transmitido a uma fibra ou célula muscular esquelética através da liberação de um neurotransmissor, a acetilcolina (Ach), gerando um potencial de ação nessa fibra capaz de resultar em sua

contração. A estrutura envolvida neste complexo processo é a junção neuromuscular (JNM), local de ação das drogas neuromusculares.

Para compreensão da TNM é fundamental o conhecimento da morfologia, estrutura e composição da junção neuromuscular.

JUNÇÃO NEUROMUSCULAR

A atividade contrátil dos músculos esqueléticos, alvo do efeito desejado ao se utilizar os bloqueadores neuromusculares na prática anestésica, é regulada pelo sistema nervoso central através da transmissão de potenciais de ação do neurônio motor para fibras musculares. Esta transmissão se efetiva através da JNM, estrutura altamente especializada capaz de receber um sinal elétrico do nervo, transformá-lo em um estímulo químico à fibra muscular, propiciando a rápida transmissão do potencial de ação do nervo para o músculo e a conseqüente contração muscular.

Os músculos esqueléticos são inervados por neurônios motores que saem do corno ventral da medula espinhal e caminham sem interrupção até a JNM, como fibras eferentes somáticas mielinizadas do tipo α . Ao alcançar as fibras musculares, as ramificações terminais do axônio perdem a camada de mielina e são encobertas pelas células de Schwann, vitais para a formação, manutenção e regeneração da JNM.² Desta forma, a terminação do neurônio motor fica em íntimo contato com a superfície da membrana das fibras musculares, em sua região central (Figura 7.1).² Tem-se que um único neurônio motor inerva inúmeras fibras musculares através de seus ramos, formando uma unidade funcional motora. Portanto, todas as células musculares em uma unidade motora são excitadas por um simples neurônio, de tal forma que a estimulação elétrica no nervo, ou um potencial de ação originado no corno ventral da medula ou gerado por um agonista (será visto adiante), como a succinilcolina, causará a contração sincrônica de todas as fibras musculares inervadas por ele, o que é chamado de fasciculação, a qual muitas vezes é suficientemente vigorosa para ser observada através da pele. A maioria dos músculos dos adultos tem de uma a três JNM por fibra. Importante exceção são os músculos extraoculares, que têm múltiplas JNM por fibra muscular, o que possibilita manter o estado contrátil, essencial para a manutenção do olhar.^{4,5} Alguns músculos da laringe, esôfago inferior, pescoço e face também apresentam múltiplas JNM espalhadas em sua superfície.^{4,5}

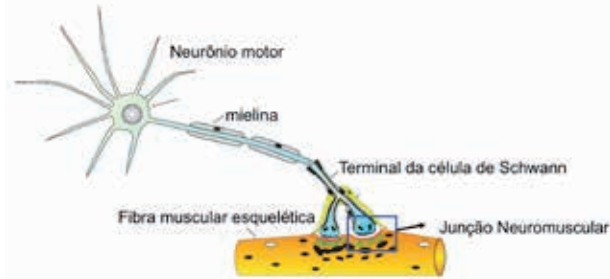


Figura 7.1. Neurônio motor e a junção neuromuscular.

A JNM é composta pela parte terminal do axônio do nervo motor, chamada de área ou região pré-sináptica, a sinapse ou fenda sináptica, e a parte da membrana da fibra muscular onde o nervo terminal está em íntimo contato, que é a região pós-sináptica (Figura 7.2).

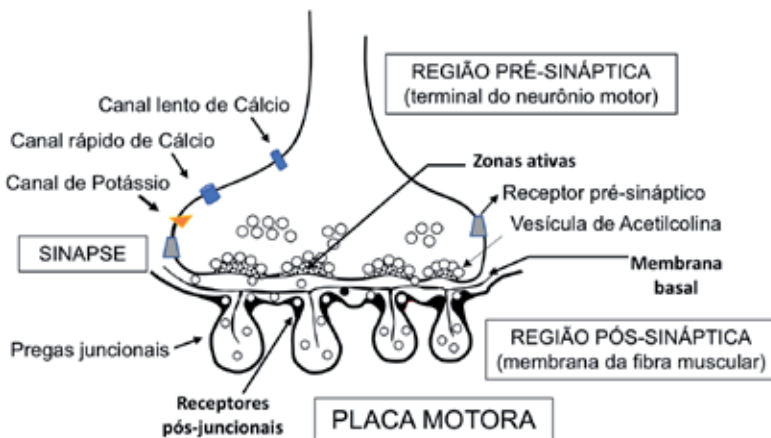


Figura 7.2. Junção neuromuscular.

A região pré-sináptica contém todo o aparato necessário para transformar o estímulo elétrico em estímulo químico. Concentra proteínas, enzimas, canais iônicos de cálcio e potássio, macromoléculas e organelas necessárias para a síntese, estocagem e liberação da Ach, que é o neurotransmissor liberado na fenda sináptica. A Ach é estocada no citoplasma até ser transportada para dentro de vesículas que se concentram próximas à fenda sináptica. A membrana neuronal nesta região apresenta espessamentos, chamadas “zonas ativas”, que são os pontos de rompimento das vesículas de Ach.

Na região pós-sináptica, contrapondo-se a estas zonas ativas, a membrana da fibra muscular apresenta dobras ou invaginações de-

nominadas pregas juncionais, em forma sacular ou corrugada (Figura 7.2), em cujas cristas estão agrupados os receptores colinérgicos nicotínicos, cerca de 5 milhões por JNM, que juntos formam a placa motora ou terminal, cuja função é a de receber o estímulo químico, ou seja, a Ach, e transformá-lo num sinal elétrico que será transmitido por toda a extensão da membrana da fibra muscular, ativando o mecanismo da contração muscular.

Adjacente à placa motora, ainda na região pós-sináptica, está a chamada zona perijuncional, caracterizada por ter uma grande concentração de canais de sódio que desempenham papel fundamental na propagação do sinal elétrico gerado na placa terminal (Figura 7.3), e também no mecanismo de ação das drogas bloqueadoras neuromusculares despolarizantes (DNMBD).

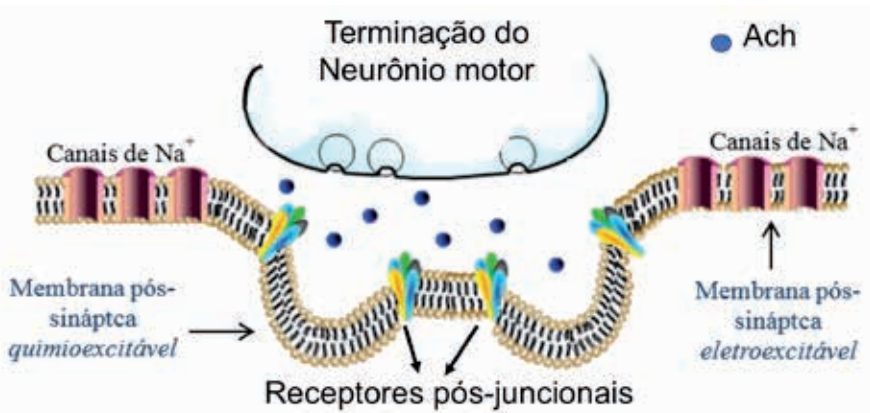


Figura 7.3. JNM - membranas da placa motora e zona perijuncional.

Na fenda sináptica, incluindo a região das dobras juncionais, há a membrana basal, na qual está contida: grande parte da Ach presente na fenda (Figura 7.2); a enzima acetilcolinesterase que hidrolisa a Ach em fração de segundos e é responsável por sua curta duração de ação;³⁻⁵ proteínas que regulam a síntese de outras proteínas pós-sinápticas; a agrina e o complexo MASC/MuSK responsáveis pela incrustação dos receptores colinérgicos na placa motora.^{6,7} Assim que a Ach é liberada, em virtude das diminutas dimensões da fenda sináptica e da elevada constante de difusão da Ach, muito rapidamente alcança e se liga aos receptores colinérgicos pós-sinápticos onde têm sua ação.

A função trófica do nervo é vital para o desenvolvimento e manutenção de adequada função neuromuscular.

RECEPTORES COLINÉRGICOS

Os receptores colinérgicos são classificados em nicotínicos e muscarínicos e, de acordo com suas ações farmacológicas, cada um deles é dividido em subtipos. Os receptores nicotínicos subtipo N_m são os presentes na placa motora, que é o local de ação das drogas bloqueadoras da TNM, enquanto que os do subtipo N_n apresentam-se, entre outros locais, nos gânglios do sistema nervoso autônomo. As drogas neuromusculares adespolarizantes (DBNMA) antigas, como a d-tubocurarina e o pancurônio, apresentam afinidade também pelos receptores N_n em menor grau, mas o suficiente para contribuir para os conhecidos efeitos cardiovasculares de hipotensão arterial e taquicardia, cuja intensidade é diretamente proporcional à dose administrada.

Os receptores colinérgicos nicotínicos N_m são diferenciados em: (1) juncional ou maduro – localizam-se nas cristas das fendas sinápticas da placa motora, são numerosos, quase recobrimdo toda placa motora, e estão presentes nos indivíduos adultos; (2) pré-sináptico - localizados na região pré-sináptica, e (3) extrajuncional – localizam-se adjacentes à placa motora e podem ser do tipo fetal ou imaturo. Recebem este nome por apresentarem-se quando há decréscimo na atividade motora, como no feto antes da inervação, após denervação de um grupo muscular ou imobilização prolongada, ou em outras situações como na síndrome do neurônio motor superior ou inferior, queimaduras extensas, e sepse.⁸ Em algumas destas situações podem se estender pela superfície da fibra muscular, inclusive alcançando a placa motora. Os extrajuncionais também podem ser do tipo neuronal ou colinérgico α_7 .

Os receptores colinérgicos são formados por glicoproteínas sintetizadas intracelularmente nos ribossomas da célula muscular, temporariamente estocadas no aparelho de Golgi e vesículas pós-Golgi, e transportados ao longo do citoplasma, na sua maioria para a região imediatamente abaixo da membrana, agrupando-se e fixando-se nas cristas das pregas juncionais (Figura 7.2). São formados por um conjunto de cinco subunidades proteicas: alfa (α), beta (β), delta (δ), gama (γ) e épsilon (ϵ), cuja composição varia com o tipo de receptor.

Os receptores juncionais são formados por duas subunidades do tipo α , uma do tipo β , uma δ e uma ϵ (Figura 7.4), enquanto os extrajuncionais imaturos, diferem por terem a subunidade γ no lugar da ϵ , o que resultará em diferenças funcionais entre eles,^{9,10} como será visto adiante. Os receptores da região pré-sináptica são formados

pelos subtipos α_3 e β_2 .¹¹ Um outro receptor colinérgico formado por 5 subunidades α_7 tem sido descrito quando há denervação de um grupo muscular.^{2,9,11} Proliferam-se na região pós-sináptica adjacente à placa motora, por grande extensão da fibra muscular, e são chamados de receptor neuronal, pelo fato de também serem encontrados no cérebro, ou receptor colinérgico α_7 . Estes receptores têm características farmacológicas distintas dos demais receptores da JNM, o que será relevante quando da utilização de droga bloqueadora da TNM neuromuscular (DBNM) em pacientes com inatividade ou denervação muscular.

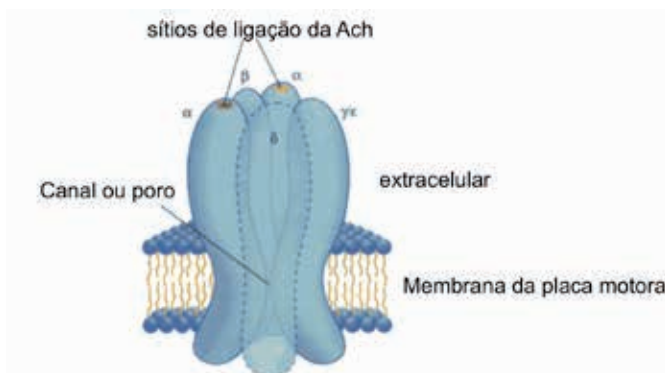


Figura 7.4. Receptor colinérgico nicotínico da placa motora.

As cinco subunidades dos receptores colinérgicos estão dispostas perpendicularmente na membrana celular da fibra muscular formando um cilindro, cuja extremidade superior se projeta para fora, e um poro central chamado canal iônico ou simplesmente canal, de diâmetro variável, que se afunila em direção ao interior (Figura 7.4). Em condições de repouso, essas subunidades assumem uma disposição espacial que mantém o canal fechado. O receptor é ativado quando duas moléculas de ACh se ligam nos sítios de ação de cada subunidade α , localizados na porção extracelular do receptor colinérgico, seja ele maduro ou imaturo. Estes sítios são também o local de ação dos agonistas da ACh, como a succinilcolina (SCC), dos seus antagonistas, que são as drogas bloqueadoras neuromusculares adespolarizantes (DBNMA), e de antagonistas irreversíveis, como o α -bungarotoxina.

Os receptores colinérgicos maduros localizados na placa motora são os mais importantes para a TNM em condições fisiológicas normais. São estáveis e têm meia-vida de duração de 14 dias. Existem numa densidade de 10.000 por μm^2 , muitas vezes maior do que

o necessário para desencadear a despolarização da placa terminal e originar a contração muscular, o que contribui para a grande margem de segurança da TNM.^{9,12} Esses receptores, uma vez ativados pela Ach, têm tempo de abertura mais curto que os imaturos e uma maior condutância dos íons sódio, potássio e cálcio. Os receptores imaturos são instáveis, têm meia-vida menor que 24 horas, tempo de abertura maior, e baixa condutância, de tal sorte que a Ach causa breve ativação e reduzida probabilidade de abertura destes canais. Por sua vez, os receptores colinérgicos α_7 , que se proliferam e espalham-se na membrana da fibra muscular na presença de denervação muscular, apresentam maior sensibilidade aos agonistas (SCC) e maior resistência aos antagonistas (DBNMA).¹⁰⁻¹² O primeiro efeito é explicado pelo fato destes receptores serem ativados também pela colina, que é metabólito da SCC, o que não ocorre com os outros receptores juncionais. Portanto, mesmo após ser metabolizado, o metabólito da SCC continua estimulando os receptores, mantendo os canais abertos, permitindo a saída do potássio, a favor do seu gradiente de concentração, o que pode resultar em hiperpotassemia. Por outro lado, na presença do antagonista, como uma DBNMA, mesmo esta, por exemplo, ligando-se a 3 subunidades α do receptor, duas outras ainda estão livres para se ligarem à Ach e causar a despolarização, o que resulta em serem mais resistentes às DBNMAs.¹¹

Na membrana da terminação nervosa localizam-se os receptores pré-sinápticos, nicotínicos e muscarínicos, envolvidos com a modulação da liberação e síntese de Ach, num mecanismo de *feedback* positivo.^{9,11} Quando ativados pela Ach liberada na fenda sináptica, promovem o aumento desta liberação por aumentarem a mobilização da Ach dos depósitos de reserva para os depósitos prontamente disponíveis. Este mecanismo tem grande relevância na manutenção da liberação de Ach durante a estimulação elétrica de alta frequência (tétano, trem de quatro, ou *double burst*) realizada no nervo. Esta resposta é coadjuvada pelo aumento do fluxo de cálcio que ocorre durante a passagem do impulso nervoso.

As DBNMs também têm afinidade por estes receptores pré-sinápticos, através de suas subunidades α . O bloqueio destes receptores pelas drogas DBNMAs explica o fenômeno de fadiga observado durante a estimulação de alta frequência, como o tétano e a sequência de 4 estímulos ($> 2\text{Hz}$), visto durante a monitorização da TNM. Não havendo mobilização da Ach, esgotam-se os depósitos prontamente disponíveis, a quantidade de Ach liberada diminui progressiva-

mente a cada estimulação, e conseqüentemente a resposta contrátil evocada vai decaindo e não se mantém, daí o nome fadiga.

TRANSMISSÃO NEUROMUSCULAR

A chegada de um potencial de ação na região terminal do neurônio motor, especificamente na região pré-sináptica, provoca abertura dos canais de cálcio permitindo o fluxo deste íon a favor de seu gradiente eletroquímico, o qual cessa quando o potencial de membrana retorna ao normal pelo fluxo tardio de potássio para fora do neurônio.^{11,12} O cálcio é essencial para a liberação da Ach. Existem dois tipos de canais de cálcio, ambos localizados próximos às zonas ativas: o P, rápido, e o L, lento, sendo os rápidos (P) os principais responsáveis pela liberação da Ach. Ambos são voltagem dependentes: abrem e fecham por alteração da voltagem causada por um potencial de ação. O aumento da concentração de cálcio no axoplasma promove a fusão de vesículas de Ach com a membrana da fibra nervosa, e em conseqüência, o extravasamento de seus conteúdos para a fenda sináptica.^{4,7,9,11} Os canais de potássio atuam limitando a entrada do cálcio dentro do nervo, e portanto, indiretamente a duração da despolarização do nervo terminal e a liberação de Ach. Como o fluxo de cálcio persiste até que o potencial de membrana volte à condição de repouso, o qual depende do efluxo de K de dentro do neurônio, as drogas que bloqueiam os canais de potássio, como a 4-aminopiridina, prolongam a duração do potencial de ação e provocam aumento sensível da liberação de Ach.^{7,8}

Embora o potencial de ação do nervo seja o fator desencadeante para a liberação de Ach, o fator decisivo da quantidade liberada é a concentração citoplasmática de cálcio. Níveis de cálcio no sarcoplasma equivalentes a duas vezes a concentração normal, podem elevar em até 16 vezes a liberação de Ach.^{5,8,11} Ao contrário, concentrações maiores que as normais dos íons inorgânicos bivalentes como o magnésio, cádmio e manganês, podem bloquear os canais P de cálcio e dificultar intensamente a TNM, fato observado nas parturientes tratadas de pré-eclâmpsia com sulfato de magnésio.^{4,5,11} Portanto, concentrações elevadas no meio extracelular de Mg^{2+} , ou baixas de Ca^{2+} , são fatores limitantes à TNM.

Os canais lentos de cálcio, que permitem entrada adicional do cálcio, não sofrem influência dos íons inorgânicos bivalentes citados, mas, sim do aumento do AMP cíclico, o que ocorre pela ação da adrenalina e endorfinas, que ativam a adenilciclase formadora do AMPc,

e da aminofilina, que inibe a fosfodiesterase, enzima que degrada o AMPc. A resultante ativação dos canais L de cálcio aumentam o fluxo deste íon, sua concentração intracelular e concorrem para maior liberação de Ach, tendo ação antagonista ao bloqueio NM adespolarizante.⁵ As drogas bloqueadores de cálcio como o verapamil, nifedipina e diltiazem, que têm efeito profundo sobre os canais lentos de cálcio do sistema cardiovascular, não afetam os canais rápidos, razão pela qual têm efeito insignificante ou nulo na TNM.

Na síndrome miastênica Lambert-Eaton, doença adquirida autoimune na qual os anticorpos produzidos atuam contra os canais de cálcio da região pré-sináptica da JNM, há menor liberação de Ach, conseqüente à menor atuação destes canais, e a manifestação de fraqueza muscular progressiva.^{8,12} No geral, pacientes com síndrome miastênica, não confundir com *miastenia gravis*, exibem maior sensibilidade às DBNMs, despolarizantes e adespolarizantes.

A Ach liberada tem alta afinidade pelos sítios de ligação das subunidades α do receptor colinérgico pós-sináptico. Ao ocupá-los, promove uma mudança conformacional que resulta na sua abertura e formação de um canal que possibilita um fluxo de íons favorável aos seus gradientes de concentração. O sódio e o cálcio, o primeiro em maior quantidade, migram para o interior da célula muscular, enquanto o potássio percorre o caminho inverso. Esta troca iônica causa a despolarização da placa terminal, gerando um potencial, dito potencial de placa (PPT), cuja magnitude depende da quantidade de Ach liberada e do número de receptores ativados. Este PPT será o estímulo para a despolarização da membrana perijuncional adjacente. Ou seja, atingido o potencial de placa, os canais de sódio adjacentes à placa motora serão os responsáveis para a propagação do estímulo. Estes canais possuem dois portões, um voltagem-dependente e outro tempo-dependente (Figura 7.5). O portão superior, voltagem-dependente que se encontrava fechado, se abre pelo estímulo do PPT, e como o portão inferior já se encontrava aberto, os íons sódio fluem livremente a favor do seu gradiente de concentração, para o interior da célula. A seguir, fecha-se o portão inferior, tempo dependente, interrompendo o fluxo de íons e dando início à repolarização. O portão inferior permanece fechado enquanto o portão superior estiver aberto, mas volta à sua condição de repouso assim que o portão superior fechar pela volta do potencial de repouso.^{11,13} Alguns PPT somam-se e quando o potencial gerado atinge um limiar suficiente para despolarizar toda a membrana da fibra muscular, dá origem ao potencial de ação muscular. Portanto, a onda de despolarização iniciada na placa

motora caminha por toda a extensão da membrana muscular e resulta na contração da fibra.

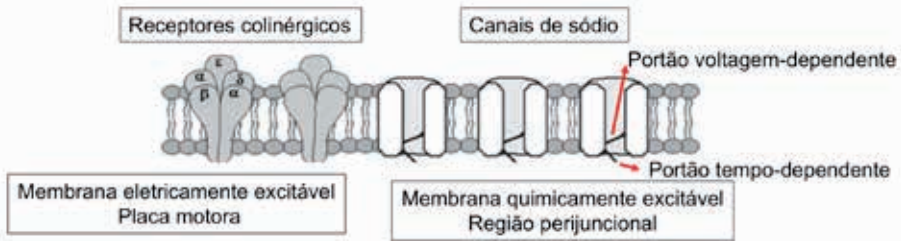


Figura 7.5. Receptores colinérgicos e canais de sódio.

Através de um sistema tubular existente na membrana da fibra muscular, localizado proximalmente ao retículo sarcoplasmático, o potencial de ação do músculo transmite-se para todas as miofibrilas. Estas são constituídas por filamentos entrelaçados de actina e miosina, mitocôndrias e retículo sarcoplasmático, cuja função é armazenar os íons cálcio indispensáveis para a contração muscular. Em condições de repouso, estas proteínas estão inibidas pelo complexo troponina – tropomiosina. Quando a despolarização da membrana muscular provoca o aumento da concentração de cálcio ocorre a formação de pontes de cálcio entre a actina e a miosina. Os filamentos de actina deslizam sobre os de miosina. A contração muscular perdura até que se desfaçam as pontes de cálcio.¹¹ O relaxamento muscular se processa quando o cálcio retorna para o retículo sarcoplasmático.

TEORIA QUANTAL

Pequenos potenciais de despolarização da placa motora, de apenas um centésimo da amplitude do potencial de placa evocado por um estímulo no nervo motor, ocorrem espontaneamente. Eles são chamados de potencial de placa miniatura. Como este potencial é muito grande para ser produzido por uma simples molécula de Ach, foi deduzido que eles são produzidos por uma quantidade padrão de Ach, chamada *quantum* (plural: *quanta*), que em física é o menor valor que certas grandezas podem apresentar.

Tanto a Ach dissolvida no axoplasma como a presente nas vesículas são liberadas espontaneamente para a fenda sináptica. A Ach dissolvida no citoplasma é secretada continuamente através da membrana da terminação nervosa, não depende da ação do cálcio extracelular, e é suficiente para promover uma despolarização da placa motora de pequena intensidade.^{14,15} A liberação espontânea pelas vesículas se dá pela fusão das mesmas com a membrana celular, na

região das zonas ativas, que na sequência rompem-se liberando todo o seu conteúdo na fenda sináptica, e é dita forma «quantal» espon-tânea e não depende do influxo de íons cálcio. O conteúdo de uma vesícula (2.000 a 10.000 unidades de Ach) corresponde ao que se denomina um *quantum* de Ach. A liberação de um *quantum* provoca uma pequena despolarização da placa motora (0,5 – 1,0mV), que não se propaga, é efêmera, e que é o potencial de placa terminal miniaturada, cuja provável função é ter efeito trófico sobre a fibra muscular.^{16,17}

ACH: SÍNTESE, ARMAZENAMENTO, LIBERAÇÃO E MOBILIZAÇÃO

A Ach é sintetizada na terminação do neurônio motor. É formada pela acetilação da colina sob a ação da colina-O-acetiltransferase e da acetilcoenzima-A. A colina advém, na sua maior parte, da degradação da Ach na fenda sináptica, e em menor parte da dieta e da síntese hepática. Alcança o interior do axoplasma através de um sistema de alta afinidade. Quando o transporte da colina para o interior do neurônio e/ou a síntese de Ach estão diminuídos, há prejuízo da TNM. No primeiro caso, a razão pode ser a presença do hemicoliníio 3, que interfere com o sistema carreador da colina.⁵ No segundo, pode ser o resultado do uso prolongado de anticolinesterásico e a consequente diminuição da recaptação de colina para o axoplasma.¹¹

Parte do acetato, que também é necessário para a formação da Ach, é produzido pelas mitocôndrias sob a ação da acetilcoenzima A, e parte é produto da degradação da Ach na fenda sináptica, que é transportado para o interior do axoplasma por processo específico.

A Ach sintetizada é transportada ativamente do axoplasma para o interior de vesículas, contra um gradiente de concentração, num processo dependente de uma bomba de prótons que demanda energia. Existem dois agrupamentos de vesículas, um na área muito próxima das zonas ativas, que são os primeiros a liberarem a Ach, e outro, muito maior, localizado mais profundamente no axônio. O primeiro constitui os chamados estoques imediatamente disponíveis (300 – 1.000 *quanta*) e são os principais responsáveis pela manutenção da liberação do transmissor quando a atividade do nervo é relativamente baixa. Os segundos podem se mover prontamente para repor as vesículas das zonas ativas, ou até mesmo para liberarem seu conteúdo na fenda sináptica e participarem da transmissão, quando o nervo está sob intenso e/ou continuado estímulo, como, por exemplo, no tétano. As vesículas de Ach estão ancoradas no axoplasma, em

uma rede filamentosa composta principalmente de actina, sinapsina 1, sinaptotagmina, sinaptofisina, sinaptobrevina e espectrina, todas relacionadas com o processo de liberação de Ach, e que juntas são chamadas de proteínas SNARE (*sensitive N-ethylmaleimide sensitive factor attachment receptor*).^{10,18} A liberação de Ach ocorre quando os íons cálcio entram na terminação nervosa, através dos canais P alinhados nas zonas ativas, em proximidade com as proteínas SNARE, e desencadeia-se um processo envolvendo-as e que culmina na fusão e acoplamento dessas vesículas com a membrana do neurônio terminal da região pré-sináptica, formando um poro por onde ocorre a liberação da Ach.

Em condições fisiológicas, a quantidade de Ach liberada é muito maior do que a necessária para dar início ao potencial de ação, outro fator que contribui para a alta margem de segurança da JNM, além do já citado exuberante número de receptores colinérgicos incrustados nas cristas juncionais, fator pós-sináptico, agora somado a um pré-sináptico.

Um estímulo nervoso suficiente para gerar despolarização da membrana pré-juncional causa a liberação de 400 a 500 *quanta* de Ach das vesículas imediatamente disponíveis, que são suficientes para despolarizar a membrana pós-juncional e ocasionar a contração muscular.

O termo mobilização de Ach refere-se ao processo que agrega todas as etapas envolvidas na manutenção da capacidade do nervo terminal em produzir e liberar o neurotransmissor. Começa pela captação da colina e síntese do acetato, passa pela formação das vesículas e estocagem da Ach, até a fusão das vesículas com a membrana do neurônio terminal e a liberação na sinapse. São fatores limitantes da mobilização a captação da colina e a atividade da enzima que sintetiza a Ach, a colina acetiltransferase.

Há outras substâncias presentes nas vesículas de Ach, chamadas de cotransmissores, que são liberadas na fenda sináptica juntamente com o conteúdo quantal de Ach, cuja função está ligada à modulação da TNM em curto e longo prazo. Em curto prazo, promovem a regulação da resposta do músculo esquelético, ativando a forma dessensibilizada dos receptores colinérgicos. Em longo prazo modulam o processo de *up-regulation* dos receptores colinérgicos nicotínicos.^{16,19}

ACETILCOLINESTERASE

As moléculas de Ach que não reagem imediatamente com o receptor colinérgico, ou que são liberadas depois de se ligarem a ele, são destruídas instantaneamente na sinapse, pela enzima acetilcolinesterase (AchE), a qual é produzida e secretada pela fibra muscular, e mantém-se ligada a ela por finas pontes de colágeno da membrana basal. Normalmente uma molécula de Ach reage com apenas um receptor antes de ser hidrolisada pela AchE.

Algumas doenças neuromusculares são conseqüentes às anormalidades congênitas ou adquiridas relacionadas à atividade da enzima AchE, e no geral, apresentam quadro clínico semelhante ao das síndromes miastênicas.^{2,9,11,12} As adquiridas estão relacionadas à inibição da AchE por determinadas substâncias, como na exposição crônica aos pesticidas organofosforados, à piridostigmina, ou ao envenenamento com o gás sarin.^{2,9,11,12}

REGULAÇÃO DOS RECEPTORES

Algumas condições clínicas podem causar alteração da quantidade e tipo de receptores colinérgicos da JNM, o que faz com que as DBNMs apresentem efeitos diferentes do esperado. Isto é consequência de um processo conhecido como *up-regulation* ou *down-regulation*, que se manifesta apresentando resistência ou sensibilidade a estas drogas.²⁰

A interação contínua DBNMA/receptor e a menor exposição dos receptores à Ach podem resultar no aumento da produção de receptores, que é o processo de *up-regulation*. A exposição por tempo prolongado às drogas antagonistas, como o que pode ocorrer em pacientes mantidos sob ventilação controlada em terapia intensiva, provoca o aumento da síntese de receptores do tipo imaturo e sua disseminação na membrana da fibra muscular, alcançando até mesmo a placa motora da JNM. Na presença de *up-regulation* pelo uso prolongado de DBNMAs, é provável que a resistência observada com os mesmos (necessidade de maiores doses para obtenção de mesmo efeito) seja devido a estes novos receptores alocados na zona perijuncional atuarem como um depósito, pois estão disponíveis para a ligação com as moléculas do bloqueador adespolarizante, de tal forma que se faz necessário maiores doses do agente para a obtenção do grau desejado de relaxamento muscular. Outra explicação seria que os receptores imaturos neoformados localizados na placa motora alterem as características das respostas farmacológicas da JNM,

simulando resistência aos não despolarizantes. Outras condições clínicas que levam a este processo de *up-regulation* são a denervação, inatividade prolongada ou atrofia muscular por desuso, queimaduras e infecções,^{4,21} como já visto anteriormente.

A resposta das DBNMs despolarizantes nas situações descritas acima é de maior sensibilidade, pois além do maior número destes receptores imaturos, há proliferação dos receptores colinérgicos α_7 , corroborando para um maior fluxo de potássio para o extracelular, pois os canais ficam abertos por mais tempo, favorecendo o gradiente de concentração deste íon, resposta que é diretamente proporcional à quantidade de receptores neoformados. Em casos extremos, após o uso de SCC, o aumento do potássio sérico, que em condições fisiológicas é insignificante ($< 0,5 \text{ mEq.l}^{-1}$), pode alcançar níveis suficientes para provocar arritmias, incluindo fibrilação ventricular.^{4,11}

Na exposição prolongada aos agonistas ocorre depleção de receptores, um processo denominado *down-regulation*. Neste caso, inicialmente, os receptores assumem a forma dessensibilizada, e posteriormente, diminuição da síntese e maior reabsorção dos receptores remanescentes. São exemplos: pacientes com *miastenia gravis*, ou sob tratamentos prolongados com drogas que inibem a acetilcolinesterase e envenenamentos por organofosforados.^{4,14}

FORMAÇÃO DA JUNÇÃO NEUROMUSCULAR

Com o crescimento e amadurecimento do organismo, a JNM vai se modificando, apresentando diferentes características, de tal forma que de acordo com as faixas etária do indivíduo,⁹ a resposta às DBNMs difere, razão da importância de se conhecer o processo de amadurecimento da JNM.

O processo de formação da JNM inclui a participação de diversas proteínas específicas das fibras musculares e nervosas motoras, e secundariamente das células de Schwann, atuando de forma sinérgica e cooperativa.^{9,21} O axônio do neurônio motor desenvolve-se junto com a fibra muscular e contém “fatores de crescimento”, incluindo agrina e neuroregulinas que são essenciais para a maturação das miofibrilas do músculo.⁹ Dentre as neuroregulinas, uma proteína específica (ARIA – *acetylcholine receptors inducing activity*) estimula o acúmulo de receptores colinérgicos, mas não tem aparentemente nenhum efeito sobre a implantação desses na placa terminal.^{9,21}

Durante a vida fetal formam-se apenas os receptores imaturos, os extrajuncionais, que se localizam em toda a extensão da fibra mus-

cular, inclusive na placa motora. Cada fibra muscular contém várias placas motoras, que após o nascimento, progressivamente desaparecem, de forma a restar uma placa terminal por fibra na maioria dos músculos, como visto anteriormente. Nos dois primeiros meses de vida, a região da placa motora e os receptores não se diferenciaram totalmente, há menos receptores e a liberação de Ach é menor, fatores que conferem menor margem de segurança da JNM nesta faixa etária. No período entre o nascimento e os dois anos de vida, sob a ação trófica da atividade muscular, a síntese de receptores imaturos é inibida e intensifica-se a dos receptores maduros, de localização na placa motora. Dessa forma, os lactentes e as crianças de menor idade têm os dois tipos de receptores presentes na placa motora, numa proporção que varia de músculo para músculo, e cuja velocidade de transformação depende do grau de atividade muscular. Nas crianças de maior idade e nos adultos, embora os núcleos das células musculares guardem a capacidade de formar receptores extrajuncionais, em condições normais, somente sintetizam os juncionais. As crianças entre 1 mês e 2 anos de vida têm relação massa muscular/tecido adiposo maior do que lactentes e adultos, portanto, nesta faixa etária há um número de receptores relativamente maior que as demais. Nos idosos o número de receptores juncionais diminui enquanto há formação progressiva de receptores extrajuncionais.¹²

Simultaneamente ao amadurecimento da JNM, ocorre o processo de maturação muscular. Os músculos dos neonatos apresentam diferenças anatômicas e fisiológicas que corroboram para um efeito diferente das DBNMs em indivíduos de mais idade. Um exemplo é a modificação progressiva da composição das fibras dos músculos envolvidos na respiração, pelo aumento de fibras do tipo I a partir do nascimento. Como as fibras do tipo I são mais sensíveis às DBNMs do que as do tipo II, o diafragma de neonatos é mais dificilmente bloqueado do que o das crianças maiores e adultos.⁴

Além da imaturidade da placa motora e da composição das fibras musculares, fatores sistêmicos também contribuem para que neonatos, lactentes e crianças apresentem respostas diferentes às dos adultos às DBNMs. Dentre os fatores sistêmicos são citados: 1) a maior proporção de água corporal dos lactentes, resultando no maior volume de distribuição das DBNMs. Clinicamente isto significa necessidade de maiores doses para a obtenção de BNM do que nos demais grupos etários, calculadas de acordo com o peso corpóreo; 2) imaturidade hepática e renal, aumentando a duração do bloqueio caso o agente utilizado seja de eliminação/excreção por estas vias.

Do exposto acima, conclui-se que em relação às DBNMs: os neonatos são resistentes, os lactentes comportam-se como os adultos, e as crianças acima de 2 anos tornam-se resistentes, novamente. Em relação aos despolarizantes, os lactentes são mais resistentes do que os adultos e crianças maiores.

BLOQUEIO NEUROMUSCULAR

O bloqueio da TNM pode ser consequente a diversos agentes relacionados à Ach, desde os que prejudicam sua síntese e mobilização até os que atuam na JNM. As DBNMs utilizadas em anestesia correspondem a estas últimas, e clinicamente produzem o bloqueio da TNM basicamente por dois mecanismos: (1) por levarem à persistente despolarização da placa motora, ou (2) por ocuparem os sítios de ação da Ach, impedindo sua ação. O primeiro tipo de bloqueio é chamado de bloqueio por despolarização, e o segundo, bloqueio adespolarizante ou competitivo.

BLOQUEIO POR DESPOLARIZAÇÃO OU DESPOLARIZANTE

A persistência da despolarização pode ocorrer quando um agonista de maior duração se liga aos receptores colinérgicos nicotínicos da placa motora, caso das DBNMs despolarizantes, ou pelo aumento excessivo da quantidade de Ach na JNM ocasionado por fármacos como as aminopiridinas ou os anticolinesterásicos. O bloqueio despolarizante causado por DBNM ocorre pelo fato desta droga ser de estrutura molecular extremamente semelhante à Ach, razão pela qual reconhece e atua nos mesmos sítios de ligação da Ach, e por isso são chamadas de agonistas. O bloqueio, portanto, inicia-se com TNM normal e resultante contração muscular, a qual é seguida de relaxamento, devido à manutenção do potencial da placa motora e à inativação dos canais de sódio da região perijuncional.^{3,4}

Mecanismo de ação - Duas moléculas do agonista, como a SCC, ligam-se aos sítios α do receptor colinérgico nicotínico pós-juncional da placa mioneural, causando sua abertura e permitindo o fluxo de íons a favor dos seus gradientes de concentração. Ocorre a despolarização da placa motora até que, atingido um limiar crítico, deflagra um potencial de ação que se autopropaga por toda superfície da fibra muscular, culminando na contração do músculo. Como a SCC não é suscetível à hidrólise pela acetilcolinesterase, ela se mantém na placa por muito mais tempo que a Ach, reagindo repetida e sucessivas vezes com os receptores, mantendo-os abertos e mantendo o fluxo de íons e o potencial de placa, até ser eliminada ao se

difundir totalmente para a corrente sanguínea, onde é metabolizada. Ao ser atingido o potencial de placa, os canais de sódio da região perijuncional se abrem. Estes canais de sódio, como visto anteriormente, em condições de repouso apresentam-se com o portão superior, voltagem-dependente fechado, e o inferior, tempo-dependente ou de inativação, aberto. A abertura simultânea dos dois pelo potencial de placa, permite a passagem de íons para o interior da célula e a formação da corrente elétrica que irá despolarizar toda a membrana da fibra muscular e culminar na contração muscular. Isto ocorrido, em sequência, o portão tempo-dependente se fecha, impedindo a passagem do sódio. No entanto, o portão superior, que é voltagem-dependente, e que está sob a ação do potencial de placa, permanece aberto, e como o portão inferior só abre quando o voltagem-dependente se fecha, se perpetua a interrupção da onda de despolarização, até que o agonista não esteja mais ligando-se aos receptores da JNM. Nesta condição, a Ach liberada na sinapse não tem efeito na TNM, pois a mesma não atua sobre os canais de sódio, de tal forma que a região perijuncional comporta-se como uma “barreira” impedindo que o estímulo elétrico gerado na placa seja transmitido para o restante da membrana muscular.^{4,5,11} Desta sequência de eventos resultam, primeiro, a contração muscular, acompanhada de fasciculações, que são contrações aleatórias e assíncronas das fibras, e a seguir, a paralisia ou relaxamento muscular, que perdura até que o agonista não esteja mais presente na JNM e os receptores voltem ao seu estado de repouso. Os músculos extraoculares apresentam múltiplas placas motoras e por consequência receptores, de tal forma que a interação da SCC com esses receptores provoca despolarização generalizada das suas fibras musculares, o que ocasiona contratura muscular. Assim, o globo ocular é forçado contra a órbita e a pressão intraocular aumenta consideravelmente. O mesmo ocorre com os músculos desnervados ou os que têm inervação múltipla, como alguns da face e do pescoço.

BLOQUEIO ADESPOLARIZANTE OU COMPETITIVO

Ocorre pela ação inibitória das DBNMs adespolarizantes sobre os receptores pós-sinápticos da JNM, competindo com a Ach pelos sítios de ligação, razão de serem chamadas antagonistas. Para haver o bloqueio da TNM basta uma molécula da DBNM adespolarizante (DBNMA) ligar-se ao sítio de ação de uma das duas subunidades α do receptor colinérgico pós-sináptico, não possibilitando sua abertura, o que impede que a Ach exerça sua ação despolarizante da

placa motora. Portanto, a ocupação de um ou dos dois sítios de ação das subunidades α causa a inativação do receptor. Como este último permanece fechado, não há o fluxo de íons, a despolarização não ocorre, e o bloqueio NM se instala.

As moléculas da DBNM rapidamente desligam-se do receptor, e uma vez livres podem religar-se ao mesmo ou a outro receptor. Este processo continua até que a concentração da droga na JNM diminua e desapareça. Uma vez que as DBNMs não são metabolizadas pela acetilcolinesterase, a queda na sua concentração é devido à distribuição, metabolismo e/ou excreção. Não há impedimento para a ligação do receptor com a Ach, mas redução na probabilidade desta interação, pois as moléculas de Ach que não se ligam ao sítio de ação sofrem hidrólise pela AchE muito rapidamente, e não tem uma segunda chance de ligar-se ao receptor. Desta forma, diminui a competição da Ach com a DBNMA pelo receptor, o que ajuda a manter o bloqueio à TNM.

BLOQUEIO FASE II

Jenden,²² em 1955, baseado em estudos realizados em preparações de músculo esquelético isolado, introduziu os termos “fase I” e “fase II” para descrever os dois tipos de bloqueios induzidos por agentes despolarizantes. A designação bloqueio “fase I” corresponde ao clássico bloqueio despolarizante visto anteriormente. O bloqueio “fase II”, outrora dito bloqueio duplo, dual ou de dessensibilização (termos em desuso e não mais aceitos), decorre da exposição prolongada ou intensa da placa motora ao agente despolarizante, o qual passa a ter, em maior ou menor grau, características de bloqueio adespolarizante. O mecanismo pelo qual se instala ainda não está totalmente esclarecido, mas o fato deste bloqueio ser antagonizado pelos anticolinesterásicos, que ao contrário, tem o efeito de intensificar o bloqueio por dessensibilização, fortalece algumas hipóteses, que podem atuar juntas ou separadas. Destacam-se: (1) inibição da mobilização e liberação de Ach em virtude da atividade prolongada pré-sináptica do agonista; (2) desestruturação dos elementos da placa motora e dos receptores determinada pela livre entrada de cálcio na fibra muscular através de canais persistentemente abertos; (3) restauração do potencial de repouso de membrana através da intensificação da atividade da bomba de sódio/potássio ATPase dependente. Esta última é a mais aceita. Consiste na persistência do fluxo de sódio e potássio, ocasionado pelos receptores colinérgicos que se encontram abertos por mais tempo pela interação com a SCC, le-

vando a um maior funcionamento da bomba de sódio/potássio ATPase dependente, a qual trabalha para restaurar o equilíbrio iônico da membrana juncional e recuperar o potencial de membrana aos seus valores de repouso.^{11,23} Contudo, este funcionamento se exacerba e culmina em antagonizar a ação despolarizante da SCC. Ou seja, em determinado momento, mesmo os receptores estando ocupados pela SCC, sua ação está bloqueada pelo funcionamento exaustivo da bomba, o que simularia um bloqueio adespolarizante.

BLOQUEIO POR DESSENSIBILIZAÇÃO

Resulta da modificação da conformação do receptor colinérgico pós-juncional, por mecanismo desconhecido, o qual deixa de responder à ação do agonista e da própria Ach, ou seja, mantém-se fechado, mesmo com a ligação da Ach, não possibilitando o fluxo de íons e a despolarização da placa motora.⁴ Em condições fisiológicas, os receptores colinérgicos estão em constante transição da forma de repouso, ativa, para a forma dessensibilizada, inativa, e vice-versa, independente da presença da Ach ou de agonista. Como ocorre com qualquer outro receptor, seu funcionamento é fortemente influenciado pela natureza do conteúdo lipídico da membrana proteica que o circunda, sendo possível transformarem-se constante e espontaneamente em formas ativas e dessensibilizadas, pela ação de moléculas menores.²⁴ Alguns fármacos utilizados em anestesia, como os anestésicos halogenados, barbitúricos, succinilcolina, neostigmina, e a lidocaína, podem interagir com os receptores, transformando-os em dessensibilizados, o que resulta em menor quantidade de receptores capazes de causar despolarização da placa motora.^{13,16} Nesta situação, diz-se que estas drogas potencializam o bloqueio NM, pois a TNM fica comprometida, a margem de segurança da JNM diminui e torna-se mais suscetível ao bloqueio com as DBNMs.

BLOQUEIO DE CANAL

Pode ser de dois tipos: canal aberto ou canal fechado. O bloqueio de canal aberto ocorre quando o receptor colinérgico pós-juncional se abre pela ação da Ach ou do agonista, formando um canal interno que propicia os íons Na^+ , K^+ e Ca^+ fluírem favoravelmente aos seus gradientes de concentração, mas sua entrada está obstruída pela presença de uma molécula que impede este fluxo de íons e a despolarização da placa motora.¹⁸ Possivelmente, altas doses de DBNM, além de atuarem da forma clássica, podem causar este tipo de bloqueio pela entrada de moléculas da droga em canais abertos,

impedindo a TNM. Este bloqueio não é competitivo, pois não ocorre pela ocupação dos sítios α e não responde às drogas anticolinérgicas.^{11, 24} Ao contrário, como depende da abertura dos canais, a administração destas últimas pode intensificá-lo, por aumentar a quantidade de Ach na placa, e conseqüentemente mais canais abertos disponíveis para serem obstruídos. O bloqueio de canal fechado é menos comum, e ocorre quando certas drogas ocupam a parte externa superior do canal (“boca”), sem penetrá-lo, mas impedindo a passagem dos íons e a despolarização da placa.^{11, 25} Estes dois tipos de bloqueio também podem ser resultado da administração de drogas utilizadas em anestesia como: atropina, barbitúricos, naloxona, neostigmina, prednisolona, alguns antibióticos como a tetraciclina, cetamina, e antidepressivos tricíclicos.

BLOQUEIO NM RESIDUAL

O BNMR pós-operatório é definido como a relação entre T_4/T_1 da resposta à sequência de 4 estímulos (TOF ou SQE) menor ou igual a 0,90 ou 90%. Está associado à obstrução das vias aéreas superiores, inadequada recuperação da função pulmonar, disfunção da faringe e do esfíncter superior do esôfago, com aumento do risco de aspiração pulmonar e resposta ventilatória à hipoxemia diminuída.²⁶

ASPECTOS FARMACODINÂMICOS DO BLOQUEIO NM

Para utilização segura das DBNMs é importante ter conhecimento da definição correta dos parâmetros relacionados ao tempo e profundidade do bloqueio. Deve-se ter em mente que: início de ação, duração clínica de ação, duração total de ação e recuperação são parâmetros farmacodinâmicos importantes que norteiam a escolha da DBNM a ser administrada e a compreensão do seu efeito bloqueador da TNM.

Início de ação é o tempo decorrido entre a administração do bloqueador até o total desaparecimento da contração muscular, ou seja, bloqueio total da TNM. Duração clínica de ação é o tempo decorrido entre a administração do agente bloqueador e a recuperação de 25% da função ou da TNM. Duração total de ação é o tempo decorrido entre a administração da droga e a recuperação de 95% da função ou TNM. Recuperação de ação é o tempo decorrido para a recuperação de 25% a 75% da TNM.

A maior ou menor rapidez com que se instala e dura o BNM depende da droga administrada e de alguns fatores relacionados ao paciente. Os aspectos relacionados à droga que influenciam seu iní-

cio de ação são: a potência, taxa de ligação ao receptor (afinidade) e dose administrada. É necessário que 90% ou mais de receptores pós-sinápticos estejam ocupados para ocorrer o bloqueio total da TNM, o que significa que são necessários pelo menos o mesmo número de moléculas da droga. Considerando que a potência de uma DBNM é medida pela dose que produz 95% de supressão da resposta muscular (DE_{95}) e exprime sua afinidade pelos receptores colinérgicos, quanto menor a potência, menor afinidade e, portanto, maior será a quantidade de moléculas necessárias para interagir com os receptores a ponto de causar bloqueio. Isto significa que serão administradas mais moléculas para se obter a consequente maior oferta de moléculas da droga na JNM, ou seja, que se apresentarão disponíveis, aptas a se ligarem aos receptores e inativá-los. Pela mesma razão, o aumento da dose administrada promove aceleração no início de ação, técnica bastante difundida, principalmente com o uso de rocurônio e o cisatracúrio, mas que tem o efeito de aumentar a duração de ação. No caso das drogas citadas, elas deixam de ser de duração intermediária para ser de longa duração de ação.

Os fatores relacionados ao paciente que afetam a farmacodinâmica da droga, são: idade, débito cardíaco, tempo circulatório, pressão de perfusão e fluxo sanguíneo do músculo. Por exemplo, para uma mesma DBNMA o início de ação nas crianças pequenas é menor do que nos adultos e idosos por apresentarem débito cardíaco maior. Por outro lado, como visto anteriormente, as diferenças morfológicas da JNM nos neonatos^{9,12} os tornam mais resistentes à ação das DBNMAs. Nos idosos, os fatores que modificam as características do BNM incluem: (1) menor número de receptores nas placas motoras⁹ e menor volume muscular; (2) diminuição da água corporal; (3) menor volume de distribuição e menor *clearance* plasmático; (4) diminuição das funções hepática e renal. Em função disso, os idosos comportam-se com maior sensibilidade à DBNMA e o bloqueio é mais prolongado. Ainda, em função da diminuição da atividade da colinesterase plasmática, eles são mais sensíveis aos despolarizantes, que têm maior duração.

Os músculos apresentam diferentes sensibilidades às DBNMs, que variam com o relaxante muscular e tipo de fibra muscular. As fibras vermelhas, consideradas de contração lenta, apresentam menor densidade de receptores colinérgicos, são mais sensíveis à DBNMA do que as brancas, de contração rápida, e do que as intermediárias.²⁷ A menor densidade dos receptores colinérgicos nas fibras lentas, como ocorre no adutor do polegar, explica em parte a menor margem

de segurança da TNM quando comparada às de contração rápida dos músculos adutores da laringe. Em outras palavras, estes últimos são mais resistentes às DBNMA do que o adutor do polegar. A sensibilidade à SCC é diferente do que a observada com as DBNMAs, pois ao contrário, em doses equipotentes, causa BNM maior nos músculos adutores da laringe do que no polegar.

O fluxo sanguíneo muscular é outro fator importante, pois os músculos de maior perfusão, como o diafragma, e mais próximos da circulação central, são paralisados mais rapidamente do que os periféricos, como o adutor do polegar. Há evidências de que a concentração de DBNMA no sítio de efeito (CE_{50}), necessária para causar o mesmo grau de bloqueio no diafragma e nos músculos da laringe, é 50% a 100% maior do que no adutor do polegar, o que demonstra a maior resistência destes músculos.

BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES

São drogas antagonistas da Ach na JNM. São fármacos do amônio quaternário, com estrutura similar a Ach (Figura 7.6), razão pela qual tem afinidade por seus receptores, cujo efeito mais importante é bloquear de forma reversível o receptor colinérgico da placa mioneural e, por consequência, a transmissão do impulso nervoso do neurônio motor para a fibra muscular. São moléculas carregadas positivamente, característica responsável por sua atração pelas subunidades alfa dos receptores colinérgicos pós-sinápticos da JNM, que são carregados negativamente. A atração eletrostática dos compostos de amônio quaternário por receptores colinérgicos também ocorre em outros sítios fisiológicos de ação da Ach, como os receptores nicotínicos dos gânglios autonômicos e em receptores muscarínicos do sistema nervoso autônomo simpático e parassimpático.²⁸

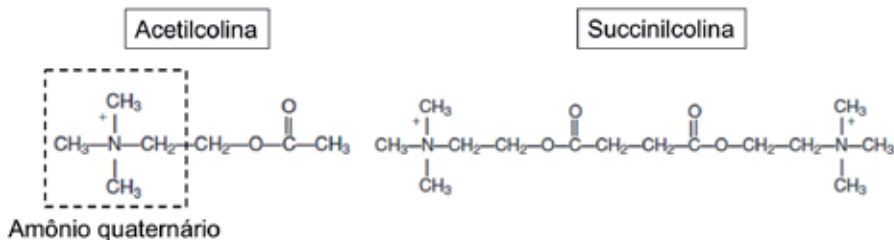


Figura 7.6. Estrutura química da acetilcolina e succinilcolina.

De acordo com o mecanismo de ação, as DBNMs classificam-se em: (1) despolarizantes (DBNMD), agem mimetizando a ação da

Ach, mantendo a despolarização da placa mioneural por tempo prolongado; (2) não despolarizantes, adespolarizantes ou competitivos (DBNMA), que ocupam as subunidades alfa do receptor nicotínico, impedindo a ação despolarizante do neurotransmissor.

Quanto à estrutura química, são classificados em compostos benzilisoquinoleínicos e aminoesteroides. Podem ainda ser classificados de acordo com sua duração de ação em bloqueador neuromuscular de curta duração (SCC), intermediária (atracúrio, vecurônio, cisatracúrio, rocurônio) e longa duração (pancurônio).^{28,29}

CARACTERÍSTICAS GERAIS

As DBNMs são desprovidas de efeitos depressores no sistema nervoso central, portanto, não apresentam propriedades analgésicas, hipnóticas e amnésicas. Apresentam, no geral, alta taxa de ionização, baixa lipossolubilidade, baixa ligação proteica, são solúveis em água e apresentam volume de distribuição limitado, que se aproxima do volume de líquido extracelular (200 ml.kg^{-1}). A menor lipossolubilidade limita sua passagem através de membranas biológicas, como a barreira hematoencefálica, placenta, células gastrintestinais e tubulares renais.²⁹ A duração do bloqueio NM depende principalmente de sua eliminação do organismo, portanto, do seu metabolismo e excreção.

Com exceção do atracúrio, a potência molar tem alto valor preditivo para o início de ação deste grupo de drogas, de maneira inversamente proporcional. Este fato explica porque o rocurônio tem o mais rápido início de ação de todas as DBNMs. Sua potência molar ($DE_{95} = 0,5 \mu\text{M.kg}^{-1}$) é 13% a do vecurônio e 9% a do cisatracúrio, e como resultado, tem o início de ação mais rápido de todos os BNMA.³¹

A sensibilidade da JNM aos efeitos dos bloqueadores neuromusculares varia entre os grupos musculares amplamente, fato de considerável importância na prática clínica e na monitorização da TNM. Além de um músculo ser mais sensível que o outro ao mesmo bloqueador, ele pode apresentar sensibilidade diferente para cada um deles. As causas dessa sensibilidade heterogênea podem ser atribuídas às diferenças encontradas no fluxo sanguíneo, na temperatura, na densidade de receptores, na proporção de junções neuromusculares, na margem de segurança da junção neuromuscular e na composição das fibras musculares.⁴

O diafragma é o músculo mais resistente às DBNMs, seguindo-se os músculos adutores da laringe (cordas vocais), o corrugador do supercílio, orbicular do olho, os das vias aéreas superiores

(demais músculos da laringe), adutor do polegar e flexor do hálux.³² Tanto o início como o término de ação dos bloqueadores adespolarizantes são mais rápidos no diafragma e músculos adutores da laringe do que no adutor do polegar, mas, por outro lado, o bloqueio é menos intenso. Importante lembrar que o diafragma requer 1,5 a 2 vezes mais BNM do que o adutor do polegar para um mesmo grau de bloqueio. O início mais rápido pode ser explicado pelo maior fluxo sanguíneo nestes músculos e, portanto, chegada mais rápida do relaxante na placa motora. O menor grau de bloqueio NM e a recuperação mais rápida dos músculos da laringe (resistência relativa aos BNMA) podem ser justificados por diferenças morfológicas entre os músculos da laringe e o adutor do polegar, quer pela maior densidade de receptores colinérgicos nas fibras de contração rápida, quer pelo maior número de receptores relativos ao tamanho da fibra.³² Portanto, o início de ação dos BNMA é mais rápido na laringe, o pico de efeito é menor, e a recuperação é mais precoce do que no músculo adutor do polegar, razão pela qual este músculo, por ser um dos últimos em que a transmissão é restaurada, é a opção para avaliar a recuperação da TNM ao final da anestesia e guiar-se para proceder à extubação, assegurando-se que não há bloqueio residual e risco potencial de complicações.³³

A sensibilidade à SCC é diferente à dos outros bloqueadores adespolarizantes. Em doses equipotentes, esta última causa bloqueio maior nas cordas vocais do que no adutor do polegar, o que sugere que é mais efetiva em bloquear os músculos compostos primariamente por fibras de contração rápida.^{32,33}

Todas as DBNMs, despolarizantes e adespolarizantes, apresentam potencial para produzir efeitos adversos, sendo os mais frequentes a reação anafilática, geralmente de grau leve, pela liberação de histamina, e as alterações cardiovasculares, hipotensão arterial, bradicardia ou taquicardia, dependendo da droga e dose utilizados. Todos estes efeitos podem ser decorrentes de: estimulação autonômica e bloqueio ganglionar, ligação a receptores muscarínicos cardíacos (atividade vagolítica) e atividade simpaticolítica, dependendo da droga utilizada.⁴ Em algumas condições clínicas, o efeito vagolítico da DBNMA pode ser considerado vantajoso, como na anestesia com utilização de altas doses de opioides, por antagonizar o efeito bradicárdico destes fármacos.²⁸

Os valores dos parâmetros farmacodinâmicos de potência, início e duração de ação observados para as diferentes DBNMs po-

dem variar dependendo da técnica ou do anestésico empregado, e referem-se sempre aos valores obtidos utilizando-se a monitorização com o estímulo simples ou o TOF na unidade nervo ulnar-músculo adutor do polegar.

Várias drogas podem afetar a TNM potencializando o bloqueio induzido pelas DBNMs ou, ao contrário, antagonizando-o. Os antibióticos, anestésicos halogenados, anticolinesterásicos (dependendo da dose), uso crônico de corticosteroides, anticonvulsivantes, droperidol, hipermagnesemia, hipocalcemia, hipotermia, são as drogas e situações mais conhecidas em potencializar o efeito das DBNMs. Ao contrário, os anticolinesterásicos, a aminopiridina, metilxantinas e hipomagnesemia têm efeito de atenuar ou antagonizar o bloqueio NM. Os anestésicos halogenados potencializam o efeito das DBNMs como resultado de uma interação muito mais farmacodinâmica que farmacocinética. As razões parecem ser: (1) efeito central do halogenado sobre as fibras nervosas motoras e suas sinapses;³⁴ (2) inibição dos receptores colinérgicos pós-sinápticos;³⁵ e (3) aumento da afinidade do receptor pela DBNMA.³⁶ A magnitude desta potencialização é variável com o anestésico, na seguinte ordem: desflurano > sevoflurano > isoflurano > halotano > óxido nitroso-barbitúrico-opioide ou propofol.³⁷ Quanto maior for a duração da anestesia e a concentração (dose) do agente halogenado, a dose de bloqueador necessária para manter o mesmo grau de BNM diminui, ao passo que a duração de ação e a recuperação do BNM aumentam progressivamente.

O conhecimento geral da farmacocinética e farmacodinâmica das DBNMs e doses preconizadas não são suficientes para a ótima prática clínica, pois a variabilidade individual a estas drogas é muito significativa. Ou seja, é vital a utilização da monitorização da TNM sempre que for administrado um BNMA, tanto para evitar a sobredose como a extubação precoce, com grau de bloqueio NM residual, que não raro passa despercebido, e é responsável por complicações pulmonares pós-operatórias.^{26,38,39}

BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES DESPOLARIZANTES — SUCCINILCOLINA

É o único bloqueador neuromuscular despolarizante disponível na prática clínica. É composto de duas moléculas de Ach ligadas através de radical metilacetato (Figura 7.6). Apresenta rápido início e curta duração de ação, características que a torna indicada nos

casos onde se pressupõe intubação difícil, desde que não haja contraindicações, ou na intubação de sequência rápida.^{40,41}

É hidrolisada rapidamente pela pseudocolinesterase, também chamada butirilcolinesterase ou colinesterase plasmática, mecanismo este responsável por sua breve duração de ação, o qual já se inicia ao ser administrada, de tal forma que apenas cerca de 10% da dose atinja seu sítio de ação.²⁸ Da hidrólise resulta a succinilmonocolina, também hidrolisada pela pseudocolinesterase, mas muito mais lentamente, em succinato e colina. Como a pseudocolinesterase não é encontrada na fenda sináptica, pelo menos em concentração significativa, o término de ação da SCC depende da difusão do seu sítio de ação para o líquido extracelular e daí para a corrente sanguínea.

A dose de SCC que produz 95% de supressão da resposta neuromuscular (DE₉₅) é de 0,3 a 0,5 mg.kg⁻¹, o que denota sua baixa potência como bloqueador neuromuscular.⁴² Após a administração EV de 1,0 mg.kg⁻¹ em adultos, a completa ausência de resposta à estimulação neuromuscular, ou seja, o início de ação, ocorre em torno de 60 segundos. O rápido início de ação da SCC é atribuído à combinação de três fatores: (1) seu mecanismo despolarizante de ação; (2) sua baixa potência como DBNM (ED₉₅ = 0,3 mg.kg⁻¹); e (3) o rápido *clearance* do plasma.⁴²

O bloqueio causado pela SCC é caracterizado pela presença de fasciculações e pela potencialização por anticolinesterásicos. Se monitorizado, caracteriza-se pela ausência de facilitação pós-tetânica e ausência de fadiga (razão TOF > 0,9, ou seja, as quatro contrações são muito semelhantes).⁴³

Embora a SCC possa ser administrada via endovenosa contínua, dada sua breve duração de ação e flexibilidade em proporcionar graus variáveis de bloqueio, seu uso desta maneira foi abolido e não é recomendado em virtude do risco de instalação de bloqueio fase II, o qual também pode acontecer com o uso de doses repetidas. O início deste bloqueio manifesta-se com taquifilaxia (necessidade do aumento da velocidade de infusão ou do aumento progressivo de doses subsequentes para o mesmo efeito). Caracteriza-se por respostas típicas de bloqueios adespolarizante: 1) presença de fadiga à estimulação de alta frequência; 2) facilitação pós-tetânica; 3) relação $T_4/T_1 < 0,3$ à estimulação com sequência de 4 estímulos; 4) antagonismo por anticolinesterásicos, o que de forma alguma é recomendada caso venha a ocorrer.

O relaxamento muscular produzido pela SCC é precedido por fasciculações generalizadas e aumento do tônus muscular, principalmente nos músculos masseteres, ocorrência que pode ser normal em pacientes pediátricos.⁴⁴ As fasciculações causam aumento das pressões intragástrica, intraocular e intracraniana,^{31,45} e podem causar dores musculares no pós-operatório, principalmente na deambulação precoce.

Recomenda-se cautela na administração de SCC em crianças, pois é possível que as mesmas se apresentem assintomáticas para doenças neuromusculares, ainda não diagnosticadas, como a Síndrome de Duchene, que contraindicam em absoluto o uso desta droga.

Por sua ação em receptores muscarínicos do nó sinusal do coração, a SCC pode inicialmente causar bradicardia, seguida de taquicardia e hipertensão arterial devido à estimulação ganglionar autonômica. Estas respostas são dose-dependentes e podem ser atenuadas com a administração prévia de atropina. Em crianças pequenas e em recém-nascidos, bradicardia acentuada é frequentemente observada.⁴⁵

A SCC aumenta discretamente os níveis de potássio sérico (0,5 a 1 mEq.L⁻¹ em indivíduos normais), entretanto, não está contraindicada na insuficiência renal crônica, desde que os níveis plasmáticos de potássio estejam dentro da normalidade.³¹ Aumentos maiores do que 5 mEq/L, seguidos de parada cardíaca, são raros. Constituem fatores de risco para hiperpotassemia significativa a presença de: denervação e atrofia muscular, distrofia muscular, grandes queimados, lesão de neurônio motor superior e inferior, traumas maciços, inclusive traumatismo craniano fechado. Nestas situações, os pacientes estão vulneráveis à hiperpotassemia desde alguns dias após a injúria até após vários meses. A causa para esta hiperpotassemia, como visto anteriormente, é a proliferação e ativação de receptores extrajuncionais em toda a membrana muscular.

A ocorrência de rigidez muscular generalizada após administração da SCC pode estar relacionada ao aparecimento da síndrome de hipertermia maligna (HM), que, dos efeitos colaterais produzidos pela SCC é o mais importante dada sua gravidade. Trata-se de afecção hereditária, autossômica dominante, potencialmente letal, caracterizada por resposta hipermetabólica à SCC e aos anestésicos inalatórios halogenados. Sua incidência é de 1:10.000 anestésias gerais em crianças e 1:50.000 anestésias gerais em adultos.⁴⁶ Ocorre em indivíduos das raças branca e amarela e tem a mesma

suscetibilidade para ambos os sexos, embora as crises sejam mais comuns em homens e raras em idosos. Nos pacientes suscetíveis geneticamente, durante a exposição à SCC (e/ou halogenados), há um desarranjo da homeostase intracelular do cálcio e é desencadeada uma hiperatividade contrátil com hidrólise do ATP, aumento do consumo de O₂, produção exacerbada de CO₂ (sinal precoce) e de ácido láctico, aumento da temperatura corporal, desacoplamento da fosforilação oxidativa, lise celular e extravasamento do conteúdo do citoplasma.⁴⁷ A manifestação clínica da HM é variável, havendo formas fulminantes, frustras, atípicas e mesmo somente o espasmo de masseter isolado.⁴⁶ Ela surge a qualquer momento durante a anestesia e até 3 horas após a interrupção da exposição ao agente desencadeante. Esta condição é expressa por rigidez muscular, aumento do consumo de oxigênio e produção de CO₂, acidemia (respiratória e metabólica), taquicardia, taquipneia, hiperpotassemia, rabdomiólise e mioglobinúria. Nem sempre hipertermia é manifestação inicial ou proeminente da HM. A capnografia tem grande valor no diagnóstico precoce da HM e na avaliação da resposta ao tratamento. Aumento da concentração de CO₂ no gás expirado (EtCO₂) acima de 5 mmHg merece investigação.

O tratamento da crise de HM é realizado com medidas que vão desde a interrupção imediata do anestésico inalatório e/ou SCC, hiperventilação com oxigênio a 100% e administração de dantrolene sódico (2,5 mg/kg EV, repetido até o completo controle da crise). Dada a improbabilidade de episódios graves de HM sem prévia exposição a agentes desencadeantes e o dantrolene não ser completamente isento de efeitos colaterais, sua administração profilática não é recomendada. Apresentam risco aumentado para esta complicação os pacientes com história familiar, o que é indicação precisa para a realização de biópsia muscular e o teste de cafeína/halotano, e crianças com síndromes neuromusculares.⁴⁶

A maioria destes efeitos adversos da SCC, excetuando-se a hiperpotassemia e a hipertermia maligna, pode ser atenuada ou prevenida pela administração de doses subparalisantes de DNBMA, incluindo outras drogas como dantrolene, fenitoína, aspirina via oral (600 mg 1 hora antes), entre outras.⁴⁸

Redução na atividade da pseudocolinesterase, com consequente aumento no tempo de recuperação do bloqueio produzido pela SCC, pode estar presente em várias situações, tais como gravidez, doenças hepáticas, hipotireoidismo, câncer, plasmáfereze, adminis-

tração prévia ou simultânea de anticolinesterásicos, intoxicação por organofosforados, quimioterápicos e alterações genéticas, vistos nos heterozigotos e homozigotos atípicos para esta enzima.³¹ Na eventualidade de se suspeitar de pseudocolinesterase atípica, é importante solicitar a avaliação laboratorial da atividade das colinesterases e o número de dibucaína, anestésico local que inibe em cerca de 80% a atividade da enzima normal e somente em cerca de 20% a atividade da enzima atípica. O número de dibucaína igual a 80, que reflete 80% de inibição da enzima, confirma o diagnóstico de colinesterase plasmática normal, enquanto valores entre 40 e 60 indicam indivíduos heterozigóticos para colinesterase atípica, e iguais a 20 indicam indivíduos homozigóticos atípicos.³¹ É importante observar que o número de dibucaína reflete a qualidade, ou seja, a capacidade de hidrolisar a SCC, e não a quantidade de enzima circulante no plasma. Por exemplo, se os níveis plasmáticos de colinesterase estiverem diminuídos em virtude de doença hepática em um paciente normal geneticamente para a pseudocolinesterase, o número de dibucaína será normal.

Apesar de seus inúmeros efeitos colaterais indesejáveis, a SCC foi por muitos anos o agente bloqueador de escolha para facilitar a intubação traqueal em procedimentos eletivos e de urgência. Atualmente sua utilização tem sido restrita a determinadas situações. É ótima indicação para o tratamento de laringoespasma e intubação de pacientes com estômago cheio, embora ainda se observe sua utilização de rotina em estudos multicêntricos.⁴⁹

BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES ADESPOLARIZANTES – AMINOESTEROIDES

PANCURÔNIO

Primeiro bloqueador neuromuscular adespolarizante aminoesteróide introduzido na clínica, por Baird e Reid, em 1967,⁵⁰ hoje praticamente em desuso. É um composto de amônio biquaternário (Figura 7.7), de longa duração de ação, e DE_{95} de 0,06 mg.kg⁻¹. A dose de intubação é de 0,1 mg.kg⁻¹, 2 vezes sua DE_{95} , com início de ação entre 3,5 a 4 minutos e duração de 60 a 90 minutos. Cerca de 85% da dose de pancurônio é excretada de forma inalterada pelos rins. O restante (10% a 15%) é excretado por via biliar após metabolização hepática por desacetilação, resultando em metabólitos ativos (3 desacetil pancurônio, 17 desacetil pancurônio e 3-17 desacetil pancurônio).⁵¹ O 3 desacetil pancurônio é solúvel em água, é o mais potente dos 3 metabólitos, tendo aproximadamente metade da potência bloqueadora

neuromuscular da droga-padrão, e similar duração de ação, razão pela qual o pancurônio tem efeito cumulativo significativo.⁵¹ Devido à sua propriedade cumulativa, o emprego de doses repetidas, mesmo que menores que a inicial, aumenta a duração de ação, levando ao BNMR. Seus metabólitos são excretados na bile e predominantemente na urina.⁵² Nos pacientes com obstrução biliar total, cirrose hepática e doença renal, o pancurônio apresenta aumento no volume de distribuição, diminuição no *clearance* e aumento na meia-vida de eliminação. Esta última está aumentada 5 vezes nos pacientes com insuficiência renal e, como consequência, a duração de ação do bloqueio NM induzido pelo pancurônio é maior e mais variável do que em pacientes com função renal normal,⁵³ o que contraindica sua administração neste grupo de pacientes.

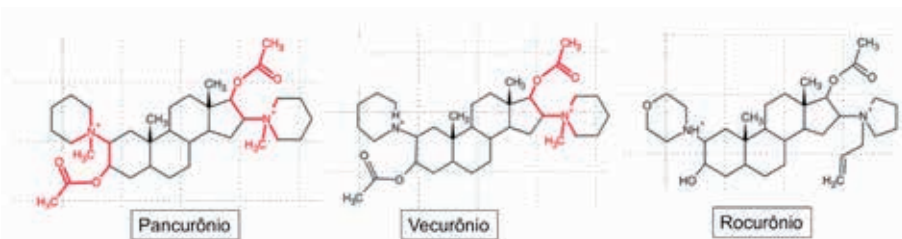


Figura 7.7. Estrutura química dos BNI aminoesteroides.

Nos pacientes idosos, o bloqueio NM prolongado está relacionado à diminuição no *clearance* e na função renal, observada nesta faixa etária. O pancurônio pode ocasionar hipertensão arterial, taquicardia e aumento do débito cardíaco, resultantes da atividade vagolítica e da liberação de noradrenalina associada à diminuição da recaptura de noradrenalina pelas terminações nervosas simpáticas.⁵⁴

Por ser agente de longa duração e ter efeito cumulativo, é indicado somente para pacientes que serão mantidos em ventilação artificial e intubação traqueal no período pós-operatório. Deve ser evitado nos idosos, dado o maior risco de complicações pulmonares no pós-operatório do que com os agentes de intermediária duração.^{38,39}

VECURÔNIO

É um amônio monoquaternário, resultante de alterações estruturais da molécula do pancurônio (Figura 7.7), que lhe conferem duração de ação intermediária e a vantagem da estabilidade hemodinâmica. A retirada do grupo metilquaternário do anel-A do núcleo esteroide da molécula do pancurônio conferiu ao vecurônio potência ligeiramente maior que seu precursor, menor ação vagolítica e

maior propriedade lipofílica. Sua maior lipossolubilidade aumenta a captação pelo fígado e a excreção biliar, e altera sua distribuição no organismo.³¹

A DE_{95} do vecurônio é de $0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$ e a dose preconizada para intubação é 2 vezes sua DE_{95} , $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$, que lhe confere um início de ação de 2,5 a 3 minutos e duração de 40-44 minutos.⁵⁵ Em relação à duração de ação, importante observar que em lactentes e crianças menores de 1 ano, o vecurônio comporta-se como um bloqueador de longa duração, o que é uma exceção entre os demais agentes adespolarizantes.⁵⁶

O vecurônio depende do fígado (50%-60%) e do rim para sua eliminação. Trinta a 40% da dose administrada é metabolizada no fígado por desacetilação, resultando na formação de três metabólitos ativos, entre eles o 3-desacetil-vecurônio, que tem 80% da potência do vecurônio como bloqueador neuromuscular. O acúmulo deste metabólito resulta em BNM prolongado, particularmente após a administração de doses repetidas ou em infusão contínua, o que torna esta forma de administração não recomendável. Estima-se que 30% a 40% da dose administrada sejam excretadas de forma inalterada na urina e na bile, respectivamente.⁵⁷ Em pacientes com deficiência de função renal, ocorre diminuição da depuração plasmática e a duração de ação aumenta em cerca de 80%.⁵⁷ Igualmente, nos pacientes cirróticos a duração de ação do vecurônio está aumentada.⁵⁷

O vecurônio não tem efeitos cardiocirculatórios significativos em virtude do seu discreto efeito vagolítico, da ausência de atividade bloqueadora ganglionar e por não liberar histamina. No entanto, alguns pacientes apresentam bradicardia na indução da anestesia após o uso associado de opioides. Justifica-se pelos efeitos cardiovasculares diretos dos opioides não serem encobertos pelo vecurônio em função da sua modesta atividade vagolítica.

ROCURÔNIO

Droga amônio-monoquaternária, introduzida na clínica em 1993, de duração de ação intermediária, mas com a extrema vantagem de ter o mais rápido início de ação das DBNMAs disponíveis na atualidade. É resultante de modificações estruturais em dois pontos da molécula do vecurônio (Figura 7.7): a) substituição do grupo metil do nitrogênio quaternário por um grupo alil; b) ausência de fragmento de Ach no anel A do núcleo esteroide, as quais culminaram em menor

lipossolubilidade e baixa potência (5 a 6 vezes menor que o vecurônio) responsável pelo rápido início de ação.

A DE_{95} do rocurônio é de $0,03 \text{ mg.kg}^{-1}$. O início de ação após a administração de 2 vezes a DE_{95} é de 1,5 a 1,7 minutos, com duração clínica de 35-40 minutos.⁵⁸ Excelentes condições de intubação traqueal são obtidas 60 segundos após a administração de doses 3 a 4 vezes sua DE_{95} ($0,9$ a $1,2 \text{ mg.kg}^{-1}$), constituindo alternativa excelente à SCC na intubação de sequência rápida, contudo, imprescindível observar que a droga passa a ter longa duração, respectivamente, 50 a 80 minutos com estas doses.⁵⁹ O rocurônio também é uma boa opção nos casos em que há limitação ou contraindicação ao uso da SCC, como no traumatismo craniano ou perfuração ocular.

O rocurônio não é metabolizado, sendo eliminado predominantemente pela bile de forma inalterada (70%), e o restante pelos rins. Embora a depuração plasmática não esteja alterada nos pacientes com disfunção renal, o maior volume de distribuição presente nestes pacientes pode contribuir para a maior duração de bloqueio.⁶⁰ Doenças hepáticas também aumentam seu volume de distribuição, resultando em maior duração de ação, principalmente quando da administração contínua ou em doses repetidas.⁶¹

Apresenta discreta atividade vagolítica que pode se manifestar pelo aumento da frequência cardíaca, em torno de 30% quando empregado em doses acima de $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$. A ausência de liberação de histamina, característica comum aos aminosteroides, permite a administração de doses elevadas ($0,9$ a $1,2 \text{ mg.kg}^{-1}$).

BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES ADESPOLARIZANTES — DERIVADOS BENZILISOQUINOLEÍNICOS

ATRACÚRIO

É um composto de amônio biquaternário, formado por 10 isômeros, agrupados em três grupos geométricos designados *cis-cis*, *cis-trans* e *trans-trans*, na proporção de 10:6:1 aproximadamente.^{31,62} A configuração química estrutural da molécula a torna suscetível à reação de eliminação de Hofmann (Figura 7.8). Trata-se da degradação espontânea no plasma, pH e temperatura dependentes, na qual o aumento do pH e da temperatura favorecem a degradação da molécula do atracúrio.³¹ Outro processo responsável pela sua eliminação é o metabolismo pela hidrólise éster, a qual independe da

colinesterase plasmática, ou seja, pode ser realizada por qualquer esterase plasmática.⁶² Ambos processos respondem pela eliminação de 60% a 90% da eliminação do atracúrio, e os rins contribuem para 10% a 40%.³¹

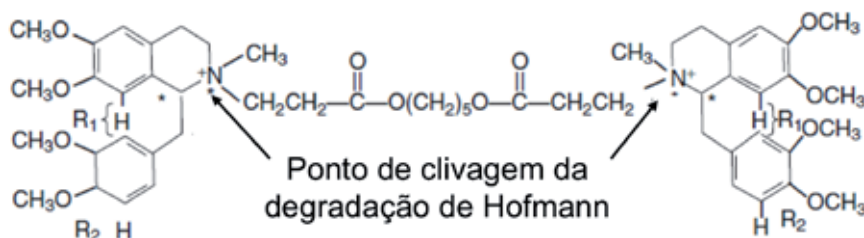


Figura 7.8. Estrutura química do atracúrio e cisatracúrio.

O início de ação de 2DE95 ($0,4 \text{ mg.kg}^{-1}$) é de 3 a 4 minutos e a correspondente duração clínica de ação (DC_{25}) é de 30 a 40 minutos.⁶³ Quando administrado em doses maiores, o atracúrio torna-se BNMA de longa duração de ação, como esperado. O índice de recuperação após DE95 varia de 9 a 15 minutos, cerca de 30% a 50% mais rápido do que o observado para o pancurônio.⁶³ Não se observa efeito cumulativo do atracúrio, o que associado a sua intermediária duração de ação, torna possível sua administração endovenosa contínua, recomendando-se a dose de 7 a $10 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$.^{31,64} A hipotermia pode ocasionar aumento na duração do BNM por diminuir a eliminação do atracúrio pela degradação de Hofmann.^{31,65} A alcalose respiratória e acidose metabólica, podem, respectivamente, acelerar ou diminuir a eliminação de Hofmann, ocorrendo o contrário em relação à hidrólise éster, de tal forma que estas alterações do equilíbrio ácido-base se contrapõem e não alteram a farmacodinâmica do atracúrio. Os principais metabólitos resultantes da degradação de Hofmann são a laudanosina e o monoacrilato, e da hidrólise éster são compostos monoquartenários do amônio, todos desprovidos de efeito bloqueador.^{31,66} Laudanosina, o principal deles, é um estimulador do sistema nervoso central, podendo causar convulsões e é eliminado inalterado na urina. Embora a meia-vida de eliminação da laudanosina esteja aumentada na insuficiência renal, doses capazes de causar convulsões em cães, são dez vezes maiores que as observadas durante a administração contínua do atracúrio, o que possibilita sua utilização em pacientes renais. Concentrações plasmáticas de laudanosina de até $17 \mu\text{g.ml}^{-1}$, decorrentes do emprego de doses de atracúrio superiores a 4 mg.kg^{-1} , podem ocasionar convulsões em animais.⁶⁷ Contudo, na prática clínica, doses tão elevadas nunca são

utilizadas, mesmo em unidade de cuidados intensivos, com a administração prolongada de atracúrio.⁶⁸

A farmacocinética do atracúrio em pacientes com insuficiência renal é semelhante à dos pacientes com função renal normal,^{69,70} sendo, portanto, uma excelente opção para pacientes renais crônicos. Nos pacientes com doença hepática, em virtude das suas características de metabolização e excreção, o atracúrio apresenta farmacocinética e farmacodinâmica similares às observadas nos pacientes hígidos, sendo bastante útil nos portadores de doenças hepática e biliar extra-hepática.⁷¹

Apesar da diminuição das funções renal e hepática observadas no idoso, não existem diferenças entre as doses de atracúrio empregadas em pacientes nesta faixa etária e nos jovens.⁷² Quanto à duração de ação, ela é menor nos lactentes do que em crianças de mais idade, o que se deve ao maior *clearance* plasmático observado nos primeiros, possivelmente pelo maior volume de líquido extracelular, uma vez que o metabolismo e excreção do atracúrio são independentes das funções orgânicas.⁷³

O atracúrio é desprovido de efeitos cardiovasculares diretos, mas, se administrado em dose acima de $2DE_{95}$ ($0,04 \text{ mg.kg}^{-1}$) pode desencadear significativa liberação de histamina com consequente manifestação cutânea, broncoespasmo, hipotensão arterial e taquicardia.⁷⁴ A administração lenta e doses menores previnem estes efeitos.

A rápida recuperação da TNM conferida pelo atracúrio, a ausência de efeito cumulativo, mesmo quando da administração contínua, e metabolização e excreção órgão-independente tornam o atracúrio indicado em pacientes graves, de alto risco, com insuficiência renal ou hepática.

CISATRACÚRIO

É um dos isômeros do atracúrio (1R *cis*-1'R *cis*) (Figura 7.8). Corresponde a aproximadamente 15% da mistura contida no atracúrio, mas possui mais do que 50% em termos de atividade bloqueadora.^{31,75} Sua potência é 3 a 5 vezes maior do que a do atracúrio ($DE_{95} = 0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$), consequentemente tem um início de ação bem maior, por volta de 5 a 7 minutos para uma DE_{95} , que é diminuído para 2,7 minutos quando administrado $4DE_{95}$ ($0,2 \text{ mg.kg}^{-1}$). A duração clínica após o emprego de $2DE_{95}$ de cisatracúrio é de aproximadamente 45 minutos, similar à relatada para doses equipotentes do atracúrio.^{31,76}

O índice de recuperação do cisatracúrio é de aproximadamente 14 minutos, comparável ao de outros bloqueadores neuromusculares de duração de ação intermediária.⁷⁶ Sendo um dos isômeros do atracúrio, o cisatracúrio sofre os mesmos processos de metabolismo e eliminação. A degradação de Hofmann contribui para aproximadamente 77% de sua eliminação, e a hidrólise por esterases plasmáticas inespecíficas são de pouca importância. Como esperado por sua eliminação, não tem efeito cumulativo, podendo ser utilizado com segurança em administração contínua ou doses repetidas, pois mantém o mesmo padrão de recuperação da TNM, independente da dose e tempo de administração.⁷⁷

A maior potência do cisatracúrio resulta na administração de doses clínicas (de 0,1 a 0,2 mg.kg⁻¹) bem menores que as de atracúrio (0,4 a 0,5 mg.kg⁻¹), o que tem como consequência a formação de menores quantidades de laudanosina, fato comprovado pelo encontro de concentrações plasmáticas deste metabólito cinco a dez vezes menores do que as observadas após o emprego de doses equipotentes de atracúrio.

Em indivíduos sadios as características farmacocinéticas são similares às do atracúrio. A duração de ação do cisatracúrio não está prolongada nos pacientes renais crônicos, uma vez que os rins contribuem em torno de 16% para sua eliminação,³¹ embora o aumento significativo na sua meia-vida de eliminação seja observado.⁷⁷

Doses de até 4ED₉₅ de cisatracúrio são efetivas em causarem bloqueio NM intenso e de longa duração, não liberarem histamina e não produzirem efeitos adversos sobre a pressão arterial e a frequência cardíaca. No entanto, reações anafilactoides após sua administração foram relatadas na literatura.⁷⁸

As características farmacocinéticas e farmacodinâmicas do cisatracúrio, com ênfase em seu padrão de recuperação constante, ausência de efeito cumulativo, eliminação plasmática predominante, não liberar histamina e ser desprovido de efeitos autonômicos e cardiovasculares o tornam uma boa opção para pacientes em terapia intensiva e com várias comorbidades.

ANTAGONISTAS

As DBNMs são utilizadas na indução da anestesia para obtenção da paralisia das cordas vocais e dos músculos da mandíbula, afim de se proceder a intubação traqueal, e durante o intraoperatório, de forma geral, para obtenção de relaxamento dos músculos respira-

tórios, particularmente do diafragma. Ao término da cirurgia, após a administração de DBNMs, é mandatória a restauração completa da atividade e da força muscular para a retirada do tubo traqueal, para garantir não só adequada ventilação espontânea e regulação normal da respiração na presença de hipóxia, mas a patência das vias aéreas, assegurando-lhes proteção contra aspiração do conteúdo gástrico e mantendo-as desobstruídas. Portanto, ao término da operação é vital que a TNM esteja totalmente restaurada. Isto é possível aguardando-se a total eliminação da DBNMA utilizada, o que resulta na recuperação espontânea da TNM, ou administrando-se droga capaz de reverter o efeito de bloqueio NM. A primeira alternativa varia amplamente de um paciente para outro, de tal forma que conhecer a farmacocinética ou farmacodinâmica da droga utilizada não é em absoluto confiável para se prever o término de ação da DBNMA utilizada.⁷⁹ A utilização de drogas reversoras, que corresponde à segunda alternativa, é descrita desde a introdução do curare, em 1942. Contudo, até os dias atuais é preciso ter critérios e atenção não só para a escolha da droga a ser utilizada, mas principalmente, para administrar a dose correta e no momento certo. Incidência de BNMR de 37% a 82% no pós-operatório imediato tem sido descrito quando não se administra agente reversor, confiando-se no tempo de ação da DBNMA,^{26,79,80} e mais do que isso, a não recuperação da TNM a um TOF de 90% ou mais após o uso das DBNMA está associada a um maior risco de pneumonia pós-operatória, coma e mortalidade.^{26,80-85}

Classicamente, a reversão farmacológica das DBNMAs é efetuada com a administração de um anticolinesterásico, precedido ou associado de um anticolinérgico, técnica associada à alta incidência de efeitos muscarínicos colaterais. Isto devido ao seu mecanismo de ação, pois os anticolinesterásicos aumentam a concentração de Ach não só na JNM, mas também nos receptores muscarínicos cardíacos e gânglios do sistema nervoso autônomo, podendo desencadear bradicardia, ritmo nodal, broncoconstrição, hipotensão arterial, salivação excessiva, vômitos, aumento do tônus intestinal e vesical,⁸⁶ que resultam em aumento do risco de complicações pós-operatórias, do tempo de permanência na sala de recuperação anestésica e no hospital.^{85,87}

Para a reversão do bloqueio NM obtido com os bloqueadores adespolarizantes esteroides, especificamente, rocurônio e vecurônio, a administração do sugamadex, uma gama ciclodextrina modificada, é outra alternativa. Esta opção, que só é válida para o rocurônio e vecurônio, tem a vantagem de não apresentar os efeitos adversos

observados com os anticolinesterásicos e a capacidade de antagonizar o bloqueio NM profundo, inclusive na situação de não ventila, não intuba durante a indução da anestesia.

Independentemente de se administrar, ou não, o agente reversor do bloqueio NM e qualquer que seja ele, é imprescindível a monitorização quantitativa da TNM para que ao final da operação o paciente seja extubado com o padrão de estimulação TOF (*train-of-four*) acima de 90%, garantindo vias aéreas patentas e afastando o BNMR.

ANTICOLINESTERÁSICOS – NEOSTIGMINA

Edrofônio, piridostigmina e neostigmina são os anticolinesterásicos que podem ser utilizados para a reversão do bloqueio NM produzido pelos agentes adespolarizantes. A neostigmina é de longe o anticolinesterásico mais utilizado. São compostos de amônio quaternário, ionizáveis, solúveis em água e com baixa solubilidade em gordura, e por isso não atravessam facilmente as membranas biológicas, como a barreira hematoencefálica e a placenta.

Estas drogas atuam aumentando a concentração de Ach na fenda sináptica por dois diferentes mecanismos. Na terminação nervosa, estimulam receptores pré-sinápticos, causando mobilização e liberação de Ach, e na fenda sináptica, inibindo reversivelmente a acetilcolinesterase, enzima responsável pela destruição da Ach. Consequentemente, ocorre aumento na concentração de Ach que compete com a molécula do bloqueador neuromuscular pelos seus sítios de ação. Quando a totalidade da enzima da JNM estiver inativada pela neostigmina, doses suplementares não terão nenhum efeito em aumentar a concentração de Ach, o que é chamado de efeito teto.⁸⁸ Caso mais neostigmina seja administrada pode surgir efeito contrário: intensificação da fraqueza muscular pelo excesso de Ach na JNM causando dessensibilização dos receptores pós-sinápticos, ou seja, um bloqueio por dessensibilização, como já citado anteriormente, e caso o paciente esteja sendo monitorizado, observa-se redução no TOF.^{89,90}

Na prática clínica, a dose recomendada varia entre 40 e 70 $\mu\text{g.kg}^{-1}$. Doses de neostigmina superiores a 70 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ não produzem qualquer efeito adicional.

A eficácia da neostigmina em reverter o bloqueio NM depende essencialmente do grau de bloqueio no momento da sua administração, da dose utilizada, da DBNMA, e da associação com anestésicos

halogenados. Quanto mais superficial o bloqueio e maior a dose administrada mais rápida será a reversão.

A administração da neostigmina deve considerar alguns critérios de monitorização, mais especificamente, à resposta ao TOF: (1) na presença de BNM profundo, sem respostas à estimulação TOF, a neostigmina não é eficaz e sua administração é proibitiva; (2) se a monitorização do bloqueio NM for qualitativa (avaliação visual e tátil das respostas ao TOF), realidade a ser considerada em nosso país, preconiza-se administrar neostigmina somente quando aparecerem as 4 respostas e não se perceber fadiga, considerando utilizar doses menores a $40\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$; (3) se a monitorização for quantitativa, o que é ideal, a neostigmina deve ser administrada quando houver 3 a 4 respostas ao TOF; (4) se o TOF for maior que 0,9 a neostigmina não deverá ser administrada, tanto pelo possível efeito em causar bloqueio NM por dessensibilização, como por prejudicar a atividade do músculo genioglosso, o que causa estreitamento retrolingual e retropalatal, com limitação do fluxo de ar e até colapso das vias aéreas, ação esta também observada na presença de BNMR.⁹¹⁻⁹³ Diversos estudos têm demonstrado que a reversão do bloqueio NM com a neostigmina, sem a orientação do TOF quantitativo, está associada a complicações pulmonares, como hipoxemia, atelectasia e reintubação.^{84,85,94}

A neostigmina é excretada predominantemente pelos rins, cerca de 50%, e na presença de alteração da função renal, o metabolismo hepático contribui para a eliminação de 50% da dose administrada. Nos pacientes com *clearance* reduzido, a meia-vida de eliminação está aumentada em cerca de duas vezes, sua duração de ação é maior, podendo ultrapassar amplamente o tempo necessário para a eliminação da DBNMA, o que representa uma vantagem por diminuir o risco de recurarização. A neostigmina inibe a ação da colinesterase plasmática e pode aumentar a duração de ação da succinilcolina.

Na reversão do bloqueio NM, os efeitos muscarínicos são prevenidos ou atenuados pelo uso prévio de anticolinérgicos. Estas drogas bloqueiam seletivamente os efeitos da Ach nos receptores muscarínicos, deixando intactos os efeitos nos receptores nicotínicos. A atropina, por ter rápido início de ação (1 minuto), é o anticolinérgico de escolha universal.

A reversão do BNM pode ser dificultada por alguns fatores, tais como: acidose respiratória, hipotermia, hipopotassemia, hipocalcemia, hipermagnesemia, drogas anestésicas, principalmente os

agentes voláteis, antibióticos aminoglicosídeos, anestésicos locais e furosemida.⁸⁶

SUGAMADEX

É uma gama ciclodextrina modificada com a finalidade de formar um complexo inativo com as DBNMA aminoesteroides, especialmente o rocurônio (rocurônio >> vecurônio >>>> pancurônio). Contém 8 unidades de monômeros de glicose, arrançados na forma tridimensional de um anel, com uma cavidade interna lipofílica e externa hidrofílica. Foram adicionados 8 grupamentos negativos (*carboxil tioeter*) para aumento da cavidade interna lipofílica, a fim de encapsular e acomodar moléculas maiores, como o rocurônio (Figura 7.9).⁹⁵ Desta forma, a cavidade interna da molécula do sugamadex é perfeita para encapsular os 4 anéis hidrofóbicos do rocurônio, ao que se associa uma forte interação eletrostática entre os nitrogênios carregados positivamente do rocurônio e os grupos negativamente carregados dos grupos carboxil (Figura 7.10). O sugamadex captura o rocurônio livre no plasma, forma um complexo sugamadex/rocurônio, estável, inativo, na proporção 1:1.⁹⁶ A afinidade do sugamadex pelo rocurônio é comparável à afinidade da Ach pelo receptor nicotínico da JNM ($10^7 M^{-1}$). A formação deste complexo reduz a quantidade de rocurônio disponível no plasma para ligar-se ao receptor colinérgico da JNM. Forma-se um gradiente de concentração que favorece a migração das moléculas de rocurônio da JNM para o plasma, com diminuição progressiva de sua concentração plasmática e sua disponibilidade para ligar-se aos receptores da JNM. Portanto, aumentam os receptores colinérgicos pós-sinápticos livres, e caminha-se para a recuperação da TNM. O complexo tem alta taxa de associação e taxa de dissociação muito baixa. Para cada 25 milhões de complexos sugamadex-rocurônio formados, apenas 1 sofre dissociação.⁹⁵ Como a taxa de dissociação deste complexo é muito baixa, quando o sugamadex é administrado nas doses recomendadas para antagonizar os diferentes níveis de bloqueio, não há risco de ocorrer recurarização, o que ocorre se a dose administrada for aquém da preconizada para o grau de bloqueio NM no momento da sua administração.^{96,97} Uma vez encapsulado, o complexo sugamadex-rocurônio é eliminado pelo rim.

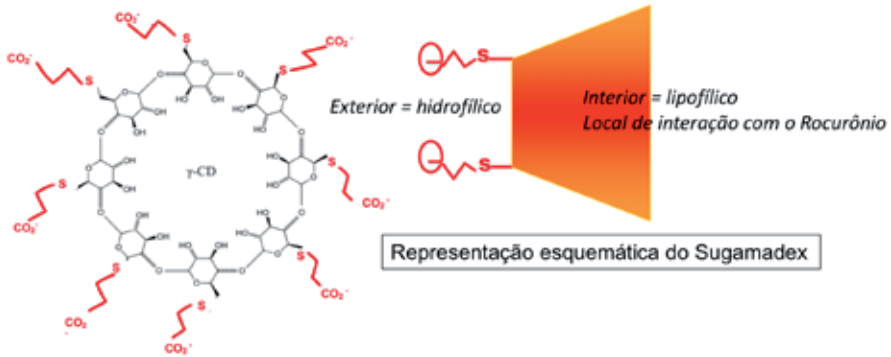


Figura 7.9. Estrutura química do sugamadex.



Figura 7.10. Representação esquemática da formação do complexo sugamadex/rocurônio.

Nas doses EV utilizadas na clínica, de 2 a 16 mg.kg⁻¹, o sugamadex demonstra uma farmacocinética linear.^{97,98} Apresenta um volume de distribuição equivalente ao volume extracelular, baixa taxa de ligação às proteínas plasmáticas e pouco atravessa as barreiras cerebral e placentária. Não foram detectados metabólitos do sugamadex em estudos clínicos, sendo excretado predominantemente inalterado pelos rins, de forma rápida.⁹⁹ O sugamadex tem meia-vida de duração de cerca de 120 minutos e cerca de 80%-90% da dose administrada é eliminada na urina dentro de 24 horas.⁹⁸ O *clearance* estimado do sugamadex no paciente com função renal normal é de 88 mL.min⁻¹ (similar à taxa de filtração glomerular) e a meia-vida de eliminação de 2 horas. Em pacientes com insuficiência renal moderada a grave, a meia-vida aumenta significativamente,⁹⁹ não sendo recomendado em pacientes renais crônicos com *clearance* de creatinina superior a 30 mL.min⁻¹.

Da mesma forma que exposto para a neostigmina, a administração do sugamadex deve ser feita nortando-se pela monitorização quantitativa da TNM. Quando há o reaparecimento de 2 contrações ao TOF, bloqueio moderado, a dose a ser administrada é de

2 mg.kg⁻¹. No bloqueio profundo, quando não há resposta ao TOF, mas 1 a 2 respostas à CPT (contagem pós-tetânica), a dose deve ser de 4 mg.kg⁻¹. Na situação não ventilo/não intubo, ou seja, na indução anestésica minutos após a administração do rocurônio, quando o bloqueio é intenso, a dose de 16 mg.kg⁻¹ de sugamadex mostra-se eficiente para restaurar a TNM de forma segura.^{98,100} Doses menores que as acima mencionadas (numa tentativa de diminuição de custos) não devem ser utilizadas, pois tanto o benefício da recuperação mais rápida seria perdido, pois o tempo para obtenção de TOF >90% é significativamente aumentado, como corre-se o risco do BNMR e da recurarização.¹⁰¹

A última revisão sistemática Cochrane com metanálise¹⁰⁰ comparando o efeito do sugamadex com o neostigmina conclui a reversão do bloqueio NM, moderado e profundo, mais rápido com o sugamadex, apontando os seguintes valores: 2 mg.kg⁻¹ de sugamadex é aproximadamente 10,22 minutos (~ 6.6 vezes) mais rápido em reverter o bloqueio NM moderado (na presença da segunda contração do TOF) do que 0.05 mg/kg de neostigmina (1,96 vs 12,87 minutos), e, 4 mg.kg⁻¹ de sugamadex é 45,78 minutos (~ 16.8 vezes) mais rápido em reverter o bloqueio profundo (1 a 2 respostas à CPT) quando comparado com 0.07 mg/kg de neostigmina (2,9 vs 48,8 minutos).

Sugamadex em comorbidades: não há necessidade de ajuste de dose nos pacientes com doença pulmonar (asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, bronquite), cardíaca (doença isquêmica, insuficiência cardíaca, arritmias), ou hepática (insuficiência classe B ou C), exceto nos pacientes com coagulopatias.⁹⁸ Nos pacientes com risco de sangramento por alterações de coagulação, induzidas por fármacos ou por déficit hereditário de fatores de coagulação, o possível efeito adicional anticoagulante do sugammadex pode ter significado clínico relevante.¹⁰² Panhuizen e col.,¹⁰³ em estudo comparativo entre pacientes normais (ASA I e ASA II) e renais crônicos (clearance de creatinina < 30 mL.min⁻¹) demonstraram que o sugamadex é eficaz e seguro para reverter o bloqueio NM profundo (4 mg.kg⁻¹ de sugamadex na presença de 1 a 2 CPT à monitorização da TNM) nos pacientes com insuficiência renal. O estudo de Isik e col.,¹⁰⁴ que comparou o efeito do sugamadex e da neostigmina sobre a função renal, demonstrou que embora ambos não causem insuficiência renal, podem afetá-la.

Sugamadex no paciente obeso: o uso de sugamadex em pacientes obesos tem sido muito estudado considerando a seguran-

ça que este fármaco proporciona em restaurar a TNM rapidamente. Estes pacientes são caracterizados por apresentarem comumente doenças sistêmicas associadas, como diabetes tipo 2, hipertensão arterial, doença cardiovascular, musculoesquelética e alguns cânceres. A anestesia e o período perioperatório do obeso, principalmente do obeso com IMC $> 40 \text{ kg.m}^{-2}$, requerem muito conhecimento, habilidade e prática do anestesiolologista devido às importantes alterações sistêmicas fisiopatológicas que apresentam, principalmente àquelas relacionadas ao sistema respiratório. Esses pacientes têm um padrão respiratório restritivo típico, dada a inerente diminuição das capacidades residual funcional, vital forçada e pulmonar total, com diminuição do volume de reserva expiratório.¹⁰⁵ O excesso de tecido gorduroso externamente ao peito, pescoço, tórax e abdome, e internamente na boca, faringe e abdome, associado à posição supina, prejudica o acesso e a patência das vias aéreas superiores, dificultando a intubação traqueal, a ventilação sob máscara e as trocas pulmonares, essas resultado, também, da alteração da relação ventilação/perfusão, com aumento do *shunt* pulmonar.¹⁰⁶

Evidente que por todas estas razões, a presença de paralisia neuromuscular residual durante a extubação ou no pós-operatório, na Sala de Recuperação Anestésica (SRA), aumenta em muito o risco de complicações pulmonares e sistêmicas, essas últimas conseqüentes à resultante hipoxemia. Mais ainda, considerando que durante a inspiração profunda, a atividade do músculo genioglosso, prejudicada pela paralisia residual, cause estreitamento retrolingual e retropalatal, com limitação do fluxo de ar e até colapso das vias aéreas superiores.^{92,93} Portanto, é mister nestes pacientes a monitorização da TNM e a reversão farmacológica adequada do bloqueio NM, não só para acelerar a recuperação, mas principalmente para garantir o total restabelecimento da TNM e a ausência da paralisia residual no período pós-operatório. O sugamadex tem sido a droga de escolha para a reversão do bloqueio NM neste grupo de pacientes, utilizando-se os mesmos critérios de dose descritos acima, ou seja, guiados pela valor do TOF, e calculada pelo peso corrigido desses pacientes.

Sugamadex em diversas situações: embora o *clearance* do sugamadex seja 50% menor no idoso acima de 75 anos,¹⁰⁷ não é necessário o ajuste de dose nesta faixa etária. Em pediatria, o uso de sugamadex está indicado apenas para crianças acima de 2 anos de idade.^{98,100}

Há situações em que complicações pós-operatórias tornam necessário anestésiar novamente o paciente em que o sugammadex foi utilizado. O tempo decorrido desde que sua administração foi realizada deve ser avaliado para decidir se é recomendável utilizar um agente não aminoesteroidal, ou se pode repetir o rocurônio. Há estudo demonstrando que, respeitada a eliminação do rocurônio, este pode ser utilizado,¹⁰⁸ mas, quando não há contraindicação, administrar atracúrio ou cisatracúrio é uma boa opção.

Sugamadex é considerado seguro e bem tolerado, entretanto, reações de hipersensibilidade tem sido descritas com seu uso.¹⁰⁹ Análise retrospectiva de estudos conduzidos em voluntários saudáveis, não anestesiados, que receberam de 0,5 a 96 mg.kg⁻¹ de sugamadex, demonstrou sinais e sintomas suspeitos de hipersensibilidade: *rush* cutâneo, dificuldade respiratória, náusea, desconforto estomacal, palpitações, taquicardia, parestesia e distúrbio visual.¹¹⁰ Estes sintomas foram de curta duração, pouco intensos, sem gravidade e autolimitados. No geral, os dados atuais demonstram que reações de hipersensibilidade e anafiláticas com o sugamadex não diferem daquelas que surgem com neostigmina ou outros DBNMA.¹⁰⁹⁻¹¹¹

O sugammadex pode formar complexos com outros compostos esteroidais e não esteroidais, como cortisona e hormônios contraceptivos, atropina, remifentanil, verapamil, antibióticos derivados do ácido fusídico, flucloxacilina e toremifeno. No geral, estes complexos formados têm muito menor afinidade quando comparados com os complexos sugammadex-rocurônio e sugammadex-vecurônio, afastando o risco potencial de recurarização.¹¹²⁻¹¹³

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A administração de DBNM para obtenção de relaxamento muscular para facilitar a intubação traqueal, rápida ou de rotina, propiciar condições cirúrgicas ótimas e corroborar para a ventilação mecânica é de grande valia na anestesia geral. Cada vez mais tem se preconizado o bloqueio NM profundo na prática anestésica para obtenção de melhores condições e desfechos operatórios, o qual por si só não aumenta a morbidade pós-operatória. Na verdade, as evidências sugerem que o bloqueio profundo otimiza as condições cirúrgicas. O problema reside no BNMR. Este sim potencialmente prejudicial como inúmeros estudos têm demonstrado e já citado anteriormente. Critérios e conhecimentos devem ser adotados para preveni-lo, não bastando conhecer a farmacologia das DBNMs, o processo da TNM e as

condições que interferem no bloqueio. Fundamental é utilizar a dose correta do agente reversor para proceder à extubação, neostigmina ou sugamadex, de acordo com o estado do bloqueio NM, o que se obtém pela monitorização quantitativa da TNM, através dos padrões de estimulação TOF ou CPT. A monitorização da TNM é imprescindível quando da administração das DBNMAs, não somente devido a ampla variabilidade individual a estas drogas, mas pela presença de outros fatores, como comorbidades ou condições, drogas e situações que podem potencializar o bloqueio NM.

REFERÊNCIAS

1. Griffith HR, Johnson GE. The use of curare in general anesthesia. *Anesthesiology*. 1942; 3:418-420.
2. Li L, Xiong WC, Mei L. Neuromuscular Junction Formation, Aging and Disorders. *Annu Rev Physiol*. 2018; 80:14.1–14.30.
3. Donati F. Physiology: nerve, junction and muscle. In: Harper NJN. *Muscle Relaxants in Anaesthesia*. 1st Ed, Boston, Edward Arnold, 1995; 1-12.
4. Bowman WC. Physiology and pharmacology of neuromuscular transmission, with special reference to the possible consequences of prolonged blockade. *Intensive Care Med*. 1993; 19: S45-S53.
5. Tardelli MA. TNM: anatomia, fisiologia e bloqueio. In: Cavalcanti CA, Diego LAS. *Bloqueadores Neuromusculares: Bases Científicas e Uso Clínico em Anestesia*. São Paulo, EPM. Editora de Projetos Médicos. 2002; 13-33.
6. Witzemann V. Development of the neuromuscular junction. *Cell Tissue Res*. 2006; 326:263-71.
7. Ruff RL. Neurophysiology of the neuromuscular junction: overview. *Ann N Y Acad Sci*. 2003; 998:1-10.
8. Hirsch NP. Neuromuscular junction in health and disease. *Br J Anaesth*. 2007; 99:132-8.
9. Tintignac LA, Brenner HR, Rüegg MA. Mechanisms regulating neuromuscular junction development and function and causes of muscle wasting. *Physiol Rev*. 2015; 95:809-852.
10. Martyn JAJ, Fagerlund MJ, Eriksson LI. Basic principles of neuromuscular transmission. *Anaesthesia*. 2009; 64 Suppl 1:1-9.
11. Martyn JAJ. Neuromuscular Physiology and Pharmacology. In: Miller RD. *Anesthesia*. 8^a ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2015; p. 423-443.
12. Slater RC. The structure of human neuromuscular junctions: some unanswered molecular questions. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(10)2183:1-18.

13. Yamaoka K, Vogel SM, Seyama I. Na⁺ channel pharmacology and molecular mechanisms of gating. *Curr Pharm Des.* 2006; 12(4):429-42.
14. Sakisaka T, Yamamoto Y, Mochida S, et al. Dual inhibition of SNARE complex formation by tomosyn ensures controlled neurotransmitter release. *J Cell Biol.* 2008; 183(2):323-37.
15. Marshall IG, Parsons SM. The vesicular acetylcholine transport system. *TINS.* 1987; 10:174-7.
16. Martyn JA, Standaert FG, Miller RD. Neuromuscular physiology and pharmacology. In: Bowdle TA, Horita A, Kharasch ED. *The Pharmacologic Basis of Anesthesiology. Basic Science and Practical Applications.* 1st Ed, New York, Churchill Livingstone Inc. 1994; 735-51.
17. Rodrigues RC. Transmissão neuromuscular: fisiologia, bloqueio e monitorização. *Rev Bras Anesthesiol.* 1992; 42(Supl 14):25-38.
18. Standaert FG. Bioquímica básica dos receptores da Ach. In: *Anesthesiol Clin North America.* 1993; 11:203-15.
19. Henning RH. Purinoceptors in neuromuscular transmission. *Pharmacol Ther.* 1997; 74:115-28.
20. Martyn JA, White DA, Gronert GA, et al. Up-and-down regulation of skeletal muscle acetylcholine receptors. Effects on neuromuscular blockers. *Anesthesiology.* 1992; 76: 822-43.
21. Fagerlund MJ, Eriksson LI. Current concepts in neuromuscular transmission. *Br J Anaesth.* 2009; 103:108-114.
22. Jenden, DJ. The effect of drugs upon neuromuscular transmission in the isolated guinea pig diaphragm. *J Pharmacol Exp Ther.* 1955; 114:398-408.
23. Bowman WC. Neuromuscular block. *Br J Pharmacol.* 2006; 147:S277-286.
24. Houslay MD, Stanely KK. *Dynamics of biological membranes.* John Wiley, Chichester, UK. 1982; pp92-151.
25. Miranda FG, Marin JS, Gomez, JAA, Aranó JA. Neurofisiologia de la unión neuromuscular. In: Gómez JAA, Miranda FG, Bozzo RB. *Relajantes musculares en anestesia y terapia intensiva.* 2^a ed. Madrid: Arán Ediciones. 2000; p. 261-73.
26. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS. Residual Neuromuscular Blockade and Critical Respiratory Events in the Postanesthesia Care Unit. *Anesth Analg.* 2008; 107:130 –7.
27. Ibebunjo C, Srikant CB, Donati F. Properties of fibres, end-plates and acetylcholine receptors in the diaphragm, masseter, laryngeal, abdominal and limb muscles in the goat. *Can J Anaesth.* 1996; 43:485-94.

28. Hunter JM. New neuromuscular blocking drugs. *N Engl J Med.* 1995; 332: 1691-99.
29. Donati F. Neuromuscular blocking drugs for the new millennium: current practice, future trends – Comparative pharmacology of neuromuscular blocking drugs. *Anesth Analg.* 2000; 90: S2-S6.
30. Shanks CA. Pharmacokinetics of the nondepolarizing neuromuscular relaxants applied to calculation of bolus and infusion dosage regimens. *Anesthesiology.* 1986; 64:72-86.
31. Naguib M, Lien CA, Meistelman C. Pharmacology of Neuromuscular blocking drugs. In: Miller RD. *Anesthesia.* 8^a ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2015; p. 958-94.
32. Fuchs-Buder T, Schreiber JU, Meistelman C. Monitoring neuromuscular block: an update. *Anaesthesia.* 2009; 64 (Suppl. 1):82–9.
33. Tardelli MA, Rodrigues RC. Monitorização Neuromuscular. In: Cangiani LM, Carmona MJC, Torres MLA, Bastos CO et al (editores). *Tratado de Anestesiologia SAESP - 8^a ed.* Atheneu. 2017; p1447-64.
34. Péréon Y, Bernard JM, Nguyen TTS, et al. The effects of desflurane on the nervous system: from spinal cord to muscles. *Anesth Analg.* 1999; 89(2):490-5.
35. Franks NP, Lieb WR. Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia. *Nature.* 1994; 17;367(6464):607-14.
36. Paul M, Fokt RM, Kindler CH, et al. Characterization of the interactions between volatile anesthetics and neuromuscular blockers at the muscle nicotinic acetylcholine receptor. *Anesth Analg.* 2002 Aug; 95(2):362-7.
37. Bock M, Klippel K, Nitsche B, et al. Rocuronium potency and recovery characteristics during steady-state desflurane, sevoflurane, isoflurane or propofol anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2000 Jan; 84(1):43-7.
38. Brull SJ, Murphy GS. Residual Neuromuscular Block: Lessons Unlearned. Part I: Definitions, incidence, and adverse physiologic effects of residual neuromuscular block. *Anesth Analg.* 2010; 111:120-8.
39. Brull SJ, Murphy GS. Residual Neuromuscular Block: Lessons Unlearned. Part II: Methods to Reduce the Risk of Residual Weakness. *Anesth Analg.* 2010; 111:129–40.
40. Tran DTT, Newton EK, Mount VAH, Lee JS, Mansour C, Wells GA, Perry JJ. Rocuronium vs. succinylcholine for rapid sequence intubation: a Cochrane systematic review. *Anaesthesia.* 2017; 72:765-77.
41. Shoenberger JM, Mallon WK. Rocuronium versus succinylcholine revisited: succinylcholine remains best choice. *Ann Emerg Med.* 2018; 71(3):122-5.

42. Kopman AF, Klewicka MM, Neuman GG. An alternate method for estimating the dose-response relationships of neuromuscular blocking drugs. *Anesth. Analg.* 2000; 90(5):1191-97.
43. Ali HH, Savarese JJ. Monitoring of neuromuscular function. *Anesthesiology.* 1976; 45: 216-49.
44. Leary NP, Ellis FR. Masseteric muscle spasm as a normal response to suxamethonium. *Br J Anaesth.* 1990; 64: 488-92.
45. Cook DR. Can Succinylcholine be abandoned? *Anesth Analg.* 2000; 90: S24-S28.
46. Silva HCA, Almeida CS, Brandão JCM, et al. Hipertermia maligna no Brasil: Análise do hotline em 2009. *Rev Bras Anesthesiol.* 2013; 63(1):13-26.
47. Rosemberg H, Sambuughin N, Dirksen R. Malignant hyperthermia susceptibility. *GeneReviews.* NCBI Bookshelf. 2010; 1-30.
48. Segado MMM, Vera MEM, Gomez, JAA, Navarro A, et al. Bloqueantes despolarizantes: succinilcolina. Colinesterases. In: Gómez JAA, Miranda FG, Bozzo RB. *Relajantes musculares en anestesia y terapia intensiva.* 2ª ed. Madrid: Arán Ediciones. 2000; p. 261-73.
49. Sajayan A, WEicker J, Ungureanu N, et al. Current practice of rapid sequence induction of anaesthesia in the UK – a national survey. *Br J Anaesth.* 2016; 116:257-63.
50. Baird WL, Reid AM . The neuromuscular blocking properties of a new steroid compound, pancuronium bromide. A pilot study in man. *Br J Anaest.* 1967; 39(10): 775-780.
51. Miller RD, Agoston S, Booij LDHJ, et al. The comparative potency and pharmacokinetics of pancuronium and its metabolites in anesthetized man. *Anesthesiology.* 1978; 207:539-43.
52. Katz RL. Clinical neuromuscular pharmacology of pancuronium. *Anesthesiology.* 1971; 34: 550-6.
53. Lynam DO, Cronelly R, Castagnoli KP, et al. The pharmacodynamics and pharmacokinetics of vecuronium in patients anesthetized with isoflurane with normal renal function or with renal failure. *Anesthesiology.* 1988; 69:227-31.
54. Ivankovick AD, Milevich DJ, Albrecht RF, et al. The effect of pancuronium on myocardial contraction and catecholamine metabolism. *J Pharm Pharmacol.* 1975; 27:837-41.
55. Magorian T, Flannery KB, Miller R. Comparison of rocuronium, succinylcholine, and vecuronium for rapid-sequence induction of anesthesia in adult patients. *Anesthesiology.* 1993; 79:913-18.
56. Meretoja OA. Neuromuscular blocking agents in paediatric patients: influence of age on the response. *Anaesth Intensive Care.* 1990; 18:440-8.

57. Bencini AF, Scaf AHJ, Sohn YJ, et al. Disposition and urinary excretion of vecuronium bromide in anesthetized patients with normal renal function or renal failure. *Anesth Analg*. 1986; 65:245-51.
58. Cooper R, Mirakhur RK, Clarke RSJ, et al. Comparison of intubating conditions after administration of Org 9426 (rocuronium) and suxamethonium. *Br J Anaesth*. 1992; 69:269-73.
59. Heier T, Caldwell JE. Rapid tracheal intubation with large-dose rocuronium: a probability – based approach. *Anesth Analg*. 2000; 90:175-9.
60. Szenohradszkv J, Fisher DM, Segredo V, et al. Pharmacokinetics of rocuronium bromide (ORG 9426) in patients with normal renal function or patients undergoing cadaver renal transplantation. *Anesthesiology*. 1992; 77(5):899-904.
61. Servin FS, Lavaut E, Kleef U, et al. Repeated doses of rocuronium bromide administered to cirrhotic and control patients receiving isoflurane. *Anesthesiology*. 1996; 84:1092-1100.
62. Tsui D, Graham GG, Torda TA – The pharmacokinetics of atracurium isomers in vitro and in humans. *Anesthesiology*. 1987; 67:722-8.
63. Mirakhur RK, Lavery GG, Clarke RSJ, et al. Atracurium in clinical anaesthesia: Effect of dosage on onset, duration and conditions for tracheal intubation. *Anaesthesia*. 1985; 40:801-5.
64. Ali HH, Savarese JJ, Basta SJ, et al. Evaluation of cumulative properties of three new non-depolarizing neuromuscular blocking drugs BW A444U, atracurium and vecuronium. *Br J Anaesth*. 1983; 55: 107S-111S.
65. Flynn PJ, Hughes P, Walton B. The use of atracurium in cardiopulmonary bypass with induced hypothermia. *Anesthesiology*. 1983; 59:A262.
66. Chapple DJ, Clark JS. Pharmacological action of breakdown products of atracurium and related substances. *Br J Anaesth*. 1983; 55:11S-15S.
67. Chapple DJ, Miller AA, Ward JB, et al. Cardiovascular and neurological effects of laudanosine: studies in mice and rats, and in conscious and anaesthetized dogs. *Br J Anaesth*. 1987; 59:218-25.
68. Shi WZ, Fahey MR, Fisher DM, et al. Modifications of central nervous system effects of laudanosine by inhalation anaesthetics. *Br J Anaesth*. 1989; 63:598-600.
69. Ward S, Boheimer N, Eatherley BC, et al. Pharmacokinetics of atracurium and its metabolites in patients with normal renal function, and patients with renal failure. *Br J Anaesth*. 1987; 59:697-706.
70. Hunter JM. Atracurium and laudanosine pharmacokinetics in acute renal failure. *Intensive Care Med*. 1993; 19:S01-S93.

71. Parker CJR, Hunter JM. Pharmacokinetics of atracurium and laudanosine in patients with hepatic cirrhosis. *Br J Anaesth.* 1989; 62:177-83.
72. Kent AP, Parker CJR, Hunter JM. Pharmacokinetics of atracurium and laudanosine in the elderly. *Br J Anaesth.* 1989; 63: 661-6.
73. Meakin G, Shaw EA, Baker RD, et al. Comparison of atracurium induced neuromuscular blockade in neonates, infants and children. *Br. J Anaesth.* 1988; 60:171-5.
74. Goudsouzian NG, Young ET, Moss J, et al. Histamine release during the administration of atracurium of vecuronium in children. *Br J Anaesth.* 1986; 58:1229-33.
75. Belmont MR, Lien CA, Quessy S, et al. The clinical neuromuscular pharmacology of 51W89 in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. *Anesthesiology.* 1995; 82:1139-45.
76. Savarese JJ, Wastila WB. The future of the benzylisoquinolinium relaxants. *Acta Anesthesiol Scand.* 1995; 39: 91-3.
77. Eastwood NB, Boyd AH, Parker CJR, et al. Pharmacokinetics of IR-cis 1'R-cis atracurium besylate (51W89) and plasma laudanosine concentrations in health and chronic renal failure. *Br J Anaesth.* 1995; 75: 431-5.
78. Yoon Y, Lee B, Bnag J, et al. Anaphylactic reactions after cisatracurium administration in two patients - a report of two cases. *Korean J Anesthesiol.* 2013; 65:147-150.
79. Debaene B, Plaud B, Dilly MP, Donati F. Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology.* 2003; 98:1042-48.
80. Maybauer DM, Geldner G, Blobner M, Pühringer F, Hofmockel R, Rex C, Wulf HF, Eberhart L, Arndt C, Eikermann M. Incidence and duration of residual paralysis at the end of surgery after multiple administrations of cisatracurium and rocuronium. *Anaesthesia.* 2007; 62:12-7.
81. Pietraszewski P, Gaszyński T. Residual neuromuscular block in elderly patients after surgical procedures under general anaesthesia with rocuronium. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2013; 45:77-81.
82. Bulka CM, Terekhov MA, Martin BJ, Dmochowski RR, Hayes RM, Ehrenfeld JM. Nondepolarizing neuromuscular blocking agents, reversal, and risk of postoperative pneumonia. *Anesthesiology.* 2016; 125:647-55.
83. Arbous MS, Meursing AE, van Kleef JW, et al. Impact of anesthesia management characteristics on severe morbidity and mortality. *Anesthesiology.* 2005; 102:257-68.

84. McLean DJ, Diaz-Gil D, Farhan HN, Ladha KS, Kurth T, Eikermann M. Dose-dependent association between intermediate acting neuromuscular blocking agents and postoperative respiratory complications. *Anesthesiology*. 2015; 122:1201–13.
85. Sasaki N, Meyer MJ, Malviya SA, et al. Effects of neostigmine reversal of nondepolarizing neuromuscular blocking agents on postoperative respiratory outcomes: A prospective study. *Anesthesiology*. 2014; 121:959–68.
86. Harper NJN. Reversal of neuromuscular blockade, em: Harper NJN, Pollard BJ. *Muscle relaxants in anaesthesia*. London: Edward Arnold. 1995; 135-155.
87. Butterly A, Bittner EA, George E, et al. Postoperative residual curarization from intermediate-acting neuromuscular blocking agents delays recovery room discharge. *Br J Anaesth*. 2010; 105:304-9.
88. Stoelting RK. Anticholinesterase Drugs and cholinergic agonists, em: Stoelting RK. *Pharmacology & physiology in anesthetic practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 1999; 224-37.
89. de Paula Ramos E, Antônio MB, Ambiel CR, Correia-de-Sá P, Alves-Do-Prado W. Paradoxical neostigmine-induced TOFfade: On the role of presynaptic cholinergic and adenosine receptors. *Eur J Pharmacol*. 2014; 723:389–96.
90. Sikharam S, Egan TD, Kern SE. Cyclodextrins as new formulation entities and therapeutic agents. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2005; 18:392-5.
91. Caldwell JE. Reversal of residual neuromuscular block with neostigmine at one to four hours after a single intubating dose of vecuronium. *Anesth Analg*. 1995; 80:1168–74.
92. Herbstreit F, Peters J, Eikermann M. Impaired upper airway integrity by residual neuromuscular blockade: Increased airway collapsibility and blunted genioglossus muscle activity in response to negative pharyngeal pressure. *Anesthesiology*. 2009; 110:1253–60.
93. Herbstreit F, Zigran D, Ochterbeck C, Peters J, Eikermann M. Neostigmine/Glycopyrrolate administered after recovery of neuromuscular block increases upper airway collapsibility by decreasing genioglossus muscle activity in response to negative pharyngeal pressure. *Anesthesiology*. 2012; 113:1280-88.
94. Berg H, Viby-Mogensen J, Roed J, Mortensen CR, Englbæk J, Skovgaard LT, et al. Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. A prospective, randomized, and blinded study of postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium, and pancuronium. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997; 41:1095–103.

95. Grosse-Sundrup M, Henneman JP, Sandberg WS, Bateman BT, Uribe JV, Nguyen NT, Ehrenfeld JM, Martinez EA, Kurth T, Eikermann M. Intermediate acting non-depolarizing neuromuscular blocking agents and risk of postoperative respiratory complications: Prospective propensity score matched cohort study. *BMJ*. 2012; 345:e6329.
96. Bom A, Bradley M, Cameron K, et al. A novel concept of reversing neuromuscular block: chemical encapsulation of rocuronium bromide by a cyclodextrin-based synthetic host. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2002; 41(2):266–70.
97. Eleveld DJ, Kuizenga K, Proost JH, Wierda MKH. A temporary decrease in twitch response during reversal of rocuronium -induced muscle relaxation with a small dose of sugammadex. *Anaesth Analg* 2007; 104(3):582-4.
98. Schaller SJ, Fink H. Sugammadex as a reversal agent for neuromuscular block: an evidence-based review. *Core Evid*. 2013; 8:57-67.
99. Keating GM. Sugammadex: A review of neuromuscular blockade reversal. *Drugs* 2016; 76(10):1041-52.
100. Peeters P, Passier P, Smeets J, et al. Sugammadex is cleared rapidly and primarily unchanged via renal excretion. *Biopharm Drug Dispos*. 2011; 32(3):159–67.
101. Hristovska AM, Duch P, Allingstrup M, Afshari A. The comparative efficacy and safety of sygamadex and neostigmine in reversing neuromuscular blockade in adults. A Cochrane systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Anaesthesia*. 2018; 73(5):631-41.
102. Hunter JM. Reversal of residual neuromuscular block: complications associate with perioperative management of muscle relaxation. *Br J Anaesth*. 2017; 119(S1):i53:i62.
103. Raft J, Guerci P, Harter V, et al. Biological evaluation of the effect of sugammadex on hemostasis and bleeding. *Korean J Anesthesiol*. 2015;68:17-21.
104. Panhuizen IF, Gold SJ, Buerkle C, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of sugammadex 4 mg kg⁻¹ for reversal of deep neuromuscular blockade in patients with severe renal impairment. *Br J Anaesth*. 2015; 114:777-84.
105. Isik Y, Palabiyik O, Cegin BM, et al. Effects of sugammadex and neostigmine on renal biomarkers. *Med Sci Monit*. 2016; 22:803-809.
106. Pelosi P, Gregoret C. Perioperative management of obese patients. *Best Practice & Res Clin Anaesthesiology*. 2010; 24:211-225.
107. Kristensen MS. Airway management and morbid obesity. *Eur J Anaesthesiol*. 2010; 27:923-927.

108. McDonagh DL, Benedict PE, Kovac AL, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of sugammadex for the reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in elderly patients. *Anesthesiology*. 2011; 114(2):318–29.
109. Iwasaki H, Sasakawa T, Takahoko K, et al. A case series of re establishment of neuromuscular block with rocuronium after sugammadex reversal. *J Anesth*. 2016; 30(3):534–7.
110. Tsur A, Kalansky A. Hypersensitivity associated with sugammadex administration: a systematic review. *Anaesthesia*. 2014; 69:1251-57.
111. Min CK, Woo T, Assaid C, et al. Incidence of hypersensitivity and anaphylaxis with sugammadex. *J Clin Anesth*. 2018; 47:67-73.
112. Godai K, Hasegawa-Moriyama M, et al. Three cases of suspected sugammadex-induced hypersensitivity reactions. *Br J Anaesth*. 2012; 109:216-18.
113. Zwiers A, van den Heuvel M, Smeets J, et al. Assessment of the potential for displacement interactions with sugammadex: a pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling approach. *Clin Drug Investig*. 2011; 31:101-11.
114. Kam PJ, Heuvel MW, Grobara P, et al. Flucloxacillin and diclofenac do not cause recurrence of neuromuscular blockade after reversal with sugammadex. *Clin Drug Investig*. 2012; 32:203-7.

CAPÍTULO 8

FARMACOLOGIA DOS ANESTÉSICOS LOCAIS

Larissa Goveia Moreira
Catia Sousa Govêia

Anestésicos locais (AL) são fármacos que bloqueiam temporariamente a condução neural por ação nos canais de sódio voltagem-dependentes da membrana plasmática, com recuperação completa da função ao final do efeito farmacológico. São usados amplamente nas técnicas de anestesia locorregional e no tratamento de arritmias cardíacas. A compreensão da farmacodinâmica e farmacocinética dos AL é de fundamental importância para o correto emprego na prática anestésica e para a profilaxia de efeitos adversos, que podem ser fatais.

ANATOMIA E FISIOLOGIA DA CONDUÇÃO NEURAL

Os ramos aferentes e eferentes dos nervos do sistema nervoso periférico (SNP) se juntam para formar fascículos neurais. Cada axônio é envolvido pelo endoneuro, camada de tecido conectivo rica em células gliais, fibroblastos e capilares sanguíneos. Cada fascículo é envolvido por uma camada conectiva denominada perineuro; o epineuro, camada conectiva mais espessa, recobre os vários fascículos que constituem o nervo (Figura 8.1).¹ Os AL precisam atravessar as várias camadas de tecido conectivo a fim de bloquear os canais de sódio das fibras nervosas. O perineuro serve de barreira para a entrada do AL na estrutura neural.¹

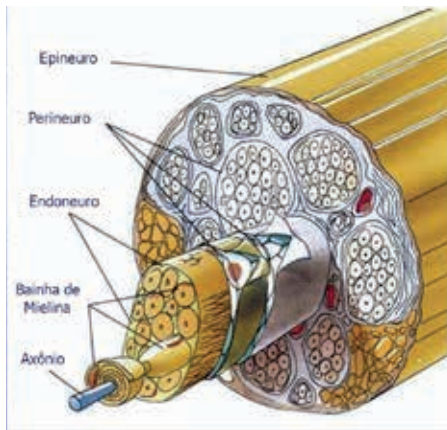


Figura 8.1. *Estrutura neural.*

A membrana plasmática tem o potencial de repouso entre -60mV e -90mV, o que é determinado pela impermeabilidade aos íons sódio e permeabilidade aos íons potássio. Mesmo com a relativa permeabilidade ao potássio, a diferença desse íon entre os meios intra e extracelular é de 30:1. Esse gradiente é mantido à custa de energia pela bomba de Na^+/K^+ .

O nervo é ativado por estímulo químico, térmico ou molecular e esse estímulo é do tipo “tudo ou nada”. Quando se observa despolarização acima do limiar para desencadear um potencial de ação na membrana plasmática neural, abrem-se os canais de sódio voltagem-dependentes e ocorre influxo de sódio para o interior da célula. O sódio é então difundido para a membrana do axônio adjacente, onde vai promover abertura de mais canais e, conseqüentemente, a propagação do impulso elétrico.

Os nervos do SNP e do sistema nervoso central (SNC) são diferenciados pela presença ou não da bainha de mielina. As fibras não mielinizadas são cobertas por uma simples camada de células de Schwann. Quanto às fibras mielinizadas, são cobertas por várias camadas de células de Schwann especializadas, que formam as bainhas de mielina. Entre as bainhas, encontram-se os nódulos de Ranvier, que detêm alta concentração de canais de sódio. As fibras mielinizadas se caracterizam pela propagação do impulso elétrico do tipo saltatório, de nódulo de Ranvier para outro. Já as fibras não mielinizadas possuem distribuição homogênea de canais de sódio em toda a sua extensão. Por isso, a propagação do impulso elétrico nas fibras não mielinizadas é mais lenta. A Tabela 8.1 mostra a classificação das fibras nervosas do SNP quanto à presença de mielina e sua função.

Tabela 8.1. Classificação das fibras nervosas do SNP.

Fibra	Mielina	Velocidade de condução (m/seg)	Função	Susceptibilidade ao AL
A α	+	30-120	Motora	++
A β	+	30-120	Tátil, propriocepção	++
A γ	+	15-35	Tônus muscular	++++
A δ	+	5-25	Dor, temperatura fria, toque	+++
B	+	3-15	Função autonômica	++
C	-	0.3-1.3	Função autonômica, dor, temperatura quente, toque	+ / ++

Adaptada Berde C e col. Miller's Anesthesia. 8ª Ed. pág. 1033.²

Foram identificadas nove isoformas de canais de sódio voltagem-dependentes no genoma humano, diferenciadas entre si pela sequência de aminoácidos e suas características fisiológicas. No entanto, todas as isoformas possuem a mesma estrutura, esquematizada na Figura 8.2.³

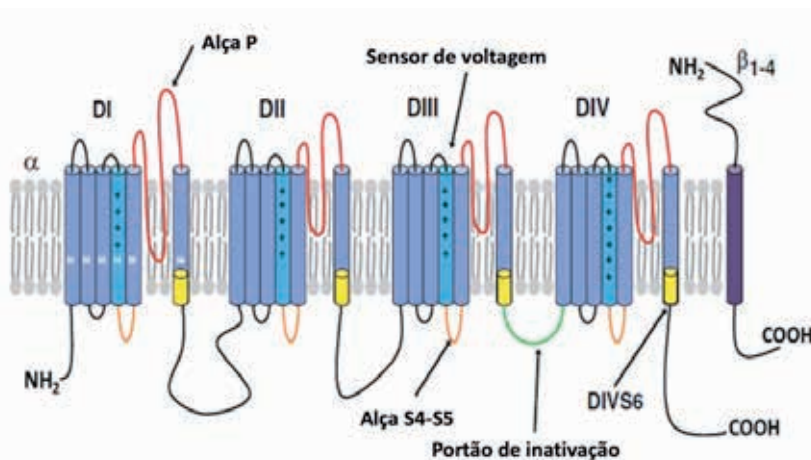


Figura 8.2. Organização do canal de sódio voltagem-dependente.

Fonte: O'Leary e col.³ (Com permissão do autor)

A diferença de voltagem transmembrânica determina a conformação do canal e, assim, o influxo de sódio pela membrana. As variações de voltagem correspondem a conformações específicas do canal que permitem maior ou menor passagem de íons. O canal de sódio existe em três conformações: aberta, fechada e inativada. O estado aberto permite a passagem de íons, enquanto as formas fechada e inativada são não condutoras.^{4,5} Esse efeito pode ser esclarecido pela análise da estrutura molecular do canal de sódio.

O canal de sódio voltagem-dependente dispõe de uma subunidade α e uma ou mais subunidades auxiliares β . A subunidade α possui quatro domínios homólogos (D-I a D-IV), cada um contendo seis segmentos transmembrana (S1 a S6). No ramo extracelular entre os segmentos S5 e S6, existe uma alça P que confere seletividade iônica. No ramo intracelular do segmento S6 há o poro citoplasmático onde se dá a ligação do AL.³

O segmento 4 é carregado positivamente. Quando se verifica despolarização da membrana, esse segmento libera carga para o meio extracelular, formando uma corrente entre os segmentos I-III, o que possibilita uma mudança conformacional no canal entre os segmentos IV e V. A fenda entre os segmentos se abre, permitindo o influxo de sódio para o meio intracelular. Após milissegundos de ativação, o canal se torna inativado. A ligação entre os domínios III e IV funciona como uma dobradiça: fecha a entrada citoplasmática do canal, mantendo-a assim até a repolarização da membrana.³

FARMACODINÂMICA

MECANISMO DO BLOQUEIO NEURAL

O bloqueio neural depende da concentração e do volume de AL presentes na fibra nervosa. A concentração de AL ligado ao receptor é determinada pela afinidade do AL pelo canal de sódio e por características intrínsecas da fibra. Quanto ao volume de AL, quanto maior a extensão da fibra, maior o volume necessário de AL. Pelo efeito de decréscimo da condução, a transmissão do potencial de ação decai ao longo da extensão da fibra nervosa até que fique abaixo do limiar para despolarização da célula, quando a transmissão é bloqueada. Se o AL for capaz de inibir mais de 84% da condução dos canais de sódio nos três primeiros nodos de Ranvier, a transmissão fica bloqueada inteiramente.

Existem duas formas de bloqueio dos canais de sódio pelo AL. A primeira é o bloqueio tônico, que depende unicamente da concentração do AL ligado ao receptor. Na segunda forma, o bloqueio uso-dependente, a ligação do AL atrasa a recuperação dos canais. Diante de estímulos repetidos, ocorre acúmulo dos canais no estado inativo, os quais só se recuperam se a membrana for hiperpolarizada. Para explicar o mecanismo do bloqueio uso-dependente, surgem duas hipóteses: a do receptor modulado e a do receptor protegido.

HIPÓTESE DO RECEPTOR MODULADO

Esse modelo leva em consideração a conformação do canal de sódio e a afinidade do AL pelo receptor. Quando os canais estão fechados, o AL tem pouco acesso ao sítio citoplasmático porque o sítio de ligação está bloqueado pelo portão ativado e, além disso, há pouca afinidade do AL pelo canal fechado. Quando ocorre despolarização da membrana, há abertura do canal, com rápido acesso do AL ao sítio de ligação. Após a inativação do canal, o AL fica impossibilitado de deixar o sítio citoplasmático, perpetuando a ação bloqueadora. Os AL apresentam maior afinidade pelos canais aberto e inativo.³

No caso de molécula pequena, não carregada e lipofílica, é possível que ela atravesse a membrana plasmática por poros existentes e atinja o sítio citoplasmático em canais fechados ou inativados. Esses AL têm menor efeito uso-dependente.³

HIPÓTESE DO RECEPTOR PROTEGIDO

Nessa hipótese, não há interferência da afinidade do AL pelo sítio de ação. O AL atinge o sítio citoplasmático quando se abre. Caso esteja inativado, o AL continua preso no sítio e necessita de nova abertura do canal ou difusão pelos poros citoplasmáticos para deixar a membrana.³ A hipótese de receptor modulado é a mais aceita atualmente.

OUTRAS AÇÕES DOS AL

O bloqueio dos canais de sódio é o principal mecanismo de ação dos AL. No entanto, também agem em outros canais iônicos, receptores e enzimas com menor intensidade.

Os AL bloqueiam canais de potássio voltagem-dependentes da membrana celular. Isso faz com que o tempo para repolarização seja prolongado, intensificando o bloqueio neural.¹ Entretanto, como a concentração de AL necessária para bloquear canais de potássio é mais elevada, não são registradas modificações do potencial de repouso associadas ao bloqueio da condução nervosa.⁶

Os AL também inibem canais de cálcio na mesma intensidade do bloqueio dos canais de potássio. Os canais de cálcio, responsáveis pela liberação de neurotransmissores e neuropeptídios, contribuem para a condução do impulso nas terminações nervosas de nervos sensitivos.¹

Outra ação é o bloqueio de receptores nicotínicos e NMDA, que provoca a despolarização de neurônios excitatórios das vias noci-

ceptivas periférica e central. O bloqueio de receptores de substância P, bradicinina e endotelina-1, acoplados à proteína G, relaciona-se à prevenção de hiperalgesia e inflamação pelos AL.¹

ESTRUTURA QUÍMICA E RELAÇÃO ATIVIDADE-POTÊNCIA

Os AL variam em seus efeitos clínicos e tais diferenças dependem de sua estrutura química.

A molécula dos AL é composta de um anel benzênico ligado a uma amina terciária por um grupamento éster (para os aminoésteres), ou amida (para os aminoamidas). Os primeiros são metabolizados por esterases plasmáticas, e as aminoamidas, por carboxilesterase hepática. A Figura 8.3 representa a molécula de AL do tipo aminoéster e do tipo aminoamida.

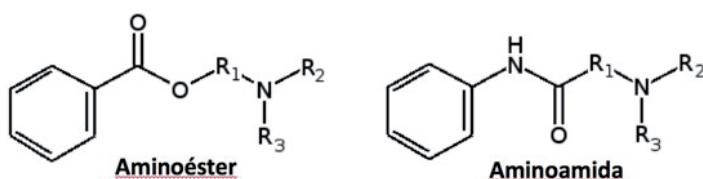


Figura 8.3. Diferença molecular entre aminoéster e aminoamida.

São exemplos de aminoamidas a ropivacaína, bupivacaína, lidocaína, mepivacaína e a prilocaína. Os aminoésteres são a cocaína, cloroprocaína, tetracaína e a procaína.

Os AL são bases fracas, com pH pouco acima do fisiológico, não solúveis em água e solúveis em compostos orgânicos hidrofóbicos. Para facilitar a comercialização, são elaborados na forma de sais. Em determinado pH, as formas hidrofílica e lipofílica de cada AL se encontram em equilíbrio, de acordo com o seu pKa (constante de dissociação). Dessa forma, quanto maior o pKa do AL, maior a proporção de forma ionizada e maior a sua latência no meio de pH fisiológico. Meios mais ácidos, como no caso de inflamações tissulares, promovem maior ionização desses fármacos. Anestésicos com pKa próximo ao fisiológico têm proporção ionizada e não ionizada em equilíbrio, favorecendo início de ação mais rápido. A forma lipofílica atravessa a membrana plasmática e, uma vez no meio intracelular, o equilíbrio entre as formas protonada e lipofílica é restaurado, e a forma protonada se liga ao canal de sódio. A Tabela 8.2 registra as propriedades físico-químicas dos principais AL.

Tabela 8.2. *Propriedades físico-químicas dos anestésicos locais.*

Agente	pKa	Latência	CP*	Potência	Toxicidade	Ligação protéica	Duração
Aminoamidas							
<u>Bupivacaína</u>	8.1	Intermediária	346	Alta	Alta	95	Longa
<u>Levobupivacaína</u>	8.1	Intermediária	346	Alta	Intermediária	96	Longa
<u>Etidocaína</u>	7.7	Rápida	800	Alta	Alta	94	Longa
Lidocaína	7.7	Rápida	43	Intermediária	Baixa	64	Intermediária
<u>Mepivacaína</u>	7.6	Rápida	21	Intermediária	Baixa	75	Intermediária
<u>Prilocaina</u>	7.8	Rápida	25	Intermediária	Baixa	55	Intermediária
<u>Ropivacaína</u>	8.2	Intermediária	115	Intermediária	Intermediária	94	Longa
Ésteres							
Cocaína	8.7	Lenta	NS*	Alta	Muito alta	98	Longa
Procaína	8.9	Lenta	1.7	Baixa	Baixa	6	Curta

*CP: *Coefficiente de partição octanol:tampão.*

Adaptado de Jackson T, Mc Lure A. Ophthalmol Clin N Am 19,2006.⁷

(Com permissão do autor)

A concentração mínima de anestésico local necessária para produzir bloqueio da condução dos impulsos nervosos é denominada “Cm”. O diâmetro da fibra nervosa influencia a Cm de modo diretamente proporcional, e elevações do pH local e frequência de estimulação nervosa são influenciadas de maneira inversamente proporcional. A Cm para fibras motoras é duas vezes superior à das fibras sensitivas, explicação para o fato de a anestesia sensitiva nem sempre estar acompanhada de bloqueio motor.⁵

A potência e a duração de ação dos AL são determinadas por: alcalinidade do grupo amida, lipofilicidade conferida pelo anel benzênico e tamanho da substituição pelo grupo alquil na amina terciária, e estereoisomeria.

A alcalinidade da amina terciária permite o bloqueio mais efetivo da condução neural, pois é a forma protonada que se liga ao canal de sódio.

A lipossolubilidade pode ser medida pelo coeficiente de partição octanol: tampão, definido, no estado de equilíbrio, pela razão entre a concentração das fases neutra e protonada do AL dissolvida no octanol pela concentração dissolvida em solução aquosa. A quantidade de átomos de hidrogênio substituídos pelo grupo alquila

na amina e o número e tipo de substituintes no anel aromático de AL aumentam substancialmente o coeficiente de partição octanol:tampão da molécula de AL. Quanto maior a lipossolubilidade, maior a potência e a duração de ação do AL. Por exemplo: a molécula de tetracaína difere da procaína pela adição de um grupamento butil no anel aromático, o que aumenta em 40 a 50 vezes o coeficiente de partição octanol:tampão da tetracaína.⁸

AL moderadamente hidrofóbicos têm menor latência que os muito hidrofóbicos e os hidrofílicos, pois são menos ligados a tecidos lipossolúveis que os muito hidrofóbicos e mais permeáveis à membrana que os hidrofílicos. Os AL hidrofóbicos são usados em menor concentração pela sua permeabilidade à membrana e têm a latência menor. Por exemplo: a lidocaína se liga menos ao tecido lipofílico que a tetracaína e é mais permeável à membrana plasmática comparada à 2-cloroprocaína. A lidocaína tem a menor latência entre os três AL.

Por fim, a estereoisomeria também interfere na ação dos AL. Isômeros são compostos químicos que contêm os mesmos constituintes moleculares e diferentes características estruturais. A estereoisomeria refere-se ao isomerismo causado apenas pela diferença de orientação espacial dos átomos da molécula, seja esta diferença geométrica ou óptica. O isomerismo óptico possibilita a existência de enantiômeros, compostos que apresentam estrutura molecular idêntica, mas com diferente orientação espacial e que são opticamente ativos, com imagem em espelho um do outro. Aqueles que polarizam a luz para a direita são os dextroisômeros (+) e os que polarizam a luz para a esquerda são os levoisômeros (-). Receptores podem discriminar entre estereoisômeros de diferentes modos: a ligação pode favorecer um isômero sobre o outro, ou em graus diferentes de acordo com o estado do receptor, ou estereoisômeros podem ter efeitos opostos sobre um mesmo receptor, um sendo agonista e o antípoda, antagonista. Assim, a dextrobupivacaína é mais potente que o composto racêmico, porém tem maior toxicidade cardiovascular e nervosa em virtude de sua ligação mais ávida pelos canais de sódio e potássio cardíacos durante a diástole. A levobupivacaína, por sua ação menos vasodilatadora, tem maior duração de ação.⁹

ADJUVANTES

Os fármacos adjuvantes são usados para reduzir a latência, prolongar o tempo do bloqueio e intensificar a analgesia pós-operatória, além de diminuir a toxicidade do AL por reduzir a dose total.¹⁰⁻¹²

FÁRMACOS QUE DIMINUEM A LATÊNCIA DO BLOQUEIO

BICARBONATO DE SÓDIO

A alcalinização da solução de AL visa aumentar a fração não ionizada da droga para diminuir o tempo gasto pela molécula para atravessar a membrana plasmática. O pH da solução, no entanto, não pode se elevar muito porque ocorre precipitação, principalmente se associado à ropivacaína ou bupivacaína. O efeito é a redução da latência em 1-2 minutos, porém com diminuição de 50% do tempo de bloqueio. Como o benefício é mínimo, a alcalinização do AL caiu em desuso.¹⁰⁻¹²

FÁRMACOS QUE DIMINUEM A TOXICIDADE DO AL

EPINEFRINA

A epinefrina reduz a absorção sistêmica do AL por seu efeito vasoconstritor. Também interfere na potencialização do bloqueio por agir em receptores α_2 no neuroeixo.¹¹ Seu efeito de prolongamento do bloqueio ocorre principalmente com AL de curta e média duração, mas não acontece com a ropivacaína ou com a bupivacaína, por conta do efeito vasoconstritor intrínseco de ambos AL.^{10,12}

É bem indicada em bloqueios de regiões altamente vascularizadas, como o bloqueio do nervo pudendo.¹¹ Já no bloqueio de nervo periférico, sua indicação se restringe aos casos em que o ultrassom não está disponível ou quando não é possível a visualização da dispersão do AL. Por diminuir o fluxo sanguíneo perineural, é contraindicada em pacientes de risco para neuropatia, como hipertensos, diabéticos e tabagistas.¹⁰⁻¹²

FÁRMACOS QUE AUMENTAM A DURAÇÃO DO BLOQUEIO

OPIOIDES

Agem em receptores centrais e periféricos, reduzindo a condução de fibras neurais do tipo C e, portanto, potencializando o bloqueio. A eficácia depende da dose, sítio de injeção, lipossolubilidade e pH do meio.¹⁰

1. Morfina: a dose intratecal recomendada varia de 100 a 200 μg e a dose peridural de 1-5 mg, podendo ser reduzida na população idosa sem prejuízo de eficácia.¹³ Recente revisão publicada não indica seu uso em bloqueios de nervos periféricos porque sua eficácia é a mesma quando comparada à administração

intramuscular ou intravenosa. Os efeitos adversos de náuseas, vômitos, depressão respiratória e prurido independem da via de administração.¹⁰

2. Fentanil: na dose intratecal de 10-25 µg, apresenta menos efeitos colaterais em comparação à morfina. Não há consenso quanto ao uso em bloqueio periférico.¹⁰
3. Sufentanil: na dose de até 1,5 µg intratecal, apresenta menos efeitos colaterais. Também pode ser usada no espaço peridural na dose de 0,75-1 µg/mL.¹⁰

AGONISTAS DE RECEPTORES ALFA2-ADRENÉRGICOS

Os fármacos α_2 agonistas agem em receptores espinhais e supraespinhais, atenuando a condução de fibras nervosas dos tipos C e A δ .

1. Clonidina: prolonga o tempo de ação do bloqueio e o tempo de analgesia tanto em bloqueio central quanto periférico.¹⁴ Pode causar hipotensão arterial, bradicardia e sedação como efeitos adversos, na forma dose-dependente.¹⁰⁻¹²
2. Dexmedetomidina: aumenta o risco de bradicardia, mas não de hipotensão arterial ou sedação.^{10,11}

DEXAMETASONA

Tem efeito regional, lentificando a condução de fibras do tipo C e promovendo vasoconstrição, além da ação anti-inflamatória sistêmica. Seu uso pelas vias intratecal e periférica já foram propostas, mas a ação neurotóxica da dexametasona ainda não foi descartada. Por isso, seu uso ainda é controverso.¹⁰⁻¹²

CETAMINA

A cetamina intratecal ou peridural diminui a latência e a duração do bloqueio, com efeitos sistêmicos de alucinação, tonturas e náuseas dose-dependentes.¹⁰ Pode promover apoptose de células neuronais após doses repetidas. Seu uso não está indicado.¹¹

SULFATO DE MAGNÉSIO

O uso de sulfato de magnésio na dose de 25-100 mg prolonga o bloqueio central e periférico com pouca incidência de efeitos adversos.^{10,11} No entanto, estudo experimental demonstrou degeneração neuronal após o uso de sulfato de magnésio em concentração acima

de 15%.¹⁵ Em razão do risco de neurotoxicidade, o uso do sulfato de magnésio como adjuvante aos AL ainda não está indicado.¹⁰

FARMACOCINÉTICA

A concentração plasmática do AL depende da dose administrada, da absorção sistêmica, da distribuição tecidual e da biotransformação e excreção do fármaco.

A ligação às proteínas plasmáticas acontece predominantemente com a alfa-1-glicoproteína ácida e, em menor grau, com a albumina. É possível ocorrer saturação da ligação dos anestésicos locais às proteínas plasmáticas. Esse fato pode ter consequências importantes em situações onde elevadas concentrações dos anestésicos poderiam levar à toxicidade sistêmica, vez que os efeitos tóxicos se relacionam à fração livre da droga.⁵

ABSORÇÃO SISTÊMICA

A taxa de absorção sistêmica do AL depende da dose administrada, da perfusão tecidual do sítio de administração, das características intrínsecas do fármaco e da adição de um adjuvante vasoconstritor.

Tecidos altamente vascularizados absorvem o AL de forma mais rápida que tecidos pouco vascularizados, atingindo altas concentrações plasmáticas. Dessa forma, de acordo com a perfusão tecidual, a mesma dose pode ser tóxica quando administrada em um determinado sítio e não ser tóxica quando administrada em outro sítio de menor perfusão (Tabela 8.3). Em relação aos bloqueios mais comuns na prática anestésica, a ordem decrescente de absorção sistêmica é intercostal, caudal, peridural lombar, plexo braquial e bloqueios ciático e femoral.

Tabela 8.3. Concentração máxima ($C_{m\acute{a}x}$) dos AL após bloqueios mais comuns.

Anestésico local	Concentração plasmática tóxica ($\mu\text{g/mL}$)	Técnica	Dose (mg)	$C_{m\acute{a}x}$ * ($\mu\text{g/mL}$)	$T_{m\acute{a}x}\dagger$ (min)
Bupivacaína	3	Plexo braquial	150	1.00	20
		Plexo celíaco	100	1.50	17
		Epidural	150	1.26	20
		Intercostal	140	0.90	30
		Simpático sacral	52.5	0.49	24
		Ciático/femoral	400	1.89	15
Levobupivacaína	4	Epidural	75	0.36	50
		Plexo braquial	250	1.20	55
Lidocaína	5	Plexo braquial	400	4.00	25
		Epidural	400	4.27	20
		Intercostal	400	6.80	15
Mepivacaína	5	Plexo braquial	500	3.68	24
		Epidural	500	4.95	16
		Intercostal	500	8.06	9
		Ciático/femoral	500	3.59	31
Ropivacaína	4	Plexo braquial	190	1.30	53
		Epidural	150	1.07	40
		Intercostal	140	1.10	21

* $C_{m\acute{a}x}$: pico de concentração plasmática. $\dagger T_{m\acute{a}x}$: tempo até atingir $C_{m\acute{a}x}$. Fonte: Lin Y. e Liu SS. *Barash Clinical Anesthesia*, 7ª Ed., pág 570.¹⁶

O AL, quando usado em concentrações mais baixas, possui características vasoconstritoras. Em concentrações mais altas, a vasodilatação promovida pelo relaxamento da musculatura lisa predomina. Estudo experimental realizado por Sung e col. concluiu que a principal característica do AL responsável pela vasoconstrição é a lipossolubilidade. Fármacos mais lipossolúveis, em baixas concentrações, alterariam os canais de cálcio voltagem-dependentes, facilitando a vasoconstrição. Desse modo, em ordem decrescente de vasoconstrição, estão levobupivacaína, ropivacaína, lidocaína e mepivacaína.¹⁷ A Figura 8.4 ilustra a relação entre concentração e vasoconstrição desses AL.

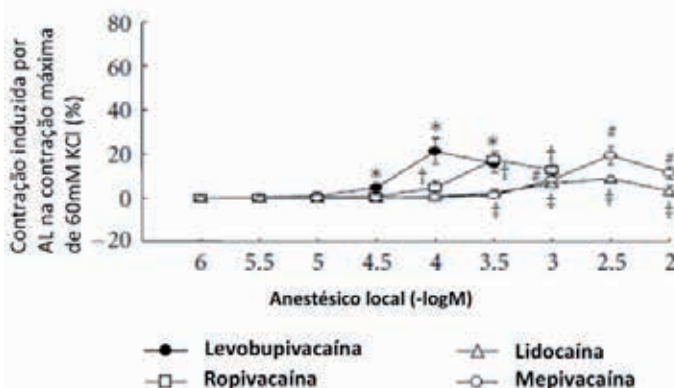


Figura 8.4. Curva concentração-resposta vasoconstritora de levobupivacaína, ropivacaína, lidocaína e mepivacaína em endotélio de aorta de ratos. Todos os valores são descritos em média \pm DV e expressam a contração máxima produzida por 60 mM de KCl.

Fonte: Sung HJ e col.¹⁷ (Com permissão do autor)

DISTRIBUIÇÃO

A distribuição do AL obedece ao modelo farmacocinético de dois compartimentos. Uma vez absorvido, é rapidamente distribuído para os órgãos mais perfundidos como coração e cérebro, órgãos mais afetados por doses tóxicas de AL.

BIOTRANSFORMAÇÃO E ELIMINAÇÃO

Aminoésteres são metabolizados por esterases plasmáticas e as aminoamidas por metabolização hepática. Os produtos de degradação das aminoamidas são eliminados pelos rins. Menos de 5% é eliminado sem alteração.

CARACTERÍSTICA DOS PACIENTES

Características dos pacientes influenciam a farmacocinética dos AL.

O sistema enzimático hepático dos neonatos é imaturo, o que diminui o *clearance* do AL do tipo aminoamida. Esses pacientes também possuem metade da concentração de α -1 glicoproteína ácida do adulto, com aumento da fração da droga livre. Por tudo isso, os neonatos são mais susceptíveis a concentrações plasmáticas tóxicas dos anestésicos locais. Aaron e col. demonstraram que a meia-vida de eliminação da ropivacaína é de 13 horas em neonatos. Em crianças de 1 ano, esse tempo cai para três horas, valor semelhante ao da população adulta.^{18,19}

Na população idosa, apesar de a concentração plasmática do AL e da taxa de ligação proteica equivalerem ao da população adulta jovem, o idoso apresenta deterioração axonal e diminuição do tecido lipídico que envolve as estruturas neurais, motivos pelos quais tal população é mais sensível ao bloqueio pelos AL.¹⁹

Nas gestantes são observados dois fatores responsáveis pelo aumento da concentração plasmática do AL. O primeiro é o maior débito cardíaco, que possibilita maior absorção do fármaco. O segundo fator é a diminuição de proteínas ligadoras, aumentando a fração livre do AL. Estudos que avaliaram bloqueio do plano transversal abdominal (TAP) para analgesia pós-cesariana demonstraram que, por se tratar de bloqueio em região altamente vascularizada, doses de ropivacaína usadas na população não grávida podem ser tóxicas na população obstétrica.^{20,21}

Em pacientes hepatopatas e cardiopatas, a dose do AL também deve ser reduzida, pois neles é menor a taxa de metabolização e maior a fração de droga livre.¹⁹

A Tabela 8.4 mostra a dose máxima indicada para adultos hígidos para os principais AL.

Tabela 8.4. Dose máxima indicada para os principais anestésicos locais.

Anestésico local	Dose máxima (mg/kg) Sem vasoconstritor	Dose máxima (mg/kg) Com vasoconstritor
Aminoamidas		
Lidocaína	5,0	7,0
Bupivacaína	2,0	3,0
Levobupivacaína	3,0	Sem benefício
Ropivacaína	5,0	Sem benefício
Mepivacaína	5,0	7,0
Prilocaína	5,0	Sem benefício
Etidocaína	4,0	
Ésteres		
Cocaína	3,0	Sem benefício
Tetracaína	3,0	
Procaína	7,0	9,0
Cloroprocaína	9,0	12

Adaptada de Carneiro AF e Araújo FM. Anestesiologia. James Manica. 4ª Ed. Pág 751.²²

PROPRIEDADES DOS PRINCIPAIS ANESTÉSICOS LOCAIS

AMINOAMIDAS

LIDOCAÍNA

A lidocaína é um AL de latência rápida e duração de ação intermediária. (Tabela 8.2). Com baixa toxicidade, é usada na prática clínica em diversas vias de administração, como tópica, infiltração, venosa e em bloqueios periféricos. A injeção de lidocaína no neuroeixo está em desuso pelo risco de lesão neurológica transitória. Em altas doses, tem ação vasodilatadora. A associação com epinefrina reduz a absorção sistêmica da lidocaína, podendo prolongar a duração de ação em até 50%.

PRILOCAÍNA

AL com o perfil clínico bastante semelhante à lidocaína (Tabela 8.2). Por provocar menos vasodilatação que a lidocaína, a associação com epinefrina não traz benefício. É o AL com o menor risco de toxicidade. Seu produto de metabolização pode causar metemoglobinemia, em geral leve e sem repercussões clínicas importantes.

ROPIVACAÍNA

AL de latência intermediária e duração de ação longa (Tabela 8.2). Sua estrutura química se assemelha à da bupivacaína, porém, foi desenvolvida como enantiômero único, o que a torna mais segura. Tem o perfil tóxico intermediário e possui característica vasoconstritora, portanto, não deve ser acrescida de epinefrina. O uso clínico tanto em anestesia de neuroeixo como em bloqueios periféricos promove anestesia intraoperatória e analgesia pós-operatória de boa qualidade.

BUPIVACAÍNA RACÊMICA

Aminoamida de latência intermediária e duração de ação longa (Tabela 8.2). Alto potencial tóxico. Usada na prática clínica em concentrações de 0,25% a 0,5%. No neuroeixo promove anestesia de 2-3 horas e analgesia de 4-6 horas. Nos bloqueios periféricos pode durar de 12-24 horas. A associação com epinefrina serve mais de marcador para injeção intravascular e não causa tanto efeito no aumento da duração de ação da bupivacaína.

LEVOBUPIVACAÍNA

Forma levógira da bupivacaína. Possui características anestésicas semelhantes às da forma racêmica, mas com menor toxicidade sistêmica. Assim como a ropivacaína, tem um perfil vasoconstritor e não deve ser acrescido de epinefrina.

AMINOÉSTERES**COCAÍNA**

Início de ação lento e duração de ação longa (Tabela 8.2). É o AL com maior potencial tóxico. Utilizado na prática clínica apenas na forma tópica, como mucosa nasal ou colírio. Provoca vasoconstricção intensa e aumenta a sensibilidade do miocárdio às catecolaminas. Não deve ser usado em pacientes de risco para doenças cardiovasculares.

PROCAÍNA

AL de baixa potência, latência lenta e curta duração de ação (Tabela 8.2). Mais usado para infiltração de ferida. Pode promover anafilaxia por conta do seu metabólito (ver toxicidade).

CLOROPROCAÍNA

Apresenta curto período de ação, baixa potência e potencial tóxico muito baixo. O perfil é favorável para uso obstétrico, pois tem latência curta e não atravessa a membrana placentária.

TETRACAÍNA

Potência bem maior que a procaína. Tem início de ação lento e duração de ação de intermediária a longa que pode ser ainda maior se associada à epinefrina. É usada principalmente em anestesia tópica ou raquianestesia. Em virtude da alta lipossolubilidade, quando usada em pele ou mucosa, é bastante absorvida.

TOXICIDADE DOS ANESTÉSICOS LOCAIS

Os AL podem causar toxicidade sistêmica ou local. A toxicidade sistêmica se dá após injeção intravascular do AL, com sintomas imediatos, ou absorção sistêmica, quando os sintomas demoram minutos a horas para acontecer.⁹

TOXICIDADE SISTÊMICA

Os anestésicos locais interferem na função de órgãos e sistemas possuidores de geração e condução de impulsos. Manifestam-se principalmente por meio de sintomas neurológicos e/ou cardiovasculares. Efeitos colaterais podem ocorrer de modo dose-dependente sobre o SNC, gânglios autonômicos, junção neuromuscular e todos os tipos de músculo. Apesar de ser considerada evento raro, a incidência após bloqueio peridural é de 1:10.000 e, em bloqueio periférico, a incidência aumenta para 1:1.000.^{9,23,24}

Os fatores de risco para toxicidade são: presença de doença pulmonar, cardíaca ou neurológica prévia, alta dose de AL, sítio de administração muito vascularizado, injeção sem aspiração da agulha para confirmação do sítio, e sem utilização de dose-teste. Em pacientes críticos, crianças pequenas, idosos, cardiopatas ou hepatopatas, a dose total do AL deve ser reduzida.^{9,25}

Os sintomas de neurotoxicidade precedem os efeitos sobre o sistema circulatório, com exceção da bupivacaína. As concentrações sistêmicas de AL necessárias ao aparecimento dos sintomas de toxicidade cardiovascular são significativamente superiores às necessárias ao SNC.²⁶ A bupivacaína não demonstra diferenças entre as doses necessárias à produção de convulsões e ao colapso cardiovascular.⁵

SINTOMAS NEUROLÓGICOS

Os sintomas costumam ser progressivos, aumentando conforme a concentração plasmática. Iniciam-se com tonturas e fotofobia, evoluem para distúrbios visuais e auditivos, como borramento da visão e zumbido e desorientação. Com a evolução do quadro, aparecem os sinais de excitabilidade do SNC, com tremores faciais e de extremidades, que evoluem para convulsão tônico-clônica. No caso de alta concentração plasmática do AL, verificam-se sinais de depressão do SNC, a exemplo de depressão respiratória e coma. Se a concentração plasmática do AL se elevar de forma muito rápida, como na injeção intravascular, ou se o paciente for sedado previamente com um fármaco depressor do SNC, como benzodiazepínico, os sintomas excitatórios podem não ser aparentes e o paciente evolui rapidamente para sintomas depressores.⁹ Em casos raros, os sintomas neurológicos são suprimidos e o paciente já se apresenta com sinais de toxicidade cardiovascular.^{24,27}

O tratamento dos sintomas neurológicos inicia-se com a garantia precoce da via aérea para se evitar acidose e hipercapnia. A hipercapnia aumenta a difusão de CO_2 para o interior da célula, onde o AL, por conta da acidose intracelular, assume a forma ionizada. Isso gera aprisionamento do AL e prolongamento da sua ação. Além disso, a acidose aumenta a fração livre do fármaco, aumentando o seu limiar tóxico.^{9,25,27,28}

As convulsões devem ser tratadas preferencialmente com benzodiazepínicos. De acordo com a Associação Americana de Anestesia Regional (ASRA), caso o quadro neurológico de intoxicação seja refratário ao tratamento com benzodiazepínico, é necessário fazer uso de succinilcolina ou outro bloqueador neuromuscular a fim de evitar acidose pelo aumento do metabolismo causado pelas contrações musculares. Deve-se atentar, no entanto, para o fato de que o metabolismo cerebral continuará aumentado pela atividade celular exacerbada. Propofol e tiopental são indicados apenas se os benzodiazepínicos não estiverem disponíveis, pois são fármacos cardiodepressores e podem potencializar os sintomas cardiovasculares.^{9,25,27,28}

SINTOMAS CARDIOVASCULARES

Dependem da concentração plasmática e de características intrínsecas do fármaco. Anestésicos com elevada lipossolubilidade (bupivacaína, levobupivacaína e ropivacaína) apresentam maior permeabilidade através de membranas e maior afinidade de ligação aos canais iônicos, favorecendo não apenas a maior potência anestésica, mas também a rápida instalação da toxicidade sistêmica.⁵ Esses anestésicos possuem a razão toxicidade cardiovascular:neurológica mais estreita se comparados aos anestésicos menos potentes, como a lidocaína. Isso faz com que a lidocaína seja um fármaco mais seguro.^{24,27}

Por bloquearem os canais de sódio voltagem-dependentes, os AL inibem a condução do potencial de ação pelos tecidos cardíacos. Possuem maior afinidade pelos canais de sódio cardíaco durante a sístole, quando estes estão abertos ou inativados.⁵

A bupivacaína, muito lipossolúvel, dissocia-se lentamente dos canais iônicos durante a diástole, fator responsável pelo persistente efeito depressor sobre a velocidade de despolarização máxima ($V_{\text{máx}}$) do potencial de ação das fibras cardíacas. Tal fenômeno é denominado *fast in – slow out*, no qual ocorre rápida ligação desse anestésico aos canais de sódio cardíacos, seguida por lenta dissociação, impedindo o adequado desempenho do sistema de condução. Taquicar-

dia pode aumentar o bloqueio uso-dependente dos canais de sódio cardíacos pela bupivacaína, contribuindo ainda mais para sua toxicidade cardíaca.^{5,29} A inibição da condução cardíaca é expressa com prolongamento dos intervalos PR, QRS e QTc no eletrocardiograma.⁹

A ropivacaína é menos potente que a bupivacaína racêmica ou a levógira no bloqueio dos canais de sódio.³⁰ Demonstra menor acúmulo e mais rápida dissociação dos canais de sódio cardíacos que a bupivacaína racêmica, fenômeno responsável por sua reconhecida menor cardiotoxicidade.³¹ Estudos sobre a cardiotoxicidade em animais evidenciaram que a reanimação após colapso cardiovascular induzido por administração venosa de ropivacaína foi mais facilmente revertida que a induzida por levobupivacaína e bupivacaína racêmica.³²

Estudos com infusão intravenosa em voluntários relatam que doses mais elevadas de ropivacaína são necessárias para desencadear sintomas e sinais precoces de neuro e cardiotoxicidade em relação à bupivacaína racêmica. A comparação entre os efeitos da administração venosa de ropivacaína e bupivacaína sobre o SNC e o aparelho cardiovascular de doze voluntários indicou que a ropivacaína provoca sinais e sintomas neurológicos menos intensos e menos duradouros, maior dose tolerada e menor depressão das funções cardíacas em relação à bupivacaína.⁵

Em altas concentrações, os AL bloqueiam outros canais iônicos, enzimas e receptores de fármacos de forma dose-dependente.²⁷ O bloqueio de canais de cálcio pelos AL diminui o inotropismo cardíaco.³³

Na presença de sintomas cardiovasculares, a ventilação adequada é imprescindível, pois hipóxia, hipercarbica e acidose potencializam a depressão miocárdica e o potencial arritmogênico. Fármacos β -bloqueadores e bloqueadores de canais de cálcio não devem ser usados para o tratamento de arritmias por potencializarem a depressão miocárdica. Os antiarrítmicos de classe IB, como a lidocaína, também não estão indicados, pois aumentam o bloqueio dos canais de sódio. Em caso de arritmias ventriculares, o tratamento deve ser feito com amiodarona.^{9,25,28}

Se houver colapso cardiovascular, o tratamento é aquele preconizado pelo protocolo de Suporte Avançado de Vida Cardiovascular (SAVC / ACLS) da *American Heart Association*, com algumas considerações. A dose de epinefrina indicada na parada cardiorrespiratória (PCR) é de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Essa dose é altamente arritmogênica. Em

PCR por intoxicação por AL, deve-se usar doses menores. O uso de vasopressina não mostrou benefício e não está indicado.^{9,25,27,28}

Na PCR provocada por bupivacaína, trabalhos experimentais alcançaram bons resultados com a administração de insulina, que teria o efeito de aumentar a concentração de cálcio intracelular por estimular a enzima ATP-sintase no retículo sarcoplasmático. Também facilitaria a produção de ATP mitocondrial por meio de glicólise, contrapondo-se à produção de ATP por catabolismo de ácidos graxos, induzida pela bupivacaína. Apesar dos prováveis benefícios, a administração de insulina durante PCR por intoxicação por bupivacaína permanece controversa.^{9,34}

O tratamento de toxicidade por AL com emulsão lipídica foi proposto por Weinberg e col. em 1998,³⁵ e vem ganhando aceitação desde então. A solução lipídica promove uma ligação entrópica (sem gasto de energia) com o AL, que depois é redistribuído para tecidos mais lipofílicos, como tecido adiposo. Desse modo, a emulsão lipídica tem efeito de desintoxicação, desviando o AL dos tecidos mais ricamente vascularizados. Consegue-se melhorar esse efeito com triglicerídeos de cadeia longa em vez dos de cadeia intermediária e depende da lipossolubilidade do AL.³³

A emulsão lipídica também age no nível celular e mitocondrial. Melhora a oxigenação tecidual ao impedir o bloqueio da enzima acilcarnitina transferase, responsável por levar o ácido graxo para o interior da mitocôndria. A bupivacaína promove vasodilatação ao diminuir a concentração de cálcio intracelular e a sensibilidade dos miofilamentos ao cálcio. A emulsão lipídica reverte esse quadro, melhorando a contratilidade miocárdica, se associada a manobras de ressuscitação que evitam acidose e hipercarbica, e consequente aprisionamento iônico intracelular.³³

O modelo farmacocinético proposto por Fettiplace e col., que sumariza a ação da emulsão lipídica, mostra que a primeira ação é desintoxicante, retirando o AL de tecidos mais vascularizados, como cérebro e coração. Depois que o AL cai a uma determinada concentração plasmática, a emulsão ocasiona aumento da contratilidade miocárdica e reversão da vasodilatação, melhorando o débito cardíaco, com consequente aumento da redistribuição do AL para órgãos menos vascularizados e para o sítio de metabolização.³⁶

Foram publicados relatos de casos em que a administração precoce da emulsão lipídica, aos primeiros sinais de intoxicação por AL, tem capacidade de evitar a progressão dos sintomas porque reduz a

concentração plasmática do AL.^{24,37} Dessa forma, a ASRA indica o tratamento com emulsão lipídica a 20% aos primeiros sinais de intoxicação, conforme segue:²⁸

- *Bolus* de 1,5 µg/kg, seguido de infusão contínua de 0,25 µg/kg nos próximos 10 minutos.
- Se a instabilidade hemodinâmica persistir, pode-se repetir a dose de *bolus* por até duas vezes em intervalo de 5 minutos ou aumentar a dose de infusão contínua para 0,5 µg/kg.
- A dose máxima sugerida é de 12 µg/kg em 30 minutos.

Os efeitos adversos da emulsão lipídica aparecem com doses altas e incluem embolia gordurosa, trombose venosa profunda, alteração da relação ventilação-perfusão, PCR, insuficiência renal aguda, lesão pulmonar, hipersensibilidade, anafilaxia e pancreatite.^{9,25}

Se o quadro clínico da intoxicação for refratário ao tratamento com vasoconstritores e emulsão lipídica, é indicada a instalação de circulação extracorpórea (CEC).^{9,25} A CEC restabelece a circulação sistêmica e permite que o AL seja metabolizado e eliminado.²⁹

Os itens a seguir condensam o tratamento sugerido pela ASRA para toxicidade sistêmica por AL:

- Se houver sinais de toxicidade neurológica ou cardiovascular, a primeira medida a ser adotada é a garantia de via aérea e adequada ventilação.
- Se o paciente apresentar convulsões, o tratamento deve ser realizado com benzodiazepínicos. Se esses fármacos não estiverem prontamente disponíveis, faz-se uso de pequenas doses de propofol ou emulsão lipídica. Propofol não deve ser usado se o paciente apresentar sinais de depressão miocárdica.
- Caso a convulsão seja refratária aos benzodiazepínicos, deve-se utilizar succinilcolina ou outro bloqueador neuromuscular.
- Se o quadro evoluir para PCR, deve-se aplicar o tratamento segundo o SAVC, com algumas recomendações: a dose de epinefrina deve ser reduzida (<1 µg/kg no adulto); vasopressina não está indicada; evitar bloqueador de canal de cálcio e β-bloqueadores; se houver arritmia ventricular, trata-se com amiodarona. Não são indicadas lidocaína e procainamida.

- Se a PCR for refratária às medidas citadas, deve-se instalar CEC.

Se o paciente apresentar sintomas cardiovasculares graves, deve ser observado por pelo menos 2-4 horas após estabilização. Se apresentar apenas sintomas neurológicos, o período mínimo de observação deve ser duas horas.²⁸

O mais importante no que se refere à toxicidade sistêmica é a correta profilaxia, pois os sintomas podem ser graves, com desfecho fatal.^{9,25,28} Para isso, deve-se:

- Utilizar a menor dose possível do AL para um bloqueio efetivo. A dose máxima deve ser calculada pelo peso magro do paciente.²⁸
- Administrar a dose de maneira fracionada, ou seja, injetar 2-3 mL e esperar o tempo médio de uma circulação, que varia entre 30 e 45 segundos. A medida é indicada para a técnica de bloqueio com agulha fixa, como no uso do neuroestimulador, principalmente em bloqueios de membros inferiores e em pacientes com débito cardíaco mais lento. No entanto, deve-se avaliar o risco de o maior tempo necessário para realização do bloqueio propiciar a manipulação e deslocamento da agulha e consequente lesão neural ou injeção intravascular do AL.²⁸
- Aspirar a seringa antes de injetar o AL. A medida não garante que o AL não esteja sendo injetado no interior do vaso. O índice de falso-negativo dessa técnica é de 2%.
- Usar dose-teste com epinefrina ou fentanil. Epinefrina a 10-15 µg/mL aumenta a pressão arterial sistólica em 15 mmHg ou a frequência cardíaca em 10 bpm. A dose teste realizada com 100 µg de fentanil provoca sedação.

O anestesiológico precisa estar atento para o efeito aditivo do AL, seja usando dois tipos de AL ou duas técnicas diferentes (ex: infiltração local pelo cirurgião associada a bloqueio de nervo periférico). Portanto, cabe à equipe anestésica trabalhar junto com a cirúrgica antes do início do procedimento, garantindo que todos estejam a par se o paciente tem maior risco para toxicidade e qual a técnica utilizada por ambas as equipes.²⁸

O bloqueio realizado com ultrassom diminui o risco de toxicidade e está indicado para os bloqueios periféricos.^{28,38,39}

ANAFILAXIA

A incidência de efeitos adversos com AL varia de 0,1%-1% e desses, menos de 1% refere-se a reações alérgicas. Podem ser observados dois tipos de reação. Nas do tipo I ocorre liberação de histamina por basófilos e mastócitos que se ligam à imunoglobulina E. Os sintomas se manifestam de segundos a até quatro horas. As reações do tipo II acontecem por exposição de células T aos antígenos e é necessária nova exposição para a expressão de células T de memória desencadearem os sintomas. Manifestam-se de 24-72 horas após a exposição.^{9,23}

Os sintomas variam de urticária e eritema, passando por angioedema e desconforto respiratório até colapso circulatório. Amínoésteres causam mais reações alérgicas devido ao ácido para-aminobenzoico (PABA), que é produto de metabolização do éster. AL com metilparabeno e propilparabeno como conservantes também podem causar alergias, pois o produto do metabolismo é semelhante ao PABA.^{9,21}

O tratamento é feito com difenidramina em casos mais leves e epinefrina em casos mais graves.⁹

METEMOGLOBINEMIA

A prilocaína é metabolizada em ortotoluidina, metabólito que converte a hemoglobina sérica em metemoglobina. Após altas doses de prilocaína, o paciente pode desenvolver metemoglobinemia, geralmente de grau leve. O tratamento se dá com azul de metileno.⁹

TOXICIDADE LOCAL

NEUROTOXICIDADE

O AL pode causar desmielinização, desregulação do transporte axonal, ruptura da barreira hematoneural, desintegração da membrana e diminuição do fluxo sanguíneo neural. O grau de neurotoxicidade depende do sítio de injeção, da concentração do AL e do tempo de exposição da fibra neural ao AL. Injeções intrafasciculares são mais susceptíveis à toxicidade.

O tratamento se assemelha ao da dor neuropática. Estão indicados: anticonvulsivante, antidepressivo tricíclico, opioide, inibidor de recaptção de noradrenalina e serotonina, fisioterapia e neuroestimulação.⁹

SÍNDROME DOS SINTOMAS NEUROLÓGICOS TRANSITÓRIOS

Cursa com dor ou anormalidade sensorial na região lombar, sacral e membros inferiores. Relaciona-se ao uso de lidocaína no neuroeixo, à posição de litotomia e ao procedimento cirúrgico, podendo ocorrer também com outros AL.

A causa não parece estar relacionada a dano neural, pois independe da concentração do AL, não provoca alteração em eletro-neuromiografia ou potencial evocado e o tratamento é com anti-inflamatório e injeção nos pontos de gatilho, sugerindo dor miofascial. Outras possíveis causas são estiramento do nervo ciático, espasmo muscular e tensão miofascial.

O uso de vasoconstritores como adjuvantes aumenta o risco de sintomas neurológicos transitórios. O quadro costuma se resolver em duas semanas.

MIOTOXICIDADE

Todos os AL podem causar miotoxicidade nas apresentações clínicas disponíveis. Entre eles, a bupivacaína é a que apresenta o maior índice, seguida pela ropivacaína e lidocaína. Dá-se por ação direta do AL no retículo sarcoplasmático e canais de rianodina nos miócitos, reduzindo a recaptação do cálcio citoplasmático. Isso leva à diminuição da produção de ATP nos miócitos.^{40,41}

Os sintomas são geralmente subclínicos e podem se confundir com os sinais inflamatórios do procedimento cirúrgico ou com a fraqueza muscular provocada pela anestesia. Em torno de 24 horas após a injeção, inicia-se quadro de edema e necrose dos miócitos, com inflamação muscular difusa. Os sintomas começam um a dois dias após anestesia e a inflamação atinge o máximo em três a quatro dias. Manifesta-se com dor, edema e sensibilidade, e a principal característica é fraqueza intensa do grupo muscular afetado, com exame sensorial e reflexos tendinosos preservados.^{40,41}

O diagnóstico deve incluir sinais clínicos, laboratoriais e de imagem. A dosagem de CPK está elevada e a ressonância magnética evidencia sinais de inflamação muscular. O exame de eletroneuromiografia deve ser realizado após quatro semanas e geralmente cursa com diminuição do potencial de ação de fibras motoras.^{40,41}

Os fatores de risco para miotoxicidade incluem a técnica anestésica; dose e tipo de AL; injeção intramuscular de AL; injeção repetida ou contínua que pode lesionar a fáscia e permitir maior dispersão

do AL; pacientes mais jovens; uso de esteroides e epinefrina como adjuvantes. Como os mioblastos têm capacidade de regeneração espontânea, o tratamento é expectante.^{40,41}

USO CLÍNICO DOS ANESTÉSICOS LOCAIS

Os AL podem ser usados em uma vasta gama de procedimentos sob diversas formas de anestesia. Sua duração de ação é proporcional ao tempo em que permanece em contato com a fibra nervosa. Entre muitos fatores, são importantes determinantes a ligação aos tecidos nervosos e a absorção sistêmica.⁵

INFILTRAÇÃO

Recomendada para sutura de área limitada da derme. Pode ser realizada com qualquer tipo de AL, dependendo do tempo de anestesia que se deseja alcançar. Como a acidez da formulação do AL leva a dor à injeção, a alcalinização da solução com bicarbonato de sódio pode ser indicada.

Para prolongar o tempo de analgesia pós-operatória, pode-se realizar infiltração contínua de AL na ferida operatória. Em metanálise com 546 pacientes, os autores avaliaram a infiltração contínua de lidocaína por cateter posicionado na ferida operatória em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com esternotomia. Constatou-se maior taxa de analgesia até 72 horas após a cirurgia, menor tempo para deambulação, e menor consumo de opioides no pós-operatório nos pacientes que usaram a técnica de infiltração contínua comparada a outras formas de analgesia.⁴²

ANESTESIA TÓPICA

Quando aplicada em mucosa, tem curto período de ação devido à maior absorção sistêmica do AL. Lidocaína *spray* é utilizada para intubação orotraqueal e procedimentos de broncoscopia e endoscopia. O uso da pomada de mistura eutética de anestésicos locais (EMLA), composta por lidocaína a 2,5% e procaína a 2,5% é bem difundido, principalmente na população pediátrica. É indicada para punção venosa, acesso central e pequenos procedimentos, como circuncisão. A absorção sistêmica é pequena, de modo que sua administração é segura quanto à ocorrência de metemoglobinemia.

Em procedimentos otorrinolaringológicos, a lidocaína a 2%-4% nas formas de solução ou aerossol é utilizada em mucosa nasal associada a vasoconstritor para promover analgesia e reduzir o sangramento. O uso de epinefrina pode provocar hipertensão arterial e bra-

dicardia reflexa por ser a mucosa nasal uma área bem vascularizada, com alta absorção sistêmica.

ANESTESIA TUMESCENTE

Consiste na infiltração subcutânea de AL diluído e vasoconstritor para analgesia em cirurgias de lipoaspiração. O AL mais usado é a lidocaína, alcançando dose de 30-55 mg/kg, associada a um tempo de analgesia de até 12 horas. Existem relatos de toxicidade sistêmica, mesmo com uso de epinefrina.

ANESTESIA VENOSA REGIONAL

Consiste na injeção intravenosa de AL em um membro isolado por torniquete, o que impede a circulação sistêmica do AL. Os anestésicos descritos para anestesia venosa regional são: lidocaína, prilocaína, cloroprocaína, bupivacaína e etidocaína, sendo mais comum a utilização de lidocaína a 0,5%.

A técnica pode ser realizada em membros superiores e inferiores para procedimentos de curto período. A dose recomendada para membro superior é de 40 mL de lidocaína 0,5%. Para membro inferior, deve-se utilizar 50-100 mL de lidocaína 0,25%, a depender da altura do garrote.

BLOQUEIO PERIFÉRICO

Técnica utilizada para procedimentos de maior duração em extremidades. Os bloqueios periféricos parietais têm sido bastante utilizados para analgesia perioperatória.^{20,21,43-45} Estudos mostram que a absorção sistêmica dos anestésicos nos bloqueios parietais é maior com o uso de ultrassom, em virtude da maior vascularização e da maior área de absorção alcançada.⁴⁶ Por isso, sugere-se redução da concentração do AL.

Flack e col. descreveram bloqueio de reto abdominal guiado por ultrassom em crianças entre 1 e 17 anos para analgesia de herniorrafia umbilical. O AL utilizado foi bupivacaína 0,2 mL/kg a uma concentração de 0,25%. Comparado à técnica de infiltração local com a mesma dose, o bloqueio conferiu maior tempo de analgesia, apesar de ter alcançado maior concentração plasmática. No entanto, com a dose total utilizada, a concentração plasmática foi segura e nenhum paciente apresentou sinais de toxicidade.⁴⁶

NEUROEIXO

Na anestesia peridural, qualquer AL pode ser utilizado. Os de ação intermediária promovem anestesia de 1-2 horas e os de ação prolongada, de 3-4 horas. Esse tempo pode ser prolongado com a técnica contínua, em que é posicionado um cateter no espaço peridural. A injeção em *bolus* promove maior dispersão do AL. Na técnica contínua, o AL é infundido de forma lenta, de modo a concentrar maior quantidade em uma área menor. Isso promove bloqueio motor intenso e prolongado.

Na população de neonatos e lactentes, a analgesia pós-operatória é de fundamental importância. Esses pacientes têm resposta exacerbada ao estresse cirúrgico, com maior liberação de catecolaminas comparado a adultos. Isso aumenta sua morbimortalidade pós-operatória e o risco de infecção pela vasoconstrição intensa e consequente redução da perfusão periférica.⁴⁷

Veneziano e col., em trabalho de revisão, relatam que o bloqueio epidural com 2-cloroprocaína nessa população é seguro e pode promover analgesia pós-operatória de até 72h, se for empregada infusão contínua. A 2-cloroprocaína, por ser um aminoéster, não depende de metabolização hepática e não se liga a proteínas plasmáticas. Além disso, as novas apresentações são livres de conservantes, diminuindo o risco de reações alérgicas.⁴⁷

Para a realização da raquianestesia, o principal AL utilizado é a bupivacaína a 0,5% nas formulações hiperbárica ou isobárica, promovendo bloqueio motor intenso e boa analgesia. A tetracaína apresenta bloqueio com as mesmas características da bupivacaína. Por conta do risco de neurotoxicidade, a lidocaína não é indicada.

INSTILAÇÃO INTRAPERITONEAL

O peritônio é composto de duas camadas de tecido seroso, o parietal e o visceral. Na camada parietal, é innervado por fibras da medula espinhal e, na fração diafragmática, é innervado pelo nervo frênico. A camada visceral recebe innervação de fibras desmielinizadas do tipo C, provenientes do nervo vago. A instilação de AL no peritônio promove analgesia abdominal e de ombros e reduz o consumo de opioides. Uma metanálise recente com 4 mil pacientes concluiu que o bloqueio peritoneal confere analgesia de até seis horas e esse tempo pode ser prolongado com uso de cateter intraperitoneal. As operações com maior benefício são as laparoscópicas ginecológi-

cas e gástricas. Não há benefício na analgesia pós-colecistectomia videolaparoscópica.⁴⁸

LIDOCAÍNA VENOSA

A lesão tecidual cirúrgica libera citocinas inflamatórias como interleucinas (IL)-6 e IL-1 β . Essas citocinas sensibilizam SNC e SNP e aumentam liberação de substância P pelos ramos aferentes dos nervos periféricos, levando à inflamação neurogênica e hiperalgesia.⁴⁹ Também aumentam a liberação de leucotrienos, polimorfonucleares e histamina. A resposta inflamatória perioperatória exacerbada é responsável por dor, síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA) e síndrome de falência múltipla de órgãos (SFMO).⁵⁰

Os AL do tipo aminoamidas são capazes de reduzir a liberação de citocinas inflamatórias, mobilização e agregação de polimorfonucleares, liberação de leucotrienos no perioperatório e modular a resposta inflamatória perioperatória.⁴⁹⁻⁵²

O perfil ideal para uso venoso é a lidocaína, pois tem curto período de ação e a janela terapêutica é ampla, o que a torna um fármaco relativamente seguro.⁵⁰ Ensaios clínicos apontam que a lidocaína venosa diminui o tempo necessário à recuperação da função intestinal, que está relacionada à ativação de reflexos abdominais por citocinas inflamatórias.⁵² Também é capaz de reduzir a dor pós-operatória, o consumo de opioides e o tempo de internação hospitalar.⁴⁹⁻⁵⁴

A lidocaína tem ainda um efeito anti-hiperalgésico por mecanismos centrais,^{42,51} provavelmente pela sua atuação em receptores NMDA e nicotínicos no SNC, e na inibição da liberação de neuropeptídeos, como substância P.¹

A duração de analgesia pós-operatória depende do tipo de cirurgia e do esquema de administração da lidocaína. Vários estudos interrogam o benefício da anestesia peridural em laparoscopias de pequeno porte, como colectomia. Nesses casos, a lidocaína venosa está bem indicada.^{50,55} Em uma metanálise com 2.802 pacientes, as operações em que os pacientes mais se beneficiaram da administração venosa da lidocaína foram laparoscopia, seguida de laparotomia.⁽⁵⁰⁾ Na mesma metanálise, o controle de dor com lidocaína venosa foi melhor comparado a placebo até 24 horas após a cirurgia, sem benefício após 48 horas. Para controle da dor no pós-operatório imediato, foram necessárias altas doses de lidocaína (>2 mg/kg/h) ou o emprego de doses baixas por 24 horas pós-cirúrgicas. Os autores sugerem

que o melhor esquema de administração é dose alta (> 2 mg/kg/h) no intraoperatório seguido de dose baixa (< 2 mg/kg/h) por 24 horas após a cirurgia.⁵⁰ Pesquisas que utilizaram 2 mg/kg/h no intraoperatório de cirurgias laparoscópicas em intestino, seguida da infusão de 1-1,3 mg/kg/h por 24 horas, tiveram bons resultados.^{52,54}

Efeitos adversos relacionados à administração de lidocaína são raros.^{50,52,54} Mesmo após 24 horas de administração contínua, Kaba e col. constataram baixas concentrações plasmáticas de lidocaína.⁵⁵

APLICAÇÃO NA ONCOLOGIA

A recorrência de metástase depende da agressividade do tumor e da condição imunológica do paciente.^{56,57} Três variáveis perioperatórias contribuem para o surgimento de metástase:

1. Cirurgia. A manipulação cirúrgica leva células cancerígenas para a corrente sanguínea e tecido adjacente. Além disso, o próprio estresse cirúrgico promove liberação de citocinas inflamatórias, catecolaminas e prostaglandinas, que diminuem ação de células *natural killers* (NK) do sistema imunológico.⁵⁶⁻⁶⁰
2. Anestesia. Os anestésicos provocam imunodepressão e modulação da reação inflamatória, favorecendo metástase. Anestésicos gerais diminuem a imunidade celular por reduzir a ação de células NK, linfócitos T, macrófagos, neutrófilos e células dendríticas. Entre os anestésicos gerais, o único que parece não interferir na capacidade imunológica é o propofol.⁵⁶⁻⁶⁰
3. Opioides. Estudos observacionais apontam que a analgesia intra e pós-operatória com opioides pode estar implicada na recorrência de metástases. Assim como os anestésicos gerais, o opioide diminui a imunidade celular e ainda leva à diminuição da imunidade humoral. A morfina, em especial, tem a capacidade de promover exacerbação da atividade inflamatória, com aumento da angiogênese e, conseqüentemente, causando o aumento tumoral.⁵⁶⁻⁶⁰

Tem sido proposto que os AL poderiam reduzir a incidência de metástases. A analgesia diminui o estresse cirúrgico e o consumo de opioides e anestésicos gerais. Além disso, os AL têm função anti-inflamatória e conservam a função das células NK.^{58,61-63}

Alguns estudos demonstram a capacidade dos AL de agir sobre células tumorais. Alguns tipos de neoplasias de mama, cólon, pulmão e próstata apresentam canais de sódio do tipo NaV1.5. Bap-

tista-Hon e col. demonstraram em estudo *in vitro* que a ropivacaína inibe esses canais, diminuindo a reprodução das células tumorais.⁵⁹

A metaloproteinase é uma enzima que permite a degradação da lâmina basal e matriz extracelular de células de tumores sólidos, fazendo com que essas células caiam na corrente sanguínea e causem metástases. A formação da metaloproteinase é dependente da ativação da proteína quinase tirosina Src a partir da estimulação do TNF-alfa por receptores de membrana. Piegeler e col. concluíram em estudo *in vitro* que a ropivacaína e a lidocaína inibem a ativação da tirosina Src e a formação da metaloproteinase.⁶³ A Figura 8.5 demonstra o mecanismo de inibição dos AL.

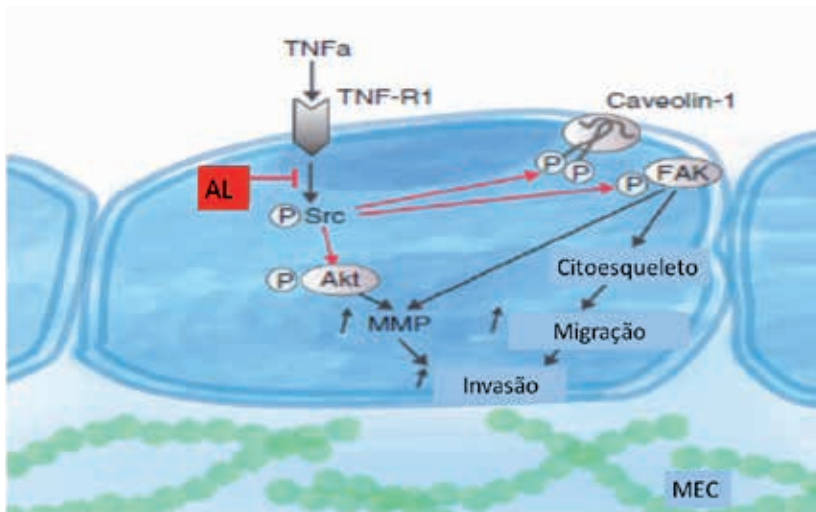


Figura 8.5. Mecanismo proposto para inibição de invasão celular e metástase mediado pelas aminoamidas. O AL bloqueia a ativação da proteína quinase tirosina Src pelo TNF- α e a consequente formação de metaloproteinase. MEC: matriz extracelular. Fonte: Piegeler e col.⁶³ (Com permissão do autor)

Estudos retrospectivos e experimentais têm mostrado que a anestesia regional diminui a recorrência do câncer, mas ensaios clínicos randomizados ainda são controversos.^{56-59,61-63}

CONCLUSÃO

O correto entendimento de como os AL exercem sua função nos permite usá-los na prática clínica com segurança. Também permite a introdução do uso clínico em diversos contextos, como tratamento de distúrbios de ritmo cardíaco e a possível prevenção de metástases.

Ainda assim, a prevenção e o rápido reconhecimento de sinais de toxicidade são imprescindíveis para o restabelecimento do paciente.

REFERÊNCIAS

1. Lirk P, Strichartz G, Hollmann MW. The science of local anesthesia: basic research, clinical application, and future directions. *Anesth Analg*. 2018; 126(4):1381–92.
2. Berde CB, Strichartz GR. Local anesthetics. In: Miller's Anesthesia. Eighth. Elsevier. 2015; p. 1028-1054e.
3. O'Leary ME, Chahine M. Mechanisms of drug binding to voltage-gated sodium channels. *Handb Exp Pharmacol*. 2017; 15.
4. Carvalho JCA. Farmacologia dos anestésicos locais. *Rev Bras Anesthesiol*. 1994; 75–82.
5. Govêia CS. Repercussões da ação vasoconstritora da ropivacaína sobre a amplitude de pulso ocular em anestesia peribulbar [Dissertação]. [Brasília, DF]: Universidade de Brasília. 2007.
6. Butterworth JF, Strichartz GR. Molecular mechanisms of local anesthesia: a review. *Anesthesiology*. 1990; 72:711–34.
7. Jackson T, McLure HA. Pharmacology of local anesthetics. *Ophthalmol Clin N Am*. 2006; 19:155–61.
8. Strichartz GR, Arthur R, Martin D, Sanchez V, Chafetz R. Fundamental properties of local anesthetics. II. Measured octanol:buffer partition coefficients and pKa values of clinically used drugs. *Anesth Analg*. 1990; 71:158–70.
9. Sekimoto K, Saito S, Tobe M. Local anesthetic toxicity: acute and chronic management. *Acute Med Surg*. 2017; 4:152–60.
10. Swain A, Sammadar DP, Nag DS. Adjuvants to local anesthetics: current understanding and future trends. *World J Clin Cases*. 2017; 5(8):307–23.
11. Opperer M, Memtsoudis SG, Gerner P. Additives to local anesthetics for peripheral nerve blocks or local anesthesia: a review of the literature. *Pain Manag*. 2015; 5(2):117–28.
12. Koyyalamudi V, Patil S, Cornett EM, AD K, Sen S, Creel J, et al. Adjuvant agents in regional anesthesia in the ambulatory setting. *Curr Pain Headache Rep*. 16 de fevereiro de 2017; 21(6):1–10.
13. Williams BA, Tsui BYK, Gold MS, Hough KA, Ibinson JW, Gebhart GF. Neurotoxicity of adjuvants used in perineural anesthesia and analgesia in comparison with ropivacaine. *Reg Anesth Pain Med*. 2012; 36(3):225–30.
14. Khandelwal M, Bafna U, Jetley P, Dutta D, Chauhan S, Mitra S. Comparison of intrathecal clonidine and magnesium sulphate used as

- an adjuvant with hyperbaric bupivacaine in lower abdominal surgery. *Indian J Anesth.* 2017; 61:667–72.
15. Ozdogan L, Ornek D, Ayerden T, Sastim H, Postaci A, Dikmen B. Neurotoxic effects of intratecal magnesium sulphate. *Rev Bras Anesthesiol.* 2013; 63(1):139–48.
 16. Lin Y, Liu SS. Local anesthetics. In: Barash *Clinical Anesthesia*. Seventh. 2013; p. 561–79.
 17. Sung H-J, Sohn J-Y, Kim JK, Han JY, Shin I-W, Chung Y-K, et al. Vasoconstriction potency induced by aminoamide local anesthetics correlates with lipid solubility. *J Biomed Biotechnol.* 2012; 2012:e170958.
 18. Aarons L, Pitsiu M, Henriksson J, Sadler B, Sjövall J, Molnár V. Population pharmacokinetic analysis of ropivacaine and its metabolite 2'6'-pipecoloxylidide from pooled data in neonates, infants and children. *Br J Anaesth.* 2011; 107(3):409–24.
 19. Rosenberg PH, Urmev WF, Veering B T. Maximum recommended doses of local anesthetics: a multifactorial concept. *Reg Anesth Pain Med.* 2004; 29:564–75.
 20. Trabelsi B, Bennasr L, Eljebari H, Sassi MB, Maghrebi H, Charfi R, et al. Pharmacokinetics of bupivacaine after bilateral ultrasound-guided transversus abdominis plane block following cesarean delivery under spinal anesthesia. *Int J Obstet Anesth.* Novembro de 2017; 32:17–20.
 21. Griffiths JD, Grant S, Hebbard P, Le NV, Bjorksten A, Royse C. Symptomatic local anaesthetic toxicity and plasma ropivacaine concentrations after transversus abdominis plane block for caesarean section. *Br J Anaesth.* Março de 2013; 110(6):996–1000.
 22. Carneiro AF, Araújo FM. Anestésicos locais. In: *Anestesiologia James Manica*. 4º ed James Manica. 2018; p. 744–59.
 23. Lee J, Kim HJ, Lee J-Y, Seo K-S. Dental anesthesia for patients with allergic reactions to lidocaine: two case reports. *J Dent Anesth Pain Med.* 2016; 16(3):209–12.
 24. McEvoy MD, Einav S, Moitra VK, Banerjee A, Gabrielli A, Dobson G, et al. Cardiac arrest in the operating room: part 2_special situations in the perioperative period. *Anesth Analg.* 2018; 126(3):889–903.
 25. Neal JM, Butterworth JF, Drasner K, Mulroy MF, Weinberg GL, Bernards CM, et al. ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. *Reg Anesth Pain Med.* 2010; 35:152–61.
 26. Tasch MD, Butterworth JF. Toxicity of local anesthetics. *ASA Refresh Courses Anesthesiol.* 2006; 34(1):165–79.
 27. Wolfe JW, Butterworth JF. Local anesthetic systemic toxicity: update on mechanisms and treatment. *Curr Opin Anesthesiol.* 2011; 24:561–6.

28. Neal JM, Fettiplace MR, Memtsoudis SG, Rubin DS, Barrington MJ, Gitman M, et al. The third american society of regional anesthesia and pain medicine practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. *Reg Anesth Pain Med.* 2018; 43:113–23.
29. Soltesz EJ, Byrne JG, van Pelt F. Emergent Cardiopulmonary bypass for bupivacaine cardiotoxicity. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2003; 17(3):357–8.
30. Brau ME, Branitzki P, Olschewski A, Vogel W, Hempelmann G. Block of neuronal tetrodotoxin-resistant Na currents by stereoisomers of piperidine local anesthetics. *Anesth Analg.* 2000; 91:1499–505.
31. Moller R, Covino BG. Cardiac electrophysiologic properties of bupivacaine and lidocaine compared with those of ropivacaine, a new amide local anesthetic. *Anesthesiology.* 1990; 72:322–9.
32. Groban L, D Deal, Vernon JC, RL James, J Butterworth. Cardiac resuscitation after incremental overdosage with lidocaine, bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in anesthetized dogs. *Anesth Analg.* 2001; 37–43.
33. Harvey M, Cave G. Lipid emulsion in local anesthetic toxicity. *Curr Opin Anesthesiol.* Outubro de 2017; 30(5):632–8.
34. Kim M-H, Kim C-S, Uugangerel T, Kang B-C, Lee K-H, Yang S, et al. Insuline/glucose infusion successfully resuscitates bupivacaine-induced sudden-onset circulatory collapse in dogs. *Can J Anesthesiol.* 2013; 60:471–8.
35. Weinberg G, Ramaraju G, Cwik M, VadeBoncouer T, Garcia-Amaro M. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology.* 1998; 88:1071–5.
36. Fettiplace M, Ripper R, Lis K. Multimodal contributions to detoxification of acute pharmacotoxicity by a triglyceride micro-emulsion. *J Control Release.* 2015; 198:62–70.
37. Charbonneau H, Mazoit J-X, Benhamou D, Marcou TAP, Zetlaoui PJ. Early use of lipid emulsion to treat incipient mepivacaine intoxication. *Reg Anesth Pain Med.* 2009; 34(3):277–8.
38. Barrington MJ, Kluger R. Ultrasound guidance reduces the risk of local anesthetic systemic toxicity following peripheral nerve blockade. *Reg Anesth Pain Med.* 2013; 38:289–99.
39. Abrahams MS, Fu RF, Aziz MF, Horn J-L. Ultrasound guidance compared with electrical neurostimulation for peripheral nerve block: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth.* 2009; 102(3):408–17.
40. Neal JM, Choi DS, Salinas FV. Local anesthetic-induced myotoxicity after continuous adductor canal block. *Reg Anesth Pain Med.* 2016; 41(6):723–7.

41. Zink W, Graf BM. Local anesthetic myotoxicity. *Reg Anesth Pain Med.* 2004;29(4):333–40.
42. Hong SS, Alison JA, Milross MA. Effect of continuous local anesthetic in post-cardiac surgery patients: a systematic review. *Pain Med.* 2018 May 1;19(5):1077-1090
43. Toju K, Hakozaki T, Murakawa M, Shiraishi K, Isosu T. Plasma ropivacaine concentration following ultra-sound guided subcostal transversus abdominis plane block in adults. *J Anesth.* Fevereiro de 2015; 29(1):146–8.
44. Kitayama M, Hashimoto H, Yakoshi C, Wada M, Kudo T, Hirota K. Plasma ropivacaine concentrations after ultra-sound guided transversus abdominis plane block for open retropubic prostatectomy. *J Anesth.* Agosto de 2014; 28(4):576–9.
45. Kato N, Harato M, Shibata Y, Tomatsu T, Fujiwara Y, Kurokawa S, et al. Serum concentration of lidocaine after transversus abdominis plane block. *J Anesth.* 2009; 23:298–300.
46. Flack SH, Walker BJ, Helmers LD, Haberkern CM, Martin LD, Bosenberg AT, et al. Ultrasound-guided rectus sheath block or wound infiltration in children: a randomized blinded study of analgesia and bupivacaine absorption. *Pediatr Anesth.* 2014; 24(9):968–73.
47. Veneziano G, Tobias JB. Chloroprocaine for epidural anesthesia in infants and children. *Pediatr Anesth.* 2017; 27(6):581–90.
48. Hamill JK, Hill AG, Rahiri J-L. Analgesic effect of intraperitoneal local anesthetic in surgery: an overview of systematic reviews. *J Surg Res.* 2017; 212:167–77.
49. Yardeni IZ, Mayburd E, Bessler H, Beilin B, Levinson Y. The effect of intravenous perioperative lidocaine on postoperative pain and immune function. *Anesth Analg.* 2009; 109(5):1464–9.
50. Weibel S, Pace NL, Hollmann MW, Eberhart LHJ, Afshari A, Jokinen J, et al. Efficacy and safety of intravenous lidocaine for postoperative analgesia and recovery after surgery: a systematic review with trial sequential analysis. *Br J Anaesth.* 2016; 116(6):770–83.
51. Koppert W, Neumann F, Schuetzler J, Hering W, Weigand M, Sittl R, et al. Perioperative intravenous lidocaine has preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major abdominal surgery. *Anesth Analg.* 2004; 98:1050–5.
52. Hollmann MW, Durieux ME. Local anesthetics and the inflammatory response. A new therapeutic indication? *Anesthesiology.* 2000; 93(3):858–75.
53. Lahav M, Bassani L, Fidler H, Bar-Meir S, Chowers Y, Levite M, et al. Lidocaine inhibits secretion of IL-8 and IL-1 β and stimulates secretion of IL-1 receptor antagonist by epithelial cells. *Clin Exp Immunol.* 2002; 127:226–33.

54. Tikuisis R, Samalavicius NE, Miliauskas P, Zabulis V. Intravenous lidocaine for post-operative pain relief after hand-assisted laparoscopic colon surgery: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Tech Coloproctol*. 2014; 18:373–80.
55. Kaba A, Detroz BJ, Durieux ME, Joris JL, Laurent SR, Sessler DI, et al. Intravenous lidocaine infusion facilitates acute rehabilitation after laparoscopic colectomy. *Anesthesiology*. 2007; 106(1):11–8.
56. Bharati SJ, Bergese SD, Chowdhury T, Ghosh S. Anesthetics impact on cancer recurrence: what do we know. *J Cancer Res Ther*. 2016; 12(2):464–8.
57. Cakmakkaya OS, Apfel CC, Kolodzie K, Pace NL. Anesthetic techniques for risk of malignant tumour recurrence (review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (11).
58. Chamaraux-Tran T-N, Piegeler T. The amide local anesthetic lidocaine in cancer surgery _ potential antimetastatic effects and preservation of immune cell function? A narrative review. *Front Med*. 2017; 4(235):1–12.
59. Baptista-Hon DT, Robertson GB, Rogers GW, Lee NH, Robertson FM, Owen SJ, et al. Potent inhibition by ropivacaine of Nav1.5 channel function. *Br J Anaesth*. 2014; 113(S1):i39–48.
60. Lacassie HJ, Brañes J, Echevarría GC, Cartagena J, Assel M. The relationship between neuraxial anesthesia and advanced ovarian cancer-related outcomes in the chilean population. *Anesth Analg*. 2013; 117(3):653–60.
61. Myles PS, Silbert B, Rigg JRA, Peyton P, Hunt J, Sessler DI. Perioperative epidural analgesia for major abdominal surgery for cancer and recurrence-free survival: randomised trial. *Br Med J*. 2011; 342:746.
62. Exadaktylos AK, Moriarty DC, Sessler DI, Buggy DJ, Mascha E. Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Anesthesiology*. 2006; 105(4):660–4.
63. Piegeler T, Dull RO, Minshall RD, Schläpfer M, Schwartz DE, Beck-Schimmer B. Clinically relevant concentrations of lidocaine and ropivacaine inhibit TNF α -induced invasion of lung adenocarcinoma cells in vitro by blocking the activation of Akt and focal adhesion kinase. *Br J Anaesth*. 2015; 115(5):784–91.

CAPÍTULO 9

FARMACOLOGIA DA ANESTESIA INALATÓRIA

Maria Angela Tardelli

INTRODUÇÃO

A utilização de anestésico inalatório tem como características favoráveis a independência de acesso venoso para sua administração, ser captado e eliminado pela mesma via e a possibilidade de seus efeitos serem monitorados não apenas através de sinais clínicos, mas também através da sua concentração expirada que reflete a concentração do anestésico nos tecidos, particularmente dos ricamente vascularizados.

Os anestésicos inalatórios têm no pulmão uma via de mão dupla. Eles são administrados e na sua quase totalidade eliminados por esta via. Esta é a principal característica do benefício da anestesia inalatória – a habilidade de diminuir a concentração plasmática tão fácil e rapidamente como ela é aumentada.

HISTÓRICO

Os primeiros anestésicos voláteis utilizados na prática clínica eram considerados gases inflamáveis, incluindo o dietil éter, ciclopropano e divinil éter. Outros compostos não inflamáveis como o clorofórmio e o tricloroetileno eram associados à toxicidade hepática e neurológica, respectivamente. Estudos com os derivados dos compostos halogenados do clorofórmio indicaram que os gases anestésicos não inflamáveis poderiam ser originados a partir de compostos de fluoreto orgânico. As substituições pelo fluoreto resultaram em aumento da estabilidade, diminuição da toxicidade, além de diminuir a capacidade dos éteres de serem inflamáveis.

Em 1956, o halotano começou a ser utilizado, entretanto seus efeitos depressores cardiovasculares e a possibilidade de toxicidade hepática estimularam a pesquisa de outros agentes. Entre 1959 e 1980 foram sintetizados mais de 700 compostos fluorados. Destas

pesquisas resultou o enflurano (nº 347) e o isoflurano (nº 469), que se tornaram os pilares da anestesia nos anos 1970 e 1980, respectivamente. O desflurano foi o número 653 desta série e foi introduzido na prática clínica em 1993.¹ O sevoflurano foi descrito no início da década de 1970 e começou a ser utilizado em 1990, no Japão. A característica principal do sevoflurano e do desflurano é a baixa solubilidade no sangue, o que facilita o ajuste da profundidade da anestesia.

O desenvolvimento de anestésicos inalatórios culminou com a descoberta da aplicabilidade clínica do xenônio, um gás inerte extraído da atmosfera que possui diversas características de um anestésico inalatório ideal, tais como ser inodoro, não inflamável, pouco tóxico, ausência de metabolização e baixíssima solubilidade no sangue e nos tecidos. A grande limitação à sua utilização em larga escala é o seu alto custo.²

FARMACOCINÉTICA

CONCEITOS BÁSICOS

As diferentes respostas farmacodinâmicas observadas no decurso da anestesia inalatória são resultado da variação de concentrações do anestésico nos diversos compartimentos (tecidos ricamente vascularizados, músculo e gordura) em diferentes tempos. Essas concentrações são determinadas pela farmacocinética do anestésico inalatório. Assim, os fatores que interferem na farmacocinética determinam as diferentes respostas farmacodinâmicas no decurso da anestesia.

A farmacocinética de uma substância inclui sua absorção, distribuição, metabolismo e excreção. Estes termos têm denominações diferentes na anestesia inalatória, com exceção da distribuição. Assim, na anestesia com anestésicos inalatórios a absorção é denominada captação, o metabolismo é a biotransformação e a fase de excreção é a eliminação.

Diferente da anestesia intravenosa que não tem a fase de absorção porque o anestésico é injetado diretamente na circulação sistêmica, a fase de absorção do anestésico inalatório corresponde à captação do anestésico do alvéolo para o capilar pulmonar. Assim, além do débito cardíaco (fluxo sanguíneo pulmonar), a captação do anestésico inalatório sofre interferência dos fatores relacionados à ventilação pulmonar e daqueles relacionados com a transferência do anestésico do circuito de anestesia para o alvéolo (Figura 9.1).

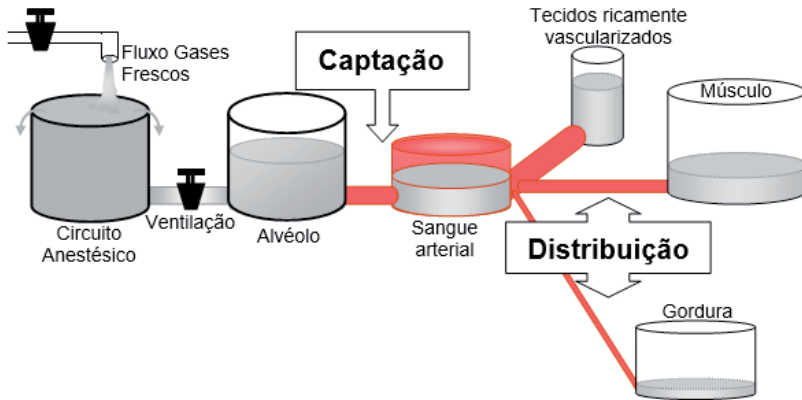


Figura 9.1. Modelo hidráulico da farmacocinética dos anestésicos inalatórios. (Adaptado de Saraiva RA. *Anestésicos Inalatórios*. Rev Bras Anesthesiol. 1994; 44:43-52).

A anestesia inalatória também difere da venosa na fase de eliminação. Na venosa, a eliminação depende de metabolismo e excreção, enquanto que na inalatória a eliminação depende fundamentalmente da ventilação.

O objetivo na administração do anestésico inalatório é produzir um estado anestésico através de uma concentração específica de moléculas deste agente no sistema nervoso central. Isto é conseguido estabelecendo-se uma pressão parcial específica do anestésico no pulmão, a qual vai se propagar até o cérebro e medula espinhal. Assim, o controle da profundidade da anestesia inalatória, além da utilização dos sinais clínicos, também pode ser realizado através da pressão parcial do anestésico no ar alveolar; a fração expirada no analisador de gases. A fração expirada do anestésico inalatório corresponde à pressão parcial do sangue arterial e que é igual à pressão parcial no cérebro apenas quando estes três compartimentos (alvéolo, sangue arterial e cérebro) têm suas pressões parciais em situação de equilíbrio. Até atingir a situação de equilíbrio, há um gradiente de pressões parciais nos diferentes compartimentos sequenciais e a direção do movimento do anestésico é do local de maior pressão para o de menor pressão (Figura 9.2). Assim, a pressão parcial do anestésico inalatório no sistema nervoso central se iguala à pressão parcial do sangue, a qual se iguala à pressão parcial alveolar apenas quando é atingida a situação de equilíbrio (não há diferença de pressão parcial do anestésico) entre estes compartimentos. Durante a indução da anestesia, ou quando se aumenta a concentração inspirada do anestésico, a concentração alveolar é maior que a cerebral e durante

a recuperação da anestesia, ou quando se reduz a concentração inspirada do anestésico, ocorre o inverso.

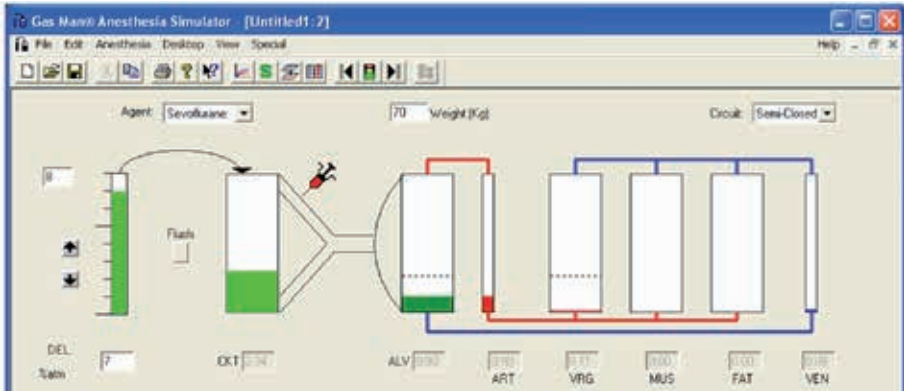
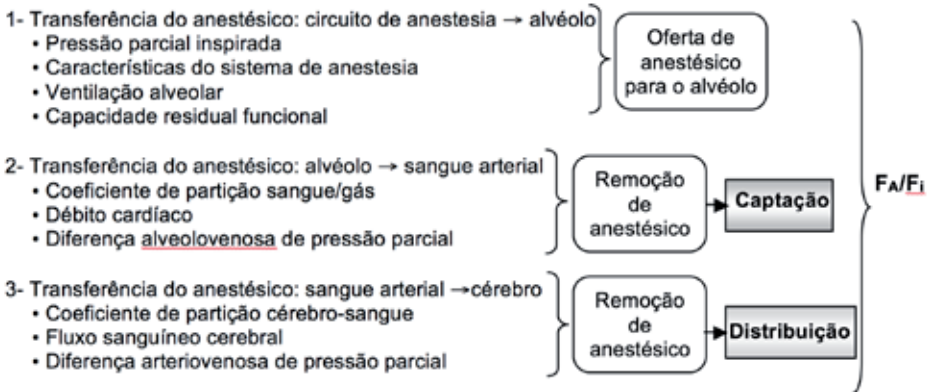


Figura 9.2. Farmacocinética dos anestésicos inalatórios com o simulador de anestesia Gás Man. Os retângulos representam os compartimentos envolvidos na farmacocinética do anestésico inalatório. A largura das flechas indica a intensidade da pressão parcial do gás no compartimento. A transferência do gás se faz do compartimento de maior para o de menor pressão. Legenda: DEL: concentração liberada pelo vaporizador, CKT: circuito de anestesia - fração inspirada do anestésico (F_i), ALV: alvéolo - F_e : fração expirada ou alveolar do anestésico. ART: sangue arterial, VRG: tecidos ricamente vascularizados, MUS: músculos, FAT: gordura, VEN: sangue venoso.

A farmacocinética da anestesia inalatória reflete a velocidade de equilíbrio das pressões parciais do anestésico entre os compartimentos. Os fatores envolvidos na velocidade do estabelecimento da anestesia incluem aqueles que interferem na oferta do anestésico aos alvéolos e os relacionados à remoção desde os alvéolos até o sistema nervoso central (Quadro 9.1). Em todas as etapas, estes fatores incluem além da solubilidade do anestésico, o volume dos compartimentos a serem preenchidos com o anestésico e o fluxo que os atravessa. O quociente entre o volume e o fluxo de cada compartimento determina sua constante de tempo.

Quadro 9.1. Etapas da farmacocinética da anestesia inalatória.

Portanto, a constante de tempo do circuito anestésico e a da ventilação interferem na velocidade de oferta do anestésico ao alvéolo e as constantes de tempo dos diferentes tecidos (sangue, cérebro, coração, músculo e gordura) interferem na velocidade de equilíbrio das pressões parciais do anestésico entre o sangue e estes tecidos. Dessa forma, podemos resumir que os determinantes da farmacocinética do anestésico inalatório são sua solubilidade nos diferentes tecidos e a constante de tempo em cada compartimento, desde o circuito até os tecidos.

CONSTANTE DE TEMPO

O equilíbrio das pressões parciais entre dois compartimentos é quantitativamente descrito por uma equação exponencial a qual é caracterizada pela constante de tempo. Após cada constante de tempo, a diferença de pressão parcial entre os compartimentos é reduzida em 63%. Assim, uma constante de tempo é o tempo para se alcançar 63% de equilíbrio da pressão parcial entre o compartimento de maior com o de menor pressão. Este tempo é obtido dividindo-se o volume que deve entrar em equilíbrio pelo fluxo que o atravessa e que carrega a substância que entrará em equilíbrio. Se considerarmos só o circuito anestésico, não conectado ao paciente, com volume de 6 litros e o fluxo de gases frescos de $2 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$, a constante de tempo será de 3 minutos ($6/2$), ou seja, este é o tempo para substituir 63% do volume do circuito. Em outras palavras, se a concentração do anestésico, no vaporizador for ajustada para 1%, ao final de 3 minutos, ela será de 0,63% no circuito, ou 0,63% de fração inspirada. Após 12 minutos (4 constantes de tempo) 98% do volume será substituído, ou seja, a concentração será praticamente idêntica (0,98%) a do vaporizador

(1%). Se o fluxo for triplicado, a constante de tempo fica reduzida em um terço, o que resultará em 63% e 98% do equilíbrio em 1 e 4 minutos, respectivamente.

Se for considerado que o conceito atual de farmacocinética engloba todos os fatores que influenciam a relação temporal entre a administração de um fármaco e sua concentração no sítio efetor de ação (biofase), o circuito de anestesia deve ser discutido como um elemento da farmacocinética porque tem importantes implicações clínicas na velocidade de oferta do anestésico para o pulmão. Assim, quando há necessidade de aprofundar o plano de uma anestesia onde está sendo utilizado circuito circular semifechado com fluxos de gases frescos mais baixos, o efeito desejado será obtido mais rapidamente se além do aumento da concentração inspirada do anestésico também for aumentado o fluxo de gases frescos.

O cálculo da constante de tempo do pulmão deve considerar a capacidade residual funcional (CRF) como o volume que será substituído pela nova atmosfera de anestésico e a ventilação alveolar como o fluxo que promove a substituição. Considerando que a CRF de um adulto é de 2 litros, se a ventilação alveolar for de $4 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$, uma constante de tempo para equilíbrio no pulmão, da nova concentração do anestésico, seria de 0,5 minuto. Assim, o tempo para equilibrar a composição do ar da CRF com a do ar inspirado seria de 2 minutos (quatro constantes de tempo) se não estivesse ocorrendo captação do anestésico no capilar pulmonar.

Além da constante de tempo, para o equilíbrio das pressões parciais, deve ser recordado que concomitantemente o anestésico está sendo captado do pulmão para o capilar pulmonar e distribuído para os tecidos (captação tecidual). Assim, o conceito de solubilidade do anestésico no gás, no sangue e nos tecidos deve ser considerado quando o gás passa do alvéolo para o sangue e é distribuído para os tecidos.

SOLUBILIDADE DO ANESTÉSICO

A solubilidade do anestésico nos tecidos é uma medida da afinidade de cada tecido, incluindo o sangue, pelo anestésico. Esta solubilidade é definida pelo coeficiente de partição tecido/gás que traduz a capacidade (ou o volume) do tecido em reter o anestésico. Pode-se avaliar a importância deste conceito quando se compara a solubilidade músculo/gás do desflurano e do isoflurano (Tabela 9.1). A capacidade do músculo de reter isoflurano é 4,6 (3,6/0,78) vezes a capacidade de

reter o desflurano. Isto significa que o volume de músculo até ser saturado com isoflurano é 4,6 vezes maior do que o volume que seria se fosse saturado com desflurano. Alto coeficiente de partição sangue/gás do anestésico significa grande transferência de anestésico do alvéolo para o sangue, portanto maior tempo para completar a capacidade do sangue até que as pressões parciais no sangue e no alvéolo sejam iguais. O coeficiente de partição tecido/sangue de um determinado anestésico (Tabela 9.2) é calculado pela divisão de seu coeficiente de partição tecido/gás pelo seu coeficiente de partição sangue/gás. Este coeficiente define a proporção entre a concentração do anestésico no tecido e no sangue. Por exemplo, o coeficiente de partição cérebro/sangue do halotano de 1,88 significa que 1 mL de cérebro retém 1,88 vezes mais halotano que 1 mL de sangue quando a pressão parcial do halotano nestes dois tecidos é igual (em situação de equilíbrio). Alta solubilidade do tecido em relação ao sangue significa grande transferência de anestésico do sangue para o tecido, portanto maior tempo para completar o volume do tecido até que as pressões parciais no tecido e no sangue sejam iguais. Assim, este coeficiente permite uma estimativa da velocidade de aumento ou decréscimo da pressão parcial do anestésico em um determinado tecido.

Tabela 9.1. *Coeficiente de partição tecido/gás a 37°C.*

Coeficiente de partição tecido/gás	Halotano	Isoflurano	Sevoflurano	Desflurano	N ₂ O
Sangue	2,4	1,4	0,65	0,45	0,46
Cérebro	4,5	2,2	1,1	0,55	0,49
Coração	4,1	2,2	1,1	0,55	0,47
Músculo	7	3,6	1,7	0,78	0,53
Gordura	137	70	37	13	1,1

Tabela 9.2. *Coeficiente de partição tecido/sangue a 37°C.*

Coeficiente de partição tecido/sangue	Halotano	Isoflurano	Sevoflurano	Desflurano	N ₂ O
Cérebro	1,88	1,57	1,69	1,22	1,07
Coração	1,70	1,57	1,69	1,22	1,02
Músculo	2,92	2,57	2,62	1,73	1,15
Gordura	57	50	52	29	2,39

Com estes conceitos, a análise da Tabela 9.1 de solubilidade dos anestésicos inalatórios nos diferentes tecidos mostra que o maior volume sanguíneo para entrar em equilíbrio com o ar alveolar (mesma pressão parcial) decorre da utilização do halotano, aproximadamente a metade com o isoflurano e um quarto com o sevoflurano. Entre os halogenados, o desflurano tem a menor solubilidade em todos os tecidos, portanto o menor volume a ser saturado em todos os tecidos, o que resultará no mais rápido equilíbrio entre as pressões parciais entre os diferentes grupos de tecidos.

Os tecidos são organizados em três grupos: ricamente vascularizado, músculo e gordura. Estes grupos de tecidos diferem na porcentagem da massa corporal que representam e no débito cardíaco que recebem (Tabela 9.3). O grupo ricamente vascularizado inclui o cérebro, coração, rim, fígado, trato digestivo e glândulas. Neste grupo, o sistema nervoso central é o tecido onde ocorre o efeito desejado do anestésico, os outros frequentemente correspondem a efeitos indesejados. Os outros dois grupos são considerados tecidos de acúmulo que afetam a velocidade de recuperação da anestesia.

Tabela 9.3. *Características fisiológicas dos diferentes compartimentos teciduais.*

Grupo	Massa corporal (%)	Débito cardíaco (%)	Perfusão (ml.min ⁻¹ .100g ⁻¹)
Tecidos ricamente vascularizados	10	75	75
Músculo	50	19	3
Gordura	20	6	3

As pressões parciais de um anestésico inalatório nos diferentes tecidos são determinadas pela pressão parcial deste anestésico no alvéolo. Assim, o alvéolo é o compartimento central da anestesia inalatória, portanto a pressão parcial alveolar do anestésico é que rege as pressões parciais nos diferentes tecidos. No decorrer da administração do anestésico inalatório, as pressões parciais do anestésico em todos os tecidos se aproximam para se igualar à pressão alveolar. Uma aplicação prática desse conhecimento seria a indução inalatória com altas concentrações de anestésico em paciente com risco de obstrução de via aérea superior ao perder a consciência. Nesta situação, durante a apneia, com a alta concentração alveolar do anestésico, o plano da anestesia aprofundaria porque o anestésico continuaria a ser captado do alvéolo e direcionado para o sistema nervoso central que está com

menor pressão parcial que o alvéolo e que recebe a maior parte do débito cardíaco. Nesta situação a indução mais segura seria lenta com até 1 CAM (concentração alveolar mínima) do anestésico.

Resumidamente, o estabelecimento da anestesia inalatória inclui a captação do anestésico do alvéolo e sua distribuição para o sistema nervoso central; e a velocidade que governa estes dois eventos, além da concentração de anestésico administrada, é a constante de tempo de cada compartimento nas diferentes etapas da farmacocinética (Quadro 9.2).

Quadro 9.2. *Determinantes da constante de tempo de cada compartimento considerado na farmacocinética dos anestésicos inalatórios.*

COMPARTIMENTO	VOLUME	FLUXO
Circuito de anestesia	Volume total do circuito	Fluxo de gases frescos
Pulmão	Capacidade residual funcional	Ventilação alveolar
Tecidos ricamente vascularizados	Solubilidade do anestésico no tecido considerado x 10% peso	75% do Débito cardíaco
Músculo	Solubilidade do anestésico no músculo x 50% peso	19% do Débito cardíaco
Gordura	Solubilidade do anestésico na gordura x 25% peso	6% do Débito cardíaco

CAPTAÇÃO

Refere-se à passagem do anestésico do alvéolo para o capilar pulmonar. Depende dos fatores relacionados à oferta e à remoção de anestésico do alvéolo. A captação do anestésico do alvéolo para o capilar pulmonar é determinada pelo produto de três fatores: solubilidade do anestésico no sangue (λ), débito cardíaco (Q) e diferença alveolovenosa da pressão parcial do anestésico (PA-PV) segundo a equação:

$$\text{Captação} = \lambda \times Q \times [(PA-PV) / \text{pressão barométrica}]$$

Uma forma simples de se avaliar a captação do anestésico é analisar a relação entre a concentração alveolar (F_A) e a concentração inspirada (F_i) do anestésico (F_A/F_i) ao longo do tempo (Figura 9.3). Considerando que a captação é um produto de três fatores, se qualquer um deles se aproximar de zero, a captação se aproximará de zero e a ventilação produzirá rapidamente uma relação $F_A/F_i = 1$. Por exemplo, se a solubilidade é muito baixa (como a do oxigênio), ou se o débito cardíaco aproxima-se de zero (como na depressão

miocárdica grave) ou se a diferença alveolovenosa da pressão parcial do anestésico é praticamente nula (como a que ocorre depois de uma anestesia muito prolongada), a captação será mínima e a F_A/F_I será =1.

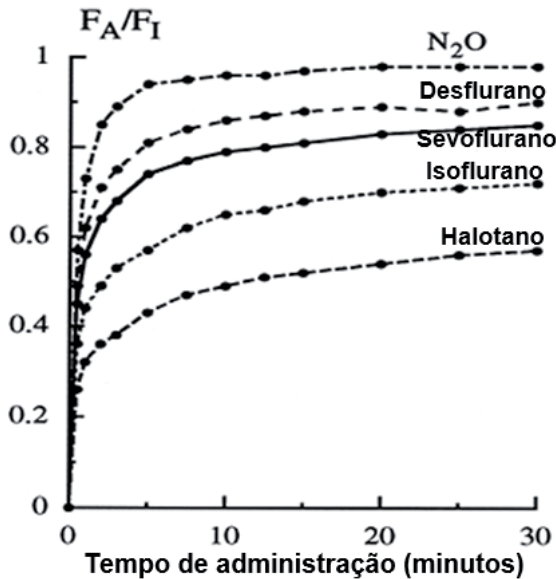


Figura 9.3. A elevação da concentração alveolar (F_A) do anestésico em relação à concentração inspirada (F_I) é mais rápida para os anestésicos menos solúveis.

SOLUBILIDADE SANGUE/GÁS

Considerando que a solubilidade sangue/gás traduz a capacidade do sangue (volume de sangue) em reter o anestésico, quanto maior a solubilidade do anestésico no sangue maior será a quantidade de anestésico captado no sangue até atingir a situação de equilíbrio entre as pressões parciais do alvéolo e do sangue, portanto, maior será o tempo para $F_A/F_I = 1$.

DÉBITO CARDÍACO

Quanto maior o fluxo pulmonar maior a remoção do anestésico do alvéolo e, conseqüentemente, menor a proporção F_A/F_I . O aumento do débito cardíaco facilita a captação e retarda o equilíbrio entre a F_A e F_I . O impacto das variações do débito cardíaco sobre a captação dos anestésicos inalatórios é tanto maior quanto maior a solubilidade do agente considerado. A captação dos anestésicos pouco solúveis como o óxido nítrico é pouco influenciada pelas variações no débito cardíaco como ocorre com o halotano que é mais solúvel (Figura 9.4).

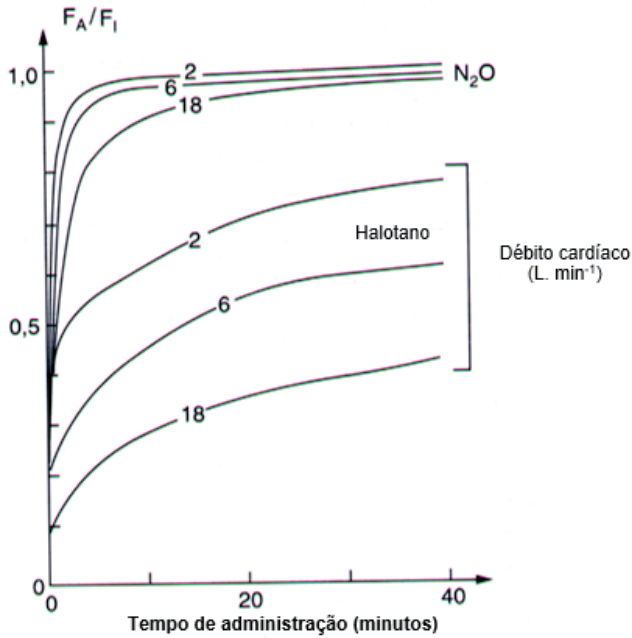


Figura 9.4. A elevação da concentração alveolar (F_A) do anestésico em relação à concentração inspirada (F_I) sofre pouca influência das variações do débito cardíaco com os anestésicos menos solúveis.

O aumento do débito cardíaco tem um efeito análogo ao aumento da solubilidade. Quando a solubilidade sanguínea dobra, duplica a capacidade do mesmo volume de sangue reter anestésico. Quando o débito cardíaco dobra, duplica a capacidade de o sangue reter anestésico por dobrar o volume de sangue exposto ao anestésico alveolar.

Por outro lado, é importante lembrar que o efeito cardiodepressor de alguns anestésicos voláteis pode limitar a captação por determinar a redução do débito cardíaco.

DIFERENÇA ALVEOLOVENOSA (PA-PV)

É influenciada pela captação do anestésico nos diferentes tecidos (distribuição). Quando não há captação tecidual (anestesia muito prolongada), o sangue venoso que retorna contém a mesma quantidade de anestésico que o sangue arterial que saiu dos pulmões, então a captação é praticamente nula.

DISTRIBUIÇÃO (CAPTAÇÃO TECIDUAL)

Os fatores que determinam a fração de anestésico removida do sangue que irriga um determinado tecido são semelhantes aos da captação do anestésico do alvéolo pelo sangue: solubilidade do anestésico no tecido (coeficiente de partição tecido/sangue - l_t), fluxo sanguíneo tecidual (Q_t) e diferença de pressão parcial do anestésico entre sangue arterial e tecido ($P_a - P_t$), segundo a equação:

$$\text{Captação tecidual} = l_t \times Q_t \times [(P_a - P_t) / \text{pressão barométrica}]$$

O tecido cerebral se equilibra rapidamente com a pressão parcial do anestésico do sangue arterial porque tem alta perfusão. O tecido muscular tem um volume 5 vezes maior e recebe um débito cardíaco 4 vezes menor que os tecidos ricamente vascularizados. Assim, sua constante de tempo é 20 vezes maior, o que implica que levará 20 vezes mais tempo para equilibrar sua pressão parcial com a do sangue que os tecidos ricamente vascularizados. Portanto, a captação do anestésico pelo músculo continua por muito tempo após ter cessado a captação no cérebro. Após o equilíbrio no músculo, a gordura funciona como um depósito efetivo para a captação do anestésico. A grande capacidade (volume) do tecido gorduroso em reter anestésico, aliada à sua baixa perfusão, prolonga o tempo necessário para diminuir a diferença de pressão parcial do anestésico entre o sangue arterial e a gordura.

Após 8 minutos de anestesia, a captação pelos tecidos ricamente vascularizados é muito pequena para influenciar significativamente a concentração alveolar. O grupo muscular aproxima-se do equilíbrio entre 2 a 4 horas.

FATORES QUE ALTERAM A F_A/F_i

As alterações nos fatores que governam a velocidade de oferta e de remoção de anestésico dos pulmões (Quadro 1) modificam a concentração alveolar do anestésico. Consequentemente, ventilação, solubilidade e distribuição do fluxo sanguíneo apresentam combinação de efeitos no impacto sobre relação F_A/F_i .

CONCENTRAÇÃO INSPIRADA

O impacto do efeito da concentração inspirada na relação F_A/F_i é idêntico ao impacto da alteração na solubilidade. A concentração administrada de 50%-70% de óxido nítrico é muito maior que a dos anestésicos potentes com baixa solubilidade. É por este motivo que a curva F_A/F_i (Figura 9.3) apresenta elevação mais rápida para o óxi-

do nitroso quando comparada ao desflurano, que tem o mais baixo coeficiente de solubilidade sangue/gás; o efeito concentração supera a solubilidade.

CIRCUITO DE ANESTESIA

Quanto é utilizado um sistema de ventilação com reinalação, a F_i é menor que a concentração administrada no vaporizador, isto porque o gás inspirado contém dois gases: aquele liberado pelo circuito de anestesia e aquele previamente exalado pelo paciente e subsequentemente reinalado. O aumento na captação (anestésico muito solúvel) ou na reinalação (uso de baixo fluxo) tem o efeito de diminuir a F_i dos anestésicos muito solúveis mais do que dos pouco solúveis. Um fluxo de gases igual ou maior que a ventilação minuto elimina a reinalação e o efeito da solubilidade do anestésico na captação.

VENTILAÇÃO

Quanto maior a solubilidade do anestésico, maior é sua captação, de modo que a velocidade de oferta de anestésico para o pulmão (ventilação) é um fator limitante. Quando da utilização de anestésicos pouco solúveis, o aumento na ventilação terá pouco impacto no aumento da relação F_A/F_i porque o equilíbrio entre os compartimentos ocorre mais rapidamente.

Os anestésicos podem alterar a ventilação, portanto, alterar sua própria captação. Os anestésicos voláteis deprimem a respiração de maneira dose-dependente. Dessa forma, ao aprofundar a anestesia, e conseqüentemente a ventilação, estes anestésicos exercem um efeito de *feedback* negativo na sua concentração alveolar. Este efeito aumenta a segurança durante a ventilação espontânea por limitar a elevação da pressão parcial do anestésico no alvéolo.

DÉBITO CARDÍACO

Semelhante à ventilação, quanto maior a solubilidade do anestésico maior será o impacto das alterações do débito cardíaco sobre a relação F_A/F_i (Figura 9.4). Entretanto, considerando que o débito cardíaco é um fator de remoção do anestésico do alvéolo, condições que promovem diminuição do débito cardíaco podem substancialmente aumentar a concentração alveolar dos anestésicos altamente solúveis, por diminuírem sua captação. Em contraste com o *feedback* negativo que resulta da depressão respiratória, a depressão circulatória resulta em *feedback* positivo que aumentará a concentração alveolar por diminuir a captação.

ALTERAÇÕES NA RELAÇÃO VENTILAÇÃO-PERFUSÃO

Nos pacientes sadios considera-se que a pressão parcial do anestésico no alvéolo (F_A) é igual à pressão na artéria (F_a) e, dessa forma, as curvas F_A/F_i e F_a/F_i ficam sobrepostas. Nas situações em que ocorre *shunt* intrapulmonar como na intubação seletiva, pneumonia, atelectasia, enfisema e defeito cardíaco congênito, a relação ventilação-perfusão está alterada com conseqüente aumento da pressão parcial do anestésico no alvéolo e diminuição da pressão parcial do anestésico na artéria. Ou seja, aparece uma diferença entre as pressões parciais do anestésico entre o gás alveolar e o sangue arterial. Este efeito é mais evidente para os anestésicos com baixa solubilidade. Considerando que a pressão do anestésico no sistema nervoso central se equilibra com a pressão parcial da artéria, a velocidade para indução ou para aprofundar a anestesia será mais lenta com os anestésicos de baixa solubilidade, comparativamente aos de alta solubilidade.

ELIMINAÇÃO

Embora a perda do anestésico inalatório pela pele seja pequena, ela ocorre e é maior com o óxido nitroso.

Outra forma de eliminação é a difusão do anestésico dos tecidos para a gordura subjacente, considerada como um quinto compartimento em alguns estudos farmacocinéticos. Esta transferência pode englobar um terço do anestésico captado durante a sua administração.

O baixo metabolismo do isoflurano (0,2%) e do desflurano (0,02%) não afeta significativamente a recuperação da anestesia. Entretanto, o alto metabolismo do halotano (20%) é o responsável pela diminuição de sua concentração alveolar que se equipara à do isoflurano durante a emergência da anestesia.

A eliminação dos anestésicos inalatórios na fase de recuperação da anestesia é controlada pelos mesmos fatores que interferem na elevação da concentração alveolar na fase de indução da anestesia. A solubilidade é o determinante fundamental na velocidade de queda da F_A . Há duas diferenças farmacocinéticas principais entre a recuperação e a indução. Primeiro, enquanto o aumento da concentração acelera a indução, não há como estabelecer uma concentração alveolar abaixo de zero para acelerar a recuperação. Segundo, enquanto todos os tecidos começam a indução com pressão parcial zero de anestésico, na recuperação cada tecido tem uma concentração diferente. Depois

de descontinuada a anestesia, músculo e gordura podem continuar a absorver anestésico por horas, decorrente da redistribuição que se mantém até que a pressão parcial sangue/alvéolo do anestésico caia abaixo da pressão parcial do tecido. Em conclusão, o papel do metabolismo dos anestésicos inalatórios na velocidade da elevação ou decréscimo da pressão parcial do halogenado no alvéolo só tem significância para o halotano e o metoxiflurano. Para os outros halogenados o metabolismo não interfere na farmacocinética.

FARMACODINÂMICA

CONCENTRAÇÃO ALVEOLAR MÍNIMA (CAM)

CAM é a concentração alveolar do anestésico, a 1 atmosfera (760 mmHg) e medida em situação de equilíbrio entre as pressões parciais do anestésico nos tecidos ricamente vascularizados e no alvéolo, que previne o movimento em reação a um estímulo doloroso específico, em 50% dos pacientes. Pode-se afirmar que a CAM é uma medida análoga à DE50 descrita para os anestésicos venosos. A CAM é uma medida de potência e deve ser utilizada como referência na comparação de efeitos farmacodinâmicos dos diferentes anestésicos inalatórios (Tabela 9.4). Valores de CAM podem ser estabelecidos para qualquer resposta mensurável. Assim, a CAM do despertar ou CAM acordado é a concentração alveolar na qual o paciente responde apropriadamente a um comando. É uma medida de hipnose e amnésia e seu valor é entre 0,15 e 0,5 CAM; geralmente um terço do valor da CAM para os halogenados e dois terços para o óxido nitroso para cada grupo de idade. A CAM-BAR é a CAM capaz de bloquear as respostas adrenérgicas ao estímulo cirúrgico, seu valor é geralmente 1,5 CAM.

Tabela 9.4. Valores da concentração alveolar mínima (CAM).

Valor da CAM	Halotano	Isoflurano	Sevoflurano	Desflurano	N ₂ O
Neonato* (%)	0,87	1,6	3,2	9,2	-
30 – 60 anos* (%)	0,75	1,17	1,8	6,6	104
30 – 60 anos** (%)	0,29	0,56	0,66	2,4	-
>65 anos* (%)	0,64	1,0	1,45	5,17	-

*com oxigênio 100%. **com N₂O 60-70%

Uma característica única da CAM é sua pequena variabilidade interindividual, que gira em torno de 10% a 15%. A idade altera consideravelmente os valores da CAM, que são maiores em crianças com menos de 1 ano de vida e até 50% menores em adultos com mais de 60 anos (Figura 9.5).⁵ Outros fatores e seus respectivos efeitos sobre a CAM estão listados no Quadro 9.3.^{6,7}

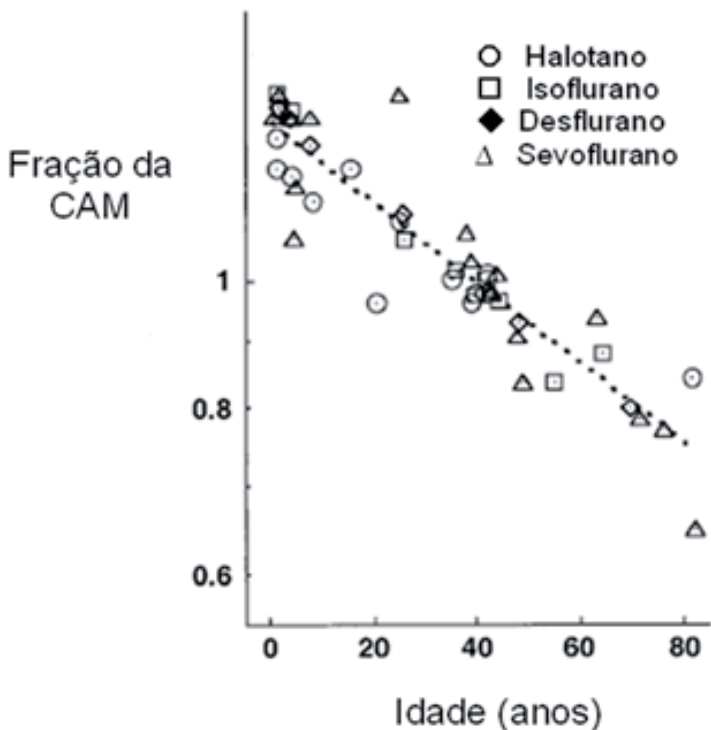


Figura 9.5. *Varição da Concentração Alveolar Mínima (CAM) conforme a idade.*⁵

Quadro 9.3. Fatores que interferem com a Concentração Alveolar Mínima (CAM).

Aumentam a CAM	Hipertermia, <u>Hipernatremia</u>
	Fármacos que aumentam níveis centrais de catecolaminas
	Ingestão crônica de álcool
Reduzem a CAM	Hipotermia, Hipotensão induzida (PAM<50 mmHg), <u>Hiponatremia</u> , Hipóxia (PaO ₂ 38 mmHg), Acidose metabólica, <u>Hipo-osmolaridade</u>
	Aumento da idade
	Lidocaína, Barbitúricos, <u>Opioides</u> , Benzodiazepínicos, <u>Cetamina</u> , Alfa2 agonistas, <u>Pancurônio</u> , <u>Lítio</u> , <u>Verapamil</u>
	Ingestão aguda de álcool
	Gravidez
	Anemia

Os valores da CAM somam-se grosseiramente quando dois inalatórios são usados em conjunto. Assim, o uso de 0,5 CAM de isoflurano associada a 0,5 CAM de óxido nitroso tem o mesmo efeito que 1 CAM de isoflurano no que diz respeito à prevenção da movimentação muscular em resposta ao estímulo doloroso. O mesmo não se pode afirmar com relação a outros efeitos como hipotensão, taquicardia, etc. Sob esse aspecto, 1 CAM de isoflurano exerce efeitos mais pronunciados sobre o sistema cardiovascular do que 0,5 CAM de isoflurano associada a 0,5 CAM de óxido nitroso. Da mesma forma, 1 CAM de isoflurano equivale a 1 CAM de qualquer outro halogenado no tocante à imobilidade, mas não em relação a outros efeitos farmacodinâmicos.

O valor da CAM para aparecimento de *burst supression* no BIS é de 1,5% (1,3 CAM) para o isoflurano e 2,9% (>1,4 CAM) para o sevoflurano.⁸ A CAM do sevoflurano para aparecimento de EEG isoelétrico é de 3,68% com oxigênio 40% em ar ambiente e 4,08% com óxido nitroso 60%. O óxido nitroso não altera a CAM do sevoflurano para o aparecimento de *burst supression*.⁹

MECANISMOS DE AÇÃO DOS ANESTÉSICOS INALATÓRIOS

Os mecanismos através dos quais os agentes inalatórios exercem seus efeitos têm sido alvo de grande discussão nas últimas décadas. A capacidade de promover imobilidade na vigência de um estímulo doloroso, conforme reflete a CAM, é mediada por uma ação

direta desses fármacos sobre a medula. A inconsciência e amnésia, no entanto, parecem mediadas pela ação em centros superiores do sistema nervoso central, possivelmente a substância ativadora reticular, o hipocampo, a amígdala, o núcleo caudado e algumas partes do córtex. Entretanto, os mecanismos envolvidos na gênese desses efeitos (imobilidade, amnésia, inconsciência) permanecem desconhecidos. Os anestésicos inalatórios potencializam as sinapses inibitórias através de sua ação sobre os receptores de glicina e GABA_A. Também exercem um efeito inibitório sobre as sinapses excitatórias, através da ação sobre os receptores NMDA e AMPA. É provável também que esses fármacos atuem sobre canais de sódio e potássio, inibindo a transmissão dos potenciais de ação e promovendo hiperpolarização do neurônio. Existem evidências científicas da existência de todos esses mecanismos. Contudo, não existe comprovação inequívoca de como esses mecanismos se correlacionam com os efeitos anestésicos dos agentes inalatórios, ou seja, qual mecanismo é responsável pela imobilidade, amnésia e inconsciência, respectivamente.

Durante muito tempo foi aceita a teoria de que os inalatórios exerceriam todo seu efeito através da sua penetração na porção lipídica da membrana dos neurônios, alterando a conformação espacial dos canais iônicos e prejudicando assim o influxo de íons e conseqüentemente a geração dos potenciais de membrana e a transmissão sináptica. Essa teoria, baseada na observação da forte correlação entre lipossolubilidade e potência anestésica, é conhecida como Teoria de Meyer-Overton. Esta teoria é incapaz de explicar o fato de que algumas substâncias altamente lipofílicas sejam incapazes de produzir imobilidade, ao passo que outras altamente hidrofílicas tenham propriedades anestésicas. A Teoria de Meyer-Overton poderia explicar o mecanismo de amnésia dos anestésicos inalatórios, mas não a imobilidade. A teoria lipídica permaneceu por todo século 20 até ser desafiada pela teoria proteica.¹⁰ Atualmente postula-se que existam sítios específicos na membrana celular (sítios proteicos na membrana, pontes entre a membrana e as proteínas), sensíveis à ação dos anestésicos inalatórios e que são cruciais para o funcionamento da membrana.

A correlação entre os efeitos dos fármacos inalatórios e seus mecanismos de ação permanece ainda um assunto controverso. A maioria dos autores defende a hipótese de que o estado anestésico induzido pelos agentes inalatórios é resultado da soma da ação desses fármacos sobre diversos receptores, enquanto outros acreditam que cada um dos efeitos (imobilidade e amnésia) esteja relacionado

com apenas um ou poucos mecanismos. E existem ainda aqueles que defendem a teoria de que um efeito físico, não específico (alteração na conformação da membrana celular) seja o grande responsável pelos efeitos anestésicos dos inalatórios. Os receptores de glicina são os principais mediadores da neurotransmissão inibitória na medula espinhal e estão envolvidos na mediação de parte da imobilidade produzida pelos anestésicos inalatórios. Provavelmente também são importantes mediadores deste efeito os receptores NMDA. Existem evidências que os receptores GABA_A não são mediadores da imobilidade decorrente dos inalatórios.

Embora os opioides e alfa-2 agonistas promovam redução da CAM, o mecanismo de ação dos agentes inalatórios não parece estar envolvido com a ativação desses receptores.

As ações moleculares dos anestésicos não podem, por si só, explicar o mecanismo da anestesia a não ser que sejam entendidas dentro do contexto da neuroanatomia. Dois aspectos devem ser considerados. Primeiro, as funções como movimento, memória e hipnose são modulados em locais diferentes do sistema nervoso, como já mencionado. Segundo, os diferentes anestésicos podem agir por mecanismos distintos na mesma região anatômica para produzir efeito idêntico. Por exemplo, o halotano e o propofol agem preferencialmente nos neurônios do corno posterior, enquanto que o isoflurano age nos neurônios do corno anterior para produzir imobilidade.

A demonstração de alterações persistentes na expressão proteica e gênica neuronal, após anestesia geral, sugere a possibilidade de efeito dos anestésicos inalatórios na plasticidade neural.

EFEITOS SOBRE O SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Os anestésicos inalatórios exercem um efeito depressor sobre a atividade eletroencefalográfica, e esse efeito é proporcional ao aumento da concentração administrada. A administração de concentrações crescentes de isoflurano a indivíduos voluntários reduz progressivamente a atividade elétrica ao EEG, predominando o silêncio elétrico com 2 CAM.¹¹ O sevoflurano, o desflurano e o óxido nitroso causam alterações semelhantes ao isoflurano. Em seres humanos, reduz a resistência vascular e o metabolismo cerebral e aumenta o fluxo sanguíneo cerebral e a pressão intracraniana, particularmente acima de 1 CAM. A autorregulação vascular cerebral é mantida com 0,5 CAM e abolida com 1,5 CAM. A produção de líquido cefalorraquidiano é ligeiramente maior com o desflurano. A adição de óxido nitroso ao desflurano causa

pouca ou nenhuma alteração no EEG. O silêncio elétrico não ocorre com o enflurano e com o halotano apenas em concentrações muito altas (>3,5 CAM). O desflurano promove depressão dose-dependente do eletroencefalograma (EEG) com silêncio elétrico entre 1,5 e 2 CAM, independentemente da PaCO₂.

Todos os agentes inalatórios, inclusive o óxido nitroso, diminuem a amplitude e aumentam a latência do componente cortical dos potenciais evocados somatossensitivos, visuais e auditivos.¹² O potencial evocado motor neurogênico é mantido até 1 CAM com a utilização de desflurano. Tal conhecimento é de importância fundamental para a escolha da técnica anestésica nos procedimentos que utilizam este tipo de monitorização.

O enflurano pode produzir EEG com frequência rápida e alta voltagem que frequentemente progride para atividade espiculada que é indistinguível das alterações que acompanham uma convulsão. O isoflurano, o sevoflurano e o desflurano não apresentam evidência de atividade convulsiva no EEG mesmo durante anestesia muito profunda ou na presença de hipocapnia ou estímulo auditivo.¹³

Breves convulsões durante a indução com altas concentrações de sevoflurano já foram descritas.¹⁴ A administração de óxido nitroso, mesmo nas concentrações utilizadas clinicamente, pode aumentar a atividade motora com clonus e opistótono.

Publicações têm confirmado o potencial convulsivante do sevoflurano, correlacionando estes movimentos convulsivos com as alterações do EEG. Contudo, nem todos os autores que estudaram os efeitos do sevoflurano no EEG observaram fenômeno excitatório. Provavelmente isso foi decorrente da medicação pré-anestésica ou do uso do tiopental como agente indutor, o que preveniu as alterações epiletiformes. Nos pacientes neurocirúrgicos, nitidamente um grupo de pacientes muito vulneráveis, a utilização de sevoflurano não foi associada com aumento da incidência de convulsões pós-operatórias.¹⁴

Todos os agentes voláteis aumentam o fluxo sanguíneo cerebral (FSC) de maneira dose-dependente.¹⁵ A magnitude deste aumento depende do equilíbrio entre a ação vasodilatadora intrínseca do anestésico e da alteração na ação vasoconstritora secundária ao acoplamento fluxo-metabolismo cerebral. O efeito vasodilatador dose-dependente do sevoflurano é menos pronunciado que o do halotano, isoflurano e desflurano. O aumento da pressão intracraniana, induzida pelos anestésicos inalatórios, ocorre em paralelo ao aumento do fluxo sanguíneo cerebral.

Os anestésicos voláteis reduzem o metabolismo e o consumo de oxigênio cerebral. Em animais a autorregulação do FSC, em resposta a alterações da pressão arterial sistêmica, é mantida durante a administração de 1 CAM de isoflurano mas não de halotano.

À exceção do enflurano, que aumenta a produção e a resistência à reabsorção do líquido cefalorraquidiano, os outros agentes halogenados não alteram a produção e podem, como o isoflurano, reduzir a resistência à sua reabsorção.

EFEITOS SOBRE O SISTEMA CARDIOVASCULAR

Os inalatórios exercem efeitos diversos sobre o sistema cardiovascular que dependem tanto da dose utilizada como do agente em questão. Halotano, isoflurano, desflurano e sevoflurano produzem redução da pressão arterial sistêmica proporcionalmente à concentração utilizada (Figura 9.6). A redução na pressão arterial induzida pelo halotano pode ser explicada em grande parte pelo efeito depressor que esse agente exerce sobre a contratilidade miocárdica, diferente dos outros anestésicos onde a hipotensão arterial ocorre por redução significativa da resistência vascular periférica (Figura 9.7).

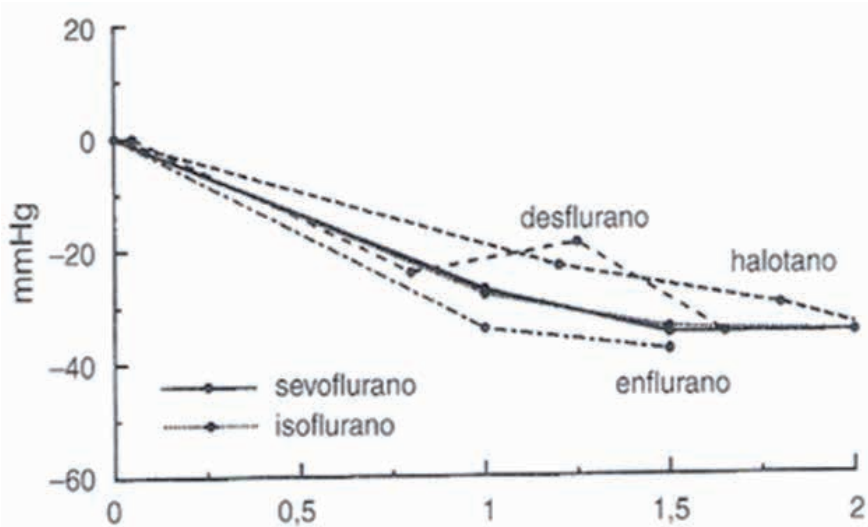


Figura 9.6. Variação da pressão arterial média x CAM.¹⁷

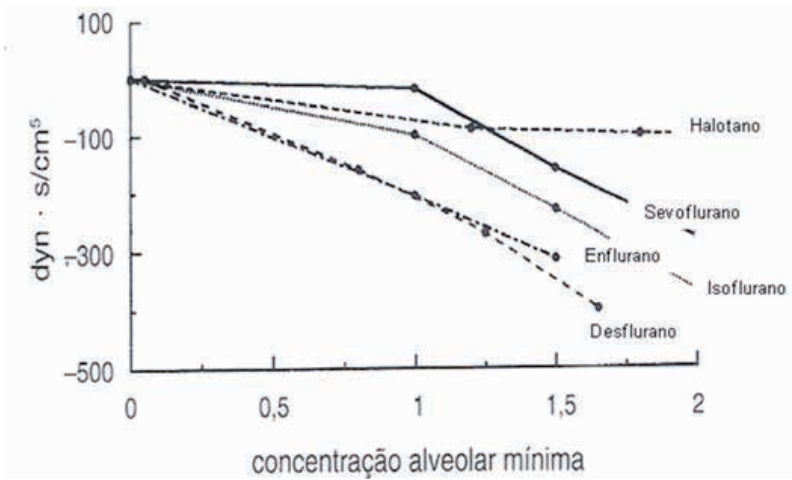


Figura 9.7. *Variação da resistência vascular periférica x CAM.*¹⁷

Todos os halogenados, com exceção do halotano, podem causar aumento transitório da frequência cardíaca (Figura 9.8), sendo que esse efeito é mais pronunciado em concentrações maiores que 1,5 CAM para o sevoflurano, e nos aumentos abruptos da concentração alveolar para o isoflurano e desflurano. A utilização de até 1 CAM de sevoflurano ou de halotano não resulta em alteração da frequência cardíaca, enquanto que ela aumenta 10% a 20% quando é utilizada a mesma concentração de enflurano ou isoflurano.

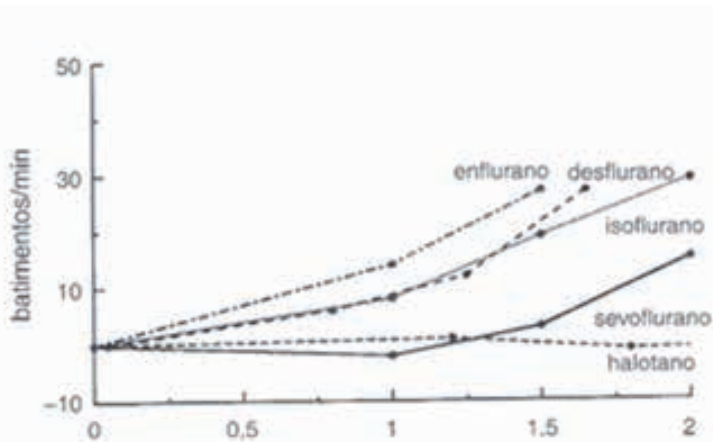


Figura 9.8. *Variação da frequência cardíaca x CAM.*¹⁷

O desflurano apresenta dois tipos de efeito no sistema cardiovascular: o direto e a resposta transitória consequente à ativação do sistema nervoso simpático. Os efeitos diretos são semelhantes aos do isoflurano. A ativação simpática do desflurano se relaciona com a

dose e com a velocidade de alteração na concentração. Ocorre com concentração expirada maior que 1,25 CAM e com rápida elevação na concentração inspirada. O resultado é o aumento transitório, por cerca de 3 minutos, da frequência cardíaca e da pressão arterial. Essa resposta pode ser prevenida por incrementos mais lentos da concentração inspirada, assim como pela administração prévia de opioides, clonidina ou bloqueadores beta-adrenérgicos.

O efeito direto dos anestésicos voláteis sobre a função miocárdica é depressor de modo dose-dependente. O halotano e o enflurano apresentam depressão mais intensa sobre a contratilidade miocárdica que os outros halogenados. Todos os halogenados, com exceção do sevoflurano, aumentam a pressão venosa central (PVC).^{16,17}

O halotano é o halogenado que mais sensibiliza o miocárdio aos efeitos arritmogênicos das catecolaminas. Os demais, isoflurano, sevoflurano e desflurano, podem ser utilizados com segurança, mesmo nas situações em que os níveis de catecolaminas estão anormalmente elevados, como por exemplo, nas ressecções de feocromocitomas.

O óxido nitroso difere dos demais agentes inalatórios. Seus efeitos sobre a pressão arterial e resistência vascular sistêmica são mínimos, enquanto seu efeito depressor sobre o débito cardíaco pode estar mascarado pelo aumento do tônus simpático induzido por esse fármaco.

O óxido nitroso aumenta a atividade do sistema nervoso simpático e a resistência vascular quando administrado na concentração de 40%. Quando o óxido nitroso é combinado com os agentes voláteis e comparado com concentrações equipotentes dos voláteis sem óxido nitroso, ainda se observa ativação do sistema nervoso simpático com aumento da resistência vascular periférica e melhora na pressão arterial, com pouco efeito sobre o débito cardíaco. Parte deste efeito pode ser atribuído ao óxido nitroso, mas pode também ser resultado da diminuição da concentração do anestésico volátil para obter a CAM equivalente quando da utilização do óxido nitroso.

O aumento da pressão venosa central, também observado com o uso do óxido nitroso, pode estar relacionado ao aumento da resistência vascular pulmonar (RVP) induzido por esse gás.¹⁸ Em pacientes portadores de algumas cardiopatias congênitas esse aumento da RVP pode piorar o *shunt* direita-esquerda, comprometendo acentuadamente a oxigenação arterial.

EFEITOS SOBRE O SISTEMA RESPIRATÓRIO

Os agentes inalatórios, quando administrados sob ventilação espontânea, exercem um efeito depressor sobre a ventilação, conforme evidencia o aumento da PaCO_2 à medida que se aumenta a concentração inspirada desses anestésicos (Figura 9.9).¹⁹ O aumento na PaCO_2 relaciona-se não apenas à redução do volume minuto, mas também é consequência do efeito inibitório sobre a resposta ventilatória à hipercarbia. O volume minuto está diminuído à custa de redução no volume corrente, uma vez que todos os inalatórios induzem aumento na frequência respiratória. A depressão ventilatória causada pelos anestésicos inalatórios é explicada tanto por um mecanismo central, que envolve depressão sobre os centros respiratórios no bulbo, assim como pelo efeito depressor sobre a contratilidade da musculatura intercostal e do diafragma. Além disso, os inalatórios deprimem também a resposta ventilatória à hipoxemia.²⁰

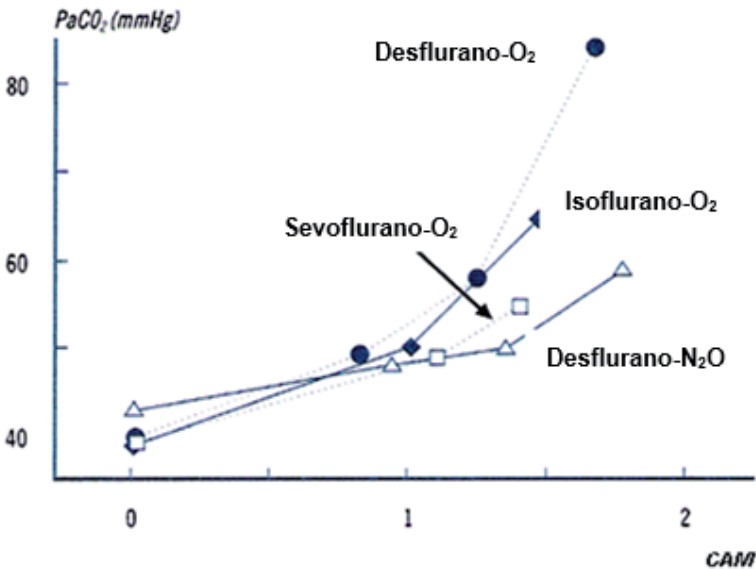


Figura 9.9. Variação da PaCO_2 x CAM, em ventilação espontânea.

(Adaptado de Eger EI, Eisenkraft JB, Weiskopf RB.

The pharmacology of inhaled anesthetics. 4th ed.)

Os halogenados são potentes broncodilatadores, podendo ser utilizados com segurança em pacientes asmáticos e portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica. Dilatam as vias aéreas distais mais que as proximais. A ação broncodilatadora ocorre através de mecanismos complexos que envolvem a diminuição da concentração de cálcio intracelular e a diminuição da sensibilidade ao cálcio na pre-

sença de agente broncoconstritor.²¹ O odor agradável do sevoflurano e do halotano fez com que esses se tornassem boas alternativas para a indução inalatória, enquanto que o odor irritante do isoflurano e do desflurano limita seu uso para essa finalidade.

Os inalatórios afetam a distribuição do fluxo sanguíneo pulmonar e podem, com isso, alterar as trocas gasosas. A vasoconstrição pulmonar hipóxica (VPH) é um mecanismo fisiológico através do qual o fluxo sanguíneo pulmonar é redistribuído de áreas pobremente ventiladas para regiões com adequada ventilação alveolar. Embora estudos em animais tenham demonstrado que os inalatórios inibem a VPH, em seres humanos, os efeitos desses anestésicos sobre a PaO_2 e a saturação arterial de oxigênio durante a ventilação moneopulmonar são mínimos.²²

EFEITOS SOBRE O FÍGADO

Isoflurano, desflurano e sevoflurano apresentam um perfil de segurança aceitável, uma vez que seus efeitos sobre o fluxo sanguíneo através da artéria hepática e da veia porta são mínimos.²³ O halotano, por sua vez, tem efeito vasoconstritor sobre a artéria hepática, com conseqüente redução de 65% na disponibilidade de oxigênio durante a anestesia. Esta redução é de apenas 35% com o isoflurano.

A disfunção hepática pós-operatória, caracterizada por aumento transitório nos níveis de algumas enzimas hepáticas como alanina-aminotransferase (ALT) e aspartato-aminotransferase (AST), foi descrita para todos os halogenados, porém, é mais frequentemente observada após a administração de halotano, e está possivelmente relacionada a dois mecanismos: a hipoxemia hepática, resultado de desequilíbrio entre fluxo sanguíneo hepático e demanda de oxigênio, e a toxicidade por subprodutos oriundos do metabolismo oxidativo dos halogenados.²⁴

A hepatite induzida pelo halotano tem incidência entre 1:10.000 e 1:30.000 anestésias e a fisiopatologia envolve reação antígeno-anticorpo. O metabolismo oxidativo do halotano resulta em ácido trifluoroacético e conseqüente formação de compostos trifluoroacetilados pela ligação do metabólito às proteínas dos hepatócitos. Essas proteínas hepáticas acetiladas são reconhecidas pelo sistema imune como neoantígenos com formação de anticorpos antiácido trifluoroacético. Quando o paciente sensibilizado é colocado em contato com halogenados que formam ácido trifluoroacético no seu metabolismo, como o halotano, isoflurano, enflurano e desflurano, pode desenvol-

ver necrose hepática e quadro de hepatite fulminante. A incidência de hepatite associada a halogenados parece estar relacionada à taxa de metabolização hepática. O sevoflurano, por produzir como metabólito o hexafluoroisopropanol ao invés de ácido trifluoroacético, não está relacionado à indução de hepatite imunomediada.²⁵

EFEITOS RENAIS

Os anestésicos halogenados promovem redução dose-dependente no fluxo sanguíneo renal, na taxa de filtração glomerular e no débito urinário. Essas alterações, no entanto, provavelmente refletem os efeitos desses anestésicos sobre a pressão arterial sistêmica e o débito cardíaco.

A produção de fluoretos inorgânicos a partir da metabolização dos anestésicos halogenados e sua nefrotoxicidade foi alvo de grandes controvérsias. Inicialmente, era considerado seguro o nível plasmático de fluoreto até 50 $\mu\text{M/L}$. Mais tarde, relatos de que pacientes anestesiados com sevoflurano apresentavam níveis plasmáticos de fluoreto acima dos 50 $\mu\text{M/L}$ sem qualquer evidência de disfunção renal associada, fez surgir a hipótese de que não somente a concentração plasmática de fluoreto inorgânico está implicada na gênese da lesão renal induzida pelos anestésicos voláteis, mas também o local onde esse composto é produzido. Fluoretos inorgânicos provenientes do metabolismo hepático são menos nefrotóxicos do que aqueles oriundos da metabolização renal.²⁶

O composto A originado da degradação do sevoflurano pelo absorvedor de CO_2 é transformado em uma nefrotoxina quando sofre ação da beta-liase, enzima presente no rim. O limiar de nefrotoxicidade do composto A é 300 $\text{ppm}\cdot\text{h}^{-1}$ para o rato e 600 a 800 $\text{ppm}\cdot\text{h}^{-1}$ para o macaco, cuja atividade da beta-liase é 30 e 1,5 vezes maior que a do homem, respectivamente. Durante anestesia com sevoflurano e fluxo de gases frescos de $1\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$, a concentração plasmática de composto A, na cal sodada, não ultrapassa 20 ppm.²⁷

EFEITOS SOBRE O SISTEMA NEUROMUSCULAR

Os halogenados produzem relaxamento muscular e potencializam os efeitos dos bloqueadores neuromusculares.²⁸

Todos os halogenados têm o potencial de induzir crise de hipertermia maligna nos pacientes suscetíveis.

EFEITOS OBSTÉTRICOS

As alterações fisiológicas da gravidez resultam em diminuição da CAM em torno de 25% para o halotano, 30% para o enflurano e 40% para o isoflurano.⁶ Os inalatórios promovem relaxamento da musculatura lisa uterina e redução do fluxo sanguíneo uterino quando utilizados em concentrações maiores que 1 CAM. O relaxamento uterino pode ser desejável em algumas situações, como em placentas acretas, o que pode facilitar sua extração, e nas cirurgias fetais. Por outro lado, pode aumentar o sangramento durante atonia uterina. As alterações sobre o fluxo sanguíneo uterino não se correlacionam com comprometimento do bem-estar fetal.

TOXICIDADE DE ÓRGÃOS

Testes desenvolvidos para identificar o potencial mutagênico e carcinogênico mostraram-se negativos quando aplicados a todos os agentes inalatórios.

O óxido nítrico oxida irreversivelmente a vitamina B12, prejudicando a atividade de enzimas que dependem dessa vitamina para o seu funcionamento, como a metionina sintetase e a timidilato sintetase. Tais enzimas estão envolvidas na formação de mielina e DNA, respectivamente. Dessa forma, a preocupação de que o óxido nítrico poderia prejudicar o desenvolvimento fetal parece justificada, embora não tenha sido efetivamente documentada.

A administração prolongada de óxido nítrico pode causar alterações megaloblásticas e agranulocitose na medula óssea, devido aos seus efeitos sobre a síntese de DNA. Entretanto, não foram evidenciadas alterações em indivíduos saudáveis expostos a períodos menores que 24 horas, o que chama a atenção para a relevância clínica dos potenciais efeitos deletérios do óxido nítrico.

A genotoxicidade resultante da exposição ocupacional aos anestésicos inalatórios ainda é discutível. Entre os marcadores indicativos de genotoxicidade incluem-se a formação de aberrações cromossômicas e de micronúcleos, e a troca de cromátides irmãs.

O aumento de micronúcleos em linfócitos tem valor preditivo para risco de câncer e a troca de cromátides irmãs está associada a malformações fetais e abortos espontâneos frequentes. Os estudos demonstram elevação destes marcadores especialmente a exposições acima dos níveis recomendados.

PROTEÇÃO DE ÓRGÃOS

A proteção de órgãos, durante a anestesia, visa a redução da lesão celular decorrente da lesão de isquemia-reperfusão. A reperfusão representa o final do processo isquêmico e é essencial para a restauração das funções normais da sobrevivência celular, entretanto, pode amplificar a lesão secundária ao processo isquêmico. Clinicamente, não é possível distinguir um processo do outro e sendo a isquemia frequentemente acompanhada de reperfusão, a lesão celular é chamada indistintamente de lesão de isquemia-reperfusão.²⁹

O efeito cardioprotetor dos anestésicos voláteis, em resposta à isquemia, é o que mais tem sido objeto de estudos. Esta proteção farmacológica, com mecanismo semelhante ao do pré-condicionamento isquêmico, é descrita como pré-condicionamento anestésico e tem sido relatada em outros órgãos incluindo cérebro,³⁰⁻³² e rim³³⁻³⁵ e fígado.^{33,36}

Os anestésicos voláteis são capazes de pré-condicionar diretamente, ou indiretamente aumentar o pré-condicionamento isquêmico resultando em proteção contra a lesão de isquemia-reperfusão.³³ O mecanismo do pré-condicionamento anestésico parece mimetizar aquele do pré-condicionamento isquêmico.³⁷ Em adição, os anestésicos voláteis inibem a expressão das moléculas responsáveis pela ativação dos leucócitos e melhora a reatividade vascular preservando a capacidade de vasodilatação por ativação dos canais de potássio ATP dependentes (K_{ATP}), redução do cálcio intracelular no músculo liso vascular e liberação de óxido nítrico.³⁷⁻³⁹

Recentemente, foi demonstrado que a anestesia por 1 hora, com concentrações expiradas de sevoflurano entre 0,5% e 1,0%, promove alteração da expressão gênica no sangue de voluntários. O resultado é a redução da expressão da L-selectina pró-inflamatória nos leucócitos e indução de resistência celular ao estímulo inflamatório que persiste por 24 a 48 horas após a exposição; consistente com o efeito da “segunda janela de proteção do pré-condicionamento”.⁴⁰

Os anestésicos voláteis também mostram diminuição da extensão da lesão de reperfusão quando administrados logo no início do período de reperfusão, à semelhança do pós-condicionamento isquêmico.^{33,41}

Considerando que o pré e pós-condicionamento anestésico apresentam mecanismos semelhantes ao pré e pós-condicionamento isquêmico, que são demonstrados em outros órgãos além do coração, a utilização de anestésicos voláteis teria uma aplicação clínica

significante, particularmente nos procedimentos cirúrgicos que envolvem alto risco de lesão de isquemia-reperfusão.⁴² Adicionalmente, esta proteção se estende além do período de exposição da anestesia, promovendo, através do pré-condicionamento tardio, o benefício da proteção no período vulnerável pós-operatório.

CORAÇÃO: A isquemia miocárdica perioperatória é um sério evento adverso que pode aumentar a morbidade e a mortalidade após cirurgias cardíacas e não cardíacas. Nos procedimentos não cardíacos, entre 18% e 74% dos pacientes com doença coronariana apresentam isquemia miocárdica perioperatória.³³

Os estudos mostram que os anestésicos voláteis apresentam efeitos diretos cardioprotetores. Eles diretamente pré-condicionam ou indiretamente aumentam o pré-condicionamento isquêmico assim como promovem pós-condicionamento; estes efeitos resultam em proteção contra a lesão miocárdica isquêmica reversível e irreversível.⁴³

Similar ao pré-condicionamento isquêmico, os anestésicos voláteis desencadeiam memória do efeito cardioprotetor agudo determinando efeito protetor após sua eliminação. A administração de 1CAM de isoflurano, sevoflurano ou desflurano, em ratos, promove alterações no perfil de expressão das proteínas do miocárdio, que persistem por até 72 horas após a anestesia.

No pré-condicionamento anestésico, as vias intracelulares de sinalização envolvem o receptor de adenosina, a proteína G, a proteína cinase C, a proteína tirosina cinase e os canais de K_{ATP} da mitocôndria e do sarcolema.³³ Parece que o aumento das espécies reativas do metabolismo do oxigênio (ROS) é o fator principal para o início do pré-condicionamento anestésico. Isto é sugerido pela observação de que a adição de eliminadores de ROS durante a exposição ao sevoflurano ou isoflurano bloqueia a resposta do pré-condicionamento anestésico.

Agentes que bloqueiam etapas desta cascata de eventos alteram o efeito da cardioproteção dos anestésicos voláteis. O bloqueio dos canais de K_{ATP} pela glibenclamida abole os efeitos cardioprotetores do pré-condicionamento isquêmico e anestésico. O pré-tratamento com inibidor seletivo da cicloxigenase2 (COX-2) abole a cardioproteção tardia induzida pelo isoflurano, sugerindo que a COX-2 tem um importante papel na fase tardia do pré-condicionamento anestésico.⁴⁴

A administração de halotano, isoflurano, desflurano ou sevoflurano, em coelhos, antes do período de isquemia miocárdica, resulta em diminuição da área de infarto, evidenciando o pré-condicionamen-

to anestésico.^{33,45} Esses mesmos agentes, assim como o enflurano, quando administrados durante a reperfusão após o período de isquemia, também promovem proteção.^{33,46} Além disso, dados indicam que o pré-condicionamento anestésico com um anestésico volátil é capaz de promover cardioproteção adicional após o pré-condicionamento isquêmico.⁴⁷ Uma diretriz da *American College of Cardiology Foundation* e da *American Heart Association*, em 2011, recomendou a utilização de anestésico volátil para reduzir o risco de isquemia e infarto do miocárdico perioperatório em cirurgia de revascularização do miocárdio.

VASOS SANGUÍNEOS: O pré-condicionamento isquêmico dos vasos sanguíneos tem o potencial de proporcionar proteção contra a lesão vascular e impedir a contribuição do endotélio nos eventos pró-inflamatórios e trombogênicos associados à lesão de isquemia-reperfusão.⁴⁸

Estudos, em animais e no homem, demonstram que o pré-condicionamento com anestésicos voláteis envolve a inibição de neutrófilos e redução na sua interação lesiva com o endotélio vascular após a isquemia-reperfusão.

PULMÃO: A principal complicação da lesão de isquemia-reperfusão do pulmão é a disfunção do endotélio vascular pulmonar que se manifesta por hipertensão pulmonar, aumento da permeabilidade vascular, edema pulmonar e piora da troca gasosa. Após a circulação extracorpórea esses efeitos se manifestam clinicamente como lesão pulmonar aguda que se associa à ventilação mecânica prolongada com aumento da morbidade e mortalidade.

Estudos que avaliaram o isoflurano pela técnica de pré e pós-condicionamento e o sevoflurano com pré-condicionamento demonstraram que estes anestésicos protegem o pulmão isolado de rato através da inibição da liberação do fator alfa de necrose tumoral. Embora as preparações de pulmão isolado tragam resultados encorajadores sobre o condicionamento com os anestésicos voláteis, estudos experimentais *in vivo* e clínicos são necessários para definir o exato papel destes agentes contra a lesão pulmonar de isquemia-reperfusão.⁴²

RIM: Os resultados do efeito dos anestésicos voláteis sobre a proteção renal são promissores. Foi demonstrado que a administração de 1 CAM de halotano, isoflurano, sevoflurano ou desflurano antes e após a isquemia renal, promove redução da necrose tubular mais que o pentobarbital ou a cetamina.⁷ O sevoflurano apresenta

efeito anti-inflamatório e antinecrótico, *in vitro*, nas células do túbulo proximal de rim humano.⁴⁹

FÍGADO: A lesão de isquemia-reperusão hepática está envolvida na disfunção hepática intra e pós-operatória de situações como o transplante hepático, em operações no fígado que necessitem de pinçamento da veia porta e exclusão vascular hepática, e no choque hemorrágico ou séptico.

Estudo em porcos mostrou que a anestesia com isoflurano confere maior proteção contra a isquemia hepática que o halotano e o enflurano.⁵⁰

CÉREBRO: A lesão de isquemia-reperusão do cérebro está presente em muitas enfermidades como acidente vascular cerebral, traumatismo craniano e vários procedimentos cirúrgicos como a endarterectomia de carótida, ressecção de aneurisma intracraniano ou correções na aorta sob parada circulatória em hipotermia.

Há evidências que os anestésicos voláteis administrados durante a isquemia cerebral conferem neuroproteção, como demonstrado em modelos de isquemia global, focal e hemisférica. Este efeito neuroprotetor dos anestésicos voláteis, por muito tempo foi atribuído à profunda redução do metabolismo cerebral quando administrados em concentrações clínicas. Atualmente, a maioria dos mecanismos propostos para este efeito neuroprotetor enfatiza a ação destes anestésicos em canais iônicos que contribuem para a morte celular por excitotoxicidade decorrente do acúmulo de glutamato no espaço extracelular durante a isquemia. Os anestésicos inalatórios administrados antes (pré-condicionamento) ou durante (neuroproteção) à isquemia cerebral são protetores através da modulação da excitotoxicidade. Este efeito ocorre por inibição da liberação de glutamato, potenciação da neurotransmissão gabaérgica e antagonismo dos receptores de glutamato (AMPA e NMDA), e atenua o aumento de cálcio intracelular induzido pela isquemia.⁵¹

Considerando que a lesão isquêmica é um processo dinâmico caracterizado pela perda de neurônios por até 14 dias depois da isquemia, a neuroproteção conferida pelos anestésicos voláteis tem sido evidente logo após a isquemia, mas sua manutenção por períodos mais prolongados ainda é controversa.

MÉDULA ESPINHAL: A lesão da medula espinhal após um período de isquemia perioperatória é uma complicação bem conhecida de operações na aorta torácica ou tóraco-abdominal.

O pré-condicionamento com 0,5, 1,0 e 1,5 CAM de isoflurano em modelo de isquemia transitória da medula espinhal, em coelhos, promoveu proteção contra a lesão neurológica isquêmica precoce de modo dose-dependente, via ativação dos canais de K_{ATP} da mitocôndria.⁴²

A exposição repetida de 1 CAM de isoflurano induziu o pré-condicionamento tardio contra a lesão isquêmica da medula espinhal depois de 24 e 48 horas, em coelho. Este efeito se manifestou através de melhor função motora e menos alterações histopatológicas.⁵²

CÉLULAS CANCEROSAS: Os anestésicos voláteis ativam a expressão de fatores induzidos pela hipóxia (HIPs) como um mecanismo de proteção celular em resposta à hipóxia. Os HIPs ativam a angiogênese e a proliferação celular e mantêm a sobrevivência de células normais e cancerosas. Estudo retrospectivo que avaliou a sobrevivência de pacientes submetidos à anestesia para retirada de câncer encontrou que o risco de morte em 5 anos é 46% maior [HR=1,46 (1,29-1,66)] quando submetidos à anestesia com agentes voláteis comparativamente à anestesia com anestésicos venosos.⁵³

METABOLISMO DOS ANESTÉSICOS INALATÓRIOS

O aumento da fluoretação dos modernos anestésicos determinou a diminuição da solubilidade e da biodegradação. No fígado, os anestésicos inalatórios sofrem metabolismo oxidativo pelas enzimas do citocromo P-450 2E1, tendo como resultado íons fluoreto e o metabólito ácido trifluoroacético, com exceção do sevoflurano cujo metabólito é o hexafluoroisopropanol. Esta diferença é importante porque o ácido trifluoroacético é o metabólito envolvido na gênese da hepatite imunomediada pelos halogenados. A taxa de metabolização é de 15% a 20% para o halotano, 5% a 8% para o sevoflurano, 2% a 5% para o enflurano, 0,2% para o isoflurano e 0,02% para o desflurano. Entre os halogenados, o metabolismo redutivo foi demonstrado apenas para o halotano na vigência de hipoxemia e indução enzimática.

REAÇÃO COM ABSORVEDORES DE CO₂

Os halogenados podem reagir com bases fortes (hidróxido de sódio e hidróxido de potássio) presentes nos absorvedores de dióxido de carbono, resultando em compostos potencialmente tóxicos como o monóxido de carbono, originado a partir da degradação de isoflurano, desflurano e enflurano, e o composto A, resultado da degradação do sevoflurano. Fatores que aumentam a magnitude dessa degradação incluem: diminuição da umidade e aumento da temperatura do

absorvedor, utilização de baixos fluxos de gás fresco e cal baritada. O monóxido de carbono está envolvido com toxicidade neurológica e o composto A com nefrotoxicidade.

Além disso, a degradação do sevoflurano por alguns tipos de absorvedores pode produzir subprodutos inflamáveis (formaldeído e metanol) e calor. O calor acelera ainda mais a reação, e a taxa de degradação de sevoflurano pode aumentar exponencialmente. A temperatura dentro do canister pode atingir valores altíssimos (120 a 140°C), levando à combustão desses subprodutos e de partes dos equipamentos da anestesia. Reações como essa, no entanto, são raramente vistas com os absorvedores disponíveis atualmente.

Os absorvedores de CO₂, quando secos, podem degradar o desflurano e formar uma quantidade considerável de monóxido de carbono. A utilização de cal sodada ou baritada com quantidade de água ≥ 4,8% ou 9,7%, respectivamente, ou de absorvedores de CO₂ formados por bases bivalentes, resulta em mínima degradação. Quando há monóxido de carbono no circuito, o analisador de gases, se colocado no modo automático, indicará a presença de enflurano e de mistura de gases.

REFERÊNCIAS

1. Jones R. Desflurane and Sevoflurane: Inhalation anesthetics for this decade? *Br J Anaesth.* 1990; 527-36.
2. Goto T, Nakata Y, Morita S. Will xenon be a stranger or a friend?: The cost, benefit, and future of xenon anesthesia. *Anesthesiology.* 2003; 1-2.
3. Ebert TJ. Inhalation anesthesia. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, editores. *Clinical anesthesia.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2006; 385-417.
4. Eger EI, Saidman L J. Illustrations of Inhaled Anesthetic Uptake, Including Intertissue Diffusion to and from Fat. *Anesth Analg.* 2005; 100:1020-33.
5. Eger EI. Age, minimum alveolar anesthetic concentration, and minimum alveolar anesthetic concentration-awake. *Anesth Analg.* 2001; 93:947-53.
6. Aranake A, Mashour GA, Avidan MS. Minimum alveolar concentration ongoing relevance and clinical utility. *Anaesthesia.* 2013; 68:512-22.
7. Wadhwa A, Durrani J, Sengupta P, Doufas AG, Sessler DI. Women have the same desflurane minimum alveolar concentration as men, a prospective study. *Anesthesiology.* 2003; 1062-5.

8. Pilge S, Jordan D, Kreuzer M, Kochs EF, Schneider G. Burst suppression-MAC and burst suppression-CP50 as measures of cerebral effects of anaesthetics. *Br J Anaesth.* 2014; 112: 1067.
9. Niu B, Xiao JY, Fang Y, Zhou BY, Li J, Cao F, Tian YK, Mei W. Sevoflurane-induced isoelectric EEG and burst suppression: differential and antagonistic effect of added nitrous oxide. *Anaesthesia.* 2017; 72:570-9.
10. Mashou GA, Forman AS, Campagna JA. Mechanisms of general anesthesia: from molecules to mind. *Best Pract Res Clin Anaesth.* 2005;19 (3):349-64.
11. Schwender D, Daunderer M, Klasing S, Finsterer U, Peter K. Power spectral analysis of the electroencephalogram during increasing end-expiratory concentrations of isoflurane, desflurane and sevoflurane. *Anaesthesia.* 1998; 335-42.
12. Boisseau N, Madany M, Staccini P, Armando G, Martin F, Grimaud D, et al. Comparison of the effects of sevoflurane and propofol on cortical somatosensory evoked potentials. *Br J Anaesth.* 2002; 785-9.
13. Preckel B, Bolten J. Pharmacology of modern volatile anaesthetics. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology.* 2005; 19(3):331–348.
14. Adachi M, Ikemoto Adachi M, Ikemoto Y, Kubo K & Takuma C. Seizure-like movements during induction of anaesthesia with sevoflurane. *Br J Anaesth.* 1992; 214–15.
15. Matta BF, Mayberg TS, Lam AM. Direct cerebrovasodilatory effects of halothane, isoflurane, and desflurane during propofol-induced isoelectric electroencephalogram in humans. *Anesthesiology.* 1995; 980-5.
16. Kazama T, Ikeda K. The comparative cardiovascular effects of sevoflurane with halothane and isoflurane. *J Anesth.* 1988; 63-8.
17. Ebert TJ. Inhalation anesthesia. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, editores. *Clinical Anesthesia.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2006; p. 384-420.
18. Hilgenberg JC, McCammon RL, Stoelting RK. Pulmonary and systemic vascular responses to nitrous oxide in patients with mitral stenosis and pulmonary hypertension. *Anesth Analg.* 1980; 323-6.
19. Doi M, Ikeda K. Respiratory effects of sevoflurane. *Anesth Analg.* 1987; 241-4.
20. Pandit JJ, Manning J, Dorrington KL, Robbins PA. Effects of subanaesthetic sevoflurane on ventilation. Response to acute and sustained hypoxia in humans. *Br J Anaesth.* 1999; 210-16.
21. Rooke GA, Choi JH, Bishop MJ. The effect of isoflurane, halothane, sevoflurane and thiopental/nitrous oxide on respiratory system resistance after tracheal intubation. *Anesthesiology.* 1997; 1294-9.

22. Wang JYY, Russell GN, Page RD, Oo A, Pennefather SH. A comparison of the effects of desflurane and isoflurane on arterial oxygenation during one-lung ventilation. *Anaesthesia*. 2000; 163-83.
23. Frink EJ, Morgan SE, Coetzee A, Conzen PF, Brown BR. The effects of sevoflurane, halothane, enflurane and isoflurane on hepatic blood flow and oxygenation in chronically instrumented greyhound dogs. *Anesthesiology*. 1992; 85-92.
24. Tiainen P, Lindgren L, Rosenberg PH. Changes in hepatocellular integrity during and after desflurane or isoflurane anaesthesia in patients undergoing breast surgery. *Br J Anaesth*. 1998; 87-9.
25. Kharasch ED. Biotransformation of sevoflurane. *Anesth Analg*. 1995; S27-38.
26. Kharasch ED, Hankins DC; Thummel, KE. Human kidney methoxyflurane and sevoflurane metabolism: intrarenal fluoride production as a possible mechanism of methoxyflurane nephrotoxicity. *Anesthesiology*. 1995; 689-99.
27. Bito H, Ikeda K. Effect of total flow rate on the concentration of degradation products generated by reaction between sevoflurane and soda lime. *Br J Anaesth*. 1995; 74:667-69.
28. Woloszczuk GB, Lapczynski T, Wierzejski W. The influence of halothane, isoflurane and sevoflurane on rocuronium infusion in children. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001; 45:73.
29. Malbouisson LMS, Santos LM, Auler Jr JOC, Carmona MLC. Proteção Miocárdica em Cirurgia Cardíaca - *Rev Bras Anesthesiol*. 2005; 55:558-74.
30. Zhao P, Zuo Z. Isoflurane preconditioning induces neuroprotection that is inducible nitric oxide synthase-dependent in neonatal rats. *Anesthesiology*. 2004; 101:695-703.
31. Payne RS, Akca O, Roewer N, *et al*. Sevoflurane-induced preconditioning protects against cerebral ischemic neuronal damage in rats. *Brain Res*. 2005; 1034:147-52.
32. Zheng S, Zuo Z. Isoflurane preconditioning decreases glutamate receptor overactivation-induced Purkinje neuronal injury in rat cerebellar slices. *Brain Res*. 2005; 1054:143-51.
33. De Hert SG, Turani F, Mathur S, Stowe DF. Cardioprotection with volatile anesthetics: Mechanisms and clinical implications. *Anesth Analg*. 2005; 100:1584-93.
34. Ziegeler S. Preconditioning with sevoflurane reduces biochemical markers for myocardial and renal dysfunction after aortocoronary procedures. *Anaesthesist*. 2004; 53:880-1.
35. Lee HT, Ota-Setlik A, Fu Y, Nasr SH, Emala C. Differential Protective Effects of Volatile Anesthetics against Renal Ischemia-Reperfusion Injury In Vivo. *Anesthesiology*. 2004; 101:1313-24.

36. Imai M, Kon S, Inaba H. Effects of halotane, isoflurane and sevoflurane on ischemia-reperfusion injury in the perfused liver of fasted rats. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1996; 40:1242-48.
37. Tanaka K, Ludwig LM, Kersten JR, Pagel OS, Waltier DC. Mechanisms of cardioprotection by volatile anesthetics. *Anesthesiology*. 2004; 100:707-21.
38. Hu G, Salem R, Crystal GJ. Isoflurane and sevoflurane precondition against neutrophil-induced contractile dysfunction in isolated rat hearts. *Anesthesiology*. 2004; 100:489-97.
39. Garcia C, Julier K, Bestmann L, Zollinger A, von Segesser LK, Pasch T, Spahn DR, Zaugg M. Preconditioning with sevoflurane decreases PECAM-1 expression and improves one-year cardiovascular outcome in coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth*. 2005; 94:159-65.
40. Lucchinetti E, Aguirre J, Feng J, Zhu M, Suter M, Spahn DR, Härter L, Zaugg M. Molecular evidence of late preconditioning after sevoflurane inhalation in healthy volunteers. *Anesth Analg*. 2007; 105:629-40.
41. Zhao ZQ, Vinten-Johansen J. Postconditioning: Reduction of reperfusion-induced injury. *Cardiovasc Res*. 2006; 70:200-11.
42. Minguet G, Joris J, Lamy M. Preconditioning and protection against ischaemia-reperfusion in non-cardiac organs: a place for volatile anaesthetics? *Eur J Anaesth*. 2007; 24:733-45.
43. De Hert SG. Cardioprotection with volatile anesthetics: clinical relevance. *Curr Opin Anesthesiol*. 2004; 17:57-62.
44. Tanaka K, Ludwig LM, Krolikowski JG, Alcindor D, Pratt PF, Kersten JR, Pagel PS, Waltier DC. Isoflurane produces delayed preconditioning against myocardial ischemia and reperfusion injury: role of cyclooxygenase-2. *Anesthesiology*. 2004; 100:525-31.
45. Piriou V, Chiari P, Lhuillier F, Bastien O, Loufoua J, Raisky O, David JS, Ovize M, Lehot J-J. Pharmacological preconditioning comparison of desflurane, sevoflurane, isoflurane and halothane in rabbit myocardium. *Br J Anaesth*. 2002; 89:486-91.
46. Schlack W, Preckel B, Stunnecke D, Thamer V. Effects of halothane, enflurane, isoflurane, sevoflurane and desflurane on myocardial reperfusion injury in the isolated rat heart. *Br J Anaesth*. 1998; 81:913-19.
47. Müllenheim J, Ebel D, Bauer M. Sevoflurane confers additional cardioprotection after ischemic late preconditioning in rabbits. *Anesthesiology*. 2003; 99: 624-31.
48. Rubino A, Yellon DM. Ischemic preconditioning of the vasculature: an overlooked phenomenon for protecting the heart? *Trends Pharmacol Sci*. 2000; 21:225-30.

49. Lee HT, Kim M, Jan M, Emala CW. Anti-inflammatory and antinecrotic effects of the volatile anesthetic sevoflurane in kidney proximal tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006 Jul; 291(1):F67-78.
50. Nagano K, Gelman S, Parks D, Bradley EL. Hepatic circulation an oxygen supply-uptake relationships after hepatic ischemic insult during anesthesia with volatile anesthetics and fentanyl in miniature pigs. *Anesth Analg.* 1990; 70:53-62.
51. Kitano H, Kirsch JR, Hurn PD, Murphy SJ. Inhalational anesthetics as neuroprotectants or chemical preconditioning agents in ischemic brain. *J Cerebral Blood Flow Metab.* 2007; 27:1108-28.
52. Sang H, Cao L, Qiu P, Xiong L, Wang R, Yan G. Isoflurane produces delayed preconditioning against spinal cord ischemic injury via release of free radicals in rabbits. *Anesthesiology.* 2006; 105:953-60.
53. Wigmore TJ, Mohammed K, Jhanji S. Long-term survival for patients undergoing volatile versus IV anesthesia for cancer surgery. *Anesthesiology.* 2016; 124:69-79.

CAPÍTULO 10

FARMACOLOGIA DA ANESTESIA VENOSA

Marcos Antonio Costa de Albuquerque
José Eduardo Bagnara Orosz
Airtton Bagatini

INTRODUÇÃO

A história da anestesia geral tem início com o uso dos agentes inalatórios. Em 1934, com os barbitúricos, foi possível a administração venosa de fármacos hipnóticos para realização de anestesia. Entretanto, desta data até os dias atuais, poucos fármacos venosos estão disponíveis e a anestesia venosa somente se popularizou nas últimas décadas.¹. Após o tiopental, surgiram os benzodiazepínicos, a cetamina, o etomidato e o propofol. Destacamos a importância da descoberta dos opioides sintéticos, como fentanil, alfentanil, sulfentanil e remifentanil. A anestesia venosa era praticada, mas faltava algo que permitisse a melhor administração dos fármacos, pois os bolus e bolus intermitentes dificultavam a prática clínica devido às repercussões hemodinâmicas. Com o advento das bombas de infusão e, posteriormente, das bombas em infusão alvo-controlada, o crescimento da técnica de anestesia venosa vem aumentando. O estudo da compartimentalização permitiu melhor aplicabilidade dos conceitos de bloqueio de receptores corticais, subcorticais e periféricos, com a finalidade de manutenção de hipnose e analgesia adequadas frente ao estímulo cirúrgico. Este capítulo permite a leitura da farmacologia dos anestésicos venosos e o entendimento da farmacocinética para administração da infusão alvo-controlada com melhor aplicabilidade clínica.

CLASSIFICAÇÃO DOS AGENTES VENOSOS

Os fármacos anestésicos venosos são divididos basicamente em opioides e não opioides, de acordo com a estrutura molecular, com o receptor ativado e com o efeito produzido.

O termo opiáceo foi utilizado no ano de 1817 para denominar alcaloides naturais, isolados a partir do ópio, como a morfina. São denominados opiáceos, além da morfina, os fármacos semissintéticos, obtidos com pequenas modificações em sua molécula original, como por exemplo, a heroína. O desenvolvimento de fármacos mais potentes, com menor latência e duração mais previsível, possibilitou a infusão contínua. Surgiu em 1960 o fentanil e, na década seguinte, o sufentanil e o alfentanil. 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 naloxona.²

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.

O grupo dos anestésicos venosos não opioides é formado por barbitúricos, benzodiazepínicos, fenciclidina, isopropilfenol e derivados imidazólicos.³

Dentre os barbitúricos usados na anestesia clínica, destacam-se os oxibarbitúricos, como o metoexital, e os tiobarbitúricos, como tiopental e tiamilal. Com um átomo de enxofre substituindo outro de carbono na posição 2, o tiopental apresenta maior potência hipnótica, com início de ação mais rápido e duração mais curta que seus congêneres. Atualmente os barbitúricos não são utilizados rotineiramente na prática clínica.

Dentre os benzodiazepínicos, temos o clordiazepóxido, diazepam, lorazepam e midazolam. Destes, os mais utilizados na prática anestésica são o diazepam e o midazolam. Estes apresentam um anel benzeno fundido a um anel diazepínico e diversas modificações nessa estrutura determinam as diferentes características farmacológicas de cada molécula. Estes fármacos são classificados de acordo com a duração clínica e o tempo de meia-vida de eliminação ($t_{1/2\beta}$) em agentes de curta (midazolam e clonazepam), média (bromazepam e lorazepam) e longa duração (diazepam e flunitrazepam).³

O etomidato é um derivado imidazólico carboxilado e apenas seu isômero dextrógiro tem atividade hipnótica. Sua apresentação comercialmente disponível tem o propilenoglicol como veículo, o que

pode eventualmente provocar dor e flebite no local da injeção. Seu efeito inibitório sobre a enzima 11 β -hidroxilase e 17 α -hidroxilase reduz a síntese de cortisol, o que impede que seja usado em infusão contínua, pelo risco de supressão adrenal.³ Pode apresentar outros efeitos adversos, como a susceptibilidade a mioclonias, náuseas e vômitos.

A cetamina não tem semelhança com qualquer outro anestésico venoso. É um antagonista de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), capaz de produzir intensa analgesia. Sua estrutura molecular possibilita a existência de 2 isômeros ópticos, apresentando a cetamina S+ (dextrocetamina) potência quatro vezes maior, com depuração 35% superior, além de menor incidência de efeitos psicomiméticos, principalmente os delírios no despertar,³ com melhora da adequacidade anestésica, minimizando a agitação, as reações de emergência, e proporcionando melhor qualidade da analgesia pós-operatória e recuperação.

Já o propofol, ou 2,6-diisopropilfenol, é um alcalifenol altamente lipossolúvel,³ apresentado para uso clínico como emulsão lipídica, ou seja, uma mistura de óleo e água, contendo óleo de soja, fosfolípidos do ovo e glicerol. O óleo liga-se à molécula de propofol, enquanto os fosfolípidos têm efeito emulsificante, possibilitando que a fase oleosa se apresente como microgotículas, suspensas e dispersas, a fim de se evitar embolização.

A formulação atual como emulsão obteve sucesso em oferecer viabilidade de uso do fármaco aliada à segurança, mas ainda apresenta problemas a serem resolvidos, como a dor à injeção e a possibilidade de servir de meio de cultura para crescimento bacteriano e fúngico. Isso porque, diferentemente da maioria dos fármacos, que são apresentados sob a forma de sais em veículo aquoso e que não servem de meio para desenvolvimento de microrganismos (que necessitam de substrato orgânico para se nutrir), o veículo usado para viabilizar o uso endovenoso do propofol apresenta grande quantidade de nutrientes e uma eventual contaminação pode resultar na multiplicação dos microrganismos. Inoculados num paciente, podem levar ao desenvolvimento de infecção com potencial para consequências graves, como os casos relatados na literatura.

MECANISMOS DE AÇÃO, FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA

Os efeitos que conhecemos dos fármacos opioides acontecem a partir da ligação ao receptor presente na superfície das células e acoplado à proteína G, também denominado biofase. Os receptores opioides são formados por um complexo de grande variedade de proteínas, cuja composição difere entre os indivíduos, por ser determinada geneticamente. Isso explica, em parte, a variabilidade do efeito desses fármacos opioides na população.⁴

A ligação da molécula do opioide ao 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. No nível do encéfalo, a ligação dos opioides aos 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 do paciente acerca da dor.⁵

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 no nível tecidual.⁴ Mas é principalmente no SNC que os fármacos opioides desempenham, de forma eficaz, seu efeito analgésico: há modulação e inibição da transmissão nociceptiva no nível do corno dorsal da medula espinhal e redução das respostas por desinibição dos interneurônios de vias descendentes inibitórias eferentes. No nível encefálico, a ocupação de receptores opioides nos interneurônios da SCPA determina a modulação e modificação da interpretação dos estímulos nociceptivos aferentes.⁶

Essa classe de medicamentos pode provocar alterações psicomotoras, variando de sedação à agitação e, no nível subcortical, na formação reticular ascendente e no 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 folículoestimulantes e luteinizantes, além do antidiurético e do adrenocorticotrófico. A miose característica dos opioides se deve à ação direta no núcleo autonômico do nervo oculomotor.⁵

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 no 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.⁶

No sistema cardiovascular pode-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 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 longitudinais.⁶

Os fármacos barbitúricos, benzodiazepínicos, etomidato e o propofol ligam-se aos receptores do neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central, como o ácido gama aminobutírico (GABA). Trata-se de um complexo receptor glicoproteico, formado por 5 subunidades (2α , 2β , 1γ), e cada um desses fármacos tem seu sítio específico de ligação. Receptores GABA-A estão acoplados a canais iônicos, e a ligação da molécula de um fármaco agonista modifica sua permeabilidade, sobretudo aumentando a passagem do íon cloreto, determinando hiperpolarização da célula e reduzindo sua excitabilidade, donde derivam os efeitos sedativos e hipnóticos característicos desses fármacos.³

A ligação da cetamina aos receptores NMDA produz anestesia dissociativa por desorganização funcional mesencefálica e talâmica, determinando depressão da consciência. Durante esse período, podem ocorrer alucinações e sensações de medo e terror, sobretudo na emergência de seus efeitos. Tais sintomas podem ser atenuados ou mesmo suprimidos com o uso prévio de benzodiazepínicos ou propofol.³

Para alcançar os receptores no SNC, os anestésicos venosos 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 fármaco – os principais determinantes da velocidade e da extensão com que se distribui pelos tecidos.³

Nosso organismo é descrito didaticamente como um modelo tricompartimental para os anestésicos venosos, exceto para 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 fármaco 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 a maioria dos receptores, também chamados de biofase), o coração, os pulmões, o fígado e os rins, além das glândulas endócrinas. Nesses locais o fármaco chega primeiro, conduzido pela circulação. A se-

guir, 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 de perfusão dos diversos tecidos.³

Os fármacos venosos se ligam principalmente à albumina e à alfa-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 receptores.⁵

Posteriormente, à medida em que os tecidos do chamado terceiro compartimento (V₃) – constituído, sobretudo, pelo 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 conseqüente redução de seus efeitos (fase de redistribuição lenta).²

AGENTES VENOSOS OPIOIDES

REMIFENTANIL

Apresenta características peculiares que o distinguem dos demais agonistas de receptores μ . Exibe ligação éster em sua molécula, suscetível à quebra por esterases plasmáticas e tissulares, responsável por seu rápido término de ação, prescindindo de metabolização hepática, regra nessa classe de substâncias.⁷

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 pouco pelo organismo, atinge concentração estável mais rapidamente após o início de uma infusão contínua e apresenta meia-vida contexto-independente, diferentemente dos demais opioides em uso clínico. Isto

é, 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 ng.ml⁻¹.⁸

Tais características de curta latência, fácil titulação de efeito e grande previsibilidade tornam seu uso clínico simples e absolutamente adequado ao regime cirúrgico ambulatorial.⁹

Em procedimentos de maior porte e duração, em associação com a administração dos opioides de duração longa ou sucedendo-a, o remifentanil oferece a possibilidade de controle do plano anestésico de forma efetiva durante períodos transitórios de maior estimulação nociceptiva, por 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.^{10,11}

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 propofol.¹²

Como não tem efeito residual, o remifentanil é destituído de analgesia pós-operatória, que deve ser planejada e provida com a devida antecedência, sempre que for prevista dor.¹³

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 hígidos.¹⁴ O *bolus* de remifentanil tem sido substituído por infusão iniciada com taxa de cerca de 0,5 µg.kg⁻¹.min⁻¹ que pode ser reduzida, de acordo com as características do paciente e do procedimento,¹⁴ que em três minutos produz concentração efetiva ao redor de 6 ng.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 comparação.¹⁶ 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% maior.¹⁷

Pelo fato de induzir modificações nos receptores, com risco de hiperalgesia pós-operatória, não se recomendam doses de manutenção acima de $0,5 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, exceto por breves períodos.¹⁸

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 $25 \mu\text{g.ml}^{-1}$.¹⁹

ALFENTANIL

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 rapidez.⁵

Sua latência também é curta, pois em pH fisiológico tem 90% de suas moléculas na forma não ionizada, disponíveis 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-operatório.

Diferente do remifentanil, o alfentanil pode ser usado em *bolus* na indução com segurança, desde que se ajuste a dose em função da 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 indução.¹⁵

Adultos jovens requerem em torno de $50 \mu\text{g}^{-1}.\text{kg}^{-1}$ de alfentanil para indução anestésica, enquanto, em idosos, essa dose deve ser reduzida em 50%. Crianças, por apresentarem maior volume central, podem demandar até $70 \mu\text{g}^{-1}.\text{kg}^{-1}$. 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 $2 \mu\text{g}.\text{kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$.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 sensível é maior que a do remifentanil e maior também que a do sufentanil até cerca de 600 minutos de infusão.^{20,21}

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 efeito.²²

Na concentração de $0,5 \text{ mg}.\text{ml}^{-1}$, 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 do plano anestésico.²³

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 exibe 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.

O menor volume de distribuição e maior *clearance*, tornam o sufentanil elegível para infusão contínua, diferentemente do fentanil, pois fazem com que seu tempo de meia-vida contexto sensível 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 procedimento.⁶ 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.⁵

Para a indução de anestesia geral, utilizam-se doses de 0,5 a 1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ de sufentanil, de acordo com as características do paciente, além de porte e duração do procedimento.²⁰

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.

AGENTES VENOSOS NÃO OPIOIDES

PROPOFOL

O propofol apresenta excelentes propriedades hipnóticas, com curta latência e grande volume de distribuição, que é o responsável por seu rápido término de ação, consequência, sobretudo, de sua alta lipossolubilidade. O $t_{1/2 K_e 0}$ do propofol é de 2,6 minutos, o que faz com que alcance equilíbrio entre o plasma e a biofase após cerca de 8 a 10 minutos do início da infusão. Apresenta elevada eliminação, o que sugere a existência de sítios de metabolismo e eliminação extra-hepáticos.³

O fator determinante de sua grande utilização na anestesia venosa total é a sua meia-vida contexto sensível favorável à infusão contínua, sendo na atualidade o hipnótico de escolha para anestesia venosa total. Contribui para isso o fato de apresentar poucos parafeitos, sendo os mais importantes as ações vasodilatadora e depressora da função miocárdica, que, no entanto, são facilmente contornáveis com ajustes da dose, e raramente inviabilizam seu uso.¹⁴

Propicia rápido despertar ao término da infusão, com estado mental claro, e grande satisfação dos pacientes. Não desencadeia náuseas e vômitos, e oferece sensação de bem-estar, e de sono fisiológico e reparador.¹⁵

Em anestesia venosa total é administrado em bolus de indução, em dose variando entre 2 a 2,5 mg.kg⁻¹, que deve ser reduzida em idosos para cerca de 1 a 2 mg.kg⁻¹, e elevada para 3 mg.kg⁻¹ em crianças. Nestas, o compartimento central chega a ser 50% maior que no adulto jovem, enquanto a depuração no idoso está diminuída em 20%. Segue-se à infusão de manutenção, que deve começar com 80 a 150 mcg.kg⁻¹.min⁻¹ e ser ajustada às necessidades e características de cada paciente e cada procedimento, e limitada por eventuais variações farmacodinâmicas, evidenciadas sobretudo por alterações hemodinâmicas.³

No decorrer da infusão, para oferecer uma concentração plasmática estável, é necessário proceder progressiva redução da taxa de infusão ao longo do tempo. O objetivo é manter a concentração ao redor de 3 ng.ml⁻¹ na biofase, e evitar hipotensão arterial e alargamento do tempo de despertar, ao final de procedimentos mais demorados.²¹

Tanto o ajuste da dose de manutenção quanto sua adequação ao tempo de infusão devem, no entanto, ser sempre ponderados e reavaliados considerando o contexto vigente, quanto às condições gerais e hemodinâmicas do paciente, e principalmente em relação à intensidade do estímulo nociceptivo, que varia muito em função do tempo cirúrgico.

Especificamente quanto a esse último fator, a adequação da infusão do propofol deve ser ponderada considerando o fato de ser hipnótico quase desprovido de poder analgésico. Assim, é de suma importância que a analgesia seja efetivamente provida pelo emprego adequado de opioides, ficando a cargo do propofol apenas a manutenção da hipnose. Quando esse cuidado não é lembrado, corre-se o risco de estar explorando seu parafeito cardiodepressor, para

apenas mascarar os efeitos de uma analgesia insuficiente, sem, no entanto, oferecer proteção contra eventuais consequências da nocicepção, como a ativação simpática e a liberação de catecolaminas e cortisol, com risco de acidemia e hiperglicemia.

Diferenças farmacocinéticas em relação ao adulto são decorrência do maior volume do compartimento central nas crianças (9500 ml.kg⁻¹ versus 4700 ml.kg⁻¹ no adulto), inversamente proporcional à idade, com menor proporção corporal de gordura. Também decorrem da maior depuração plasmática (50 versus 28 ml.min⁻¹.kg⁻¹), pela maior atividade enzimática e maior fluxo sanguíneo hepático, exceto em prematuros. O mesmo ocorre com a ligação dos fármacos, que decresce em valores absolutos, com a diminuição das proteínas plasmáticas com a idade, sobretudo da alfa-1-glicoproteína ácida circulante.

BENZODIAZEPÍNICOS³

Baixas concentrações plasmáticas dos benzodiazepínicos são suficientes para determinar ansiólise, enquanto doses intermediárias oferecem também amnésia, sendo o efeito hipnótico dependente de maior ocupação dos receptores GABA. Os fármacos benzodiazepínicos reduzem o metabolismo cerebral, e observa-se redução do fluxo sanguíneo nesse tecido. Apresentam também intenso efeito anticonvulsivante, além de relaxamento muscular. Produzem depressão ventilatória dose-dependente, que pode ser agravada em suas consequências pelo relaxamento da musculatura das vias aéreas superiores. Alterações cardiovasculares são decorrentes de efeito central, com pequena redução da pressão arterial média e da resistência vascular sistêmica. Apresentam grande sinergia com opioides e com o propofol, e há extensa variação interpessoal com relação à sensibilidade.

O diazepam é o benzodiazepínico mais utilizado no mundo, por apresentar grande segurança no uso clínico, e é o fármaco de referência em sua classe. Por sua alta lipossolubilidade, necessitou que a apresentação injetável incluísse propilenoglicol, um veículo que pode causar dor à injeção e flebite. Por ter efeito de menor duração e ser hidrossolúvel, não apresentando os inconvenientes de dor e flebite, o midazolam é o mais usado em anestesiologia.

O flumazenil apresenta estrutura molecular de benzodiazepínico, mas a substituição do grupo carbonila por um fenila, faz com que apresente alta afinidade pelo receptor GABA, sem apresentar, no

entanto, eficiência relevante como agonista. Dessa forma, é utilizado como antagonista quando se deseja reverter os efeitos de um benzodiazepínico administrado, já que é capaz de removê-lo do receptor por competição, mas como um agonista fraco, não produz efeito clínico relevante, exceto em altas doses. Porém, como apresenta meia-vida de cerca de uma hora apenas, deve-se estar atento a uma possível recorrência dos efeitos sedativos, se um benzodiazepínico de efeito mais longo tiver sido usado anteriormente.

BARBITÚRICOS³

Em desuso nos dias atuais, os barbitúricos são frequentemente preteridos em favor do propofol e do etomidato. Apresentam alta lipossolubilidade e grande potencial de acumulação em tecido gorduroso, de onde retornam posteriormente de forma lenta, mas suficiente para produzir concentração plasmática que pode causar depressão do SNC e retardo do despertar. Tiobarbitúricos, como tiopental e tiamilal, produzem, ainda, metabólitos ativos, capazes de ocasionar sedação pós-operatória prolongada. As doses de indução são de 3 a 5 mg.kg⁻¹ para o tiopental e de 1,5 mg.kg⁻¹ para o metoexital.

Barbitúricos reduzem o metabolismo e o fluxo sanguíneo cerebral, e conseqüentemente, também a pressão intracraniana. Tem sua principal indicação na atualidade nas situações em que se deseja reduzir acentuadamente o fluxo sanguíneo cerebral, mantendo, no entanto, uma adequada perfusão cerebral, uma vez que a redução na pressão arterial média é menor do que a redução da pressão de perfusão cerebral, e a demanda por oxigênio está também reduzida. Essa classe de agentes hipnóticos determina depressão respiratória dose-dependente e reduz o débito cardíaco, a pressão arterial e a resistência vascular sistêmica, além do retorno venoso por vasodilatação.

ETOMIDATO³

Com uma dose de indução de 0,2 a 0,3 mg.kg⁻¹, o etomidato apresenta rápido início e término de ação, sendo também o hipnótico que oferece a melhor estabilidade hemodinâmica. Por isso é frequentemente o fármaco de escolha para indução em pacientes instáveis hemodinamicamente, ou com reserva cardiovascular comprometida.

Apresenta elevada depuração plasmática, em torno de 17 ml.kg⁻¹.min⁻¹, e volume de distribuição relativamente baixo entre os anestésicos hipnóticos, de cerca de 2,5 l.kg⁻¹. Determina redução do metabolismo, do consumo e do fluxo sanguíneo cerebrais. Entre seus

efeitos adversos estão náuseas e vômitos, e por apresentar supressão da atividade adrenal, não pode ser usado sob infusão para manutenção do componente hipnótico da anestesia. A solução de propilenoglicol de seu veículo pode causar dor à injeção e tromboflebite, e movimentos tônico-clônicos podem ser observados após um bolus do fármaco.

CETAMINA³

Único anestésico venoso a fazer estimulação cardiovascular por ativação simpática, com aumento de frequência cardíaca, pressão arterial sistêmica e da resistência vascular periférica, a cetamina causa também mínima depressão ventilatória e broncodilatação. Difere dos demais hipnóticos em uso clínico também por elevar o metabolismo, o consumo e o fluxo sanguíneo cerebrais, além da pressão intracraniana.

Oferece intensa amnésia e não preserva reflexos protetores de vias aéreas. Potencializa a analgesia opioide e parece atenuar a hiperalgesia, podendo ser utilizada em infusão contínua, durante anestesia conduzida com remifentanil, a fim de se manter ocupados os receptores NMDA. Na dose de 0,5 - 2 mg.kg⁻¹ EV apresenta rápido início ação, em cerca de 30 segundos, com pico em 1 minuto. Por apresentar alta lipossolubilidade e grande volume de distribuição, tem decaimento breve de sua concentração plasmática por redistribuição, com declínio dos efeitos em cerca de 15 minutos. No entanto, a recuperação completa, com desaparecimento do nistagmo característico dessa droga, pode levar ao redor de 90 minutos.

Reações psicomiméticas dose-dependentes, com alucinações, são frequentes, sobretudo no despertar e em crianças, e podem ser atenuadas ou evitadas com associação de benzodiazepínicos ou propofol. Por apresentar tais características farmacodinâmicas, está contraindicada na hipertensão intracraniana, no acidente vascular cerebral hemorrágico, nos casos de aneurismas cerebrais, na coronariopatia, e na doença psiquiátrica.

TÉCNICAS DE ADMINISTRAÇÃO

A infusão de fármacos por via venosa poderá ocorrer por meio de *bolus*, de *bolus* intermitentes, ou em infusão contínua, que pode ser manualmente controlada na forma de cálculo de doses em mg.kg⁻¹, ou administrada por meio de bombas de infusão dotadas de modelos farmacocinéticos, com sistema alvo-controlado baseado na concen-

tração em plasma ou em efeito. Se a opção for por infusão alvo-controlada, a mesma poderá ser realizada em alça aberta ou fechada.

INFUSÃO MANUALMENTE CONTROLADA

Para esse tipo, a bomba realiza a infusão em ml.kg.h^{-1} ou $\mu\text{g.kg.min}^{-1}$, ou seja, não possui sistemas computadorizados para a administração de fármacos. É importante ressaltar que os chamados sistemas de infusão manual se referem a este tipo de bombas de infusão, e não ao fato de infundirem a solução manualmente ou em *bolus*.²⁴

INFUSÃO ALVO-CONTROLADA

Este tipo de infusão é realizado por uma bomba, que possui gerenciamento farmacocinético para a administração do fármaco, ou seja, existe um dispositivo que faz com que este seja entregue, de acordo com um alvo estabelecido previamente, com compensações momento a momento, de acordo com algoritmos complexos, para que não haja acúmulo, propiciando o melhor desempenho para cada fármaco. Além do aparato de gerenciamento, esta bomba deverá ter modelos farmacocinéticos específicos para os diferentes fármacos.²⁴

ANESTESIA VENOSA BALANCEADA

A anestesia venosa balanceada consiste na associação e combinação de anestésicos venosos com anestésicos inalatórios para a obtenção de efeitos específicos. Esta combinação visa obter os efeitos hipnóticos, analgésicos, relaxantes, ansiolíticos e redução dos reflexos autonômicos com mínima alteração da fisiologia possível.

Essa técnica utiliza doses proporcionalmente menores de cada um dos anestésicos administrados para aproveitar os seus benefícios e minimizar os seus efeitos colaterais em função da redução das doses.²⁵⁻²⁷

O conceito de anestesia balanceada foi introduzido em 1926 por Lundy, e envolveu a inovação no uso concomitante de tiopental para indução anestésica, óxido nítrico para manutenção da anestesia, curare para relaxamento muscular e meperidina para analgesia intra e pós-operatória. De lá para cá, a ciência evoluiu muito e há várias maneiras de se fazer a anestesia balanceada, tendo-se o cuidado de lançar mão dos fármacos anestésicos de acordo com a sua função e propriedades na anestesia. O uso de agentes venosos e inalatórios ao mesmo tempo promove a redução da concentração alveolar mínima (CAM) dos anestésicos inalatórios e estes levam à

diminuição da necessidade de anestésicos venosos, por sua vez. Assim, com o poder complementar adjuvante, alcança-se os objetivos de chegar ao plano anestésico desejado com o menor índice de efeitos adversos.²⁶⁻²⁸

Diversos agentes venosos estão disponíveis para uso na anestesia venosa balanceada, sendo os mais comumente empregados os opioides, a lidocaína, cetamina, dexmedetomidina, propofol e bloqueadores neuromusculares, dentre outros. O objetivo é a utilização simultânea de diferentes agentes com propriedades distintas para se alcançar o plano anestésico adequado.

A dexmedetomidina pode diminuir a CAM do isoflurano em até 47%, quando usados concomitantemente. O uso da dexmedetomidina com propofol e remifentanil, além da redução do consumo anestésico promovida pelo poder adjuvante, promove analgesia pós-operatória por ação da dexmedetomidina.²⁹

O uso de lidocaína venosa em infusão contínua promoveu a diminuição da CAM do sevoflurano em alguns estudos com animais e humanos. O mesmo se deu com o uso da cetamina. Quando usadas lidocaína e cetamina em infusão contínua de maneira concomitante, a redução da CAM foi ainda maior. Além disso, a cetamina ainda promove efeito adjuvante na analgesia pós-operatória, mesmo em doses pequenas.^{30,31}

O uso de sulfato de magnésio ainda é foco de controvérsia, havendo estudos mostrando inalteração da CAM dos anestésicos halogenados, necessitando ainda de mais estudos para demonstração deste fato. A administração do magnésio parece promover diminuição do consumo dos bloqueadores neuromusculares, dos opioides e hipnóticos no intraoperatório, além da intensidade de dor e consumo de opioides no pós-operatório. Está associado ainda à diminuição dos tremores no pós-operatório. É um antagonista de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), o que lhe confere propriedades analgésicas anticonvulsivantes e sedativas, atuando como adjuvante na anestesia geral.^{30,32,33}

ANESTESIA VENOSA TOTAL (AVT)

Desenvolvida a partir do aparecimento dos hipnóticos e dos opioides, a AVT consiste em técnica de anestesia geral, que envolve a indução e a manutenção anestésicas com a administração de fármacos venosos. Por meio da seleção de agentes venosos específicos, obtém-se a regulação independente de cada componente

da anestesia: inconsciência, amnésia, controle do sistema nervoso simpático e relaxamento muscular.³⁴ Diferencia-se da anestesia inalatória e/ou balanceada pela ausência de qualquer agente inalatório.

Nesta modalidade, os fármacos podem ser administrados de modo concentração-independente, sendo regulados de acordo com as necessidades de cada um deles, em relação aos estímulos cirúrgicos dos tipos somático, sensitivo e autônomo. Apresenta, ainda, as vantagens de não poluir o ambiente onde está sendo administrada; possibilitar a administração de altas concentrações de oxigênio; apresentar mínima depressão cardiovascular quando em titulação, menor resposta neuroendócrina à cirurgia e menor incidência de náuseas e vômitos pós-operatórios; funcionar como alternativa para casos de impossibilidade de uso da anestesia inalatória ou quando há contraindicação ao uso de óxido nitroso ou, ainda, quando os efeitos deletérios dos anestésicos voláteis devem ser evitados.³⁴

Entretanto, a AVT necessita de uma linha venosa específica para administração dos anestésicos e de bombas de infusão precisas. Além disso, o término da atividade farmacológica dos agentes se dá mais frequentemente por redistribuição do que por metabolismo e excreção.^{24,35} Observa-se, ainda, redução da previsibilidade da relação entre a dose necessária e uma resposta definida, que pode ser afetada pelo uso de medicação pré-anestésica e pelo envelhecimento.³⁴

ANESTESIA VENOSA EM INFUSÃO ALVO-CONTROLADA

A anestesia venosa alvo-controlada pode ser administrada em alça aberta e alça fechada. A primeira relaciona-se ao conceito de anestesia baseada em dados farmacocinéticos e representa um modelo de infusão de fármacos em que se determina, no sistema de infusão, a concentração no plasma ou no sítio efetor que se deseja manter durante a anestesia clínica. Enquanto que a segunda, a mais moderna forma de administração de anestésicos venosos, presume a manutenção de concentrações no plasma e no sítio efetor de todos os seus componentes durante todos os tempos cirúrgicos, baseada em dados da atividade farmacodinâmica emitidas pelos monitores. Sendo assim, os sinais do nível de anestesia (superficialização/aprofundamento) é que conduzem a velocidade de infusão dos anestésicos. Portanto, tal execução técnica tenta evitar diferença entre o efeito do fármaco desejado e o real, reduzindo a presença de sobredose (paraefeitos) e subdose (despertar, superficialização).³⁶

CONSTRUÇÃO DOS MODELOS FARMACOCINÉTICOS

É importante o entendimento que a construção de modelos farmacocinéticos (matemáticos) realizam-se em ambientes controlados, em geral com pacientes saudáveis, o que pode, com o 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 de distribuição a tecidos profundos e como ocorre a 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 e, por outro lado, a eliminação será o grande determinante da infusão. O V_1 define também, em parte, a transferência aos tecidos profundos caracterizados como V_2 e V_3 , ao influenciar as constantes de transferência V_2 ($k_{12} = Cl_2 / V_1$) e V_3 ($k_{13} = Cl_3 / V_1$).

A PERFORMANCE DE UM MODELO FARMACOCINÉTICO³⁷

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

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

* C_m = concentração medida e C_p = concentração prevista

São consideradas quatro medidas para avaliação de *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 a partir dos achados de infusões venosas alvo-controladas, com determinado modelo farmacocinético. A média é o resultado para a população estudada e representa a média dos desvios obtidos das concentrações medidas em comparação às concentrações previstas.

O resultado 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. Significa que o modelo superestima a concentração medida, ou seja, a C_m será menor que a indicada na bomba.

MÉDIA ABSOLUTA DA PERFORMANCE DE ERRO: representa a medida de inexatidão ou de erro do sistema utilizado. Também é 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 %. 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 as medidas das concentrações aferidas 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 umas das outras, indicando uma divergência elevada.

Na Tabela 10.1 encontramos o MADPE e o MDPE em diferentes modelos farmacocinéticos do propofol.

Tabela 10.1. MADPE, MDPE global e por fases da anestesia em diferentes modelos.

	MDPE %	MADPE%	MDPE% 1-5 min infusão rápida	MDPE%	MDPE%
				Manutenção	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, e justifica-se por sua excelente *performance* que apresenta adequada interação hipnótico-opioide, com obtenção de melhores respostas nas diversas fases do transoperatório. O propofol tem algumas características próprias, tais como a sua elevada solu-

bilidade em gordura, elevada 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 e a incorporação do módulo IAC (AstraZeneca, Macclesfield, Reino Unido), que utilizou o modelo de Marsh^{38,40} por meio da modificação do modelo farmacocinético descrito por Gepts e cols.^{39,40} 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 com a introdução de um novo Ke_0 (constante de velocidade) aceitável.

O modelo de Marsh só inclui a covariável peso no compartimento V1 ($0,228 \text{ l}\cdot\text{kg}^{-1}$), com isso os *bolus* 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 de Diprifusor[®] condicionou o uso de uma seringa pré-preenchida, tornando-o um modelo fechado, que com o desenvolvimento de outras bombas possibilitou a utilização em sistema aberto. Posteriormente, por volta de 1998, foi apresentado o modelo de Schnider, desenvolvido incluindo outras variáveis, tais como idade, peso e massa magra, com a inserção de um ke_0 diferente do proposto por Marsh. Com o lançamento deste modelo foram introduzidas no mercado outras bombas de infusão, como Base Primea[®] de Fresenius Kabi e Cardinal Health com a bomba da Asena PK[®], que introduziu este novo modelo em conjunto com a IAC de remifentanil e sufentanil.

A maior discussão em relação aos modelos farmacocinéticos ocorre em torno da concentração, se será com o alvo em plasma ou efeito. Outro ponto que merece uma discussão profunda é o relativo à constante de velocidade (Ke_0), pois a sua variação na elaboração dos diferentes modelos produz modificações no equilíbrio entre o plasma e o local de efeito (histerese), podendo influenciar na logística de fluxo que influenciará na saturação dos compartimentos, pois esta constante influencia diretamente o tempo de equilíbrio do fármaco.

Outra crítica que se faz aos modelos em uso atualmente é em relação ao tamanho da amostra que foi avaliada, para validação dos mesmos.

O modelo de Schnider, que incorpora outras variáveis em sua construção, apresenta alguns pontos que devem ser observados, pois o mesmo considera o V_1 fixo em 4,27L, ou seja, independente do peso ou da idade do paciente a carga infundida inicialmente será a mesma, o que poderá promover alterações em determinados pacientes.

White⁴¹, na construção de seu modelo farmacocinético, incorporou o gênero e a idade ao volume de distribuição central (V_1), na tentativa de reduzir o viés do modelo de Marsh. Entretanto, não incorporou uma constante de equilíbrio ao efeito.

De uma maneira geral, a maior dificuldade na escolha do modelo de melhor *performance* decorre da falta de estudos prospectivos independentes que avaliem globalmente cada um dos modelos, além do fato de que estudos em populações específicas necessitam de consolidação para um melhor direcionamento. O que temos é que o modelo de Schnider valoriza a concentração plasmática na indução e a subestima 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 apresentam similaridades.

O Ke_0

É uma constante de velocidade que faz parte do modelo farmacocinético, e tem sido motivo de muitas investigações, pois 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 Ke_0 ou na farmacodinâmica do fármaco. Atualmente temos modelos com diferentes Ke_0 incorporados. Mais recentemente, o modelo de Marsh com um Ke_0 de 0,26 que estava sendo utilizado no Brasil por um fabricante farmacêutico em seu equipamento de infusão, foi substituído por Marsh com Ke_0 0,6. Originariamente, mantém-se a ideia de que necessitamos conhecer todos os modelos disponíveis e o manuseio de cada um deles. A melhor escolha deve 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. Dundee JW. História, em: Dundee JW – Anestesia Intravenosa. Rio de Janeiro, Revinter. 1993; 1-19.
2. Fukuda J. Opioid Analgesics. In: Miller RD (Ed). Miller's Anesthesia. 8ª ed. Philadelphia: Elsevier. 2015; 31:864-914.
3. Vuyk J, Sitsen E, Reekers M. Intravenous Anesthetics. In: Miller RD (Ed). Miller's Anesthesia. 8ª ed. Philadelphia: Elsevier. 2015; 30:821-63.
4. Egan TD. Opioids. In: Miller RD, Pardo Jr MC. Basics of Anesthesia. 6ª ed. Philadelphia: Elsevier. 2011; 10:115-29.
5. Coda BA. Opioids. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, et al. Clinical Anesthesia. 6ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2009; 19:465-97.
6. 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; 45:639-55.
7. Nora FS, Fortis EAF. Remifentanil: por que precisamos de outro opioide? Rev Bras Anesthesiol. 2001; 51:146-59.
8. Glass PSA, Gan TJ, Howell S. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. Anesth Analg. 1999; 89:s7-14.
9. 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.
10. 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.
11. Scott LJ, Perry CM. Remifentanil: a review of its use during the induction and maintenance of general anaesthesia. Drugs. 2005; 65:1.793-823.
12. 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.
13. 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.
14. Wilhelm W, Dorscheid E, Schlaich N, et al. Remifentanil zur Analgosedierung von Intensivpatienten. Klinische Anwendung und erste Erfahrungen. Anaesthesist. 1999; 48:625-9.
15. 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.
16. Ross AK, Davis PJ, Dear G, et al. Pharmacokinetics of remifentanil in anesthetized pediatric patients undergoing elective surgery or diagnostic procedures. *Anesth Analg*. 2001; 93:1.393-401.
 17. Lai A, Hung CT. Effect of age on recovery from remifentanil anaesthesia. *Anaesth Intensive Care*. 2001; 29:506-9.
 18. Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology*. 2006; 104:570-87.
 19. Fourel D, Almanza L, Aubouin JP, et al. Remifentanil: depression respiratoire postoperatoire a l'occasion d'une purge de la tubulure de perfusion. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1999; 18:358-9.
 20. Shafer SL, Varvel JR. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection. *Anesthesiology*. 1991; 74:53-63.
 21. Hughes MA, Glass PSA, Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology*. 1992; 76: 334-41.
 22. Kapila A, Glass PSA, Jacobs JR, et al. Measured context-sensitive half-times of remifentanil and alfentanil. *Anesthesiology*. 1995 nov; 83(5):968-75.
 23. Alper I, Erhan E, Ugur G, et al. Remifentanil versus alfentanil in total intravenous anaesthesia for day case surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2003; 20:61-4.
 24. Aguzzoli M, Nora FS. Sistemas de perfusão. In: Duarte NMC, Pires OC, Nunes CEL, et al. editores. *Anestesia venosa total*. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Anestesiologia /SBA. 2010;51-7.
 25. Wilson J, Doherty JJ, Egger CM, et al. Effects of intravenous lidocaine, ketamine, and the combination on minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. *Vet Anaesth Analg*. 2008; 35:289-96.
 26. Thomasy SM1, Steffey EP, Stanley SD, et al. The effects of i.v. fentanyl administration on the minimum alveolar concentration of isoflurane in horses. *Br J Anaesth*. 2006; 97:232-7.
 27. Caetano AMM, Nora FS, Duval Neto GF, et al. Anestesia intravenosa: técnicas e indicações. In: Tardelli MA, Cavalcanti IL, Jorge JC et al. editores. *Curso de educação a distância em anestesiologia*. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Anestesiologia. 2001; 29-42.
 28. Ilkiw JE. Balanced anesthetic techniques in dogs and cats. *Clin Tech Small Anim Pract*. 1999; 14:27-37.
 29. Dewhirst E, Naguib A, Tobias JD. Dexmedetomidine as part of balanced anesthesia care in children with malignant hyperthermia risk and egg allergy. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2011; 16:113-7.
 30. Rioja E, Dzikiti BT, Fosgate G, et al. Effects of a constant rate infusion of magnesium sulphate in healthy dogs anaesthetized with

- isoflurane and undergoing ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg.* 2012; 39:599–610.
31. Columbano N, Secci F, Careddu GM, et al. Effects of lidocaine constant rate infusion on sevoflurane requirement, autonomic responses, and postoperative analgesia in dogs undergoing ovariectiony under opioid-based balanced anesthesia. *Vet J.* 2012; 193:448-55.
 32. Lysakowski C, Dumont L, Czarnetzki C, et al. Magnesium as an adjuvant to postoperative analgesia: a systematic review of randomized trials. *Anesth Analg.* 2007; 104:1532-9.
 33. Nóbrega RB, Sakata RK. Efeito do magnésio para dor intra e pós-operatória RBM *Rev Bras Med.* 2010; 67(esp 5):26-29.
 34. Camu F, Lauwers M, Vanlersberghe C. Anestesia venosa total, In: White P. *Tratado de anestesia venosa.* Porto Alegre: Artmed. 2001; 373-86.
 35. Albuquerque MAC. Farmacocinética aplicada. In: Duarte NMC, Pires OC, Nunes CEL et al. editores. *Anestesia venosa total.* Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Anestesiologia/SBA. 2010; 31-8.
 36. Duval Neto GF. Anestesia venosa. In: Manica J. *Anestesiologia: princípios e técnicas.* 3ª Ed. Porto Alegre: Artmed. 2004; 598-620.
 37. Nora FS. Modelos farmacocinéticos – Avaliação crítica. In: Duarte NMC et al. *Anestesia Venosa Total.* Sociedade Brasileira de Anestesiologia, Rio de Janeiro. 2010; 5:73-82.
 38. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GNC. Pharmacokinetic model driven infusion of Diprivan in children. *Br J Anaesth.* 1991; 67: 41–8.
 39. Gepts E, Camu F, Cockshott ID, Douglas EJ. Disposition of propofol administered as constant rate intravenous infusion in humans. *Anesth Analg.* 1987; 66:1256–63.
 40. Glen JB, Servin F. Evaluation of the predictive performance of four pharmacokinetic models for propofol. *Br J Anaesth.* 2009; 1-7.
 41. White M, Kenny GN, Schraag S. Use of target controlled infusion to derive age and gender covariates for propofol clearance. *Clin Pharmacokinet.* 2008; 47:119-127.

CAPÍTULO 11

FARMACOLOGIA DA DOR

Rodrigo Barbosa Aires
Thaíssa Garcia Barbosa de Figueiredo

MEDIADORES E TRANSMISSORES

INTRODUÇÃO

Segundo o comitê de taxonomia da Associação Internacional para Estudo da Dor (IASP), a dor é a interpretação cerebral a um estímulo. Trata-se, portanto, de uma experiência sensorial subjetiva, descrita com base em experiências prévias, com interação sensitivo-discriminativa, afetivo-motivacional e cognitivo-avaliativa, não apresentando necessariamente equivalência com quantidade de tecido lesado.¹

Em sua forma aguda, serve à função protetiva de avisar de perigo e lesão, ao passo que em sua forma crônica, que persiste por ao menos três meses, envolve hipersensibilidade do sistema nervoso e, geralmente, não mais se relaciona com alerta de dano. Mais especificamente no cenário pós-operatório, a dor crônica pós-operatória caracteriza-se por ser ausente ou substancialmente diferente de qualquer dor pré-operatória, localizada no sítio cirúrgico ou área referida e que não pode ser atribuída a outra causa como recorrência de câncer ou infecção.²⁻⁴ As taxas variam entre 10% e 80%, relatadas em adultos submetidos aos mais variados tipos de procedimentos cirúrgicos;⁵ em crianças, a prevalência estimada é de 20% em doze meses de pós-operatório.^{4,6}

NOCICEPÇÃO E SENSIBILIZAÇÃO PERIFÉRICA

Nocicepção se refere à neurofisiologia, evidenciando os mecanismos biológicos de detecção de um estímulo nocivo. O receptor fisiológico do estímulo doloroso recebe o nome de nociceptor. Caracteriza-se por sensibilidade multimodal, com responsividade a estímulos químicos (radicais ácidos, capsaicina, bradicinina), mecânicos (pressão) ou térmicos, que alteram as propriedades da membrana

dos nociceptores e deflagram potenciais de geração.⁷ Os potenciais gerados pelos nociceptores causam potenciais de ação nas fibras nervosas do sistema nervoso periférico (SNP) e são transferidos para o sistema nervoso central (SNC), onde deflagram reflexos de proteção e adaptação e acionam neurônios que transmitem informações nociceptivas para regiões do SNC. A percepção da dor reflete a ativação de nociceptores e transdução do estímulo, a transmissão do estímulo para a medula espinhal via neurônios aferentes pseudounipolares, cujo corpo celular está localizado no gânglio da raiz dorsal, e condução subsequente para os centros supraespinhais.⁸

Em condições fisiológicas, a ativação dos nociceptores se dá apenas por estímulos intensos, com potencialidade de lesar os tecidos. Estímulos intensos e prolongados provocam liberação de substâncias responsáveis por inflamação, que podem persistir por horas ou dias. Esses mediadores inflamatórios agem na membrana dos nociceptores e provocam modificações nas fibras nervosas, o que altera a sensibilidade dessas fibras.⁹⁻¹⁴ Esse processo é denominado sensibilização periférica e cursa com aumento da atividade espontânea neuronal, diminuição do limiar necessário para ativação dos nociceptores e aumento da resposta a estímulos. Nociceptores silentes, na presença de sensibilização, passam a responder intensamente, mesmo a estímulos não nociceptivos. Cerca de 50% das fibras A δ e 30% das fibras C são silentes mecanicamente.

Dentre os tipos de neurônios aferentes, as fibras C se caracterizam por serem amielínicas, com velocidades de condução inferiores a 2 m/s e fibras A δ , discretamente mielinizadas e com velocidade de condução de 25 a 50 m/s. Ambas podem ser sensibilizadas devido a moléculas liberadas durante processos inflamatórios. Terminações de aferentes A também podem se tornar vias condutoras de estímulos que serão interpretados como dolorosos quando ocorre sensibilização central. Nociceptores relacionados com as fibras C respondem à estimulação mecânica, térmica e química; medeiam a dor secundária ou alentecida, descrita como em queimação ou peso. Os aferentes nociceptivos A δ medeiam a dor primária, bem delineada, descrita como picada.¹⁵

Vários peptídeos e enzimas coexistem nas mesmas fibras nervosas. A composição dos neurotransmissores modifica-se de acordo com o tecido e o estado funcional do órgão avaliado.

Muitas fibras δ A reagem à estimulação nociva mecânica intensa e à estimulação térmica e, um menor número, à estimulação me-

cânica de baixo limiar dos folículos pilosos. Algumas fibras A reagem a mecanorreceptores e algumas à estimulação térmica.¹⁵⁻¹⁷ A aferência sensitiva primária também é responsável por liberar no ambiente tecidual substâncias neurotransmissoras que modulam a sensibilidade e a inflamação, e a reparação tecidual e transporte ortodrômico de substâncias químicas dos tecidos para os gânglios sensitivos e SNC, o que possibilita a detecção do estado metabólico do ambiente em que estão presentes.¹⁷

NEUROTRANSMISSÃO DA DOR NA MEDULA ESPINHAL

A condução do estímulo algíco é um processo sensorial que envolve várias sinapses ao longo do percurso, conduzindo informações de modo unidirecional. O potencial de ação gerado pelos nociceptores é conduzido ao longo do axônio para atingir a medula, onde a liberação de neurotransmissores excitatórios pela aferência primária promove a ativação de neurônios de segunda ordem no corno dorsal. O corno dorsal da substância cinzenta da medula espinhal recebe a grande maioria das fibras sensitivas oriundas dos tecidos. Os neurônios no corno dorsal organizam-se em dez lâminas classificadas por Rexed.¹⁸ Na lâmina I e camada externa da lâmina II concentram-se a maioria dos neurônios que recebem aferentes sensitivos primários.

Quando potenciais de ação atingem terminações neurais no corno dorsal da medula espinhal, canais de cálcio do tipo N voltagem-dependentes abrem-se, promovendo liberação do neurotransmissor.¹⁹

A neurotransmissão excitatória que se segue é produzida predominantemente pela liberação de glutamato e aspartato pelos neurônios primários. A ativação resulta em respostas reflexas espinhais e ativação de tratos ascendentes. Em paralelo à neurotransmissão excitatória, ocorre liberação de GABA, glicina e opioides endógenos, que são neurotransmissores inibitórios.^{20,21}

O glutamato é liberado na fenda através de um mecanismo cálcio-dependente, onde irá atuar em receptores glutamatérgicos, produzindo pós-potencial excitatório. Verificam-se três subtipos principais de receptores ionotrópicos para o glutamato: NMDA (N-metil-D-aspartato), AMPA (ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propionico) e o receptor cainato. Medeiam a transmissão sináptica excitatória rápida.¹⁷

No processo inflamatório, a liberação de substância P e o peptídeo geneticamente relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) pelas fibras C são responsáveis pela despolarização prolongada que ativa

canais NMDA. A ativação resulta em potenciais que podem durar de segundos a minutos. Uma vez ativado, verifica-se influxo de cálcio e ativação de efetores, como óxido nítrico sintetase neuronal, cinase cálcio/calmodulina dependente e cinase reguladora de sinal extracelular, capazes de ativar mecanismos de plasticidade central, etapa fundamental para o desenvolvimento dos sintomas de dor crônica, como hiperalgesia, alodinia e dor espontânea.^{22,23}

NEUROPLASTICIDADE E SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL

A atividade sináptica neuronal apresenta dinamismo; o equilíbrio entre inibitórios e excitatórios exerce papel importante. Em circunstâncias normais, interneurônios inibitórios na medula liberam continuamente GABA e glicina, reduzindo a excitabilidade na lâmina I e modulando a transmissão da dor. Havendo injúria celular, pode ocorrer perda desta inibição e hiperalgesia. Neurônios que compõem o corno dorsal da medula espinhal têm capacidade de processar o estímulo nociceptivo e de se modificar em resposta à aferência recebida. Esta capacidade é definida como neuroplasticidade e resulta em alterações na eficácia sináptica, fisiológicas e estruturais, conferindo longo prazo de atuação e justificando transições entre a sensibilidade normal, reduzida ou aumentada (hiperalgesia) ao estímulo nocivo.²⁴

Na sensibilização periférica ocorre alteração na propriedade de transdução do terminal periférico do aferente nociceptivo primário, com redução de seu limiar e elevação na excitabilidade, que contribui para a hipersensibilidade à dor no sítio de injúria (hiperalgesia primária). A sensibilização central, que ocorre no corno dorsal, resulta em alodinia (dor resultante de estímulo geralmente não doloroso) tátil e alargamento do campo de hipersensibilidade dolorosa em torno da área onde ocorre o dano tecidual (hiperalgesia secundária), acompanhada de outras alterações neurofisiológicas e bioquímicas nos circuitos sinápticos neuronais do SNC.²²

VIAS NOCICEPTIVAS ASCENDENTES CENTRAIS

A transferência das informações nociceptivas da medula espinhal para estruturas encefálicas é realizada mediante vários tratos de fibras longas, não exclusivamente compostos de fibras nociceptivas. As vias ascendentes são:

- Trato Espinotalâmico: principal via de transmissão da informação nociceptiva do corno dorsal para os segmentos cerebrais superiores;

- Trato Espinorreticular;
- Trato Espinomesencefálico;
- Trato Espino-Hipotálâmico;
- Trato Espino-Ponto-Amigdaliano;
- Tratos Espinocervical e Pós-Sináptico do Funículo Posterior;
- Trato Trigeminal.

TRANSMISSÃO NOCICEPTIVA SUPRAESPINHAL

Centros cerebrais superiores envolvidos com a nocicepção incluem principalmente estruturas do tronco encefálico (bulbo, ponte, mesencéfalo e formação reticular), estruturas cerebrais do diencéfalo (tálamo, hipotálamo) e do telencéfalo (gânglios da base, córtex cerebral e sistema límbico), interagindo de forma complexa na percepção e interpretação dos fenômenos dolorosos, bem como na modulação da transmissão dolorosa, integrando os componentes afetivo, cognitivo, discriminativo e motor.

A MODULAÇÃO DA TRANSMISSÃO DA DOR

MODULAÇÃO ESPINHAL

Nem todos os impulsos advindos da periferia atingem o tálamo devido à regulação da transmissão sináptica na medula tanto por interneurônios locais quanto por projeções descendentes do tronco encefálico.

Em 1965, Melzack e Wall²⁵ propuseram a Teoria do Portão ou de Comporta, com objetivo de explicar mecanismos de modulação segmentar da dor. Propuseram que interneurônios da lâmina II do corno dorsal da medula espinhal exercem inibição pré-sináptica sobre aferentes primários, incluindo terminações das fibras de grande diâmetro, no momento em que estabelecem sinapse com células de transmissão do corno dorsal. O efeito inibitório pelas células na substância gelatinosa seria aumentado pela atividade nas fibras grossas, promovendo inibição da transmissão por hiperpolarização dos terminais aferentes, o que corresponderia ao fechamento do portão. Por outro lado, a estimulação de fibras finas, responsáveis pelo maior fluxo de informações dolorosas, ativa células de transmissão no corno dorsal e inibe células da substância gelatinosa, facilitando a transmissão do estímulo na primeira sinapse sensorial ou abrindo o portão. O mecanismo de comporta também sofreria influência dos impulsos nervosos das vias descendentes supraespinhais.

Posteriormente, Melzack e Casey,²⁶ baseando-se em novos conhecimentos, sugeriram que o processamento neocortical mais alto, com avaliação da informação em termos de experiência passada, exerce controle sobre os sistemas discriminativo e motivacional de condução da dor.

Os neurotransmissores inibitórios no corno dorsal são: opióides, norepinefrina, serotonina, glicina e GABA.

Opióides produzem analgesia por sua ação no cérebro, tronco encefálico, medula e, sob algumas circunstâncias, também em terminais periféricos de neurônios aferentes primários. Peptídeos opióides endógenos e receptores opióides constituem os principais elementos na modulação da nocicepção. Todos os peptídeos opióides endógenos, que incluem beta-endorfinas, encefalinas, dinorfinas se ligam a receptores proteicos acoplados à proteína G inibitórias, de uma das classes: μ , δ e κ .²⁷ A ativação do receptor inibe a adenilato-cliclase e a geração intracelular de AMP cíclico. Entretanto, acredita-se que o acoplamento de receptores opióides a canais iônicos de K^+ e Ca^{2+} seja o mecanismo mais importante pelo qual opióides endógenos e exógenos produzem analgesia. A atividade de receptores μ pré-sinápticos causa inibição dos canais de cálcio, prevenindo a liberação de neurotransmissores, e a ativação de receptores μ pós-sinápticos causa ativação de receptores de potássio, com consequente efluxo de potássio e hiperpolarização celular.

O estímulo de receptores opióides μ na medula consiste em mecanismo eficaz para bloquear a transmissão sináptica, limitando o número de estímulos nociceptivos que atinge o tálamo e o córtex, onde se dá a consciência da dor.²⁸ Também reduzem, juntamente com os canabinóides, a liberação pré-sináptica do GABA em neurônios das vias de modulação superiores, em fenômeno de desinibição da via analgésica endógena descendente.²⁹

A glicina e o GABA são inibidores da transmissão sináptica na medula espinhal e constituem importantes mediadores da inibição segmentar da nocicepção. Interneurônios inibitórios gabaérgicos e glicinérgicos são densamente distribuídos na superfície do corno dorsal e constituem mecanismos de modulação da transmissão dolorosa.

Vias neuronais supraespinhais descendentes exercem importante ação inibitória sobre a transmissão nociceptiva ascendente medular, destacando-se as vias serotoninérgica, opióide (encefalinérgica) e noradrenérgica.

MODULAÇÃO SUPRAESPINHAL

O sistema inibitório descendente compõe-se de sistemas corticais e diencefálicos; da substância cinzenta periaquedutal e periventricular, ricas em encefalinas e em receptores opioides; de partes do bulbo rostroventral, especialmente o núcleo magno da rafe e adjacentes, que recebem impulsos excitatórios da substância cinzenta periaquedutal; do corno dorsal bulbar e pontino, *locus coeruleus* e células catecolaminérgicas, que recebem axônios do núcleo da rafe e adjacentes. Os componentes primários do sistema inibitório descendente são a substância cinzenta periaquedutal, bulbo rostroventral e tegmento dorsolateral pontino. Do sistema inibitório originam-se fibras descendentes que, via fascículos dorsolaterais, terminam no corno dorsal da medula e regiões trigeminais, entre as células de transmissão nociceptiva, onde inibem seletivamente neurônios nociceptivos, incluindo interneurônios e tratos ascendentes, via acetilcolina, noradrenalina e serotonina, com possível envolvimento opioide.³⁰

A substância cinzenta periaquedutal mesencefálica é considerada a maior fonte de controle inibitório. Recebe aferências corticais, límbicas, de estruturas caudais e da medula, e exerce importante influência na expressão de comportamentos emocionais, inclusive dor. Possui ainda projeções ascendentes para o núcleo intralaminar do tálamo. O *locus coeruleus*, na ponte, constitui a fonte principal de neurônios noradrenérgicos. Estruturas mesencefálicas contêm encefalina, dinorfina e serotonina.

Outras vias descendentes da substância cinzenta periaquedutal, que trafegam via bulbo rostroventral, podem atuar no processamento nociceptivo no corno dorsal da medula espinal, podendo ativar ou inibir as células nociceptoras. O bulbo rostroventral, particularmente núcleo magno da rafe, apresenta componente do sistema modulador descendente com atividade inibitória ou facilitatória do estímulo.

O sistema noradrenérgico central descendente, oriundo principalmente do *locus coeruleus*, age predominante na subclasse dos receptores α_2 adrenérgicos, inibindo a liberação de neurotransmissores de aferentes primários e suprimindo o disparo de neurônios de projeção no corno dorsal. Corpos celulares de neurônios noradrenérgicos centrais são encontrados exclusivamente na ponte, bulbo e medula, onde formam grupos que enviam axônios para diferentes áreas do cérebro, incluindo córtex cerebral, sistema límbico, hipotálamo, medula e cerebelo. A maioria dos estudos experimentais indica que as fibras aferentes nociceptivas primárias são muito pouco influen-

ciadas pela noradrenalina, estimulação simpática ou por compostos noradrenérgicos sintéticos. Entretanto, quando seguidos de injúria de nervo periférico, as fibras nervosas aferentes não mielinizadas e mielinizadas inervando o neuroma tornam-se sensíveis à estimulação simpática e a compostos adrenérgicos. Particularmente as fibras nociceptivas C, e, em menor extensão, as fibras A δ . Também a inflamação ou sensibilização do campo receptivo pelo calor ou químicos algógenos podem levar a circunstâncias em que a noradrenalina e estimulação simpática excitam nociceptores.³¹

Foi demonstrada densidade significativa de receptores colinérgicos muscarínicos no corno dorsal da medula espinhal, notadamente na substância gelatinosa. Dor, opioides sistêmicos e α 2-agonistas intratecais aumentam a liberação de acetilcolina espinhal, produzindo antinocicepção e aumentando a atividade simpática, o que se atribui ao mecanismo muscarínico. Também parece exercer modulação em níveis supraespinhais, entretanto, o mecanismo ainda não é plenamente conhecido.³²⁻³⁴

Os efeitos da serotonina espinhal podem ser inibitórios ou facilitatórios, dependendo do receptor ativado. Os receptores 5-HT1A e 5-HT1B/1D suprimem a atividade neuronal, enquanto a excitabilidade celular é mediada pelos receptores 5-HT2, 5-HT3 e 5-HT4.⁸ Estudos comprovam que o sistema serotoninérgico é essencial para a manutenção do estado de dor neuropática e sensibilização central, evidenciando seu papel na regulação de expressão gênica e modulação.^{35Fa}

FARMACOLOGIA DA DOR

A dor é, certamente, o motivo da existência da Anestesiologia. Desde os primórdios da humanidade, o homem sempre buscou maneiras de controlar ou, ao menos, amenizar aquela sensação tão desagradável e temida que qualquer ser humano compreende, mas, que é, ao mesmo tempo, tão difícil de se caracterizar ou detalhar.

O anestesiólogo é, por definição e experiência, o especialista no tratamento da dor, e para tal, precisa se abastecer de um arsenal terapêutico extremamente vasto que permita a abordagem das mais diversas situações dolorosas. Nesse sentido, conhecer e entender a farmacologia dessas substâncias é imprescindível para o bom desempenho das suas atribuições e, em última instância, mitigar o sofrimento humano.

TRATAMENTO: FÁRMACOS

O tratamento da dor se baseia, modernamente, na utilização de classes distintas de medicações, a chamada analgesia multimodal, de forma a se obter os melhores resultados analgésicos com a menor intensidade de efeitos indesejáveis. Conhecendo as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas de cada medicação, o anestesiolegista poderá prescrever a melhor associação possível.

Nesse capítulo, abordam-se as principais classes farmacêuticas utilizadas no tratamento da dor aguda, notadamente medicamentos analgésicos anti-inflamatórios e medicações opioides.

DIPIRONA

Analgésico amplamente utilizado em nosso meio, em uso desde a década de 1920. Mecanismo de ação analgésico e antipirético ainda obscuro, pois já se demonstrou efeito inibidor das enzimas ciclooxigenases, mas também ação sobre canais de potássio e sobre receptores de neurocininas.³⁶

Sua ação analgésica se dá após conversão da dipirona em seu metabólito ativo, a 4-metilaminoantipirina. Início de ação após administração oral se dá em cerca de 60 minutos, com duração de ação de 4-6 horas.³⁷

Quanto a efeitos colaterais, o principal argumento contra sua utilização e que ensejou a retirada do mercado em muitos países, é o risco de agranulocitose. No entanto, estudos têm mostrado que a possibilidade é bem menor do que anteriormente postulado, da ordem de 1,1 caso para cada 1 milhão de usuários. Deve-se lembrar que mesmo ocorrendo, é uma complicação de origem imunológica, reversível com a suspensão do fármaco e cujas complicações podem ser prevenidas com tratamento antibiótico apropriado.³⁸⁻⁴⁰

ANALGÉSICOS ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS (AINES)

Ampla classe de substâncias que têm seu início marcado pela descoberta do ácido salicílico para controle de febre em 1763 por Edward Stone, extraído da folha do salgueiro.

Medicamentos que atuam no início do processo nociceptivo, quando a lesão tecidual libera ácido araquidônico das membranas celulares, que será, pela ação da enzima ciclooxigenase, transformado em seus metabólitos: prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanas. Têm participação essencial no tratamento da dor de intensidade

leve (ENV 1-3) a moderada (ENV 4-6). Apesar de representados por diversas classes químicas, atuam com mecanismo semelhante: por meio da redução da concentração local de prostaglandinas, levam à redução da sensibilização dos nociceptores (periféricos e centrais) e impedem a redução dos limiares de estimulação dos mesmos nociceptores.⁴¹

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO E OUTROS INIBIDORES DAS CICLOXIGENASES

Uma das primeiras etapas na produção de prostaglandina, tromboxanas e prostaciclina é a conversão do ácido araquidônico das membranas celulares através da atuação de uma endoperoxidase, chamada cicloxigenase (ou prostaglandina endoperoxidase). Após absorção via dieta, os ácidos graxos são esterificados nas membranas plasmáticas celulares. Situações que levem à ruptura das membranas, como o trauma tecidual, liberam esses ácidos graxos, que sofrem ação da enzima fosfolipase A2, que os convertem em ácido araquidônico, a principal fonte de prostaglandinas em mamíferos. São chamados eicosanoides, o grupo de substâncias que possuem a mesma base de ácidos graxos insaturados de 20 carbonos: prostaglandinas, leucotrienos e tromboxanas. No que se refere ao quadro nociceptivo, a principal prostaglandina atuante é a PGE2 que, portanto, é um marcador da ativação da cicloxigenase.⁴²

A inibição dessa enzima pela atuação dos inibidores das cicloxigenases evita que a nocicepção, tanto central quanto periférica, seja amplificada pela ação de mediadores endógenos, como a substância P, acetilcolina, bradicinina e serotonina, entre outros.

Apesar do mecanismo de ação ser muito semelhante, observa-se que fármacos distintos mostram respostas diferentes na capacidade de inibição da cicloxigenase, evidenciando, por vezes, efeitos centrais mais potentes e periféricos menos intensos. Tal comportamento se deve não somente às características farmacocinéticas e farmacodinâmicas das drogas, mas também devido à existência de subtipos de endoperoxidases. Estudos mostram que mamíferos apresentam 3 isotipos, as chamadas COX-1, COX-2 e COX-3. As duas primeiras apresentam semelhança de 60% na sua sequência de aminoácidos, apesar de serem codificadas por cromossomos distintos (9 e 1, respectivamente).

O subtipo COX-1, também conhecido por constitutivo, mostra distribuição difusa pelos tecidos corporais, tendo participação essen-

cial na regulação do funcionamento de diversas funções corporais, notadamente nas plaquetas, tubos coletores renais, estômago e endotélio vascular.

Já o subtipo COX-2, também chamado induzível, clonada somente no começo dos anos 1990, é expressa naturalmente em poucos tecidos corporais, como próstata e SNC. No entanto, a função mais importante dessa enzima é sua participação no processo nociceptivo, que ocorre quando citocinas inflamatórias liberadas pelo trauma tecidual induzem a expressão em diversos tecidos.⁴³

Apesar dessa teoria induzível-constitutiva ser amplamente aceita, é importante notar a ocorrência de exceções, como a possibilidade de indução da expressão da COX-1 após trauma de estruturas nervosas, além da descoberta de COX-2 constitutiva nos rins, próstata e SNC.⁴⁴

Em todo caso, as cicloxigenases são enzimas da membrana celular, na forma de canais, que permitem a entrada do ácido araquidônico, que é transformado nos produtos pró-inflamatórios. O ácido araquidônico, por sua vez, é disponibilizado após a ação da enzima fosfolipase A2 (PLA2).⁴⁵

A hipótese inicial proposta por Vane sobre a ação dos anti-inflamatórios dizia que a ação analgésica se daria pela inibição periférica da produção de prostaglandinas. No entanto, descobriu-se depois que há uma ação sobre o SNC com inibição dessa mesma enzima. Surgiu a dúvida, então, de como é feita essa sinalização entre a periferia e o SNC. Estudos têm mostrado que isso se dá de duas formas, primeiramente, pela sinalização elétrica por nociceptores periféricos que transmitem os impulsos dolorosos ao cérebro, induzindo a produção de interleucina 1beta, a qual induz a expressão da COX-2. Por outro lado, existe outro modo de sinalização através da produção de alguma substância com atividade humoral, que provoca a mesma indução da COX-2 no SNC. Tal descoberta é importante, pois a utilização de analgesia regional é capaz de inibir somente a primeira via de indução da COX-2, enquanto a segunda via, humoral, exige a utilização de fármacos anti-inflamatórios que tenham ação central, após atravessar a barreira hematoencefálica.⁴⁶

PARACETAMOL

Medicamento com efeitos analgésico fraco e antipirético através da inibição da enzima COX no SNC, que se especula seria uma variante da COX-1, a chamada COX-3. Absorvido efetivamente por

via oral, com pico plasmático em cerca de 2 horas e $t_{1/2}$ beta de 2 a 4 horas. Apesar de possuir efeito analgésico considerável, cuidado precisa ser observado quanto às doses necessárias. Sua ação parece se dar pela inibição da enzima COX centralmente, com mínimos efeitos periféricos sobre o trato gastrointestinal e plaquetas. Evidências têm mostrado a possibilidade de efeito analgésico complementar, através da inibição de um subtipo de receptor de beta-endorfina.^{47,48}

É sabido que doses entre 2.600 mg/dia a 3.200 mg/dia são seguras para uma população geral; no entanto, pacientes idosos, hepatopatas, alcoolistas, desnutridos ou em jejum prolongado, devem ser cuidadosamente avaliados devido ao risco de lesão hepática.⁴⁸⁻⁵⁰

Após administração oral, é absorvido pelo intestino delgado, com biodisponibilidade de 80%. O metabolismo do paracetamol se dá através da glicuronidação e sulfatação hepáticas, com produção de metabólitos inativos (90%), com excreção posterior por via renal. Uma porção mínima é excretada inalterada na urina. O risco de lesão hepática se dá devido a uma via metabólica menos importante (10%), pelo citocromo P450 (CYP450), que produz um metabólito intermediário reativo, o N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI), que se liga aos hepatócitos, produzindo necrose hepatocelular (necrose centrolobular). Cerca de 85% de tal composto será eliminado em 24 horas, conjugado à glutatona. Logo, quaisquer situações que levem ao acúmulo da medicação podem predispor à lesão hepática, já que as reservas de glutatona hepáticas são rapidamente consumidas. Nesse tipo de situação, o tratamento é voltado à produção de mais glutatona, seja através da metionina (que induz aumento de síntese) ou através de n-acetilcisteína (um precursor da glutatona).^{51,52}

UTILIZAÇÃO

Como mencionado antes, a capacidade analgésica dos Aines não decorre de sua capacidade de inibir a transmissão da nocicepção, mas sim pela inibição da modulação da dor induzida pelas prostaglandinas, tanto periférica quanto centralmente, em resposta ao estímulo traumático ou cirúrgico. Sabe-se que o efeito da COX-2 induzida persiste por diversas horas, sendo, portanto, indicado seu uso o mais precoce possível antes do estímulo cirúrgico, em um plano terapêutico multimodal para tratamento da dor aguda pós-operatória. Nesse contexto, o uso de medicações Aines mostra um efeito poupador de opioides, permitindo o uso de doses menores, com menos efeitos colaterais e mais eficácia.

O uso dessa classe farmacológica deve sempre observar a existência de efeito teto, a partir do qual, o aumento de doses não propiciará melhores efeitos analgésicos, mas aumentarão os riscos de efeitos indesejáveis. (Tabela 11.1)

Tabela 11.1. Principais anti-inflamatórios utilizados no mercado brasileiro.

Substância	Posologia (dose máxima diária)	Meia-vida (h)
Paracetamol	4 g	2
Ibuprofeno	2,4 g	2-3
Naproxeno	1 g	12-17
Cetorolaco	40 mg	5
Diclofenaco	150 mg	1-2
Tenoxicam	20 mg	72
Meloxicam	15 mg	20
Celecoxibe	400 mg	11
Etoricoxibe	120mg	22
Parecoxibe (pró-droga)	80mg	22 min
Valdecoxibe	80 mg	8

Fazem parte dessa classe de medicações anti-inflamatórias uma ampla gama de substâncias que, para efeito didático, podem ser divididas quanto à classe farmacêutica que dá origem ao fármaco.

DERIVADOS DO ÁCIDO ACÉTICO

Grupo amplo de medicamentos anti-inflamatórios, subdividido em 2 subgrupos, o primeiro do ácido pirolacético (indometacina, cetorolaco) e o segundo, do ácido fenilacético (diclofenaco).

É peculiaridade do diclofenaco o fato de que está associado ao aumento de risco cardiovascular, assim como os inibidores da COX-2. O uso intramuscular está associado à dor local e dano muscular. Pode elevar os níveis plasmáticos da digoxina e do lítio.

Metabolizado pelo fígado por conjugação e hidroxilação em metabólitos inativos que são eliminados pela urina (60%) e bile (40%).⁵³⁻⁵⁵ Derivados do ácido piroônico T5

Incluídos aqui estão o ibuprofeno, cetoprofeno e naproxeno.

Ibuprofeno atinge pico plasmático em 1 a 2 horas, com meia-vida de cerca de 3,5 horas. Utilizado em doses entre 1.200 mg/dia a 2.400 mg/dia.

O ibuprofeno, protótipo desse grupo, apresenta menos efeitos colaterais que outros anti-inflamatórios, mas, por outro lado, mostra também atividade anti-inflamatória mais fraca. É um composto quirais, sendo o composto (R) inativo, convertido na forma ativa (S), o dexibuprofeno, no fígado e intestino.⁵⁶⁻⁵⁸

DERIVADOS OXICAM

Nesse grupo estão o piroxicam e o meloxicam.

O piroxicam é conhecido pelo seu pico de concentração plasmática mais demorado, em torno de 5 horas. Além de ter uma meia-vida de eliminação de cerca de 48 horas, o que permite o uso uma vez ao dia.

O meloxicam possui ação preferencial sobre a COX-2, apresentando, por isso, menor incidência de efeitos colaterais gastrintestinais. No entanto, os efeitos renais tendem a ser semelhantes aos de outros anti-inflamatórios. Como também possui meia-vida de eliminação longa, de 20 horas, deve ser utilizado uma vez ao dia. Após administração oral, possui biodisponibilidade elevada (90%), sendo metabolizado no fígado e eliminado pela urina (50%) e bile (50%).⁵⁹⁻⁶¹

INIBIDORES DA COX-2

A descoberta de medicações capazes de inibir seletivamente as COX-2 representou uma grande revolução do campo das medicações anti-inflamatórias, pois sinalizava com a possibilidade de se obter os efeitos analgésicos já conhecidos com a ausência de efeitos gastrintestinais.

No entanto, a grande decepção a esse conceito teórico foi a detecção, em fase comercial, do aumento da incidência de eventos adversos cardiovasculares graves. Tal descoberta fez com que o primeiro inibidor da COX-2 licenciado, o rofecoxibe, fosse retirado do mercado pelo laboratório responsável, em 2004.

Assim sendo, a utilização dos inibidores COX-2 deve sempre levar em consideração o risco cardiovascular prévio do indivíduo, sendo que o Comitê Americano de Segurança em Medicamentos recomendou a contra-indicação de seu uso em indivíduos portadores de doença cardíaca isquêmica, doença cerebrovascular, insuficiência cardíaca e doença vascular oclusiva periférica.

São exemplos de medicamentos dessa classe:

Celecoxibe: usado em dor aguda com dose de ataque de 400 mg, seguida por doses diárias de 200 mg. Pico plasmático em 3 ho-

ras. Ligação proteica de 97%. Metabolizado no fígado a compostos inativos, eliminados pela urina.^{62,63}

Valdecoxibe / Parecoxibe: valdecoxibe é um derivado isoxazol que forma ligação não covalente estável com a COX-2. Apresenta metabólito fracamente ativo, sendo ambos os responsáveis pela ação da pró-droga parenteral, o parecoxibe. Essa conversão ocorre no fígado através de hidrólise. Deve ser evitado em indivíduos com alergia conhecida a sulfonamidas, pois foram relatados casos graves de dermatite espoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e angioedema após exposição desses indivíduos ao valdecoxibe.⁶⁴⁻⁶⁷

EFEITOS ADVERSOS^{41,68}

Gastrointestinais: efeito colateral comum aos anti-inflamatórios, em menor ou maior grau. Devido ao fato das prostaglandinas participarem dos mecanismos de proteção da mucosa gástrica contra a ação dos ácidos digestivos, sua inibição predispõe à ocorrência de lesões da mucosa. A consequência é a ocorrência desde dor leve até sangramentos clinicamente significativos devido a erosões em estômago e intestino. Inibidores COX-2 apresentam risco reduzido, pois essa enzima não participa da proteção das mucosas.

Eventos cardiovasculares: o aumento da ocorrência de efeitos adversos cardiovasculares, cardíacos e cerebrais, levou à retirada do mercado do inibidor seletivo da COX-2, o rofecoxibe. Apesar da preocupação inicial contra essa classe de medicamentos, observa-se que o risco relativo de eventos cardíacos é similar quando comparado ao ibuprofeno e diclofenaco. A explicação para o aumento desses eventos se dá a partir de dois fatos. Primeiramente, o aumento dos níveis tensionais induzido por esses fármacos, antagonizando os efeitos benéficos da terapia anti-hipertensiva por inibidores da enzima conversora e β -bloqueadores. Além disso, a inibição da COX-2 leva a um desbalanço no controle de fluxo microvascular coronariano, na medida em que mantém a produção plaquetária de tromboxana A₂ (vasoconstritora e ativadora plaquetária) enquanto reduz a produção de prostaciclina endotelial (potente vasodilatador e inibidor plaquetário).

Asma: até 20% dos pacientes asmáticos podem ter desencadeadas crises graves devido ao uso de anti-inflamatórios. A inibição da COX disponibiliza mais ácido araquidônico para a lipoxigenase, produzindo leucotrienos, eicosanoides sabidamente indutores de broncoespasmo. Especificamente o ácido acetilsalicílico, em indivíduos suscetíveis, pode induzir quadros graves devido à produção de mediadores citotóxicos, a chamada síndrome de Samter.

Função renal: a manutenção do fluxo sanguíneo renal depende de um equilíbrio delicado entre substâncias vasoconstritoras (como a renina e angiotensina) e outras vasodilatadoras (como as prostaglandinas E2 e I2). Dessa forma, a inibição da produção, pelas COX, de prostaglandinas, pode levar a reduções importantes na perfusão renal, com risco de falência renal em casos mais graves.

Função plaquetária: a inibição da cicloxigenase reduz a produção de tromboxana A2, substância vasoconstritora e ativadora plaquetária. Dessa forma, em situações em que haja risco aumentado de sangramento, como no transoperatório, pode haver dificuldade na hemostasia primária, dependente de plaquetas.

Hepatotoxicidade: uso, mesmo por curtos períodos, pode levar a elevações de transaminases, sendo mais frequente na utilização crônica.

ANALGÉSICOS OPIOIDES

Tradicionalmente são chamados de opioides quaisquer substâncias que possuem afinidade por receptores opioides, sendo a maioria constituídos por aminas básicas.

Aspecto importante no estudo dos opioides é a existência de diversos tipos de receptores, que são responsáveis pela grande variedade de efeitos clínicos observados. Classicamente são conhecidos 4 tipos de receptores do tipo serpentinas (μ , δ , κ , σ), que atuam através de um canal de cálcio voltagem-dependente. Especificamente quanto a essa classificação, estudos mostraram que um dos receptores, o chamado σ , não tem seus efeitos antagonizados pela naloxona e, além disso, não se havia encontrado um ligante endógeno que o ativasse, daí ser chamado, por vezes, de receptor órfão. Posteriormente, através de técnicas de farmacologia reversa com estratos cerebrais, pôde-se identificar uma substância, a nociceptina, capaz de ativar tais receptores. Por isso, atualmente esse receptor tem sido chamado NOP (nociceptina) e mantido entre os receptores opioides por similaridades estruturais, mas sem efeito opioide.⁶⁹

Quando um agonista opioide atua, o receptor ativado leva ao fechamento desse canal, com influxo de íons potássio e hiperpolarização da célula. A seguir há inibição da adenilciclase, com redução dos níveis de AMPc, resultando na inibição de liberação de neurotransmissores entre as células nervosas.^{70,71}

Estão difusamente expressos no SNC, como córtex, gânglios da base, medula espinhal (pré-sinápticos) e na substância cinzenta

periaquedutal mesencefálica, além de terem sido descritos receptores opioides em nervos periféricos.⁷² (Tabela 11.2)

Tabela 11.2. Receptores opioides e suas ações.

Receptores	Efeitos
μ (MOP)	Miose, analgesia, euforia, depressão respiratória, bradicardia, constipação
δ (DOP)	Analgesia, depressão respiratória
κ (KOP)	Analgesia, sedação, miose
NOP	Tolerância opioide

RECEPTORES μ (μ1 E μ2)

Amplamente distribuídos pelo SNC, como córtex cerebral, amígdala e gânglios da base (putâmen e núcleo caudado). Foi o último dos receptores opioides típicos a ser clonado, também chamado de MOP (devido ao agonista morfina). A ativação dos receptores μ1 promove analgesia supraespinhal, mas também depressão respiratória, euforia, bradicardia, miose, prurido. Já os μ2 promovem sedação, depressão e constipação.⁷³

RECEPTORES κ

Apresentam-se difusos pelo SNC, mas com atuação distinta, evidenciando efeitos como analgesia espinhal, miose e sedação, mas sem depressão respiratória, apesar de que agonistas κ apresentam também efeitos μ. Foi o segundo receptor opioide a ser clonado, chamado também de KOP (devido ao agonista ketociclazocina).⁷⁴

RECEPTORES δ

Promovem analgesia espinhal, depressão, náuseas, retenção urinária, prurido e depressão respiratória. Distribuição mais limitada no SNC, no bulbo olfatório, córtex cerebral e núcleo *acumbens*. Primeiro receptor a ser clonado, também chamado de DOP (*vas deferens*). Não existem agonistas puros comercialmente disponíveis.⁷⁵

RECEPTORES NOP (PEPTÍDEO NOCICEPTINA-ORFANINA)

No nível celular, os receptores de nociceptina promovem o mesmo efeito que os receptores opioides clássicos, com redução da excitabilidade neuronal e inibição da liberação de neurotransmissores. No entanto, clinicamente a ação desses receptores parece exercer efeito pró-nociceptivo, fazendo parte de um sistema que leva ao efeito de tolerância à morfina.⁷⁶

Efeitos possíveis são ansiedade, depressão e modulação do apetite.

Uma classificação útil dos medicamentos opioides diz respeito ao tipo de resultado que a ligação ao receptor opioide desencadeia. Nesse sentido, fármacos opioides podem ser agonistas puros, quando a ligação resulta em ativação máxima do receptor. Podem ser antagonistas, quando a ligação leva a uma inibição do funcionamento do receptor. E podem estar, ainda, entre esses dois polos, os chamados agonistas parciais, cuja ligação leva à ativação submáxima do receptor e, finalmente, os agonistas-antagonistas, que atuam simultaneamente ativando um tipo de receptor, enquanto inibe outro.^{77,78}

CODEÍNA

Alcaloide natural, presente em pequena concentração no ópio, agonista opioide atuando sobre receptores μ (predominantemente) e κ , mas com potência 10 vezes menor que a morfina. Indicado para o tratamento de dores leves a moderadas. Juntamente com a morfina e a tebaína, são os derivados alcaloides da papoula.⁷⁹

Apresenta biodisponibilidade maior do que a morfina (cerca de 50%), devido à presença de um grupo metil em sua molécula, o que reduz o fenômeno de primeira passagem. Início de ação é entre 30-45 minutos por via oral, com pico analgésico entre 60-120 minutos. Possui meia-vida de eliminação de 4 horas.⁸⁰

Cerca de 3% (até 15%) da dose é desmetilada para morfina no fígado. Outros 80% são metabolizados no composto ativo codeína-6-glicuronídeo (C6G), sendo o restante, os metabólitos inativos norcodeína (10%-20%) e normorfina, com 5%-15% eliminados na forma inalterada. Alguns indivíduos são metabolizadores rápidos, o que pode levar a quadros de intoxicação devido a níveis mais elevados de morfina. Isso ocorre em cerca de 0,5%-1% de hispânicos, 10% de caucasianos e quase 30% de norte-africanos. Outros, por outro lado, apresentam o sistema metabólico CYP2D incapaz de metabolizar a codeína, quadro que se apresenta como ausência de efeito analgésico. Essa situação é estimada em 9% no Reino Unido e até 30% em chineses de Hong Kong.^{81,82}

TRAMADOL

Mistura racêmica sintética, análogo à codeína, com ação central promovendo estimulação fraca de receptores μ (predominante), δ e κ e inibição da recaptção de norepinefrina e serotonina. Além desses efeitos, estudos têm mostrado um efeito anestésico local e

possivelmente uma ação anti-inflamatória, ao menos em modelos animais. Ambos os principais efeitos parecem atuar em sinergia, promovendo os efeitos analgésicos observados. A potência analgésica é considerada em cerca de 1/10 daquela da morfina, mas com menor incidência de depressão respiratória e menor risco de abuso.⁸³

Característica que distingue o tramadol é a já mencionada capacidade de atuar inibindo a recaptação de neurotransmissores. Dessa forma, inibe a recaptação de serotonina no sistema da substância cinzenta periaquedutal mesencefálica e da norepinefrina no sistema do *locus coeruleus*. Ativação de ambos os sistemas leva à estimulação de interneurônios inibitórios no corno dorsal da medula espinhal através de opioides endógenos, promovendo efeito inibitório sobre a transmissão nociceptiva.⁸⁴

Por ser uma mistura racêmica, pode-se notar diferenças de ação quando se avalia separadamente cada enantiômero. O dextro-rotatório é o responsável pelo efeito opioide, pela maior parte da inibição da recaptação de serotonina, enquanto a porção levo-rotatória é responsável pela maior parte do efeito de inibição da recaptação de norepinefrina.

Após administração oral, possui biodisponibilidade de 90% e baixo efeito de primeira passagem, de no máximo 30%. Atinge concentração plasmática máxima em cerca de 60 minutos quando administrado por via oral, 45 minutos para via intramuscular. Possui ligação proteica plasmática de 20%.⁸⁵

Apresenta metabolismo hepático pelo citocromo CYP450, com produção do metabólito O-dimetil-tramadol, que possui afinidade 300 vezes maior pelos receptores opioides e potência 2-4 vezes maior, mas meia-vida de eliminação igual à da droga principal, cerca de 6 horas em indivíduos abaixo de 75 anos, sofrendo aumento de até 1,4 vezes acima dessa idade. Cerca de 7%-10% de indivíduos brancos apresentam polimorfismo de isoenzimas hepáticas que fazem com que os mesmos apresentem baixas respostas a doses habituais do tramadol, sendo necessárias doses mais elevadas para a obtenção do mesmo efeito.⁸⁶

O tramadol atravessa ambas as barreiras hematoencefálica e placentária, sendo 0,1% da dose administrada encontrada no leite materno. Considerado como categoria C para gravidez.⁸⁷

Excreção quase completa por via renal (90%), sendo os restantes 10% excretados nas fezes. Casos de insuficiências renal e hepática podem alterar as meias-vidas de eliminação para 13h e 11h,

respectivamente. Deve-se prolongar o intervalo entre doses em casos de insuficiências menos graves desses órgãos.⁸⁸

Contraindicações: pacientes em uso de inibidores da monoaminoxidase (IMAO) nos últimos 14 dias. Evitar tramadol em pacientes com crises convulsivas não controladas, devido à observação de aumento de seu número. Cuidado em indivíduos em uso de anticoagulantes, pois foram descritas ocorrências de sangramentos por aumento do efeito clínico induzido pelo tramadol.⁸⁹

MORFINA

Derivado fenantreno de ocorrência natural, sendo o opioide de referência com o qual os outros são comparados quanto à potência equianalgésica (Tabela 11.3 e Tabela 11.4).

Possui formulações orais (comprimidos, suspensão, liberação lenta), parenterais (sem conservantes, para uso endovenoso, intratecal e peridural).

Após administração oral, apresenta baixa biodisponibilidade (30%), devido ao metabolismo de primeira passagem, além de absorção lenta pelo intestino delgado (onde adquire a forma não ionizada, que permite a absorção). Nessa via de administração, níveis mais elevados de metabólitos são gerados, quando se compara com as vias parenterais. Pico plasmático em 10 minutos para uso endovenoso, 30 minutos para via intramuscular e cerca de 60 minutos para uso oral. Meia-vida de eliminação de 3-4 horas. Deve-se lembrar que devido à sua baixa lipossolubilidade, o uso no neuroeixo leva a concentrações teciduais cerebrais que não se relacionam com os níveis plasmáticos, daí a ocorrência de depressão respiratória tardia não se correlacionar com esses últimos.⁹⁰

Tem metabolismo predominantemente hepático através de glucuronidação. Cerca de 70% são transformados em morfina-3-glicuronídeo (M3G), com pouca ou nenhuma atividade μ . Outra porção do metabolismo da morfina gera morfina-6-glicuronídeo (M6G), 13 vezes mais potente que a morfina, mas com duração de ação semelhante. M6G representa de 5%-15% dos metabólitos da morfina e possui atividade agonista μ e δ . Ambos os metabólitos possuem secreção renal (85%), sendo que 9%-12% são excretados inalterados. Portanto, podem se acumular em pacientes com *clearance* de creatinina < 30 ml/min, pacientes com redução da capacidade de conjugação hepática (como recém-nascidos) e idosos (Tabela 11.6).⁹¹

Uso na gestação: categoria C, sendo excretado no leite materno (Tabela 11.5).⁸⁷

Na dor aguda, idealmente deve ser realizada a titulação da dose, ou seja, administração de doses sucessivas (em geral 1 mg, por via endovenosa) a cada 10 minutos até a obtenção do alívio sintomático ou ocorrência de efeitos colaterais indesejáveis. A dose total utilizada poderá ser administrada de 4 em 4 horas para manutenção da analgesia.⁹² Caso seja necessária a alteração para via oral, a dose endovenosa utilizada deve ser multiplicada por 3. O resultado será a dose por via oral oferecida a cada 4 horas para manutenção da analgesia (ou seja, 10 mg IV de 4/4 horas correspondem a 30 mg VO de 4/4h). Caso se observe que a analgesia permanece insuficiente, o que pode ser confirmado após 6 vezes a meia-vida, ou seja, 24 horas para a morfina, deve-se realizar o aumento da dose da seguinte forma: dor intensa (75%-100%), dor moderada (30%-50%) e dor leve (10%-20%).

Pacientes que porventura necessitem manter utilização de morfina cronicamente, podem receber a mesma dose de maneira mais confortável através da utilização da forma de liberação controlada (LC). A dose total diária será somada e dividida por 2, sendo oferecida uma cápsula a cada 12 horas (ou seja, 10 mg VO 4/4 horas correspondem a 30 mg LC de 12/12 horas). Ressalta-se que as cápsulas não podem ser trituradas ou mastigadas, sob pena de intoxicação pelo fármaco, por sobredose.

METADONA

Opioide sintético, com atividade agonista sobre receptores opioides e com atividade antagonista sobre receptores NMDA, além de bloquear a recaptção de serotonina. Esse mecanismo múltiplo permite a redução da tolerância e hiperalgesia induzidas pela morfina, sendo, também, o opioide potente de escolha para pacientes com dor de origem neuropática.

Estruturalmente diferente dos alcaloides do ópio, caracteriza-se por ser uma mistura racêmica composta por S-metadona e R-metadona, sendo o enantiômero dextrógiro (R-metadona) responsável pela afinidade em receptores μ .⁹³

Possui menor afinidade por receptores μ do que a morfina, o que poderia explicar a menor intensidade de efeitos colaterais μ . Compensatoriamente, mostra afinidade δ -opioide mais potente do que a morfina.

Medicação lipossolúvel, a metadona é bem absorvida pelo trato gastrointestinal (biodisponibilidade de 75%), sofrendo efeito de primeira passagem hepática, explicação do porquê da potência após administração oral ser cerca de metade após uso parenteral.⁹⁴

Liga-se a proteínas plasmáticas em 60%-90%, o que pode explicar seus efeitos cumulativos e sua lenta velocidade de depuração, com meia-vida de eliminação de 12-18 horas após dose oral única, mas podendo se estender até 47 horas no uso crônico. Apesar dessa longa meia-vida de eliminação, os efeitos de analgesia clínica estão mais relacionados com a meia-vida de distribuição, de 6 a 8 horas. Já o efeito de evitar sintomas de abstinência se relaciona com a longa meia-vida de eliminação, por isso a preferência de uso desse opioide em casos de dependência química.⁹⁴

Atravessa a barreira placentária e é encontrada no leite materno.

É metabolizada no fígado por desmetilação, produz metabólitos inativos. Tem excreção renal, sendo 20% na forma inalterada, 13% na forma metabolizada na urina e 20%-40% na forma metabolizada na bile.⁹⁵

Por gerar metabólitos inativos, pode ser utilizada com segurança em indivíduos com insuficiência renal.

A utilização da metadona por via oral apresenta algumas peculiaridades em relação à morfina, que tornam seu uso inicial um pouco mais trabalhoso. Sabe-se que a metadona possui efeito cumulativo, de impregnação, que atinge seu ápice em 3 a 7 dias. Após esse período, alcança-se o equilíbrio e a posologia será a definida de acordo com a utilização na fase de impregnação. Um modelo relativamente simples de administração da metadona é por meio do uso titulado pelo paciente naquela primeira semana; dessa forma, o indivíduo utilizará uma dose de 5 mg de metadona somente quando tiver dor moderada com intervalo de pelo menos 4 horas. Caso uma dose não seja suficiente, pode-se administrar mais 5 mg a cada 20 minutos até que haja controle efetivo da dor. Ao final de uma semana, faz-se uma média do uso diário e administra-se aquela dose dividida em duas tomadas, de 12 em 12 horas daí em diante. O uso inicial é mais laborioso, mas o efeito analgésico é muito importante, apresentando menos sedação do que a morfina e um sinal importante de intoxicação, que é o aparecimento precoce de náuseas (diferentemente da morfina).⁹⁶

OXICODONA

Opioide agonista semissintético, derivado do alcaloide natural tebaína. Apresenta potência analgésica considerada 1,5 vezes àquela da morfina em doses equivalentes. Possui forte ligação com receptores μ e fraca ação em receptores κ .⁹⁷

Apresenta boa disponibilidade oral entre 60% e 87%, com baixo efeito de primeira passagem.

Considerada uma pró-droga, é metabolizada no fígado em noroxicodona (principal metabólito, com efeito analgésico muito mais fraco), oximorfona (efeito analgésico por ação em receptores μ , mas presente em baixas concentrações), noroximorfona e seus glicuronídeos. A meia-vida de eliminação é de 4,5 horas.⁹⁸

É eliminada na urina da seguinte forma: oxicodona livre 19%, conjugada 50%, e oximorfona conjugada 14%. É excretada no leite (categoria B na gestação).

Insuficiências hepática e renal podem levar ao aumento de até 50% nas concentrações plasmáticas da oxicodona. Portanto, a titulação de dose deve ser cuidadosa, aumentando-se os intervalos de acordo com os efeitos clínicos desejados.⁹⁹

FENTANIL

Agente sintético, derivado fenilpiperidínico, altamente lipofílico, com afinidade elevada por receptores opioides do tipo μ , sendo até 100 vezes mais potente do que a morfina.

Extenso metabolismo de primeira passagem pelos pulmões é responsável por até 75% da absorção de uma dose do fármaco. O restante é metabolizado pelo citocromo CYP450.

Em baixas doses (<3 $\mu\text{g}/\text{kg}$), possui curta duração de ação de 30 minutos, devido basicamente à redistribuição.

O uso transdérmico tem sido utilizado em pacientes com dor crônica. Após aplicação do adesivo, o início de efeito leva cerca de 12-24 horas para se estabilizar e, após a retirada do último adesivo, ainda haverá depósito dérmico pelas próximas 24 horas. Pacientes em uso desse fármaco devem ser bem orientados quanto à forma correta de utilização: fazer rotação entre as áreas corporais, não aplicar sobre pele lesionada, não depilar a pele no local de aplicação, não aplicar fontes térmicas sobre o adesivo e evitar contato com mucosas durante o manuseio do medicamento.

PETIDINA (MEPERIDINA)

Outro derivado fenilpiperidínico, com importante atividade anticolinérgica. Por possuir elevada lipossolubilidade, atravessa a barreira placentária em altas quantidades, alcançando o feto. Após o metabolismo, o principal metabólito, a norpetidina sofre aumento da meia-vida de eliminação em até 3 vezes, o que leva ao aumento do risco para o conceito. Possui início de ação mais rápido do que a morfina devido à maior lipossolubilidade e é metabolizada no fígado em ácido petidínico (inativo) e norpetidina (metade da potência da petidina, mas com meia-vida de eliminação de 14-21 horas). Deve-se lembrar que a norpetidina tem possibilidade de acúmulo em indivíduos com insuficiência renal; nesses casos, pode causar alucinações e convulsões, sendo que tais efeitos não são revertidos pela naloxona.⁸⁷

Apesar de possuir atividade opioide, apresenta algumas características distintas, como efeito anticolinérgico (menos miose e mais boca seca e taquicardia), menor ação sobre o trato gastrointestinal (apesar da relevância clínica não estar clara) e efeito interativo com os inibidores na monoaminoxidase (MAO) (provável combinação de inibição da receptação da serotonina pela petidina, combinado com uma menor degradação de neurotransmissores pelos IMAO).

NALBUFINA

Pertence à classe de medicamentos opioides conhecidos como agonistas-antagonistas, por exercerem atividade simultânea de ativação e de inibição de diferentes tipos de receptores opioides. Nesse caso, a molécula apresenta afinidade moderada pelos receptores μ , mas sem capacidade de ativação dos mesmos. Ao mesmo tempo, apresenta afinidade elevada por receptores κ e δ , com atividade moderada κ e alguma atividade δ . O resumo desse modo de funcionamento é a ocorrência de analgesia moderada, mas com risco de reações psicomiméticas e sedativas importantes, além da possibilidade de reversão dos efeitos agonistas μ , inclusive com risco de desencadeamento dos sintomas de abstinência.

Tem rápido início de ação, cerca de 2-3 minutos após uso intravenoso e até 15 minutos para vias intramuscular ou subcutânea. Sua meia-vida de eliminação é de 5 horas. Pode produzir depressão respiratória semelhante a doses equianalgésicas de morfina, mas por possuir efeito teto, após 30 mg, não há piora do efeito adverso.

Apresenta metabolismo hepático e excreção renal, devendo haver redução de dose em caso de insuficiências desses órgãos.

Atravessa a barreira placentária, podendo levar a efeitos adversos opioides no feto; sua excreção no leite é muito baixa, menor que 1% da dose materna.

BUPRENORFINA

Estruturalmente similar à morfina, mas com potência maior e duração de ação de até 10 horas. Em baixas concentrações, atua via receptores μ . Metabolizada no fígado, tem excreção de 70% pela bile. Não é necessário ajuste de dose devido à insuficiência renal.⁷⁷

O medicamento é apresentado na forma de adesivo transdérmico em 5 $\mu\text{g/h}$, 10 $\mu\text{g/h}$ ou 20 $\mu\text{g/h}$. Apresenta início de ação após 3 dias e duração de ação de 7 dias. Cuidados de aplicação são os mesmos do fentanil transdérmico.

A buprenorfina atravessa a barreira placentária e é excretada no leite materno, não devendo ser utilizada em ambas as situações.^{100,101}

Tabela 11.3. *Relação de equipotência entre principais opioides.*

Substância	Via oral	Via parenteral	Intervalo
Morfina	30 mg	10 mg	4 horas
Petidina	160 mg	80 mg	3 horas
Fentanil	XXX	100 μg	1-2 horas
Metadona	20 mg	10 mg	8, 12 ou 24 horas
Oxycodona	30 mg	XXX	12 horas
Tramadol	70 mg	100 mg	4 a 6 horas
Codeína	120 mg	80 mg	4 a 6 horas

Tabela 11.4. Apresentações de opioides disponíveis no mercado brasileiro, posologia, início de ação e duração do efeito.

Substância / Apresentações	Posologia	Início de ação	Duração de ação
Morfina Comprimidos 10 e 30 mg	Iniciar 10 mg de 4/4h	60 minutos	3-4 horas
Morfina Injetável 0,1 e 0,2 mg/ml	Uso intratecal	60 minutos	18-24 horas
Morfina Injetável 1 e 10 mg/ml	Titular dose inicial e manter de 4/4h	IM: 30 minutos IV: 10 minutos	3-4 horas
Morfina Solução oral 10 mg/ml	Iniciar com 32 gotas (1 ml) de 4/4h	60 minutos	3-4 horas
Morfina LC Cápsulas 30, 60 e 100 mg	1 cápsula de 12/12h	60 minutos	12 horas
Oxycodona LC Comprimidos 10, 20 e 40 mg	1 comprimido de 12/12 horas	60 minutos	8-12 horas
Petídina Injetável 50 mg/ml	0,5 a 1,0 mg/kg IM ou IV	5 minutos	2-3 horas
Metadona Comprimidos 5 e 10 mg	Iniciar com 2,5 mg de 8/8h Após 1 semana passar para 12/12h	60 minutos	12-24 horas
Metadona Injetável 10 mg/ml	Iniciar com 2,5 mg IM ou SC a cada 4 horas	8 minutos	24-36 horas
Fentanil Injetável 50 µg/ml		2-3 minutos	30-60 minutos em doses baixas (<3 µg/kg)
Fentanil TD Adesivo 12,5; 25; 50; 75 e 100 µg/h	1 adesivo a cada 72h	12-24 horas	72 horas, mais 12-24 horas após retirada do adesivo
Tramadol Comprimidos 50 e 100 mg	Até 100 mg de 6/6h	1 hora	4-6 horas
Tramadol LC Cápsulas 100 mg	1 a 2 cápsulas de 12/12h (máximo 4 ao dia)	1 hora	8-12 horas
Tramadol Injetável 50 mg/ml	Até 400 mg/d	10 minutos	4-6 horas
Tramadol solução oral 100 mg/ml	Até 40 gotas de 6/6h	1 hora	4-6 horas
Codeína Comprimidos 30 e 60 mg	Até 120 mg/d divididos até de 4/4h	30-45 minutos	4-6 horas
Codeína Solução oral 3 mg/ml	Crianças: 0,5 mg/kg a cada 4-6 horas	30-45 minutos	4-6 horas
Buprenorfina Comprimido SL 0,2 mg	Comprimido SL a cada 8 horas	30 minutos	6-8 horas
Buprenorfina TD Adesivo 5, 10 e 20 mg	1 adesivo a cada 7 dias	3 dias	7 dias

*Legenda: LC - liberação controlada. TD – transdérmico.
SL – sublingual.*

Tabela 11.5. Opioides e relação com gestação e lactação.

Substância	Gestação	Categoria	Lactação	Uso
Codeína	atravessa	C	atravessa	moderadamente
Tramadol	atravessa	C	atravessa	moderadamente
Morfina	atravessa	B	atravessa	moderadamente
Metadona	atravessa	B	atravessa / seguro	moderadamente
Oxicodona	atravessa	B	atravessa	moderadamente
Buprenorfina	atravessa	evitar	atravessa	evitar
Fentanil	atravessa	B	atravessa	seguro
Nalbufina	atravessa	ND	baixa excreção	ND
Petidina	atravessa	B	atravessa	evitar

Tabela 11.6. Opioides e relação com insuficiências renal e hepática.

Substância	Insuficiência renal	Insuficiência hepática
Codeína	acumula	acumula
Tramadol	acumula	acumula
Morfina	acumula	acumula
Metadona	não acumula	acumula
Oxicodona	acumula	acumula
Buprenorfina	não acumula	grave: acumula
Fentanil	não acumula	acumula
Nalbufina	acumula	acumula
Petidina	acumula	acumula

EFEITOS ADVERSOS

Diretamente relacionados com a ativação dos receptores opioides, como sedação, tontura, náuseas, miose, constipação e vômitos. A maioria dos efeitos colaterais apresenta desenvolvimento de tolerância farmacológica em poucos dias, exceto a constipação, que tende a se manter durante todo o período de utilização do fármaco opioide (inibição da peristalse colônica e redução das secreções biliares, estomacais e pancreáticas). Pode ser tratada com pequenas doses de antagonistas. Agonistas-antagonistas apresentam menor tendência de produzir constipação.⁸⁷

Retenção urinária: aumento do tônus esfínteriano vesical e do músculo detrusor da bexiga.

Depressão respiratória: redução da sensibilidade do tronco cerebral ao dióxido de carbono, enquanto a resposta à hipóxia é menos

afetada. Promove redução mais intensa da frequência respiratória do que do volume corrente.

Rigidez muscular: provavelmente pela interação com receptores GABAérgicos e dopaminérgicos na substância negra e núcleo estriado do tálamo.

Miose: estimulação do núcleo de Edinger-Westphal.

Prurido: efeito colateral mais frequente após utilização no neuroeixo. A etiologia é pouco clara, mas aparentemente não relacionada com a liberação de histamina.

Sistema endócrino: inibição da liberação de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), prolactina e gonadotrofina, enquanto leva ao aumento na secreção de hormônio antidiurético (ADH).

Efeitos adversos cardiovasculares e hemodinâmicos não são uniformes. Petidina apresenta efeito *atropina-like*, enquanto os outros produzem bradicardia por estimulação vagal. Efeitos hemodinâmicos por liberação de histamina foram relatados com a morfina, petidina e codeína, enquanto que para os opioides sintéticos fentanil, sufentanil e alfentanil essa ocorrência é rara.

REFERÊNCIAS

1. Hush J, Nicholas, M, Dean, CM. Embedding the IASP pain curriculum into a 3-year pre-licensure physical therapy program. PAIN Rep. 2018; 3(2).
2. Macrae WA. Chronic post-surgical pain: 10 years on. Br J Anaesth. 2008; 101(1):77–86.
3. Werner MU, Kongsgaard UE. Defining persistent post-surgical pain: is an update required? Br J Anaesth. 2014; 113(1):1–4.
4. Williams G, Howard RF, Lioffi C. Persistent postsurgical pain in children and young people: prediction, prevention, and management. PAIN Rep. 2017; 2(5):e616.
5. Martinez V, Baudic S, Fletcher D. Chronic postsurgical pain. Ann Fr Anesth Reanim. 2013; 32(6):422–35.
6. Rabbits JA, Fisher E, Rosenbloom, BN, Palermo, TM. Prevalence and predictors of chronic postsurgical pain in children: a systematic review and meta-analysis. J Pain. 2017; 18(6):605–14.
7. HL F. Pain. In: McGraw-Hill. 1987.
8. Dray A. Inflammatory mediators of pain. Br J Anaesth. 1995; 75(2):125–31.
9. I. A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and pain. In: Handbook of experimental pharmacology. 1997.

10. Treede RD. Peripheral acute pain mechanisms. *Ann Med.* 1995; 27(2):213–6.
11. Rang HP, Urban L. New molecules in analgesia. *Br J Anaesth.* 1995; 75(2):145–56.
12. Duggan AW. Release of neuropeptides in the spinal cord. *Prog Brain Res.* 1995; 104:197–223.
13. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell.* 2009; 139(2):267–84.
14. Sakata, RK. *Dor. Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar da UNIFESP-EPM.* 2ª Ed. Cidade: São Paulo. Editora Manole. 2008.
15. MJ T. *Dor: contexto interdisciplinar.* 2003.
16. Djouhri L, Lawson S. Abeta-fiber nociceptive primary afferent neurons: a review of incidence and properties in relation to other afferent A-fiber neurons in mammals. *Brain Res Rev.* 2004; 46(2):131–45.
17. McMahon SB KM, Tracey I, Turk DC. *Wall and Melzack's textbook of pain.* 2013.
18. Rexed B. The cytoarchitectonic organization of the spinal cord in the cat. *J Comp Neurol.* 1952; 96(3):414–95.
19. Stahl SM, Porreca F, Taylor CP, Cheung R, Thorpe AJ, Clair A. The diverse therapeutic actions of pregabalin: is a single mechanism responsible for several pharmacological activities? *Trends Pharmacol Sci.* 2013; 34(6):332–9.
20. Fishman SBJ, Rathmell JP. *Bonica's management of pain.* Lippincot Williams and Wilkins; 2010.
21. Kerr FW. Neuroanatomical substrates of nociception in the spinal cord. *Pain.* 1975; 1(4):325–56.
22. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain.* 2009; 10(9):895–926.
23. Barrett JE, Haas DA. Perspectives and trends in pharmacological approaches to the modulation of pain. *Adv Pharmacol.* 2016; 75:1–33.
24. Sheeran P, Hall GM. Cytokines in anesthesia. *Br J Anaesth.* 1997; 78(2):201–19.
25. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science.* 1965; 150(3699):971–9.
26. DR K. *The skin senses: proceedings.* Florida State University; 1968.
27. Pathan H, Williams J. Basic opioid pharmacology: an update. *Br J Pain.* 2012; 6(1):11–6.
28. Fornasari D. Pain mechanisms in patients with chronic pain. *Clin Drug Investig.* 2012; 32(Suppl 1):45–52.

29. Pan HL, Wu ZZ, Zhou HY, Chen SR, Zhang HM, Li DP. Modulation of pain transmission by G-protein-coupled receptors. *Pharmacol Ther.* 2008; 117(1):141–61.
30. Heinricher MM, Tavares I, Leith JL, Lumb BM. Descending control of nociception: specificity, recruitment, and plasticity. *Brain Res Rev.* 2009; 60(1):214–25.
31. Pertovaara A. Noradrenergic pain modulation. *Prog Neurobiol.* 2006; 80(2):53–83.
32. Quintin L, Roudot F, Roux C, Macquin I, Basmaciogullari A, Guyene T. Effect of clonidine on the circulation and vasoactive hormones after aortic surgery. *Br J Anaesth.* 1991; 66(1):108–15.
33. Bartolini A, Gherlardini C, Fantetti L, Malcangio M, Malmberg-Aiello P, Giotti A. A role of muscarinic receptor subtypes in central antinociception. *Br Journal Pharmacol.* 1992; 105(1):77–82.
34. Iwamoto ET, Marion L. Characterization of the antinociception produced by intrathecally administered muscarinic agonists in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1993; 266(1):329–38.
35. Geranton SM, Fratto V, Tochiki KK, Hunt SP. Descending serotonergic controls regulate inflammation-induced mechanical sensitivity and methyl-CpG-binding protein 2 phosphorylation in the rat superficial dorsal horn. *Mol Pain.* 2008; 4(35).
36. Alves D DI. Involvement of ATP-sensitive K (+) channels in the peripheral antinociceptive effect induced by dipyron. *Eur J Pharmacol.* 2002; 444–6.
37. de Leeuw TG, Dirckx M, Gonzalez Candela A, Scoones GP, Huygen F, de Wildt SN. The use of dipyron (metamizol) as an analgesic in children: what is the evidence? A review. *Paediatr Anaesth.* 2018; 28(3):309.
38. de Souza EC, Matos DM, Viana MR, Alvim MCO, Bonfante HL, Pinto AF. Evaluation of hematological alterations after therapeutic use of dipyron in healthy adults: a prospective study. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2018; 26;29(4):385-90.
39. Reist L, Erlenwein J, Meissner W, Stammschulte T, Stuber F, Stamer UM. Dipyron is the preferred nonopioid analgesic for the treatment of acute and chronic pain. A survey clinical practice in German-speaking countries. *Eur J Pain.* 2018; 22(6):1103-12.
40. Ziesenitz VC, Erb TO, Trachsel D, van der Anker JN. Safety of dipyron (metamizole) in children. What's the risk of agranulocytosis? *Paediatr Anaesth.* 2018; 28(2):186–7.
41. EM A. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2007; 115(12):9.

42. Harvey RJ DU, Wassie H. GlyR: an essential target for spinal PGE2-mediated inflammatory pain sensitization. *Science*. 2004;304.
43. Xiaoting Feng MT, Zhang W, Mei H. Gastrointestinal safety of etorocoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *PloS ONE*. 2018; 10(13):1.
44. CJ H. COX-2 inhibitors. *Lancet*. 1999; 353.
45. Anjali Sura CF, Sturza J, Stannard J, Riebschleger M. Patients characteristics associated with response to NSAID monotherapy in children with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol*. 2018; 16(2):6.
46. Supakanya Wongrakpanich AW, Melhado K, Rangaswami J. Comprehensive review of non-steroidal anti-inflammatory drug use in the elderly. *Aging Dis*. 2018; 9(1):8.
47. Braback M, Ekstrom L, Troberg K, Nilsson S, Isendahl P, Bradvik L. Malmo treatment referral and intervention study-high 12-month retention rates in patients referred from syringe exchange to methadone or buprenorphine/naloxone treatment. *Front Psychiatry*. 2017; 8:161.
48. Yan M, Huo Y, Yin S, Hu H. Mechanisms of acetaminophen-induced liver injury and its implications for therapeutic interventions. *Redox Biol*. 2018; 17:274–83.
49. Weingarten TN, Taenzer AH, Elkassabany NM, Le Wendling L, Nin O, Kent ML. Safety in acute pain medicine-pharmacologic considerations and the impact of systems-based gaps. *Pain Med*. 2018; May 2. doi: 10.1093/pm/pny079. [Epub ahead of print]
50. Garcia Aguirre L, Bohorquez Nassar C, Ruiz Olmedo I, Denie L, Medina Nolasco AG. Bioequivalence evaluation of two oral formulations of acetaminophen in healthy subjects: results from a randomized, single-blind, crossover study. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2018 May 11. doi: 10.1002/cpdd.469. [Epub ahead of print].
51. Jaechke H, Ramachandram A. Oxidant stress and lipid peroxidation in acetaminophen hepatotoxicity. *React Oxyg Species Apex*. 2018; 5(15):145–58.
52. Roberts JK, Linakis MW, Liu X, Sherwin CMT, van den Anker. Evident bias in a paracetamol metabolite population pharmacokinetic model applied to an external dataset. *Br J Clin Pharmacol*. 2018; 84(7):1628-1630.
53. Ceby A, Kasapoglu M, Eren S, Kasapoglu C. Comparison of the effects of diclofenac potassium and tenoxicam on postoperative pain, swelling, and trismus following third molar surgery. *Turk J Med Sci*. 2018; 48(2):271–8.
54. Moore R, Derry S. Diclofenac potassium in acute postoperative pain and dysmenorrhea: results from comprehensive clinical trial reports. *Pain Res Manag*. 2018.

55. Wilson C, Dickie A, Schreiter K, Wehr R, Wilson E, Bial J. The pharmacokinetics and metabolism of diclofenac in chimeric humanized and murinized FRG mice. *Arch Toxicol.* 2018; 92(6):1953-67.
56. Al-Lawama M, Alammori I, Abdelghani T, Badran E. Oral paracetamol versus oral ibuprofen for treatment of patent ductus arteriosus. *J Int Med Res.* 2018; 46(2):811-8.
57. Beaudoin F. Combination of ibuprofen and acetaminophen is no different than low-dose opioid analgesic preparations in relieving short-term acute extremity pain. *BMJ Evid Based Med.* 2018; 110912.
58. Shafie L, Esmaili S, Parirokh M, Pardakhti A, Nakhaee N, Abbott P. Efficacy of pre-medication with ibuprofen in post-operative pain after pulpotomy in primary molars. *Iran Endod J.* 2018; 13(2):216-20.
59. Christensen S, Cooper S, Mack R, Mc Callum S, Du W, Freyer A. A randomized double-blind controlled trial of intravenous meloxicam in the treatment of pain following dental impaction surgery. *J Clin Pharmacol.* 2018; 58(5):593-605.
60. Dalal D, Dubreuil M, Peloquin C, Neogi T, Zhang Y, Choi H, et al. Meloxicam and risk of myocardial infarction: a population-based nested case-control study. *Rheumatol Int.* 2017; 37(12):2071-8.
61. Jeker B, Novak U, Mansouri Taleghani B, Baerlocher G, Seipel K, Mueller B, et al. NSAID treatment with meloxicam enhances peripheral stem cell mobilization in myeloma. *Bone Marrow Transpl.* 2018; 53(2):175-9.
62. Essex M, Cheung R, Li C, Xie L. Safety of parecoxib when used more than 3 days for the management of postoperative pain. *Pain Manag.* 2017; 7(5):383-9.
63. Essex M, Xu H, Parsons B, Xie L, Li C. Parecoxib relieves pain and has an opioid-sparing effect following major gastrointestinal surgery. *Int J Gen Med.* 2017; 10(3):319-27.
64. Kim J, Hong S, Kim S, Hur D, Jin D, et al. Cyclooxygenase-2 expression is induced by celecoxib treatment in lung cancer cells and is transferred to neighbor cells via exosomes. *Int J Oncol.* 2018; 52(2):613-20.
65. Lu J, Chen G, Zhou Q, Zhu Z, Wu C. Effect of parecoxib sodium pretreatment combined with dexmedetomidine on early postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after shoulder arthroscopy: a randomized double-blinded controlled trial. *J Clin Anesth.* 2017; 41:30-4.
66. Martinou E, Drakopoulou S, Aravidou E, Sergeantanis T, Kondi-Pafiti A, Argyra E, et al. Parecoxib's effects on anastomotic and abdominal wound healing: a randomized controlled trial. *J Surg Res.* 2018; 223:165-73.

67. Sano Y, Kogashiwa Y, Araki R, Enoki Y, Ikeda T, Yoda T, et al. Correlation of inflammatory markers, survival, and COX2 expression in oral cancer and implications for prognosis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018; 158(4):667–76.
68. Sung Jae Shin C-K, Lim S, Lee K, Lee K. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy. *Intest Res.* 2017; 15(4):10.
69. McDonald JL. Opioid receptors. Disponível em: [https://watermark.silverchair.com/mku041.pdf2014\[6\]](https://watermark.silverchair.com/mku041.pdf2014[6])
70. Ballantyne JM. Opioid therapy for chronic pain. *N Engl J Med.* 2003; 349:11.
71. Seungwon Yang H, Hahn J, Jin K, Min K, Bae S, Kim J, et al. Population pharmacokinetics of remifentanyl in critically ill patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Nature.* 2017; 7(16276):10.
72. Christoph Klivinyi H-C. Pain medication and long-QT syndrome. *Korean J Pain.* 2018; 31(1):7.
73. Natusch D. Equianalgesic doses of opioids - their use in clinical practice. *Br J Pain.* 2012; 6(1):4.
74. Nidal Elbaridi A, Choi S, Urman R. Currents concepts of phenylpiperidine derivatives use in the treatment of acute and chronic pain. *Pain Physician J.* 2017;20:9.
75. Smart L, Spies P, de Rooji S, van Munster B. The comparative risk of delirium with different opioids: a systematic review. *Drugs Aging.* 2017; 34:443.
76. Pereira JL, Viganò A. Equianalgesic dose ratios for opioids: a critical review and proposals for long-term dosing. *J Pain Symptom Manage.* 2001; 22:15.
77. Pergolizzi Jr J, Coluzzi F, Taylor Jr R. Transdermal buprenorphine for moderate chronic noncancer pain syndromes. *Expert Rev Neurother.* 2018; 1–11.
78. MC-S JLB-G, del Pozo-Gavilan E. Opioids and immunosuppression in oncological postoperative patients. *Rev Assoc Med Bras.* 2017;63(9):11.
79. Birmingham P. Codeine: an old drug with new precautions. *Paediatr Anaesth.* 2017; 27(1):7.
80. Best A, De Silva R, Thomson W, Tong D, Cameron C, De Silva H. Efficacy of codeine when added to paracetamol (acetaminophen) and ibuprofen for relief of postoperative pain after surgical removal of impacted third molars: a double-blinded randomized controlled trial. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017; 75(10):2063–9.
81. Ryste S, Engelsen B, Naess H. Codeine is associated with poor prognosis in acute stroke. *Brain Behav.* 2017; 7(12):e00869.
82. Aschenbrenner D. Codeine and tramadol contraindicated for pediatric use. *Am J Nurs.* 2017; 117(8):23.

83. Fernandez N, Olivera N, Keller G, Diez R, Di Girolamo G, Quiroga P. Simultaneous quantitation of meperidine, normeperidine, tramadol, propoxyphene, and norpropoxyphene in human plasma using solid-phase extraction and gas chromatography/mass spectrometry: method validation and application to cardiovascular safety of therapeutic doses. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2017; 31(23):2056.
84. Cronin T, Smith L. Tramadol-induced hypoglycaemia. *Postgrad Med J*. 2018; 94(1108):121.
85. Faria J, Barbosa J, Moreira R, Queiros O, Carvalho F, Dinis-Oliveira R. Comparative pharmacology and toxicology of tramadol and tapentadol. *Eur J Pain*. 2018; 22(5):827–44.
86. Ahmadimanesh M, Shadnia S, Rouini M, Sheikholeslami B, Ahsani Nasab S, Ghazi-Khansari M. Correlation between plasma concentrations of tramadol and its metabolites and the incidence of seizure in tramadol-intoxicated patients. *Drug Metab Ther*. 2018.
87. JTTdS DCK, Zakka T, Garcia J. Recomendações para uso de opioides no Brasil: parte III. Uso em situações especiais (dor pós-operatória, dor musculoesquelética, dor neuropática, gestação e lactação). *Rev Dor*. 2014; 15(2):7.
88. Palmer G, Anderson B, Linscott D, Paech M, Allagaert K. Tramadol, breast feeding and safety in the newborn. *Arch Child*. 2018.
89. Lema G, Gebremedhn E, Gebregzi A, Desta Y, Kassa A. Efficacy of intravenous tramadol and low-dose ketamine in the prevention of post-spinal anesthesia shivering following cesarean section: a double-blinded, randomized control trial. *Int J Women Health*. 2017; 9:681–8.
90. V Pierre C, Ferslew B, Brower K, Gonzalez D. Population pharmacokinetics of morphine in patients with nonalcoholic steatohepatitis and healthy adults. *Syst Pharmacol*. 2017; 6:9.
91. Sjoerd de Hoogd P, Dahan A, van Krlingen S, Coughtrie M, van Dongen E, van Ramshort B, et al. Influence of morbid obesity on the pharmacokinetics of morphine, morphine-3-glucuronide, and morphine-6-glucuronide. *Clin Pharmacokinet*. 2017; 56:11.
92. Li-Kuei Chen M-HW, Yang H-J, Fan S-Z, Chen S-S. Prospective observational pharmacogenetic study of side effects induced by intravenous morphine for postoperative analgesia. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(25):6.
93. Sunilkumar KL M. Practical pharmacology of methadone: a long-acting opioid. *Indian J Palliat Care*. 2018; 24(1):8.
94. Dunn L, Yerra S, Fang S, Hanak M, Leibowitz M, Alpert S, et al. Safety profile of intraoperative methadone for analgesia after major spine surgery. *J Opioid Manag*. 2018;14(2):83–7.

95. McPherson M, Costantino R, McPherson A. Methadone: maximizing safety and efficacy for pain control in patients with cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018; 32(3):405–15.
96. Soares R, Tavares A. Metadona no tratamento da dor pós-operatória. *Rev Med Minas Gerais.* 2016; 26(7):4.
97. Scheidel B, Gschwind Y, Steigerwald G, Guth V, Kovacs P, Rey H. Bioavailability of oxycodone after administration of a new prolonged -release once-daily tablet formulation in healthy subjects, in comparison to an established twice-daily tablet. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2017; 55(11):10.
98. Balyan R, Venkatasubramanian R, Chidambaran V, Kamos N, Clay S, Moore D, et al. CYP2D6 pharmacogenetic and oxycodone pharmacokinetic association study in pediatric surgical patients. *Pharmacogenomics.* 2016;18(4):12.
99. Toyama K, Kuroda K, Ishizuka H. Pharmacokinetic bioequivalence studies of an extended-release oxycodone hydrochloride tablet in healthy Japanese subjects under fasting and fed conditions without an opioid antagonist. *Drugs R D.* 2017; 17:8.
100. Xu C, Li M, Wang C, Li H, Liu H. Perioperative analgesia with a buprenorphine transdermal patch for hallux valgus surgery: a prospective, randomized, controlled study. *J Pain Res.* 2018; 11:867–73.
101. Zoorob R, Kowalchuk A, Mejia de Grubb M. Buprenorphine therapy for opioid use disorder. *Am Fam Physician.* 2018; 97(5):313–20.

CAPÍTULO 12

OUTROS FÁRMACOS

Fabrcio Tavares Mendonça
Ewerton Aryel Sales Sobreira
José Henrique Leal Araújo

FARMACOLOGIA DOS CORTICOSTEROIDES

A inflamação é um processo fisiológico bem orquestrado e previsível, formado por um conjunto de eventos adaptativos, que objetiva otimizar o potencial de cura de um organismo lesado. Consiste, principalmente, de eventos vasculares e imunológicos. Entretanto, na maioria das vezes, a resposta adaptativa ao estresse torna-se exagerada, referida como Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS), que necessita de intervenção.^{1,2} O conhecimento desse processo é essencial para distinguir melhor as ações dos anti-inflamatórios esteroides e dos não esteroides.

Os corticosteroides (CE) são frequentemente utilizados pelas suas propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras. Efeitos colaterais relevantes vão da acne à Síndrome de Cushing, que podem resultar em hiperglicemia e outros distúrbios sistêmicos graves. Os efeitos colaterais podem ocorrer em um amplo intervalo de doses e variam de acordo com a via de administração.³

A atividade mineralocorticoide causa retenção de sódio e água livre, além de excreção de potássio. Como os glicocorticoides também apresentam atividade em receptores mineralocorticoides, sinais e sintomas de excesso de mineralocorticoide podem ser encontrados em casos como Síndrome de Cushing.³

Tipos comuns de corticosteroides incluem: hidrocortisona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona e dexametasona. Suas potências relativas estão evidenciadas na Tabela 12.1.⁴

Tabela 12.1. *Potência, duração de ação e dose equivalente de esteroides típicos.*

	Potência glicocorticoide relativa ao cortisol	Potência mineralocorticoide relativa ao cortisol	Duração de ação (horas)	Meia-vida (minutos)	Dose equivalente (mg)
Cortisol	1	1	8-12	30-90	20
Hidrocortisona	1	1	8-12	60-120	20
Prednisona	4	0,8	18-36	60	5
Prednisolona	4	0,8	12-36	115-210	5
Metilprednisolona	5	0,5	18-36	180	4
Dexametasona	30-40	0	36-54	100-300	0,5

FARMACOCINÉTICA

A maior parte dos glicocorticoides se liga a proteínas plasmáticas, principalmente à globulina de ligação a corticosteroides (CBG) e albumina. Estas proteínas regulam a fração livre dos esteroides, que são consideradas biologicamente ativas. A albumina apresenta especificidade limitada e baixa afinidade, mas sua alta concentração no sangue protege as concentrações dos esteroides das flutuações de sua fração livre. Em contraste, a CBG se liga aos esteroides com alta afinidade e especificidade, desempenhando papel mais dinâmico no controle do acesso dos esteroides aos tecidos e células-alvo. A produção hepática dessas proteínas, e conseqüentemente a biodisponibilidade dos esteroides, poderá estar prejudicada em condições de doença hepática.⁵

A meia-vida dos glicocorticoides sintéticos é geralmente mais longa que a do cortisol, que é de aproximadamente 80 minutos em concentrações dentro da capacidade de ligação da CBG (Tabela 12.1).⁶

Os glicocorticoides exógenos estão sujeitos às mesmas reações de redução, oxidação, hidroxilação e conjugação que os esteroides endógenos. Seu principal local do metabolismo é o fígado. Lá, os CE são metabolizados, e os produtos dessas reações são tornados solúveis em água por conjugação com sulfato ou ácido glicurônico para facilitar sua excreção na urina.⁷

MECANISMO DE AÇÃO

A propriedade anti-inflamatória dos esteroides tem sido atribuída a diversos fatores. Os CE suprimem os múltiplos genes inflamatórios através da ligação de receptores de glicocorticoides (GR) ligados a coativadores. Em concentrações mais elevadas, os GR também in-

teragem com os sítios de reconhecimento de DNA para a transcrição ativa de genes anti-inflamatórios .⁸

Glicocorticoides e o receptor glicocorticoide residem no ápice de uma rede reguladora que bloqueia várias vias inflamatórias. Eles podem inibir a produção de prostaglandinas por três mecanismos: indução da ativação de anexina I (lipocortina 1), indução da proteína quinase ativada por mitógenos (MAPK) fosfatase 1 e repressão da transcrição da cicloxigenase 2. Os dois primeiros inibem a fosfolipase A2 do citosol, bloqueando a liberação de ácido araquidônico e sua subsequente conversão em eicosanoides (prostaglandinas, tromboxanas, prostaciclina e leucotrienos).

Como terceiro mecanismo, o receptor glicocorticoide ativado também interage fisicamente com o fator de transcrição nuclear kappa B (NF-kB) para bloquear sua atividade transcricional. No núcleo, NF-kB se liga ao DNA e estimula a transcrição de citocinas, quimiocinas, moléculas de adesão celular, fatores de complemento e a transcrição de cicloxigenase 2, enzima fundamental para a produção de prostaglandinas (Figura 12.1).⁹

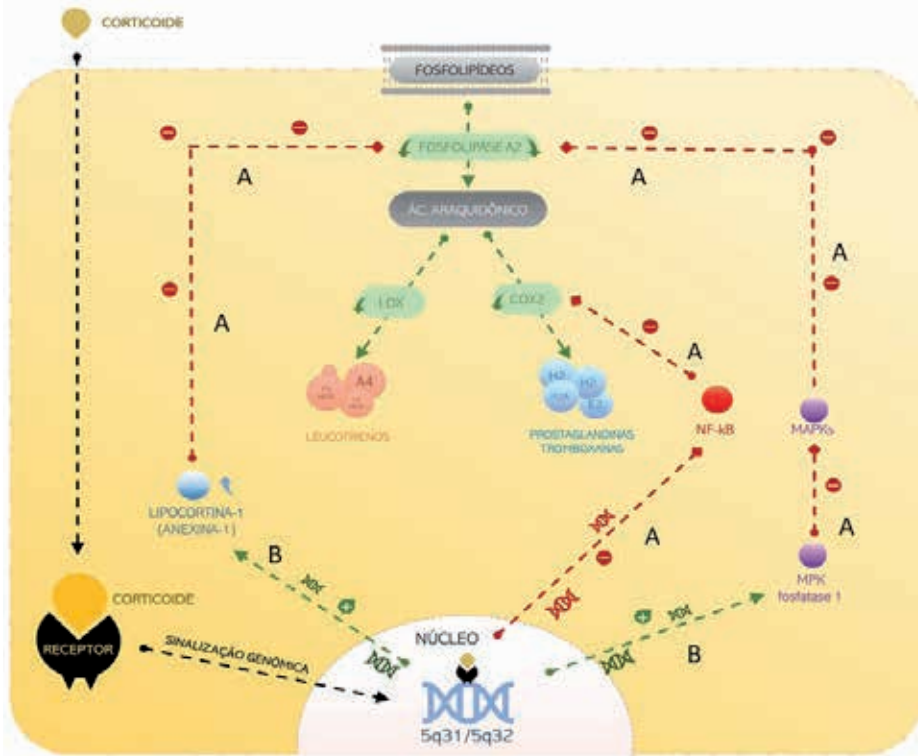


Figura 12.1. Mecanismo de ação dos corticoides. O receptor de glicocorticoide inibe vias inflamatórias em vários pontos, bloqueando diretamente a transcrição de proteínas inflamatórias como fator de transcrição nuclear kappa B (NF- κ B), e induzindo a expressão de proteínas anti-inflamatórias, como anexina i e proteína quinase ativada por mitógenos (MAPK) fosfatase 1. LOX denota lipoxigenase e COX-2 cicloxigenase 2. Linhas A denotam inibição e linhas B ativação. (Adaptado de Rhen T et al. *N Engl J Med* 2005).¹⁰

Este processo demanda tempo (6 – 8 horas) e é o responsável pelo atraso do início de ação dos CE administrados clinicamente.¹¹

EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-ADRENAL (HHA)

A atividade do eixo HHA é governada pela secreção do hormônio liberador de corticotropina (CRH) pelo hipotálamo e do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) pela hipófise, que estimula a secreção de glicocorticoides, principalmente cortisol, pelo córtex adrenal. Ele, então, interage com seus receptores em múltiplos tecidos-alvo, incluindo o próprio eixo HHA, causando *feedback* negativo da secreção de CRH e ACTH. O cortisol regula a função de quase todo o

organismo, com efeito fisiológico essencial na manutenção do débito cardíaco e contratilidade, além de manutenção do tônus vascular via modulação da síntese de receptores beta-adrenérgicos e aumento da sensibilidade às catecolaminas.^{4,11}

O aumento dos níveis do cortisol durante o trauma cirúrgico é uma importante resposta protetora. Porém, em pacientes com distúrbios do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal pode ocorrer precipitação de Insuficiência Adrenal Aguda (IAA). No perioperatório, há relevante ativação deste eixo, com aumento do requerimento endógeno de cortisol. Indivíduos com prejuízo na função e reserva adrenal necessitam da devida reposição para sustentar as respostas hemodinâmicas, cuja proporção da reposição depende da magnitude do trauma cirúrgico.^{4,12}

Em patologias, como doença de Addison, hipotireoidismo, hipoparatiroidismo, tumor de hipófise, ou pacientes que necessitem de corticoterapia crônica, como doença inflamatória intestinal, doenças reumatológicas, doença reativa das vias aéreas, ou transplantados, a cobertura de esteroides com hidrocortisona ou dexametasona é necessária, uma vez que a diminuição da função cortical adrenal pode resultar em hipotensão refratária.^{12,13,14}

De acordo com a 3ª Diretriz de Avaliação Cardiovascular Perioperatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia, em cirurgias de pequeno porte os pacientes devem manter dose habitual de corticoide pela manhã, sem necessidade de nova dose de ataque e manter dose habitual nas 24 horas perioperatórias. Em cirurgias de médio porte, deve-se manter a dose habitual de corticoide, administrar 50 mg de hidrocortisona em *bolus* intravenoso (IV) na indução e manter dose habitual nas 24 horas perioperatórias. Em cirurgias de grande porte, deve-se manter a dose habitual de corticoide, administrar 100 mg de hidrocortisona em *bolus* IV na indução e manter 50 mg de hidrocortisona IV a cada 8 horas nas 24 horas perioperatórias.¹²

APLICAÇÕES NO CENÁRIO PERIOPERATÓRIO

ASMA

Os corticoides inalatórios constituem o pilar do tratamento clínico da asma persistente. Eles reduzem a reatividade das vias aéreas e bloqueiam a reação a alérgenos. No nível celular, reduzem o número de células inflamatórias nas vias aéreas, inibindo a sobrevivência das células inflamatórias e suprimindo a produção de mediadores quimiotáticos.¹⁵

No entanto, a via parenteral continua a ser um dos principais suportes no tratamento de asma aguda perioperatória. Porém, seu efeito benéfico nas vias aéreas pode levar de 4 a 6 horas em um quadro de broncoespasmo agudo, um problema no asmático mal controlado que requer uma cirurgia de urgência. Os corticoides sistêmicos são reservados para casos de asma grave ou não controlada.^{16,15}

Apesar disso, um estudo realizado por meio de questionário com profissionais evidenciou que mais de 90% dos anesthesiologistas utilizam corticosteroides para o tratamento de broncoespasmo perioperatório.¹⁷

Metilprednisolona intravenosa na dose de 80 a 125 mg para o adulto (1 a 2 mg/kg IV; máximo 125 mg nas crianças) ou hidrocortisona 250 a 500 mg (5 a 10 mg/kg IV; máximo de 250 mg nas crianças) resultam em efetiva redução do edema e secreção das vias aéreas.¹⁸

DELIRIUM E DECLÍNIO COGNITIVO NO PÓS-OPERATÓRIO (DCPO)

Delirium e DCPO são complicações frequentes em idosos, principalmente após cirurgia cardíaca. A magnitude da inflamação do ato cirúrgico pode diretamente afetar o paciente, resultando em injúria cerebral. Estudos com biomarcador S100 β originário de células da glia evidenciam esse efeito.¹⁹ Os corticosteroides são potentes inibidores da resposta inflamatória e por isso podem prevenir o *delirium*.²⁰ A dexametasona intravenosa na dose de 8 mg pode reduzir a incidência de DCPO em pacientes idosos submetidos à cirurgia não cardíaca, especialmente quando associados a um BIS entre 46 e 55.²¹

Completando esse problema, há evidências crescentes de que características específicas de delírio, incluindo fatores predisponentes do paciente, fatores precipitantes baseados em hospitais, e etiologia e duração do delírio, podem estar associadas a diferentes resultados clínicos.²⁰

DOR

Muitos regimes analgésicos multimodais têm se tornado efetivo para controle de dor perioperatória. Os glicocorticoides intravenosos têm se mostrado efetivo em reduzir o aumento de marcadores sistêmicos de inflamação. A dexametasona é comumente administrada no intraoperatório na indução anestésica para reduzir náuseas e vômitos no pós-operatório (NVPO). Os estudos estratificam as doses em baixa (< 0,1 mg/kg), dose intermediária (0,11 a 0,20 mg/kg) e dose alta (> 0,21 mg/kg). Observou-se que doses maiores que 0,1 mg/kg são

efetivas como adjuvantes na estratégia multimodal para reduzir dor pós-operatória e consumo de opioides após a cirurgia.^{22,23}

ADJUVANTE PARA ANESTESIA REGIONAL

Estudos recentes vêm mostrando que a dexametasona perineural prolongou a duração da analgesia pós-operatória. O mecanismo de ação não é totalmente compreendido, mas sugere-se uma redução na atividade de fibras C por efeito direto do receptor glicocorticoide, um efeito direto em canais de potássio inibitórios, efeito anestésico local, efeito vasoconstritor local, ou efeito anti-inflamatório sistêmico. No entanto, esta via ainda permanece controversa. Por isso, uma alternativa é a administração venosa, que oferece potencial para efeito anti-inflamatório sistêmico e comparável analgesia.²⁴

FARMACOLOGIA DOS ANTIEMÉTICOS E PROFILAXIA DA BRONCOASPIRAÇÃO PULMONAR

Náuseas e vômitos no pós-operatório (NVPO) estão entre os mais comuns e estressantes efeitos colaterais do cenário anestésico-cirúrgico. Sua ocorrência pode resultar em maior risco de sangramento, deiscências, broncoaspiração, distúrbio hidroeletrólítico, retardo na alta da SRPA, readmissões inesperadas e, consequentemente, aumento dos custos hospitalares. A profilaxia é essencial, especialmente em pacientes de alto risco.²⁵

FISIOPATOLOGIA DO VÔMITO

O “centro do vômito”, localizado no tronco encefálico, é uma região neuronal dentro da formação reticular lateral do bulbo que coordena o ato do vômito. Recebe aferência da zona quimiorreceptora (assoalho do 4º ventrículo), aparelho vestibular, cerebelo, núcleo do trato solitário, e ainda de centros corticais superiores. Vários são os receptores envolvidos: muscarínicos M_1 , dopaminérgicos (D_2), opioides (μ), histamínicos H_1 , de neurocinínicos (NK_1) e serotoninérgicos 5-HT₃ (Figura 12.2).^{25,26}

Existem quatro importantes fontes de influxo aferente ao centro do vômito:

1. A “zona de gatilho quimiorreceptora” ou área postrema localiza-se na extremidade caudal do quarto ventrículo e fora da barreira hematoencefálica. Entretanto, é acessível aos estímulos emetogênicos do sangue e do líquido. É rica em receptores de dopamina, opioides e possivelmente de receptores de serotonina e neurocininas.

2. O sistema vestibular é importante na cinetose (VIII); é rico em receptores M_1 e H_1 .
3. O nervo vago (X) e nervos espinhais do trato gastrointestinal são ricos em receptores $5-HT_3$. A irritação da mucosa gastrointestinal libera serotonina e estimula o vago, que alcança a zona de gatilho quimiorreceptora.
4. O próprio sistema nervoso central pode funcionar como via aferente no caso de transtornos psiquiátricos, estresse e vômitos antecipatórios da quimioterapia.

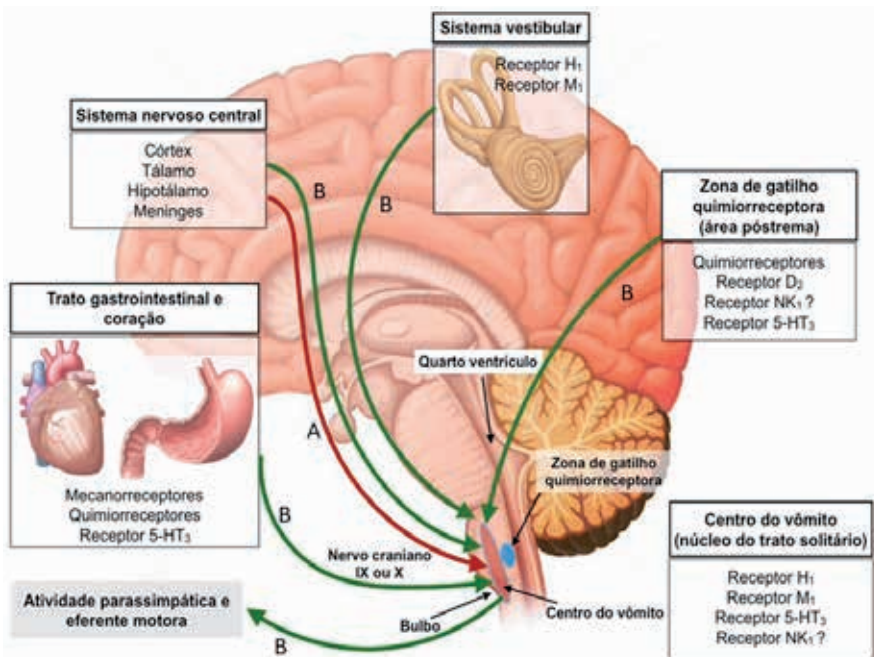


Figura 12.2. Vias neurológicas envolvidas na patologia das náuseas e dos vômitos. Seta A representa inibição do centro do vômito e setas B representam ativação. Pontos de interrogação indicam que a presença ou o papel do receptor não foi provado. (Adaptado de Krakauer EL et al. *N Engl J Med* 2005).²⁷

O entendimento dessa patogênese possibilitou o desenvolvimento de vários fármacos antieméticos usados isoladamente ou em combinação nas diferentes vias de estímulo do vômito.^{26,28}

ANTAGONISTAS DO RECEPTOR 5-H DE SEROTONINA

Os receptores de serotonina ($5-HT_3$) são canais de Na-K encontrados em todo o sistema nervoso central e periférico, especialmente na zona de gatilho quimiorreceptora e nas fibras aferentes do nervo

vago. Dessa forma, ao bloquear receptores de serotonina central e periféricamente, os antagonistas 5-HT₃ são fármacos de alta eficácia e rotineiramente escolhidos como primeira linha na prevenção de NVPO. Porém, no contexto de cinetose, são ineficazes.²⁹

Os antagonistas 5-HT₃ são classificados de acordo com a afinidade sobre os receptores. Os de primeira geração (ondansetrona, dolasetrona, granisetrona, tropisetrona) apresentam menor afinidade, e os de segunda geração (palonosetrona), maior afinidade ao receptor 5-HT₃. A ondansetrona é o antagonista serotoninérgico mais utilizado no mundo. Tem meia-vida de eliminação de 6 a 7 horas, pode ser utilizado isolado ou em combinação com outros fármacos na profilaxia de NVPO. Possui eficácia semelhante ao haloperidol e dexametasona, no entanto, é menos eficaz que palonosetrona e bloqueadores de receptor de neurocininas 1.^{25,29}

A palonosetrona foi incluída na última Diretriz da Sociedade Americana de Anestesia Ambulatorial. Possui ação alostérica, ou seja, apresenta capacidade de internalizar os receptores de serotonina no neurônio. Além disso, pode reduzir a ligação da substância P em receptores de neurocininas (NK₁) por mecanismo indireto, possibilitando ação em outra via emetogênica. A palonosetrona tem afinidade 100 vezes superior à da ondansetrona pelo receptor 5-HT₃ e meia-vida de eliminação de 40 horas, por isso é atualmente um importante fármaco na profilaxia de NVPO. Portanto, é mais eficaz que ondansetrona e dolasetrona, e combinada com dexametasona tem melhores resultados na profilaxia de êmese tardia.^{25,30}

Os antagonistas 5-HT₃ possuem metabolismo hepático e excreção hepatorenal. Não exigem ajustes de dose na doença renal, porém, na insuficiência hepática as doses devem ser ajustadas. Recomenda-se administrar ondansetrona 4 mg IV ao final da cirurgia ou palonosetrona 0,075 mg IV na indução anestésica para profilaxia de NVPO.^{25,30}

CORTICOSTEROIDES

A dexametasona é utilizada rotineiramente na prática anestésica, e seu papel antiemético vem sendo reconhecido, no entanto, o mecanismo exato da ação antiemética não é conhecido. Sugere-se inibição da liberação de opioides endógenos, inibição na síntese de prostaglandinas, na síntese e liberação de serotonina depletando seu precursor triptofano ou prevenindo sua ativação nos receptores do sistema gastrointestinal. Além disso, reduzindo a inflamação no sítio cirúrgico, pode diminuir os impulsos parassimpáticos para a área postrema.

O uso de dexametasona 8 mg IV antes da indução anestésica mostrou-se eficaz para profilaxia de NVPO e quando combinada com antagonistas dopaminérgicos ou serotoninérgicos, mostrou melhores resultados. Além disso, pode reduzir fadiga, dor e necessidade de opioides, bem como reduzir taxas de proteína C no pós-operatório. A eficácia prolongada da dexametasona pode ser atribuída ao seu perfil farmacocinético, dada sua longa meia vida (36 – 72 horas).^{31,32}

A metilprednisolona demonstrou efeitos benéficos na profilaxia de náuseas em cirurgias de joelho e quadril nas doses de 20 a 80 mg IV, porém a incidência de náuseas após 24h foi maior devido a sua curta meia-vida. Dose maiores podem ser necessárias para prevenção de vômitos no pós-operatório.^{33,34}

Os corticosteroides são fármacos de baixo custo e alta eficácia na profilaxia de NVPO, dessa forma são os primeiros escolhidos como arsenal antiemético. Segundo as recomendações atuais, deve-se administrar 8 mg de dexametasona ou 40 mg de metilprednisolona IV na indução anestésica.^{25,31}

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DE NEUROKININAS

Os antagonistas dos receptores de neurokininas 1 (NK₁) apresentam efeitos antieméticos devido ao bloqueio central na área postrema e periférico no trato gastrointestinal. A substância P é o ligante endógeno dos receptores NK₁ e desempenha papel importante na origem do vômito.³⁵

Bloqueadores de neurokininas são empregados mais frequentemente para tratamento de náuseas e vômitos tardios, quadros agudos devido à quimioterapia e na prevenção de NVPO em pacientes de alto risco. O aprepitanto está disponível apenas para uso por via oral e proporciona até 72 horas de ação antiemética. No contexto cirúrgico, mostra-se mais eficaz que a ondansetrona na redução de vômitos tardios (24 a 48 horas), embora maior índice terapêutico seja atingido quando associado a corticoides e antagonistas 5-HT₃. Estudo mostra que a combinação de antagonistas NK₁ e dexametasona foi capaz de impedir a ocorrência de vômitos em até 80% a 90% dos pacientes. O fosaprepitanto, formulação injetável, após administração intravenosa é rapidamente metabolizado em aprepitanto, prevenindo NVPO em até 48 horas.^{36,37}

A segurança antiemética dessa classe é boa, mas podem causar efeitos adversos, como anorexia, astenia, dor abdominal e, raramente, neutropenia. É prudente não usar antagonistas de neurokini-

nas em pacientes com doença hepática grave. Além disso, atenção a interações no metabolismo de corticoides e na redução do INR (Razão de Normatização Internacional) em pacientes usando varfarina. As doses profiláticas recomendadas para aprepitanto variam de 40, 80 e 125 mg por via oral e para o fosaprepitanto é 150 mg IV antes da indução anestésica.^{37,38}

ANTI-HISTAMÍNICOS

Os anti-histamínicos são antigos adjuvantes usados na profilaxia de NVPO, sendo semelhantes aos antagonistas 5-HT₃ em eficácia. O mecanismo de ação é pelo bloqueio de receptores H₁ no núcleo do trato solitário e, adicionalmente, pelo bloqueio muscarínico no sistema vestibular. Dimenidrinato, ciclizina, doxilamina e prometa-zina são alguns representantes da classe. Os anti-histamínicos são fármacos de baixo custo e bom perfil de segurança, porém devido a sua atividade anticolinérgica, possuem algumas desvantagens e efeitos colaterais importantes, como sedação, boca seca, turvação visual e retenção urinária.³⁹

O dimenidrinato pode ser utilizado para profilaxia de NVPO na dose de 50 mg intravenosa e seus efeitos persistem por 4 a 6 horas, mas o momento ideal para administração na cirurgia ainda não foi estabelecido.^{39,40}

ANTAGONISTAS DA DOPAMINA

BUTIROFENONAS

Originalmente utilizadas para tratamento de esquizofrenia, as butirofenonas em baixas doses apresentam efeitos antieméticos, entretanto, não são indicadas como terapêutica de primeira linha. Haloperidol e droperidol possuem estrutura química semelhantes e sua atividade antiemética se dá pelo bloqueio de receptores D₂. O haloperidol pode ser administrado por via intramuscular ou via oral; não é aprovado para uso intravenoso. Já o droperidol pode ser administrado por via intravenosa. Ambos possuem metabolismo hepático, mas o haloperidol é mais dependente de glicuronidação e metabolismo por isoenzimas do citocromo P-450 (CYP3A4 e CYP2D6).^{39,41}

Droperidol intravenoso na dose de 0,625 a 1,25 mg e haloperidol 1 mg mostram-se superiores ao placebo no tratamento de náuseas. Ambos são recomendados ao final da cirurgia em baixas doses para diminuir efeitos colaterais (sintomas extrapiramidais e prolongamento de QT).^{25,41}

FENOTIAZINAS

As fenotiazinas são consideradas antieméticos de amplo espectro, pois, além de antagonizarem receptores dopaminérgicos (D_2) na zona de gatilho quimiorreceptora, atuam também bloqueando receptores muscarínicos, histamínicos, adrenérgicos e serotoninérgicos, todos envolvidos no mecanismo do vômito e úteis para profilaxia de NVPO. Destacam-se a prometazina e a clorpromazina.³⁹

A prometazina, assim como o dimenidrinato, é comumente utilizada para náuseas causadas por movimento (cinetose) e outras disfunções vestibulares. Na profilaxia de NVPO, ambos não são prescritos rotineiramente por apresentarem efeitos sedativos intensos, comuns e frequentes. É recomendado limitar o uso em idosos, na insuficiência hepática e em hepatopatias crônicas com colestase.³⁹

Recomenda-se usar prometazina na dose de 6,25 a 12,5 mg IV ao final da cirurgia para prevenção de NVPO,¹ no entanto o FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) desencoraja o uso intravenoso devido a relatos de necrose em pele e amputações de membros.³⁹

BENZAMIDAS

A metoclopramida foi a primeira benzamida descrita na literatura. É o antiemético mais comumente prescrito para tratamento de NVPO, particularmente quando ocorre falha na profilaxia. Possui mecanismo de ação central na zona de gatilho quimiorreceptora e perifericamente no trato gastrointestinal.^{42,43}

Altas doses de metoclopramida (0,5 a 1 mg/kg), pacientes em extremos de idade e portadores de polimorfismo do gene CYP2D6 são fatores de risco para sintomas extrapiramidais, mas as pequenas doses (5 a 10 mg) prescritas no perioperatório raramente causam efeitos adversos importantes.⁴²

Uma revisão sistemática revela que 10 mg de metoclopramida IV é efetiva na prevenção de NVPO precoce em cesariana e previne náuseas induzidas por opioides, porém em baixas doses é menos efetiva que antagonistas 5-HT₃.¹⁸ Após administração venosa, possui início de ação em 1 a 3 minutos e meia-vida de 5 a 6 horas, por isso é recomendável administrar ao final da cirurgia. Metoclopramida tem metabolismo hepático e 85% é excretada nos rins em até 72h, portanto deve-se reduzir a dose pela metade em pacientes com *clearance* de creatinina < 40 ml/min/m².^{42,43}

Dessa forma, a diretriz esclarece que a metoclopramida, na dose de 10 mg, tem baixo poder antiemético, sendo necessário au-

mento de doses (25 ou 50 mg) para igualar seus efeitos com ondansetrona, mas a incidência de discinesia e sintomas extrapiramidais podem ser duplicados.²⁵

ANTICOLINÉRGICOS

A escopolamina transdérmica, fármaco com atividade anticolinérgica central, é tão efetiva quanto droperidol (1,25 mg) ou ondansetrona (4 mg) para prevenção de NVPO precoce e tardia. Porém, revisão sistemática posterior evidenciou maior efeito antiemético quando utilizada como adjuvante.^{28,43}

O adesivo de escopolamina deve ser utilizado na noite anterior à cirurgia ou 2 a 4 horas antes da anestesia. Não é isenta de efeitos adversos e os pacientes em uso, com maior frequência, apresentam xerostomia nas primeiras 24 horas, distúrbios visuais 24 a 48 horas e vertigem. Escopolamina transdérmica parece melhor indicada para controle de náuseas no cenário de analgesia controlada pelo paciente (PCA).^{44,45}

ADJUVANTES E OUTRAS TERAPIAS ANTIEMÉTICAS

O propofol, hipnótico mais utilizado para indução da anestesia geral, possui efeito antiemético comprovado, mas o mecanismo de ação exato ainda não foi estabelecido. Além dos efeitos preventivos, também é indicado como terapia de resgate no pós-operatório imediato. As doses recomendadas para resgate são *bolus* 20 mg ou 1 mg/kg IV, seguidos de 20 mcg/kg/min ou alvo-controlada.

Outros adjuvantes descritos para profilaxia de NVPO pertencem às seguintes classes: alfa₂-agonistas, antidepressivos e benzodiazepínicos. A clonidina e dexmedetomidina podem atuar na prevenção de NVPO por efeitos diretos ou devido ao efeito poupador de opioide, embora os benefícios sejam de curta duração e menos potentes que outros fármacos. Assim como mirtazapina 30 mg, gabapentina 600 mg antes da cirurgia e midazolam 2 mg ao final da cirurgia, apresentam efeitos protetores para NVPO.²⁵

ABORDAGEM PADRONIZADA DE NVPO

A análise dos fatores de risco pode ser útil na escolha da profilaxia de NVPO. Os fatores de risco estão relacionados ao paciente ou à anestesia/cirurgia. Sexo feminino, idade < 50 anos, história prévia de NVPO ou cinetose e não tabagismo estão entre os principais fatores relacionados ao paciente. Por outro lado, o uso de anestésicos inalatórios, uso de opioide no pós-operatório, duração da anestesia e

alguns procedimentos cirúrgicos (cirurgia laparoscópica, ginecológica e de estrabismo) são fortes fatores de risco relacionados à anestesia/cirurgia. Entretanto, acredita-se que a melhor forma de avaliar o risco individual do paciente seja através do emprego de escores de risco para NVPO. O escore de Apfel, uma das formas de avaliação de risco, baseia-se em 4 escores (Tabela 12.2). Dessa forma, classificam-se em baixo (0-1), médio (2-3) e alto risco (>3 fatores).^{25,26}

Tabela 12.2. Escore de risco de NVPO.

Fator de risco	Pontuação	Grau de risco
Sexo feminino	1	0 FR = 0 - 10%
Não tabagismo	1	1 FR = 10 - 20%
História de NVPO ou cinetose	1	2 FR = 30 - 40%
Opioides no pós-operatório	1	3 FR = 50 - 60%
Total	0 a 4	4 FR = 70 - 80%

De maneira geral, existem várias formas de abordagens da profilaxia de NVPO. Deve-se preferir ou adicionar técnicas de anestesia regional (peridural, subaracnoídea ou bloqueio de nervos periféricos) sempre que possível, principalmente em cirurgias torácicas, abdominais e dos membros, de forma a melhorar o controle da dor e evitar os efeitos colaterais da terapia com opioides. Nos casos que precisam de anestesia geral, deve-se preferir anestesia venosa total às técnicas de anestesia geral balanceada, evitando uso de anestésicos inalatórios especialmente em pacientes de alto risco. Por fim, baseado nas diretrizes atuais, recomenda-se que pacientes de alto risco para NVPO devam receber profilaxia combinada (dois ou mais fármacos) ou uma abordagem multimodal com duas ou mais intervenções (farmacológica e não farmacológicas). As evidências também apontam melhor combinação para dexametasona (8 mg i.v) e ondansetrona (4 mg i.v.) ou droperidol (1,25 mg i.v), sendo possível a tripla profilaxia.

Porém, pesquisas publicadas sobre adesão às diretrizes ou protocolos institucionais locais sugerem má implementação na prática clínica rotineira, contrariando os estudos que mostram benefícios com estratégias adaptadas ao risco individual. Por isso, muitos preferem uma abordagem mais liberal (por exemplo: dexametasona na indução e droperidol antes da extubação em todos os pacientes e, na presença de mais de 1 fator de risco, adicionar ondansetrona 4 mg) ao invés de abordagem restritiva na profilaxia antiemética e, dessa forma, maximizar os cuidados e o bem-estar dos pacientes (Figura 12.3).^{25,26}

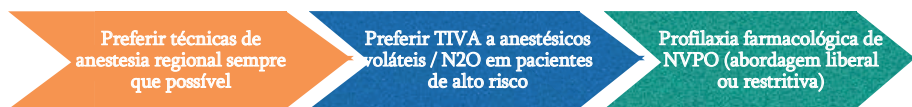


Figura 12.3. Abordagem padronizada para profilaxia de NVPO. *Expert Opin Pharmacother 2015. Se a cirurgia necessita de anestesia geral, preferir anestesia venosa total (TIVA), pois reduz a incidência de NVPO, especialmente em pacientes de alto risco. (Adaptado de Wiesmann et al.)²⁶*

PROFILAXIA DE BRONCOASPIRAÇÃO

A aspiração pulmonar de conteúdo gástrico perioperatória é considerada um fenômeno raro. No entanto, os medicamentos utilizados habitualmente para sedação e/ou anestesia geral predispoem ao aumento dos riscos devido à diminuição das proteções naturais, incluindo: consciência, função do esfíncter esofágico inferior e alterações de reflexos protetores das vias aéreas. Adicionalmente, o aumento de procedimentos em pacientes graves, procedimentos cada vez mais complexos e a inexperiência do anestesiológico na tomada de decisões podem agravar ainda mais os riscos e, consequentemente, a mortalidade. (Tabela 12.3).^{46,47}

A avaliação pré-anestésica pode direcionar a busca de fatores de riscos e auxiliar na profilaxia contra aspiração, embora o ponto chave para minimizar o impacto da aspiração pulmonar intraoperatória seja impedir a ocorrência do evento. Para isso, um conhecimento profundo sobre o paciente e condições predisponentes, além de exame físico e revisão de sintomas são vitalmente necessários para as equipes de anestesia e cirurgia. A Sociedade Americana de Anestesiologia recomenda a pesquisa de fatores que aumentem o risco de aspiração pulmonar, incluindo: doença do refluxo gastroesofágico, alterações da motilidade esofágica, diabetes e sinais de estase esofagogástrica.⁴⁸

Tabela 12.3. *Fatores de risco para aspiração pulmonar de conteúdo gástrico.*

Fármacos	Relacionados ao paciente	Relacionados à abordagem
Propofol	Obstrução intestinal	Técnica anestésica inadequada
Anestésicos inalatórios	Cirurgia de emergência	Falta de experiência
Beta-agonistas	Cirurgia esofágica prévia	Falta de conhecimento
Opioides	Câncer de esôfago	Falha de medidas preventivas
Atropina	Hérnia de hiato	Falta de profilaxia anti-aspiração
Tiopental	Obesidade	

Dessa forma, antes da indução anestésica, deve-se observar alguns passos na abordagem: 1. Jejum pré-operatório para cirurgias eletivas. 2. Uso de sondas - O uso preventivo de sonda nasogástrica é questionável na literatura, porém nos pacientes em uso de sonda, a sucção do estômago deve ser realizada. 3. Uso de quimioprofilaxia com antagonistas H₂ (cimetidina, ranitidina), inibidores de bomba de prótons (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol), procinéticos (metoclopramida, domperidona, eritromicina) mostram-se eficazes no aumento do pH e na redução do volume gástrico. Entretanto, a eficácia em reduzir o evento broncoaspiração não é comprovada, além disso, o aumento do pH não elimina completamente pneumonite aspirativa. Por isso, o uso rotineiro de profilaxia farmacológica não é recomendada para reduzir o risco de aspiração pulmonar. 4. Avaliar e indicar a melhor técnica de indução (sequência rápida ou intubação traqueal com paciente acordado).^{48,49}

Por fim, sempre que disponível, deve-se usar a ultrassonografia gástrica “a beira do leito” antes da indução anestésica, na tentativa de minimizar os riscos de aspiração pulmonar e orientar a abordagem das vias aéreas. A visualização de estômago vazio sugere baixo risco de aspiração. Já a presença de conteúdo sólido particulado ou fluido espesso ou claro com volume >1,5 ml/kg, sugere alto risco de aspiração, portanto, todas as medidas e técnicas preventivas devem ser adotadas.⁴⁷

FARMACOLOGIA DOS ANTI-HISTAMÍNICOS

Mastócitos e basófilos representam a mais relevante fonte de histamina no sistema imunológico. É um mediador chave na rinite alérgica (RA), urticária e anafilaxia. No entanto, os anti-histamínicos não são recomendados para o manejo inicial da anafilaxia, apesar de emergentes evidências indicarem que eles inibem a degranulação de mastócitos e subsequente liberação de histamina.^{50,51}

Interagindo com um grupo único de receptores ligados à membrana, amplamente distribuídos pelos subtipos de células imunes, a histamina participa de intrincadas mensagens bidirecionais entre citocinas e células inflamatórias ou seus precursores, facilita a migração de células para locais inflamatórios, estimula a atividade dos linfócitos, modula aspectos do comportamento de eosinófilos, neutrófilos e mastócitos, e está diretamente implicada na geração de sintomas alérgicos cardinais, como a rinorreia, espirros, congestionamento, prurido nasal, ocular e dérmico, urticária e rubor.^{51,52}

O receptor H1 está mais claramente associado à modulação da atividade das células imunológicas pró-inflamatórias e sua interação com a histamina é o foco principal da terapia supressora para RA e urticária com anti-histamínicos de segunda geração, como cetirizina, desloratadina, ebastina, fexofenadina, levocetirizina, loratadina e rupatadina.⁵³

MECANISMO DE AÇÃO

O receptor humano de histamina (H1) é um membro da superfamília de receptores acoplados à proteína G. São conhecidos como “interruptores celulares”, que existem como um equilíbrio entre o estado inativo e o ativo. No caso do receptor H1, a histamina se liga aos sítios nos domínios transmembrana para estabilizar o receptor em sua conformação ativa, fazendo com que o equilíbrio balance para a posição ligada. Os anti-histamínicos H1, que não são estruturalmente relacionados à histamina, não antagonizam a ligação da histamina, mas se ligam a sítios diferentes no receptor para produzir o efeito oposto (Figura 12.4).⁵⁴

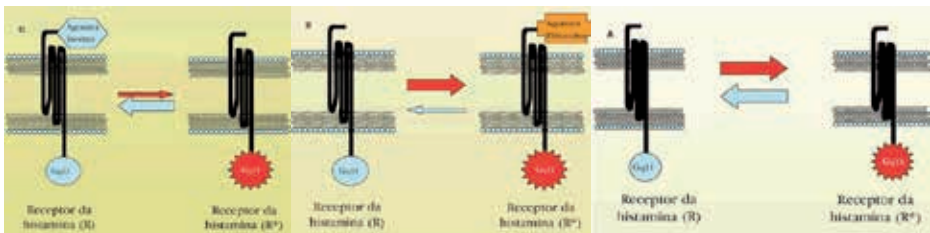


Figura 12.4. Modelo funcional dos receptores da histamina. **A:** em repouso, o estado inativo do receptor isomeriza-se com o estado ativo e vice-versa, a fim de manter um equilíbrio. **B:** o agonista estabiliza o receptor para o estado ativo. **C:** o agonista inverso tem afinidade pelo estado inativo do receptor, estabilizando-o nessa conformação, e conseqüentemente determinando o deslocamento para o estado inativo. (Adaptado de Criado PR et al. *An Bras Dermatol* 2010).⁵⁵

Assim, os anti-histamínicos H1 (anti-H1) não são antagonistas do receptor, mas são agonistas inversos, pois produzem o efeito oposto sobre o receptor à histamina. Consequentemente, o termo preferido para definir essas drogas é “anti-histamínicos” em vez de “antagonistas da histamina”.⁵⁶

ANTI-HISTAMÍNICOS DE PRIMEIRA E SEGUNDA GERAÇÃO

Embora a eficácia dos diferentes anti-H1 seja similar, quando comparamos os agentes de primeira e segunda geração, eles são muito diferentes em termos de estrutura química (Tabela 12.4), farmacologia e potencial tóxico. A maioria é metabolizada e detoxificada no fígado por um grupo de enzimas do citocromo P450 (CYP) e eliminada pelos rins. No entanto, a desloratadina evita essa passagem, o que a torna mais previsível do ponto de vista dos seus efeitos desejáveis e adversos.⁵⁵

Tabela 12.4. Classificação química dos anti-histamínicos.⁵⁵

Alquilaminas	Etanolaminas	Etilenodiaminas	Fenotiazinas	Piperazinas	Piperidinas
Bromofeniramina 1	Carbinoxamina 1	Antazolina 1	Prometazina 1	Buclicina 1	Azatadina 1
Clorfeniramina 1	Clemastina 1	Pinilamina 1	Mequitazina 1	Ciclizina 1	Cipro-hepadina 1
Dexclorfeniramina 1	Dimenidrato 1	Tripelenamina 1	Trimepazina 1	Oxatomida 1	Cetotifeno 1
Feniramina 1	Difenidramina 1			Hidroxizina 1	Loratadina 2
Tripolidina 1	Doxilamina 1			Cetirizina 2	Desloratadina 2
Acrivastina 1	Feniltioxamina 1			Levocetirizina 2	Bilastina 2
					Ebastina 2
					Terfenadina 2
					Fexofenadina 2
					Levocabastina 2
					Mizolastina 2
					Rupatadina 2

1 – Anti-H1 de primeira geração; 2 – Anti-H1 de segunda geração.

Os anti-H1 de primeira geração, como difenidramina, apresentam diversos efeitos adversos em decorrência de sua ação muscarínica (anticolinérgica), serotoninérgica e adrenérgica. Em razão de sua estrutura lipofílica, cruzam mais facilmente a barreira hematoencefálica (BHE), ligando-se aos receptores H1 cerebrais e originando seu principal efeito adverso: a sedação (Figura 12.5). Os anti-H1 de segunda geração não apresentam efeitos relevantes no sistema neurotransmissor e nervoso central, a não ser que sofram interação com outros fármacos.⁵⁵



Figura 12.5. Sintomas e sinais dos efeitos adversos dos anti-H₁ de primeira geração. (Adaptado de Criado PR et al. *An Bras Dermatol* 2010).⁵⁵

A maioria dos anti-H₁ de primeira geração inibem o CYP (fundamentalmente o CYP2D6) e são capazes de interagir alterando o metabolismo de outras drogas detoxificadas por essa via, tais como antidepressivos tricíclicos, os betabloqueadores, drogas antiarrítmicas e o tramadol. Tem a seu favor o custo monetário reduzido. Os de segunda geração, como desloratadina e cetirizina, têm demonstrado efeitos cardiotoxícos quando seus níveis plasmáticos se elevam, devido a interações com outros fármacos ou sucos de fruta.⁵⁷

UTEROTÔNICOS

OCITOCINA E CARBETOCINA

A ocitocina é um polipeptídeo sintetizado nos núcleos paraventricular e supraóptico do hipotálamo e armazenado na neuro-hipófise, que apresenta propriedade uterotônica, antidiurética e vasoativa. Seu análogo sintético de mesmo nome, uterotônico de primeira linha bastante usado em anestesia obstétrica, estimula a frequência e a força da atividade contrátil da musculatura lisa uterina. Ela é o medicamento de primeira escolha tanto na prevenção quanto no tratamento de atonia uterina após o parto.^{59,50}

Sob influência estrogênica, os receptores de ocitocina do miométrio aumentam sua densidade, que resulta em aumento da capacidade contrátil de resposta uterina em até oito vezes entre a 20^a e a 39^a semana de gestação.

A ligação da ocitocina ao seu receptor na superfície da célula miometrial resulta em ativação da fosfolipase C que dá origem ao diacilglicerol e ao inositol-trifosfato. O diacilglicerol leva à síntese de prostaglandinas, importantes no mecanismo de contração, enquanto o inositol-trifosfato aumenta a concentração de cálcio no retículo endoplasmático da célula que determina, então, a contração do miométrio. Esta ação na via da prostaglandina é mais eficaz nas primeiras semanas de gestação.^{59,60}

Apesar de ser prática bastante comum, a ocitocina é usada em cesarianas de maneira empírica. As evidências do melhor regime de administração são escassas. Mesmo assim apontam que doses menores são igualmente efetivas, mas associadas a menor prevalência de efeitos colaterais. Tsen e col. propuseram um regime de administração baseado em evidências e denominado “regra dos três”. Os autores sugerem o uso de 3 UI intravenosa como dose inicial, que pode ser repetida por mais duas vezes (em intervalos de três minutos). A manutenção seria feita com 3 UI/L em velocidade de 100 mL/h.⁶¹ Este e outros estudos observaram que este regime de administração resulta em consumo de menores doses de ocitocina quando comparados com infusão contínua.⁶²

As alterações hemodinâmicas determinadas pela ocitocina são diretamente dependentes da dose e da velocidade de sua infusão. A célula endotelial vascular humana apresenta receptores para ocitocina e sua ativação determina resposta cálcio-dependente via óxido nítrico e vasodilatação. Taquicardia, aumento do volume sistólico e do débito cardíaco ocorrem como mecanismos compensatórios. Em pacientes com baixa reserva cardíaca ou hipovolemia, esses efeitos são mais pronunciados.⁵⁸

O uso de altas doses de ocitocina por períodos prolongados pode levar a uma menor eficácia de ação uterotônica, ou mesmo atonia uterina.⁵⁸

Análogo sintético da ocitocina, a carbetocina apresenta a mesma afinidade pelos receptores miometriais e os mesmos efeitos hemodinâmicos, mas diferencia-se por ter meia-vida maior (40 min *versus* 15 min) e mais eficaz no controle de sangramento.^{63,64}

METILERGOMETRINA (METILERGONOVINA)

A metilergometrina, alcaloide de cravagem do centeio, é agente de segunda linha no manejo de hemorragia pós-parto. Tem efeito ocitócico alto e seletivo e é também um agonista parcial e antagonis-

ta dos receptores serotoninérgicos, dopaminérgicos e alfa-adrenérgicos. Os efeitos colaterais são derivados da vasoconstrição, como hipertensão arterial, cefaleia, espasmo coronariano, convulsões, entre outros. Por isso são contraindicados em pacientes com hipertensão, doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG) ou cardiopatia grave. Produz uma contração uterina persistente por meio dos canais de cálcio e interação actina-miosina. Atualmente se recomenda a administração intramuscular de 0,2 mg.⁶⁵

HEMORRAGIA PÓS-PARTO

Mais recentemente, uma metanálise concluiu que a combinação de ergometrina e ocitocina, a carbetocina e a combinação de misoprostol e ocitocina são mais eficazes na prevenção de hemorragia pós-parto (≥ 500 ml) que a terapia padrão com ocitocina. Ergometrina mais ocitocina é mais eficaz que ocitocina isolada para hemorragias acima de 1.000 ml. A carbetocina apresenta perfil mais favorável de efeitos colaterais entre as principais opções estudadas.⁶⁶

DANTROLENE

A introdução do dantrolene na prática anestésica modificou a história da hipertermia maligna (HM). Na década de 1960, a HM apresentava mortalidade de 80%, atualmente é inferior a 5%.⁶⁷

O dantrolene funciona como relaxante muscular de ação direta. Ele deprime o acoplamento excitação-contração no músculo esquelético, ligando-se ao receptor de rianodina RyR1 e diminuindo a concentração de cálcio intracelular.⁶⁸

PROPRIEDADES QUÍMICAS

O dantrolene tem alto peso molecular e é altamente lipofílico, ou seja, pouco solúvel em água. Está disponível para uso intravenoso em frascos contendo 20 mg de dantrolene sódio liofilizado, adicionado a 3 g de manitol para melhorar a solubilidade em água. O conteúdo dos frascos deve ser dissolvido em 60 ml de água, produzindo uma concentração final de dantrolene de 0,33 mg/mL e um pH de 9,5. Essa solução alcalina é irritante e frequentemente está associada a flebite, por isso sua administração deve ser em vasos calibrosos.⁶⁹

FARMACOCINÉTICA

A meia-vida do dantrolene é de 12 horas e, em crianças, de 10 horas. Uma dose de 2,4 mg/kg via intravenosa, em adultos, promove uma concentração plasmática de 4,2 µg/mL, o que bloqueia cerca de 75% da contração muscular.⁷⁰

O dantrolene é metabolizado por microsomas hepáticos que resulta na formação de 5-hidroxidantrolene e dantrolene acetilado reduzido. Seus metabólitos são excretados principalmente na urina e bile.⁷¹

MECANISMO DE AÇÃO

Os receptores rianodínicos (RyRs) pertencem a uma família de canais de liberação do Ca²⁺ existente em organelas intracelulares que possuem reservas de cálcio como o retículo sarcoplasmático. No músculo estriado, os canais RyRs constituem a principal via de liberação do cálcio durante o processo do acoplamento excitação-contracção. A abertura do RyR induz o efluxo de cálcio, que ativa a contração muscular pela atenuação troponina, e conseqüente ação das proteínas contráteis actina e miosina (Figura 12.6).⁶⁸

A suscetibilidade à HM está associada ao metabolismo anormal do cálcio dentro da fibra muscular esquelética, provavelmente causado por um RYR1 alterado no retículo sarcoplasmático. Em indivíduos suscetíveis, o receptor RYR1 permanece patologicamente aberto, e isso resulta em um fluxo aumentado de cálcio do retículo sarcoplasmático, seguido por uma interação prolongada e intensificada de actina e miosina (Figura 12.6).⁷²

O dantrolene bloqueia os RyRs e atua diretamente sobre as isoformas RyR1, RyR2 e RyR3. Elas são expressas em todo organismo, porém, a isoforma 1 é expressa preferencialmente no músculo esquelético, a isoforma 2 no coração e a isoforma 3 no sistema nervoso. O dantrolene reduz a ativação do canal pela calmodulina e diminui a sensibilidade do canal ao Ca²⁺. O bloqueio do RyR2 pode explicar o fato do medicamento ter efeito antiarrítmico (Figura 12.6).^{68,73,74}

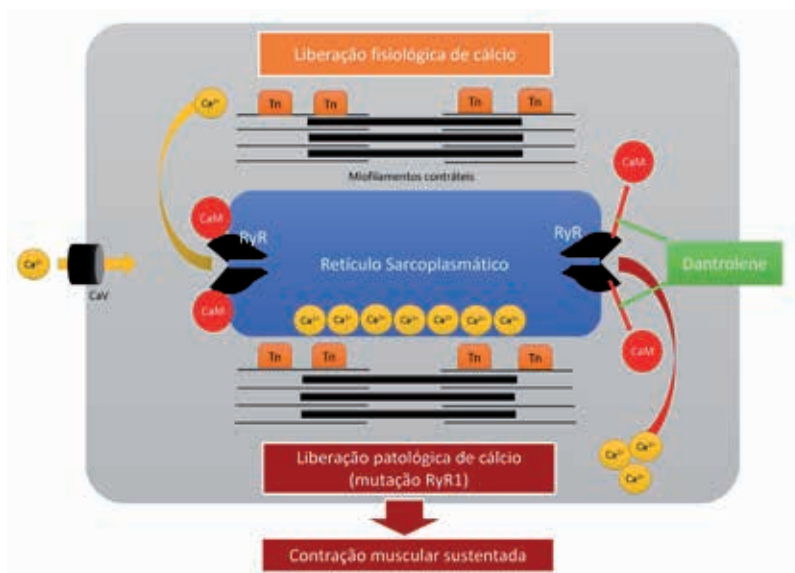


Figura 12.6. Mecanismo de ação do dantrolene. Durante o acoplamento fisiológico de excitação-contração (esquerda), os canais de liberação de cálcio do receptor de rianodina (RyR1) são ativados pelo influxo de cálcio via canais Cav1.1 dependentes de voltagem durante o potencial de ação. Em condições patológicas, como mutações de RyR1, os canais de RyR1 se tornam hiperativos e podem se abrir independentemente de um potencial de ação (direita); esta liberação patológica de cálcio pode despolarizar a membrana celular e desencadear contração muscular sustentada. O dantrolene interrompe essa cadeia de eventos, inibindo os canais de RyR1, provavelmente pela estabilização da ligação de calmodulina (CaM) a canais anormais de RyR1. (Adaptado de Roden DM et al. *Circulation* 2014).⁷³

O uso do dantrolene não se restringe a HM. Ele também é usado na síndrome neuroléptica maligna, na intoxicação por Ecstasy ou insolação. Na crise de HM, o dantrolene deve ser usado na dose de 2,5 mg/Kg, e repetida em intervalos de cinco minutos até a normalização do estado hipermetabólico. Manutenção de 10 mg/kg deve ser oferecida por 24 horas após a terapia inicial bem-sucedida.^{68,71}

Os seguintes efeitos colaterais podem ser encontrados: fraqueza muscular, flebite, insuficiência respiratória e desconforto gastrointestinal. O relaxamento muscular pode causar insuficiência respiratória prolongada, especialmente em pacientes com doença neuromuscular. O segundo efeito colateral mais comum, a flebite inflamatória no

local da infusão, é causada pela solução altamente alcalina. A administração extravascular acidental causa necrose tecidual grave. Recomenda-se que o dantrolene seja administrado em grandes veias periféricas ou através de linhas venosas centrais.⁷⁵

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Novos agentes sintetizados são estudados para substituir o dantrolene. O azumoleno é 30 vezes mais solúvel em água que seu análogo e apresenta-se equipotente no tratamento e na prevenção das manifestações clínicas da crise da HM induzida por halotano ou succinilcolina. Em estudos *in vitro*, apresentou-se equipotente em relaxar a musculatura esquelética suína e *in vivo*, foi mais potente em inibir as contrações do músculo gastrocnêmio. Assim, pode ser útil para o tratamento da HM no futuro.⁶⁸

A profilaxia em pacientes susceptíveis não é recomendada, principalmente devido aos efeitos colaterais do fármaco.⁷²

REFERÊNCIAS

1. Arias J-I, Aller M-A, Arias J. Surgical inflammation: a pathophysiological rainbow. *J Transl Med.* 2009; 7(1):19.
2. Kohl BA, Deutschman CS. The inflammatory response to surgery and trauma. *Curr Opin Crit Care.* 2006; 12(4):325–32.
3. Ericson-Neilsen W, Kaye AD. Steroids: pharmacology, complications, and practice delivery issues. *Ochsner J.* 2014; 14(2):203–7.
4. Liu MM, Reidy AB, Saatee S, Collard CD. Perioperative Steroid Management: Approaches Based on Current Evidence. *Anesthesiology.* 2017; 127(1):166–72.
5. Hammond GL. Plasma steroid-binding proteins: primary gatekeepers of steroid hormone action. *J Endocrinol.* 2016; 230(1):R13–25.
6. Meikle AW, Tyler FH. Potency and duration of action of glucocorticoids. Effects of hydrocortisone, prednisone and dexamethasone on human pituitary-adrenal function. *Am J Med.* 1977; 63(2):200–7.
7. Finken MJJ, Andrews RC, Andrew R, Walker BR. Cortisol Metabolism in Healthy Young Adults: Sexual Dimorphism in Activities of A-Ring Reductases, but not 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenases.¹ *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. Setembro de 1999 [citado 16 de abril de 2018]; 84(9):3316–21. Available at: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem.84.9.6009>
8. Barnes PJ. How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005. *Br J Pharmacol.* 2006; 148(3):245–54.
9. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med.* 2005; 353(16):1711–23.

10. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med*. 2005; 353(16):1711–23.
11. Becker DE. Basic and clinical pharmacology of glucocorticosteroids. *Anesth Prog*. 2013; 60(1):25–32.
12. Gualandro D, Yu P, Caramelli B, Marques A, Calderaro D, Fornari L, et al. 3rd GUIDELINE FOR PERIOPERATIVE CARDIOVASCULAR EVALUATION OF THE BRAZILIAN SOCIETY OF CARDIOLOGY. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2017 [citado 21 de fevereiro de 2018]; 109(3). Available at: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20170140>
13. Brenta G, Vaisman M, Sgarbi JA, Bergoglio LM, Andrada NC de, Bravo PP, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. *Arq Bras Endocrinol Amp Metabo*. 2013; 57(4):265–91.
14. Annane D, Pastores SM, Arlt W, Balk RA, Beishuizen A, Briegel J, et al. Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI): A Narrative Review from a Multispecialty Task Force of the Society of Critical Care Medicine (SCCM) and the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Crit Care Med*. 2017; 45(12):2089–98.
15. Applegate R. The Perioperative Management of Asthma. *J Allergy Ther* [Internet]. 2013 [citado 22 de fevereiro de 2018]; 01(S11). Available at: <https://www.omicsonline.org/the-perioperative-management-of-asthma-2155-6121.S11-007.php?aid=14887>
16. Woods BD, Sladen RN. Perioperative considerations for the patient with asthma and bronchospasm. *Br J Anaesth*. 2009; 103:i57–65.
17. de Menezes CC, Vieira JE. Conduas no tratamento do broncoespasmo no peri-operatório. *Rev Bras Anesthesiol*. 2002; 52(6):728–38.
18. Rowe BH, Edmonds ML, Spooner CH, Diner B, Camargo CA. Corticosteroid therapy for acute asthma. *Respir Med*. abril de 2004; 98(4):275–84.
19. Peng L, Xu L, Ouyang W. Role of Peripheral Inflammatory Markers in Postoperative Cognitive Dysfunction (POCD): A Meta-Analysis. *PLoS ONE* [Internet]. 13 de novembro de 2013 [citado 16 de março de 2018]; 8(11). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3827367/>
20. Brown CH, Neufeld KJ, Needham DM. Delirium, Steroids, and Cardiac Surgery: *Anesth Analg*. 2014; 119(5):1011–3.
21. Valentin LSS, Pereira VFA, Pietrobon RS, Schmidt AP, Oses JP, Portela LV, et al. Effects of Single Low Dose of Dexamethasone before Noncardiac and Nonneurologic Surgery and General Anesthesia on Postoperative Cognitive Dysfunction—A Phase III Double Blind, Randomized Clinical Trial. *Deli MA*, organizador. *PLOS ONE* [Internet]. 6 de maio de 2016 [citado 16 de abril de 2018]; 11(5):e0152308. Available at: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0152308>

22. Waldron NH, Jones CA, Gan TJ, Allen TK, Habib AS. Impact of perioperative dexamethasone on postoperative analgesia and side-effects: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2013; 110(2):191–200.
23. Chen P, Li X, Sang L, Huang J. Perioperative intravenous glucocorticoids can decrease postoperative nausea and vomiting and pain in total joint arthroplasty: A meta-analysis and trial sequence analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(13):e6382.
24. Baeriswyl M, Kirkham KR, Jacot-Guillarmod A, Albrecht E. Efficacy of perineural vs systemic dexamethasone to prolong analgesia after peripheral nerve block: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. agosto de 2017;119(2):183–91.
25. Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, Kovac A, Kranke P, Meyer TA, et al. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 2014; 118(1):85–113.
26. Wiesmann T, Kranke P, Eberhart L. Postoperative nausea and vomiting - a narrative review of pathophysiology, pharmacotherapy and clinical management strategies. *Expert Opin Pharmacother*. 2015; 16(7):1069–77.
27. Krakauer EL, Zhu AX, Bounds BC, Sahani D, McDonald KR, Brachtel EF. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 6-2005. A 58-year-old man with esophageal cancer and nausea, vomiting, and intractable hiccups. *N Engl J Med*. 2005; 352(8):817–25.
28. Gan TJ. Postoperative nausea and vomiting--can it be eliminated? *JAMA*. 2002; 287(10):1233–6.
29. Le TP, Gan TJ. Update on the management of postoperative nausea and vomiting and postdischarge nausea and vomiting in ambulatory surgery. *Anesthesiol Clin*. 2010; 28(2):225–49.
30. Gondim CRN, Japiassú AM, Filho P, Eder P, Almeida GF de, Kalichsztein M, et al. Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. *Rev Bras Ter Intensiva* [Internet]. março de 2009 [citado 4 de março de 2018]; 21(1):89–95. Available at: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0103-507X2009000100013&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
31. Awad K, Ahmed H, Abushouk AI, Al Nahrawi S, Elsherbeny MY, Mustafa SM, et al. Dexamethasone combined with other antiemetics versus single antiemetics for prevention of postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy: An updated systematic review and meta-analysis. *Int J Surg Lond Engl*. 2016; 36(Pt A):152–63.
32. Bernardo WM, Aires FT. Eficácia da dexametasona na profilaxia de náuseas e vômitos no pós-operatório de colecistectomia laparoscópica. *Rev Assoc Médica Bras* [Internet].

- agosto de 2013 [citado 17 de maio de 2018]; 59(4):387–91. Available at: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0104-42302013000400019&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
33. Miyagawa Y, Ejiri M, Kuzuya T, Osada T, Ishiguro N, Yamada K. Methylprednisolone reduces postoperative nausea in total knee and hip arthroplasty. *J Clin Pharm Ther.* 2010; 35(6):679–84.
 34. Weren M, Demeere JL. Methylprednisolone vs. dexamethasone in the prevention of postoperative nausea and vomiting: a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2008; 59(1):1–5.
 35. Liu M, Zhang H, Du B-X, Xu F-Y, Zou Z, Sui B, et al. Neurokinin-1 receptor antagonists in preventing postoperative nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94(19):e762.
 36. Singh PM, Borle A, Rewari V, Makkar JK, Trikha A, Sinha AC, et al. Aprepitant for postoperative nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J.* 2016; 92(1084):87–98.
 37. Atsuta J, Inoue S, Tanaka Y, Abe K, Nakase H, Kawaguchi M. Fosaprepitant versus droperidol for prevention of PONV in craniotomy: a randomized double-blind study. *J Anesth.* 2017; 31(1):82–8.
 38. Kakuta N, Kume K, Hamaguchi E, Tsutsumi R, Mita N, Tanaka K, et al. The effects of intravenous fosaprepitant and ondansetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients who underwent lower limb surgery: a prospective, randomized, double-blind study. *J Anesth.* 2015; 29(6):836–41.
 39. Hendren G, Aponte-Feliciano A, Kovac A. Safety and efficacy of commonly used antiemetics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015;11(11):1753–67.
 40. Kizilcik N, Bilgen S, Menda F, Türe H, Aydın B, Kaspar EC, et al. Comparison of Dexamethasone-Dimenhydrinate and Dexamethasone-Ondansetron in Prevention of Nausea and Vomiting in Postoperative Patients. *Aesthetic Plast Surg.* 2017; 41(1):204–10.
 41. Veiga-Gil L, López-Olaondo L, Pueyo J, Callejas R, Duque P, Carrascosa F. Low doses of haloperidol combined with ondansetron are not effective for prophylaxis of postoperative nausea and vomiting in susceptible patients. *Cirurgia Espanola.* 2015; 93(2):110–6.
 42. Kaye AD, Cornett EM, Chalabi J, Naim NZ, Novitch MB, Creel JB, et al. Pharmacology of Antiemetics: Update and Current Considerations in Anesthesia Practice. *Anesthesiol Clin.* junho de 2017;35(2):e41–54.
 43. Cao X, White PF, Ma H. An update on the management of postoperative nausea and vomiting. *J Anesth.* 2017; 31(4):617–26.
 44. Apfel CC, Zhang K, George E, Shi S, Jalota L, Hornuss C, et al. Transdermal scopolamine for the prevention of postoperative nausea and

- vomiting: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther.* 2010; 32(12):1987–2002.
45. White PF, Tang J, Song D, Coleman JE, Wender RH, Ogunnaike B, et al. Transdermal scopolamine: an alternative to ondansetron and droperidol for the prevention of postoperative and postdischarge emetic symptoms. *Anesth Analg.* 2007; 104(1):92–6.
 46. Nunnally ME, Apfelbaum JL. New insights about an old foe. *Anesthesiology.* 2010; 112(1):10–1.
 47. Van de Putte P, Perlas A. Ultrasound assessment of gastric content and volume. *Br J Anaesth.* 2014; 113(1):12–22.
 48. Nason KS. Acute Intraoperative Pulmonary Aspiration. *Thorac Surg Clin.* 2015; 25(3):301–7.
 49. Practice Guidelines for Preoperative Fasting and the Use of Pharmacologic Agents to Reduce the Risk of Pulmonary Aspiration: Application to Healthy Patients Undergoing Elective Procedures: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preoperative Fasting and the Use of Pharmacologic Agents to Reduce the Risk of Pulmonary Aspiration. *Anesthesiology.* 2017; 126(3):376–93.
 50. Berrío Valencia MI. Anafilaxia perioperatória. *Braz J Anesthesiol* [Internet]. julho de 2015 [citado 12 de abril de 2018]; 65(4):292–7. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0034709414001639>
 51. Canonica GW, Blaiss M. Antihistaminic, Anti-Inflammatory, and Antiallergic Properties of the Nonsedating Second-Generation Antihistamine Desloratadine: A Review of the Evidence: *World Allergy Organ J* [Internet]. fevereiro de 2011 [citado 16 de abril de 2018]; 4(2):46–52. Available at: <http://www.waojournal.org/content/4/2/47>
 52. Borriello F, Iannone R, Marone G. Histamine Release from Mast Cells and Basophils. In: Hattori Y, Seifert R, organizadores. *Histamine and Histamine Receptors in Health and Disease* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [citado 11 de abril de 2018]; 121–39. Available at: http://link.springer.com/10.1007/164_2017_18
 53. Thurmond RL, Gelfand EW, Dunford PJ. The role of histamine H1 and H4 receptors in allergic inflammation: the search for new antihistamines. *Nat Rev Drug Discov.* 2008; 7(1):41–53.
 54. Hill SJ. G-protein-coupled receptors: past, present and future: G-protein-coupled receptors. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2 de fevereiro de 2009 [citado 16 de abril de 2018]; 147(S1):S27–37. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1038/sj.bjp.0706455>
 55. Criado PR, Criado RFJ, Maruta CW, Machado Filho C d'Apparecida. Histamina, receptores de histamina e anti-histamínicos: novos conceitos. *An Bras Dermatol* [Internet]. abril de 2010 [citado 12 de abril de

- 2018]; 85(2):195–210. Available at: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962010000200010&lng=pt&tlng=pt
56. Leurs R, Church MK, Tagliabue M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2002; 32(4):489–98.
57. Bartra J, Valero AL, Del Cuvillo A, Dávila I, Jáuregui I, Montoro J, et al. Interactions of the H. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006; 16(1):29–36.
58. Yamaguchi ET, Siaulys MM, Torres MLA. Oxytocin in cesarean-sections. What's new? *Braz J Anesthesiol Engl Ed [Internet]*. 1 de julho de 2016; 66(4):402–7. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S010400141500113X>
59. Yamaguchi ET, Cardoso MMSC, Torres MLA. Oxytocin in cesarean sections: what is the best way to use it? *Rev Bras Anesthesiol [Internet]*. junho de 2007 [citado 12 de abril de 2018]; 57(3):324–50. Available at: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-70942007000300011&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
60. Kimura T, Makino Y, Saji F, Takemura M, Inoue T, Kikuchi T, et al. Molecular characterization of a cloned human oxytocin receptor. *Eur J Endocrinol*. 1994; 131(4):385–90.
61. Tsen LC, Balki M. Oxytocin protocols during cesarean delivery: time to acknowledge the risk/benefit ratio? *Int J Obstet Anesth*. 2010; 19(3):243–5.
62. Kovacheva VP, Soens MA, Tsen LC. A Randomized, Double-blinded Trial of a “Rule of Threes” Algorithm versus Continuous Infusion of Oxytocin during Elective Cesarean Delivery. *Anesthesiology*. 2015; 123(1):92–100.
63. Rosales-Ortiz S, Aguado RP, Hernandez RS, Castorena M, Cristobal FL, González MC, et al. Carbetocin versus oxytocin for prevention of postpartum haemorrhage: a randomised controlled trial. *The Lancet [Internet]*. 26 de fevereiro de 2014 [citado 17 de abril de 2018]; 383:S51. Available at: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(14\)60314-7/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(14)60314-7/abstract)
64. Maged AM, Hassan AMA, Shehata NAA. Carbetocin versus oxytocin in the management of atonic post partum haemorrhage (PPH) after vaginal delivery: a randomised controlled trial. *Arch Gynecol Obstet [Internet]*. maio de 2016 [citado 17 de abril de 2018]; 293(5):993–9. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s00404-015-3911-y>
65. Manrique Muñoz S, Munar Bauzá F, Francés González S, Suescun López MC, Montferrer Estruch N, Fernández López de Hierro C. Actualización en el uso de uterotónicos. *Rev Esp Anesthesiol Reanim [Internet]*. 1 de fevereiro de 2012; 59(2):91–7. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0034935612000527>

66. Gallos ID, Williams HM, Price MJ, Merriel A, Gee H, Lissauer D, et al. Uterotonic agents for preventing postpartum haemorrhage: a network meta-analysis. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, organizador. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 25 de abril de 2018 [citado 17 de maio de 2018]; Available at: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011689.pub2>
67. Rosenberg H, Pollock N, Schiemann A, Bulger T, Stowell K. Malignant hyperthermia: a review. *Orphanet J Rare Dis [Internet].* dezembro de 2015 [citado 20 de maio de 2018];10(1). Available at: <http://www.ajrd.com/content/10/1/93>
68. Correia AC de C, Silva PCB, Silva BA da. Malignant hyperthermia: clinical and molecular aspects. *Rev Bras Anesthesiol [Internet].* dezembro de 2012 [citado 20 de maio de 2018]; 62(6):828–37. Available at: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-70942012000600007&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
69. Krause T, Gerbershagen MU, Fiege M, Weissshorn R, Wappler F. Dantrolene--a review of its pharmacology, therapeutic use and new developments. *Anaesthesia.* 2004; 59(4):364–73.
70. Lerman J, McLeod ME, Strong HA. Pharmacokinetics of intravenous dantrolene in children. *Anesthesiology.* 1989; 70(4):625–9.
71. Ward A, Chaffman MO, Sorkin EM. Dantrolene: A Review of Its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Use in Malignant Hyperthermia, the Neuroleptic Malignant Syndrome and an Update of Its Use in Muscle Spasticity. *Drugs [Internet].* agosto de 1986 [citado 21 de maio de 2018]; 32(2):130–68. Available at: <http://link.springer.com/10.2165/00003495-198632020-00003>
72. Broman M, Islander G, Müller CR. Malignant hyperthermia, a Scandinavian update. *Acta Anaesthesiol Scand [Internet].* setembro de 2015 [citado 21 de maio de 2018]; 59(8):951–61. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/aas.12541>
73. Roden DM, Knollmann BC. Dantrolene: From Better Bacon to a Treatment for Ventricular Fibrillation. *Circulation [Internet].* 25 de fevereiro de 2014 [citado 23 de maio de 2018]; 129(8):834–6. Available at: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007657>
74. Lanner JT, Georgiou DK, Joshi AD, Hamilton SL. Ryanodine Receptors: Structure, Expression, Molecular Details, and Function in Calcium Release. *Cold Spring Harb Perspect Biol [Internet].* 2010; 2(11). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2964179/>
75. Brandom BW, Larach MG, Chen M-SA, Young MC. Complications associated with the administration of dantrolene 1987 to 2006: a report from the North American Malignant Hyperthermia Registry of the Malignant Hyperthermia Association of the United States. *Anesth Analg.* 2011; 112(5):1115–23.



Fontenele
P-U-B-L-I-C-A-Ç-Õ-E-S

www.fontenelepublicacoes.com.br

FARMACOLOGIA APLICADA
A ANESTESIA

VOCÊ FAZ ANESTESIA?

A FARMACOLOGIA LHE AJUDA?

QUE TAL UM AUXILIAR QUE PODE ESTAR ATÉ NO SEU CELULAR?

Queremos apresentar-lhe uma colaboração do CET-SBA do Centro de Anestesiologia da Universidade de Brasília, em comemoração aos seus cinquenta anos formando anesthesiologistas.

Farmacologia Aplicada à Anestesia representa uma doação altruista e valiosa dos seus autores e organizadores ao trabalho especial dos anesthesiologistas.

