

COMPARAÇÃO DOS ANESTÉSICOS GERAIS INTRAVENOSO ETOMIDATO E PROPOFOL – REVISÃO DE LITERATURA

GENERAL COMPARISON OF INTRAVENOUS ANESTHETICS ETOMIDATE AND PROPOFOL – REVIEW

¹SIMONETTI, F.; ²STURION, T. T.; ³DOGNANI, A. C. B.

¹Docente do Curso de Medicina Veterinária – Faculdades Integradas de Ourinhos-FIO/FEMM

²Discente do Curso de Medicina Veterinária – Faculdades Integradas de Ourinhos-FIO/FEMM

³Médico Veterinário – Londrina - PR

RESUMO

A anestesiologia é um ramo da Medicina Veterinária que vem se expandindo, tornando-se uma especialidade de grande importância, já que, em estabelecimentos veterinários, a presença de um anesthesiologista é indispensável. Técnicas anestésicas injetáveis podem ser utilizadas quando não se dispõe de grandes investimentos. Muitos estudos vêm demonstrando a importância do etomidato e propofol e suas ações durante os planos anestésicos. Deste modo, o presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica e uma comparação sobre os efeitos do etomidato e do propofol em pacientes submetidos em diversos protocolos anestésicos. Sendo assim foi possível concluir que a utilização destes dois fármacos são importantes para a medicina veterinária e suas características.

Palavras chave: Medicina Veterinária, Fármaco, Anestesiologia.

ABSTRACT

Anesthesiology is a veterinary medicine area that has expanded to become a specialty of great importance, since in the veterinary profession, the presence of an anesthesiologist is essential. Injectable anesthetic techniques can be used when there are no major investments. Many see studies showing the importance of etomidate and propofol and their actions during the anesthesia. Thus, this study aimed to conduct a literature review and a comparison of the effects of etomidate and propofol in patients undergoing in various anesthetic protocols. Thus it was concluded that the use of these two drugs are important for veterinary medicine and its features.

Keywords: Veterinary Medicine, Medicine, Anesthesiology.

INTRODUÇÃO

Segundo Massone (2003), o que tem-se de concreto sobre o uso da anestesiologia é que, no século XIII, o alquimista Raimundo Lucio ou Doctoslluminatus descobrira, em suas experiências, um fluido branco, a que se denominou vitríolo doce. É interessante que, somente dois séculos depois dessa descoberta, um médico que viajava em busca de novas curas, cujo nome era TheograstusBombastusParacelsus de Hohenhein, conhecido como Paracelso, descobriu que, ao misturar ácido sulfúrico com álcool e aquecendo

a mistura, surgiria um fluido branco semelhante o descoberto por Raimundo Lucio, só que, dessa vez, o redescobridor aplicou em pombos notando que esses adormeceram e tiveram insensibilidade a dor. Infelizmente ele não foi consagrado o descobridor da anestesia, que na verdade encontra seu profundo reconhecimento com dois dentistas, Horace Wells e William Thomas Green Morton, o primeiro a observar que o gás hilariante apresentado por Gardner Colton de 1844 causara analgesia num ouvinte que se ferira e nada sentira. A esse gás, Wells denominou de óxido nitroso, empregando-o em extrações dentária. Face ao insucesso causado por doses inadequadas e a insuficiência de estudos mais profundos, Wells entraria em depressão e se suicidaria em uma prisão de Nova York em 1848, não tendo a facilidade de alguns dias depois ser consagrado como um dos fundadores da anestesia. Já seu colega Morton em outubro de 1846, num hospital em Massachtts (USA), empregando o éter conseguiria sucesso em uma demonstração publica de extração dentária.

Os estudos de anestésicos continuaram progredindo surgindo novos descobridores com seus novos fármacos, que tanto benéficos trouxeram para humanidade e para os quais prestamos nossas devoções e respeito.

Para que ocorra anestesia é necessária a presença dos seguintes fatores: hipnose que é a perda de consciência (sono artificial) facilita os procedimentos cirúrgicos e de intubação e ventilação; analgesia que é essencial para procedimentos cirúrgicos; é a ausência das respostas reflexas autonômicas frente ao estímulo nociceptivo (dolorosos); relaxamento muscular, nem sempre presente mais facilita a cirurgia e os procedimentos cirúrgicos. Até o momento não se dispõe de um anestésico geral que preencha perfeitamente todos os requisitos citados de forma equilibrada, sendo pouco provável que se encontre uma substância que induza anestesia geral com total perda da consciência e suficiente relaxamento muscular sem promover depressão cardiovascular e respiratória importantes (SPINOSA, H.S.; et al, 2006).

Deste modo, o presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica e uma comparação sobre os efeitos do etomidato e do propofol em pacientes submetidos em diversos protocolos anestésicos.

ANESTÉSICOS GERAIS INTRAVENOSOS DESENVOLVIMENTO

HISTÓRICO

Os estudos de Willians Harvey sobre a circulação permitiram que Christopher Wren, famoso arquiteto inglês, e Daniel Johann imaginassem a injeção de medicamentos na corrente sanguínea, mas deve-se atribuir a SingismundElsholtz o primeiro intendo deliberado para a anestesia intravenosa, quando, em 1665, injetou em si próprio uma solução de ópio, com propósito de adquirir insensibilidade, o desenvolvimento da medicação intravenosa tomou impulso em 1853, quando Alexandre Wood, de Edinger, combinou a agulha hipodérmica oca, idealizada pelo Frances Rynd, um cirurgião de Dublin, com uma seringa constituindo o primeiro protótipo para administração de anestésicos intravenosos.

Foi a partir da introdução do hexabarbital por HemultWesse e do tiopental por JonhLundy que a anestesia intravenosa expandiu por todo mundo, sendo na atualidade, o método mais comum utilizado para indução da anestesia geral, que consiste em quatro características essenciais: inconsciência, analgesia, relaxamento muscular e controle dos reflexos autonômicos (SILVA, 2006).

CLASSIFICAÇÃO

De acordo com Silva, 2006 os anestésicos intravenosos são classificados em: agentes de ação rápida (tubarbituricos, barbitúricos, compostos imidazólicos, alqui-fenois) agentes de ação mais lenta (cetamina, benzodiazepínicos, opióides, combinação neurolépticas). Neste trabalho será relatado e comparado a ação dos imidazólicos (etomidato) e alqui-fenóis (propofol).

ETOMIDATO

INTRODUÇÃO

O etomidato teve seu uso aprovado nos Estados Unidos da América (EUA) em 1983 como hipnótico intravenoso, muitas propriedades desejáveis o

fizeram um agente atraente para uma sequência rápida de intubação. Seu rápido efeito, ausência de depressão cardiovascular e o não comprometimento da pressão intracraniana contribuem para o crescimento de sua popularidade entre os médicos de emergência. Entretanto, os pesquisadores associaram o etomidato com uma propensão de mioclônias aumentadas, supressão adrenal e emeses (GULDER, et al., 2002).

O etomidato é considerado um imidazolcarboxilado que pode ser utilizado para indução da anestesia em pacientes com cardiopatias (KATZUNG, 2006). Normalmente o etomidato é administrado com associação com outro agente ou após um derivado benzodiazepínico ou opióide. (NATALINE, 2007).

PROPRIEDADE QUÍMICA

O etomidato [R-(+)-etil-1 h imidazol 5-carboxilato sulfato] (C_{14} , H_{16} , $O_2H_2S_2O_4$) possui peso molecular de 244,28; pH 5; ponto de fusão aos 138 à 144°C e DL_{50} por via intravenosa (IV) em ratos de 24,3mg/Kg. (MASSONE,2003).

FARMACOCINÉTICA

O etomidato produz anestesia e sua potencia é 25 vezes superior ao tiopental, com uma dose de indução de 0,3mg/Kg. A hipnose dura de três a cinco minutos e pode ser mantida com infusão contínua da droga à velocidade de 6-8mg/Kg/min. Como os barbitúricos, os processos de redistribuição da droga no cérebro para outros compartimentos teciduais parecem ser responsáveis pela curta duração do efeito farmacológico. (SILVA, 2006).

A droga é hidroxilada rapidamente metabolizada formando o ácido carboxílico pelas enzimas hepáticas e, em algumas partes pelas enterases plasmáticas. Sua eliminação é renal, com pequena quantidade de forma inalterada. Possui uma meia vida de distribuição ($T_{1-2\alpha}$) de $2,6 \pm 1,3$ min., uma meia-vida de eliminação ($T_{1/2\beta}$) de $4,6 \pm 2,6$ h, com volume aparente de distribuição $4,5 \pm 2,2$ L/Kg e um *clearance* de 860 ± 230 mL/min. Apresenta alta taxa de ligação protéica (75%), principalmente a albumina sérica. Por isso deveser usado com cautela nos paciente portadores de doença hepática ou renal.(SILVA,2006).

Por sua característica rápida distribuição, meia vida de eliminação curta e rápida *clearance* plasmática o etomidato é tido como apropriado para uso em infusão contínua para a manutenção da anestesia com mínima ação acumulativa. Não foram observados fenômenos de tolerância.

EFEITOS FARMACOLÓGICOS

O etomidato não é um barbitúrico, mas tem seus efeitos similares aos dos barbitúricos, sendo que preserva as funções cardiovasculares (NAGEL et al. 1979) ele induz mínimas alterações nas funções cardiopulmonar em cães com doenças cardíacas e pode também ser usado para diagnóstico de curta duração e procedimentos terapêuticos. Um dos efeitos do etomidato é a depressão da síntese de cortisol.(VAN DER LINDEN, 2000). A administração intravenosa do etomidato produz excitação, mioclonias, vômito, dor na aplicação, e apnéia durante a indução anestésica. As alterações eletroencefalograficas da anestesia são similares as dos barbitúricos e não há evidência que os movimentos mioclonicos involuntários, observado com o uso dessa droga, sejam epileptiformes. (NATALINE,2007). A excitação do paciente foi observada durante a recuperação anestésica. (MUIR et al., 1998).

INDICAÇÕES DE USO

É indicado para pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e arritmias ventriculares graves. Também pode ser administrado em pacientes alérgicos, pois não produz a liberação de histamina. Utiliza-se dose de 1 a 2mg/Kg por via intravenosa, precedido de narcóticos ou benzodiazepínicos para reduzir a dose e evitar ocorrência de mioclonias. (NATALINE,2007).

EFEITOS ADVERSOS

O etomidato pode causar dor na injeção e pode produzir movimentos musculares mioclonicos em aproximadamente 40% dos pacientes durante seu uso como um indutor anestésico. Além disso, o etomidato pode suprimir a resposta adrenocortical ao estresse, um efeito que pode durar até 10 horas. (CRAIG,2005).

Sistema nervoso: reduz o fluxo cerebral em até 50%, o metabolismo e a pressão craniana sendo indicado para neurocirurgia. (SPINOSA, 2006).

Sistema cardiovascular: não causa qualquer alteração no ritmo cardíaco, não promove diminuição da pressão arterial, redução da resistência periférica ou depressão da contratilidade do miocárdio, a frequência cardíaca não sofre alteração, sendo, portanto o débito cardíaco mantido. (SPINOSA,2006).

Sistema respiratório: o grau de depressão respiratória causada pelo etomidato parece ser menor que causado pelo tiopental. (BRUNTON,2006).

PROPOFOL

INTRODUÇÃO

O propofol é um anestésico intravenoso extremamente popular, usado como um agente de indução e manutenção anestésica, por infusão contínua ou em bolus IV. Foi aprovado para uso clínico em seres humanos desde 1989, sendo um sedativo/hipnótico com propriedades clínicas que são semelhantes aos tiobarbitúricos, recuperação rápida e harmoniosa que é atribuída a rápida eliminação do fármaco. (BRUNTON,2006).

Ele é um alqui-fenol relativamente insolúvel precisa ser diluído e solução que contenha óleo de soja, glicerol e clara de ovo purificada e fosfatada, tomando um aspecto leitoso. O pH da emulsão varia de 7 à 8,5 em razão do conteúdo proteico, essa solução se torna um excelente meio para o crescimento de microorganismo. O propofol deve somente ser administrado por via intravenosa e a utilização de MPA reduz a dose necessária de propofol. (NATALINE, 2007).

PROPRIEDADE QUÍMICA

O propofol, ou 2,6-diisopropolfenol, possui um peso molecular de 178, pH de 6 a 8,5 e pKa igual a 7, com fórmula estrutural de $C_{15}H_{16}O$. A temperatura ambiente, o propofol é um líquido que varia de incolor a cor palha, muito pouco solúvel em água. (MASSONE, 2003).

FARMACOCINÉTICA

O propofol tem um perfil farmacocinético singular em relação a outras drogas. A análise farmacocinética tem revelado um tempo de meia-vida de curta duração (1-3h) secundária a uma alta taxa de *clearance*, que excede o

fluxo sanguíneo hepático e sugere que outros órgãos podem estar envolvidos com a eliminação da droga. Esse rápido *clearance* é uma das características que o torna clinicamente e farmacologicamente diferente do tiopental. (SILVA, 2006).

O perfil de concentração sanguínea do propofol após a administração de uma única dose em bolos podem ser descritos pela soma de três funções exponenciais que representam: distribuição do sangue para os tecidos; depuração metabólica do sangue; depuração metabólica limitada pelo retorno lento do propofol para o sangue a partir de um compartimento profundo, pouco perfundido. (SPINOSA, 2006).

A recuperação da anestesia com propofol resulta em redistribuição e metabolismo da droga. O propofol é rapidamente metabolizado principalmente no fígado com 40% da dose administrada aparecendo na urina como conjugado glicuronídicos não ativos. (SILVA, 2006).

EFEITOS FARMACOLÓGICOS

O propofol é considerado uma droga hipnótica com ações cardiorrespiratórias depressoras substanciais e sem capacidade de produzir bloqueios neuromusculares. Embora o propofol não possua propriedades analgésicas seu uso concomitante com opióides permite o uso de doses menores. Do mesmo modo, desses menores de propofol são necessárias para induzir uma hipnose adequada quando administrado junto de opióides. Assim, se diz que propofol e opióides se integram sinergicamente. (CRAIG, 2005).

O propofol provoca acentuada redução da pressão arterial sistêmica durante a indução da anestesia, primeiramente através de uma diminuição da resistência periférica. A apnéia e a dor no local de injeção constituem efeitos adversos comum da administração do fármaco em bolus. Há relatos na literatura de movimentos musculares, hipotonia e tremores após seu uso. (KATZUNG, 2006). Além disso, o propofol também pode produzir depressão respiratória dose-dependente podendo ou não haver apnéia. Meios de suporte ventilatórios devem estar disponíveis sempre que se utilizar propofol. (NATALINE, 2007).

INDICAÇÃO DE USO CLÍNICO

O propofol é indicado para a obtenção de uma indução anestésica rápida, em especial em animais portadores de arritmias cardíacas pode-se ser usado em doses que variam de 3 a 6 mg/Kg quando se utiliza medicação pré-anestésica e de 4 a 8mg/Kg em animais que não forem pré medicados, outra forma do uso de propofol se dá através de infusão contínua com doses de 0,3 a 0,6mg/Kg/minuto. Esse agente deve sempre ser administrado por via intravenosa. (NATALINE, 2007).

EFEITOS ADVERSOS

A dose de propofol deve ser reduzida em pacientes mais idosos; entretanto ele tem uma dose linear característica, e os paciente podem ser tirulados com segurança, a dor na injeção, a indução anestésica com propofol causa redução significativa na pressão sanguínea que proporciona a gravidade da doença cardiovascular, mas mesmo em pacientes saudáveis, ocorre a redução significativa na pressão arterial sistólica e média. Embora ele diminua a resistência vascular sistêmica, a taquicardia não é observada. O propofol deve ser usado com extrema cautela em pacientes com doenças cardíacas. (CRAIG, 2005).

Sistema nervoso: o propofol reduz a TMC-O₂, o fluxo sanguíneo cerebral e as pressões intracranianas e intra-ocular com aproximadamente a mesma intensidade do tiopental. (BRUNTON, 2006).

Sistema cardiovascular: o propofol pode provocar hipotensão sistêmica resultante da resistência vascular periférica. O índice cardíaco não é afetado de forma acentuada. (SPINOSA, 2006).

Sistema respiratório: em doses equipotentes, o propofol produz um grau levemente maior de depressão respiratória que o tiopental, os pacientes que recebem propofol devem ser monitorados para assegurar a oxigenação adequada, ele parece ser menos propenso que os barbitúricos a provocar broncoespasmo. (BRUNTON, 2006).

COMPARAÇÃO DO ETOMIDATO E PROPOFOL

Os dois fármacos são utilizados em anestesia intra-venosa, mais classificados diferentemente, como alqui-fenóis (propofol) e compostos imidazólicos (etomidato). (SPINOSA, 2006).

Segundo Nataline, 2007, o propofol é indicado em procedimentos anestésicos de curta duração, pois induz um rápido efeito anestésico e uma rápida e tranquila recuperação. Entretanto, o etomidato é indicado para pacientes cardiopatas, pois não deprime a função cardiopulmonar em doses terapêuticas e em pacientes alérgicos. Além disso, o propofol exerce efeitos inotrópicos negativos mais acentuados sobre o coração do que o etomidato.

Em um estudo realizado por Samset al., 2008, pode-se concluir que o etomidato manteve a pressão arterial sanguínea, enquanto que o propofol à diminui durante os primeiros minutos de anestesia. Em períodos similares de anestesia, o etomidato resultou em uma recuperação mais difícil e com mais reações adversas durante a indução, em um contexto clínico, tanto o etomidato como o propofol são aceitáveis em escolhas de cães saudáveis. Entretanto, o propofol é superior ao etomidato se uma rápida recuperação é desejada e o etomidato é superior se a depressão mínima cardiovascular é desejada.

De acordo com Lavor et al., 2004, os efeitos maternos do propofol e do etomidato em cesarianas eletivas de cadelas mostrou que em todos os grupos a intubação foi realizada com facilidade após a injeção IV de $4,7 \pm 1,1 \text{mg/Kg}^{-1}$ de propofol, $1,54 \pm 0,5 \text{mg/Kg}^{-1}$ de etomidato, outro aspecto importante foi a utilização de medicação pré-anestésica (MPA) e isso se observou tanto no propofol quanto no etomidato, tiveram suas doses reduzidas. Neste mesmo estudo notou-se que a frequência cardíaca manteve-se dentro do limite considerado fisiológico para espécie. Além disso, demonstraram que o propofol atravessa a barreira placentária com facilidade, mas que as concentrações encontradas no sangue fetal, não tem significado clínico. Sendo que os neonatos do grupo do etomidato apresentaram um índice de condição inferior de vitalidade fetal quando comparado ao propofol.

Um estudo conduzido por Park et al., 2006, sobre a comparação dos efeitos do etomidato e propofol sobre a hipotermia na anestesia geral

demonstrou que os dois anestésicos causam hipotermia que persiste durante o período cirúrgico.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Assim, a partir dos dados coletados nestes diversos trabalhos pode-se concluir que tanto o etomidato quanto o propofol podem ser utilizados em procedimentos cirúrgicos como anestésicos gerais intravenosos. Cada um possui suas próprias características sendo: o etomidato indicado para anestesia de pacientes cardiopatas mais é necessário cautela na sua utilização, já que deve ser administrado com MPA prévia, sendo os grupos farmacológicos mais indicados os benzodiazepínicos e os opióides, a utilização do etomidato sem MPA prévia pode causar intensa excitação. O propofol quando se deseja uma recuperação rápida e tranquila não sendo indicado para animais com enfermidades respiratórias. Quando usados de maneira adequada, as chances de sucesso anestésico são grandes.

REFERÊNCIAS

BRUNTON, L.L.; GILMAN, A.G.; LAZO, J.S; PARKER, K.L. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**, 11.ed., São Paulo, Mc Graw Hill, p.250-347, 2006.

CRAIG, C.R.; STITZEL, R.E. **Farmacologia moderna com Aplicações Clínicas**, Rio de Janeiro, 6.ed, Guanabara, p.274-279, 2005.

LAVOR, M.S.L.; POMPERMAYER, L.G.; NISHIYAMA, S.M.; DUARTE, T.S.; FIGUEIRAS, R.R.; ODENTHAL, M.E. Efeitos fetais e maternos do propofol, etomidato, tiopental e anestesia epidural em cesariana eletivas de cadelas, **Ciência Rural**, Santa Maria, v.34, n.6, p.1833-1839, 2004.

KATZUNG, G.B. **Farmacologia Básica & Clínica**, 9.ed. Rio de Janeiro, Guanabara, p.53-143, 2003.

MUIR, W.W.; MASON, D.E. Side effects of etomidate in dogs, **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, Ohio, v.194, p.1430-1434, 1989.

NAGEL, M.L.; MUIR, W.W.; NGUYEN, K. Comparison of the cardiopulmonary effects of etomidate and thiamylal in dogs, **Am. J. Vet. Res.**, Ohio, v.40, p.193-196, 1979.

NATALINE, C.C. **Teorias e Técnicas em Anestesiologia Veterinária**, São Paulo, Artmed, p.75-89, 2007.

SAMS, L.; BRAUN, C.; ALLMAN, D.; HOFMEISTER, E. A comparison of the effects of propofol and etomidate on the induction of anesthesia and on cardiopulmonary parameters in dogs. **J. Veterinary Anesthesia and Analgesia**, Ohio, v.35, p.488-494, 2008.

SILVA, P. **Farmacologia**, 8.ed, Rio de Janeiro, Guanabara, p.407-415, 2006.

SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L.; BERNARDI, M.M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**, 4.ed. Rio de Janeiro, Guanabara, p.139-185, 2006.

VAN DER LINDEN, P.; SCHMARTZ, D.; GILBART, E.; ENGELMAN, E.; VINCENT, J.L. Effects of propofol, etomidate, and pentobarbital on critical oxygen delivery. **Crit Care Med**, Brussels, v.28, p.2492-2494, 2000.