

Influência dos Fármacos Utilizados na Sedação, na Indução e Manutenção quanto a Recuperação da Anestesia *

Fernando Squeff Nora, TSA¹, Elaine Aparecida Félix Fortis, TSA²

Nora FS, Fortis EAF - Influência dos Fármacos Utilizados na Sedação, na Indução e Manutenção quanto a Recuperação da Anestesia

UNITERMOS - ANESTESIA, Geral: inalatória, venosa; RECUPERAÇÃO PÓS-ANESTÉSICA; SEDAÇÃO: venosa

Nora FS, Fortis EAF - Influence of the Drugs that Have Been Used in Sedation, Induction and Maintenance Regard at Recovery of the Anesthesia

KEY WORDS - ANESTHESIA, General: inhalational, venous; POSTANESTHETIC RECOVERY; SEDATION: venous

Em 1983 John Norman escreveu um editorial onde revelou que *um dos fundamentos da anestesia está no fato de o administrador das drogas observar a natureza e a duração dos efeitos que são produzidos*¹. De fato, muitos anestesiológicos são fisiologistas e farmacologistas práticos². Na maior parte do tempo, nosso dia-a-dia compreende a observação e a administração de fármacos.

As dificuldades de obtenção de sistemas seguros de administração de drogas, aliados aos inadequados métodos de monitorização, fez com que a evolução da anestesia fosse dirigida à busca de respostas cada vez mais próximas do ideal almejado. Seu crescimento como ciência, de início lento, agora atinge uma velocidade inimaginável. Mudam-se velozmente os fármacos e as técnicas disponíveis, discutem-se até mesmo o conceito de anestesia e seus componentes.

Grandes avanços podem ser enumerados na anestesia venosa contínua: simuladores de modelos farmacocinéticos, possibilitando estudos mais detalhados do comportamento das drogas; bombas de infusão microprocessadas, que permitem escolhas e ajustes de doses para drogas específicas; bombas de infusão droga-específicas para controlar a administração de anestésicos venosos com base na concentração plasmática desejada, incorporando os conceitos de anestesia alvo controlada⁵. Na anestesia inalatória, novas tecnologias para fabricação de vaporizadores calibrados foram criadas para atender às características de agentes ina-

latórios como o desflurano; a difusão do uso de analisadores de gases e de agentes anestésicos inalatórios vem contribuindo para o melhor entendimento de conceitos farmacocinéticos, além da introdução de novos e importantes conceitos relativos às potências dos anestésicos voláteis^{3,4,9}.

Particularmente, o progresso da anestesia venosa possibilitou a distinção dos componentes fundamentais da anestesia, conhecidos como hipnose, analgesia, relaxamento muscular e supressão da *resposta ao estresse*. Hoje busca-se a obtenção de cada um deles, através da administração da droga específica para cada ação que se deseja alcançar. Em 1987 Prys-Roberts definiu os elementos que considera importantes para conceituar a anestesia. Ele considera a analgesia, o bloqueio neuromuscular e a supressão da atividade autonômica são eventos farmacológicos distintos e não são componentes da anestesia, mas sim suplementares dela⁶.

Kissin^{7,8} conceituou anestesia como a prevenção de efeitos adversos somáticos e psicológicos através do uso de diferentes agentes farmacológicos. Definiu um amplo espectro de ações farmacológicas, incluindo analgesia, ansiólise, amnésia, inconsciência, supressão das respostas motoras somáticas, hormonais e hemodinâmicas a um determinado estímulo cirúrgico que podem ser usadas para se criar um *estado anestesiado*.

Da mesma forma, Kissin e Gelman vislumbraram a anestesia geral como um conjunto de ações farmacológicas produzidas por uma ou mais drogas. A combinação destes efeitos para gerar o *estado anestesiado* é utilizada de acordo com as necessidades individuais de cada paciente e/ou do tipo de cirurgia.

Talvez sejam estes fatos os maiores sinalizadores do processo evolutivo por que passamos, pois são várias as alternativas farmacológicas e foi-se o tempo em que anestesia geral era sinônimo da utilização de umas poucas medicações administradas empiricamente, com pouco conhecimento farmacodinâmico e farmacocinético. Estamos deixando de ser meros observadores dos resultados dos medicamentos administrados. Atualmente tornou-se necessário que o anestesiológico saiba fazer escolhas racionais dos fármacos e das técnicas de anestesia que vai utilizar. Desta forma estará colaborando na concretização de um dos prin-

* Trabalho realizado no CET/SBA do Serviço de Anestesiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS

1. Instrutor do CET/SBA; Membro da Equipe Alfa de Anestesiologia, Membro da Equipe de Transplantes Hepáticos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre - RS

2. Responsável pelo CET/SBA, Professora Assistente de Anestesiologia do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Diretora Científica da Sociedade de Anestesiologia do Rio Grande do Sul - SARGS

Apresentado em 02 de setembro de 1999

Aceito para publicação em 30 de novembro de 1999

Correspondência para Dr. Fernando Squeff Nora
Rua Jaraguá, 152/501 - Bairro Bela Vista
90450-140 Porto Alegre, RS

© 2000, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

cipais objetivos da cirurgia, que é a redução dos custos hospitalares, uma vez que os pacientes podem mais precocemente ter alta das salas de recuperação. A maioria das cirurgias realizadas hoje ocorrem em caráter ambulatorial, de forma que o enfoque desta revisão dá ênfase a anestesia para cirurgias ambulatoriais.

Alguns aspectos devem ser levados em consideração quando se escolhe a técnica de anestesia ou de sedação mais indicada para anestesia ambulatorial: 1) Rápido início de ação - Significa redução no tempo adequado para iniciar o procedimento cirúrgico, o que diminui a duração total do procedimento; 2) Condições operatórias estáveis - ato anestésico cirúrgico seguro, boas condições operatórias (ex. relaxamento adequado e pouco sangramento). Isto facilita a técnica operatória e diminui o tempo cirúrgico; 3) Boa proteção contra reflexos a estímulos nociceptivos - redução da morbidade perioperatória e, provavelmente, redução do consumo de analgésicos no período pós-operatório; 4) Rápida recuperação das funções psicomotoras e cognitivas - paciente precocemente cooperativo e apto a receber alta. Nesse aspecto é importante caracterizar a avaliação da recuperação da anestesia. Alguns autores determinam três fases distintas: a) Recuperação precoce ou inicial: determinada pelo despertar do paciente, a partir do momento que a administração da anestesia é interrompida. É avaliada pelo tempo de abertura dos olhos e pela resposta à comandos simples; b) Recuperação intermediária (ou simplesmente recuperação): determinada pelo retorno das funções cognitivas e psicomotoras suficientes para que o paciente possa receber alta da sala de recuperação. Esta é comumente avaliada por escalas tais como a de Aldrete e Kroulick, Filos ou a escala analógica-visual de dor; c) Recuperação tardia: Determinada pelo retorno do paciente a suas atividades pré-operatórias normais. Outros aspectos também devem ser considerados, como: 1) Analgesia pós-operatória - paciente bem humorado, satisfeito e cooperativo. 2) Poucos efeitos colaterais - melhora a qualidade da recuperação. Náuseas e vômitos são os fatores que mais atrasam a alta dos pacientes ambulatoriais^{10,11}. 3) Boa relação custo/efetividade - Significa comprometer-se com um dos aspectos fundamentais do procedimento ambulatorial: a redução dos custos hospitalares. A utilização racional de drogas, técnicas e equipamentos compõem a tríade para a obtenção do sucesso, sem comprometimento da qualidade da manutenção da anestesia e da recuperação pós-anestésica.

Os objetivos desta revisão são comparar: 1) técnicas de anestesia geral e de sedação, 2) agentes de indução, 3) agentes de manutenção, 4) custos das diversas técnicas. Está excluído do objetivo desta revisão a discussão a respeito das anestésias condutivas.

COMPARAÇÕES ENTRE TÉCNICAS DE ANESTESIA GERAL E DE SEDAÇÃO

São analisados os resultados obtidos em diversos trabalhos da literatura, com distintas técnicas de anestésias gerais e

de sedação, levando-se em conta as três fases de recuperação pós-anestésica.

Em um estudo¹² envolvendo 130 pacientes admitidos para cirurgias ambulatoriais de curta duração (menos de 30 min), os pacientes foram divididos em três grupos e mantidos sob ventilação espontânea. O primeiro grupo recebeu propofol para indução e manutenção com doses intermitentes do mesmo. O segundo recebeu tiopental para indução e foi mantido com enflurano. Ambos os grupos recebiam como analgésicos doses equivalentes de alfentanil. A única diferença entre o segundo e o terceiro grupo foi a ausência de alfentanil neste último. O grupo que recebeu propofol teve tempo de recuperação inicial mais rápido e tempo de recuperação intermediária de até 40-50 minutos, significativamente mais rápido quando se comparou com o grupo que recebeu a associação tiopental-enflurano. O autor relatou que o alfentanil diminuiu a diferença entre os tempos de recuperação mas referiu que o grupo que recebeu propofol teve menor incidência de pacientes com queixas de mal estar em casa. Estes relatos, embora subjetivos, demonstram uma satisfação espontaneamente referida. Cabe salientar que, quando os tempos operatórios se prolongam (mais de 2 ou 3 horas), o *context sensitive half time* (que é uma variável farmacocinética definida como: o tempo para que a concentração plasmática de um fármaco seja reduzida em 50% a partir do momento em que sua infusão é interrompida - tendo-se mantido uma infusão constante até então) do alfentanil se eleva um pouco, tornando-o responsável pelo atraso no tempo de despertar³. Portanto, as doses de alfentanil atualmente recomendadas em infusão contínua devem ser reduzidas para manterem concentrações plasmáticas de 80-90 ng.ml⁻¹, quando utilizado em associação com o propofol, para cirurgias de pequeno porte.

Este fato foi confirmado por Vuyk e col¹³ num ensaio clínico aleatório, estudando pacientes sob anestesia geral, e por Pavlin e col¹⁴ em pacientes sob sedação. Estes estudos, com a utilização de bombas de infusão alvo-controladas de alfentanil, comprovaram uma ação sinérgica entre ambas as drogas.

Outro estudo semelhante¹⁵, em pacientes submetidos a cirurgias otorrinolaringológicas, os autores acrescentaram o N₂O à combinação de alfentanil e propofol, não encontrando diferenças significativas entre os tempos de recuperação. Os autores não comentam a respeito da qualidade da anestesia e da recuperação. Relatam também que a associação de N₂O não alterou os tempos de despertar.

Kovac e col¹⁶, em um ensaio clínico duplo-encoberto e aleatório, estudaram 35 pacientes submetidas a histerectomias abdominais, sob anestesia geral, com uma técnica de anestesia venosa balanceada, incluindo a utilização de N₂O à 66%, alfentanil ou remifentanil. Os resultados obtidos foram semelhantes ao estudo descrito acima, exceto pelo fato de que os pacientes do grupo do remifentanil apresentaram tempos de início da ventilação espontânea mais curtos que os pacientes do grupo do alfentanil ($p < 0,01$).

Outro estudo¹⁷, em pacientes submetidas a biópsias de mama, os autores fazem comparação entre a utilização de

propofol em *bolus* seguido por infusão contínua, em velocidades variadas e combinação de tiopental e isoflurano. A analgesia foi semelhante para ambos os grupos e o tempo para alcançar o terceiro estágio de recuperação foi maior no grupo do tiopental-isoflurano, com uma diferença de até 12 horas. O retorno às atividades diárias foi de 18 horas no grupo do propofol e de 48 horas no grupo da associação tiopental-isoflurano.

As maiores causas de retardo na alta da sala de recuperação pós-anestésica em cirurgias ambulatoriais são as náuseas e os vômitos, com uma incidência relativamente alta (20-30%)^{10,11}. Quando se comparam anestésias mantidas com isoflurano com outras utilizando-se propofol seguido de isoflurano ou somente propofol, a incidência de náuseas e vômitos pós-operatórias, que necessitam tratamento médico é de 44%, 13% e de 19%, respectivamente¹¹. Isto demonstra que o uso de propofol associado com um halogenado pode reduzir a incidência destas intercorrências.

Muitos pacientes apresentam maior temor de náuseas e vômitos do que de sentir dor no pós-operatório^{18,19}. Os pacientes que já apresentaram episódios de náuseas e vômitos em cirurgias prévias têm uma preocupação ainda mais importante com estes sintomas²⁰. Tais pacientes responderam que seu maior medo após a cirurgia eram as náuseas e vômitos (23%) e apenas 14% referiram medo a dor. Isto sugere que, em alguns casos, os pacientes estão mais preocupados em evitar as náuseas e os vômitos do que evitar a dor.

Korttila e col analisaram 41 pacientes submetidos a cirurgias ambulatoriais, comparando a anestesia venosa com propofol como agente de indução e de manutenção, em doses fixas, com uma associação de tiopental para indução e manutenção com isoflurano. Em ambos os grupos o fentanil foi o opióide utilizado. Novamente, o grupo do propofol apresentou menor tempo de recuperação, tanto na fase de emergência (recuperação inicial) como na recuperação intermediária (alta da sala de recuperação)²¹.

Assim como a escolha da técnica e dos agentes anestésicos, também o nível de monitorização desempenha um papel relevante em cirurgias ambulatoriais. Alguns monitores podem auxiliar na determinação de um menor tempo de recuperação. Um exemplo atual é o uso de monitores que possibilitam a análise do índice bispectral, cujo exemplo podemos citar o BIS - que tem valores derivados da análise do eletroencefalograma. Um estudo recente, encoberto e aleatório, utilizando desflurano e sevoflurano em 60 mulheres submetidas a cirurgias ambulatoriais laparoscópicas mostrou resultados interessantes. Nos grupos em que a administração de anestésico foi controlada pelo BIS houve uma redução de até 38% no consumo dos anestésicos inalatórios quando comparado ao grupo com controle da administração feito pelos padrões usuais, com auxílio da frequência cardíaca e pressão arterial. Além disto, os tempos para o início da primeira resposta verbal foram de 30-55% mais curtos nos grupos onde o BIS foi o principal monitor da profundidade da anestesia²². Da mesma forma, o despertar e a extubação foram mais precoces. Este autor refere que, embora as respostas hemodinâmicas sejam normalmente utilizadas para se

controlar a profundidade das anestésias, elas não necessariamente retratam a real probabilidade de movimentação dos pacientes frente ao estímulo cirúrgico²². Interessante ressaltar que, no grupo em que os anestesiológicos não sabiam quais os resultados apontados pelo BIS, os resultados obtidos mostraram que as concentrações de anestésicos voláteis utilizadas geraram índices entre 40-45. Este fato evidencia hipnose muito profunda, ou além do que é necessário, pois níveis adequados de anestesia são alcançadas com índices de 60 a 70.

Outro estudo, de Song e col²³, que utilizou o BIS para monitorização da profundidade da anestesia, comparou o uso de desflurano com o de propofol. Os tempos para despertar e para orientação foram extremamente curtos, variando entre 9 e 4 minutos para despertar e, entre 9 e 12 minutos para que os pacientes estivessem orientados. A redução nos tempos de despertar e de orientação foram significativamente menores com o desflurano ($p < 0,05$), embora os tempos de alta da sala de recuperação não tenham mostrado diferenças entre os grupos. Este mesmo autor estudou a legitimidade do uso do BIS para prever a utilização de *Fast Track*, situação onde é possível fazer com que a primeira fase de recuperação da anestesia seja abolida²³. A conclusão neste estudo foi a de que índices bispectrais maiores do que 75 no final da cirurgia são altamente preditivos da possibilidade de realização de *Fast Track*. *Fast Track* é um termo inglês utilizado para denominar a situação na qual o paciente encontra-se apto a passar diretamente da sala de cirurgia para a segunda fase de recuperação da anestesia (não necessitando dos cuidados mais intensivos que a primeira fase necessita). O objetivo é reduzir custos com funcionários.

Com técnicas de anestesia venosa balanceada (com uso de N₂O), há relatos onde, em anestésias realizadas com propofol e alfentanil, o grupo no qual a monitorização da hipnose é realizada com o BIS teve tempo de recuperação precoce (primeira fase) mais rápidos e menor tempo de permanência na sala de recuperação, assim como menor consumo de drogas²⁴.

Nem todos os procedimentos ambulatoriais são feitos com auxílio da anestesia geral. Alguns podem ser realizados sob sedação, associada com anestésias locais ou bloqueios regionais (ex. procedimentos terapêuticos menores ou diagnósticos). Quando um anestesista monitoriza seu paciente que recebe uma anestesia local ou regional sob sedação com hipnóticos e/ou analgésicos, a técnica é atualmente denominada de Anestesia sob cuidados de Monitorização - MAC.

White²⁵ referiu que, em casos e pacientes selecionados, existem muitas vantagens em se utilizar esta técnica. O uso do propofol para sedação foi inicialmente descrito por Mackenzie e Grant em 1987²⁶. Estes autores utilizaram taxas de infusão variadas de propofol (em média de 63 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) para manter pacientes sedados submetidos a cirurgias ortopédicas sob anestesia espinhal. Os pacientes encontravam-se completamente acordados apenas quatro minutos após o término da infusão de propofol. Em estudo subsequente, dos mesmos autores, comparam a mesma dose de

propofol ($62 \mu\text{g} \cdot \text{kg} \cdot \text{min}^{-1}$) para sedação, com doses de midazolam necessárias para obtenção do mesmo efeito ($4,5 \mu\text{g} \cdot \text{kg} \cdot \text{min}^{-1}$). O uso de propofol resultou numa recuperação significativamente mais rápida (2,1 min) em relação ao midazolam ($9,2 \text{ min}$)²⁷. Em outra comparação entre o propofol e o midazolam para sedação, o propofol promoveu recuperação mais rápida das funções cognitivas e menor grau de sedação, confusão e tonturas no pós-operatório. Por outro lado, doses sub-hipnóticas de propofol foram associadas com mínima amnésia perioperatória. Este fato permitiu a constatação de que pequenas doses de midazolam (2 mg por via venosa) geram benefícios, pois produzem amnésia sem aumentar o tempo de recuperação²⁵.

White afirma que, como a droga ideal ainda está por ser sintetizada, a titulação cuidadosa para se encontrar o efeito clínico desejado pode ser mais importante do que a escolha de uma determinada droga individualmente²⁵.

Entre os opióides, o fentanil e o alfentanil têm sido utilizados com baixas incidências de efeitos colaterais. O fentanil está um pouco mais associado a efeitos tardios, como a depressão respiratória, do que o alfentanil que, embora possua os mesmos riscos em relação a efeitos colaterais, permite tempos de recuperação mais curtos²⁵. Importante salientar um aspecto relativo a forma de administração do alfentanil, com o qual a incidência de efeitos adversos é menor em regime de infusão contínua, em relação a administração em doses intermitentes, conforme demonstraram White e col²⁸.

Atualmente, o remifentanil tem o perfil farmacocinético mais próximo do ideal nas situações em que o objetivo é o despertar precoce. Seu *context sensitive half time* é o mais rápido de todos os anestésicos venosos conhecidos³. Em recente estudo aleatório, em mulheres submetidas a biópsias de mama sob anestesia local e sedação, foram comparados três doses de midazolam (2,4 ou 8 mg) ou placebo, associados ao remifentanil. O tempo de recuperação medido pela escala de Aldrete foi de um minuto para alcançar escore igual a 9, não havendo diferenças entre os grupos²⁹. Da mesma forma, os tempos de recuperação subseqüentes foram iguais até a alta da sala de recuperação. Com estas doses ficou evidenciada a ausência de influência do midazolam no tempo de despertar, quando associado ao remifentanil. Outros autores fizeram uma comparação entre o uso do alfentanil e do remifentanil, revisando suas características farmacocinéticas. Ambos são drogas de perfil muito parecidos, exceto pelos *Context Sensitive Half Time* que são um pouco diferentes, devido às variações de seus volumes de distribuição e de suas velocidades de depuração e de suas potências - Remifentanil é 19 vezes mais potente³⁰.

Sintetizando, a escolha da técnica de anestesia não é uma decisão isolada. Está inserida num contexto muito mais complexo, que envolve desde o tipo de procedimento, a opção pelos fármacos, até mesmo o acesso a monitorização mais sofisticada. A definição por uma das técnicas, geral inalatória, geral balanceada, venosa pura ou sedação, tem como pilar de sustentação os conhecimentos da farmacocinética dos fármacos disponíveis, principalmente dos novos conceitos - como *Context Sensitive Half Time*, $T_{1/2} \text{ Ke0}$, introduzidos

à partir da maior experiência com técnicas de infusão contínua³¹.

COMPARAÇÕES ENTRE AGENTES DE INDUÇÃO

O objetivo deste tipo de comparação é definir se, com técnicas de manutenção iguais no mesmo estudo, o agente de indução pode influenciar nos tempos e na qualidade de recuperação dos pacientes.

Quando se comparam tiopental e propofol, independente dos agentes de manutenção, o propofol tem mostrado, na maioria dos estudos analisados, vantagem em relação aos tempos de recuperação³²⁻³⁵.

Uma exceção a esta afirmação é o estudo de Sanders e col³⁶, que compara o uso de propofol com uma associação de tiopental e halotano, em cirurgias dentárias ambulatoriais. Os autores não detectaram diferenças entre os tempos de despertar, para ambos os grupos. Entretanto, não fazem referência à analgesia utilizada, importante fator na determinação dos tempos de recuperação. No entanto, a maioria dos estudos refere que tanto os tempos de recuperação quanto a qualidade da recuperação dos pacientes são melhores naqueles que recebem propofol para a indução da anestesia, independentemente dos agentes de manutenção ou dos agentes adjuvantes (ex. opióides) utilizados³²⁻³⁵. A análise das variáveis farmacocinéticas das duas drogas, extremamente distintas, explicam tais resultados.

Num estudo duplo-encoberto, comparando os agentes indutores propofol e midazolam e manutenção com isoflurano, os autores encontraram resultados semelhantes, nos tempos de despertar, quando utilizaram o flumazenil no grupo do midazolam, ao final da anestesia. Entretanto, referem melhor desempenho nos testes psicomotores pós-operatórios no grupo dos pacientes que receberam o propofol³⁷. Mesmo após o despertar e após algumas horas de permanência na sala de recuperação, os pacientes que receberam flumazenil tinham piores escores da avaliação cognitiva.

Vuyk e col obtiveram tempos de recuperação de 17 minutos após infusões contínuas de midazolam com taxas de $0,125 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ associado ao alfentanil ($68 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$). Entretanto, a normalização da função psicomotora ocorreu em 3 a 4 horas³⁸. Outro relato mostrou que a associação alfentanil/midazolam em infusão está relacionada a uma alta incidência de depressão respiratória pós-operatória³⁹.

Em um estudo comparativo entre o etomidato e o propofol, De Grood e col não obtiveram diferenças significativas no tempo de recuperação inicial ou de emergência em 30 pacientes submetidos a cirurgias laparoscópicas ambulatoriais⁴⁰. As variáveis farmacocinéticas que determinam os tempos de recuperação são semelhantes para o propofol e para o etomidato⁵. Entretanto, a alta incidência de náuseas e vômitos (30-40%)⁴¹ e de flebites (42%), com sintomatologia ocorrendo mesmo após 48-72 horas, associadas com o etomidato⁴² fazem com que ele não seja a primeira escolha entre agentes para indução ou sedação de anestésias ambulatoriais^{42,43}.

A evolução dos sistemas de administração e monitorização das drogas, combinados com drogas adjuvantes de ação rápida e poucos efeitos colaterais deverão trazer ainda mais sucesso às técnicas descritas acima.

COMPARAÇÕES ENTRE AGENTES DE MANUTENÇÃO

Nestes estudos são comparados agentes de manutenção e seus tempos de recuperação.

Um estudo comparativo entre esquemas de manutenção anestésica com propofol e N₂O e isoflurano e N₂O revelou que o grupo que recebeu propofol teve tempos de recuperação inicial e de alta da sala de recuperação melhores que os pacientes do grupo que recebeu o isoflurano, em cirurgias ambulatoriais de até três horas de duração⁴⁴. Entretanto, em outro estudo que compara técnicas de anestesia venosa com anestesia balanceada, o uso do propofol como parte da anestesia venosa total não mostrou benefício em relação a uma técnica balanceada com isoflurano e alfentanil⁴⁵. Em comparações clínicas com o enflurano⁶⁰, desflurano^{46,47} e sevoflurano⁴⁸, a manutenção da anestesia com propofol não melhorou os tempos de recuperação. Ainda, os tempos de recuperação inicial, tardia e para abertura dos olhos foram menores com o grupo que recebeu desflurano associado ao N₂O.

Um estudo de Roekaerts e col, realizado em 30 pacientes submetidos a cirurgias cardíacas de revascularização do miocárdio, comparou o midazolam e o propofol durante sedação venosa em UTI. Na avaliação dos tempos de recuperação para ventilação espontânea, tempo para despertar e tempo para se realizar a extubação⁴⁹ comprovou os resultados de estudos anteriores realizados por Snellen e col⁵⁰. Os regimes de infusão foram mantidos em 45,2 µg.kg⁻¹.min⁻¹ para o propofol e em 1,5 µg.kg⁻¹.min⁻¹ para o midazolam. O tempo de despertar foi significativamente diferente entre os grupos, sendo de 11 minutos para os pacientes sedados com propofol e de 72 min para os pacientes sedados com midazolam. O tempo para o início da ventilação espontânea também foi significativamente diferente entre os dois grupos, sendo de 52 minutos para os pacientes que receberam propofol e de 195 min para os grupos que receberam midazolam. Apesar dessas diferenças, os tempos para extubação foram semelhantes em ambos os grupos.

Recentemente, Biro e col referem que, para anestésias que duram até duas horas, a qualidade do despertar e os tempos de recuperação dos pacientes são melhores com o propofol, quando se compara com a técnica balanceada usando-se enflurano e tiopental⁵¹.

Um dos maiores problemas para se realizar um projeto de estudo fidedigno para se comparar técnicas de anestesia venosa com técnicas de anestesia inalatória recai exatamente sobre o fato de que não existe um monitor confiável para que se possa comparar a *profundidade* das anestésias. Enquanto na anestesia inalatória os parâmetros hemodinâmicos (como pressão arterial e frequência cardíaca) são ainda utilizados como indicadores da profundidade da anestesia, na

anestesia venosa estes parâmetros não são confiáveis. A substituição por outros sinais, como o eletroencefalograma bispectral, talvez possa amenizar este problema.

Um estudo que utilizou alterações hemodinâmicas como monitorização para administração das drogas, o propofol esteve melhor relacionado com uma recuperação mais rápida do desempenho nos testes psicomotores do que o isoflurano durante a primeira hora de recuperação. Este fato não se comprovou para cirurgias mais longas⁵². A análise exclusiva dos tempos de recuperação de ambos, excluindo-se a qualidade da recuperação, não foram diferentes. As diferenças encontradas nos tempos de alta da sala de recuperação são, na maioria das vezes, sem significado estatístico⁶¹.

Uma metanálise publicada em 1995 analisou dados de recuperação após o uso do propofol ou de agentes voláteis (desflurano e isoflurano). As conclusões encontradas sugerem mínimas diferenças nos tempos de recuperação inicial e de alta da sala de recuperação (intermediária)⁵³. Apesar dos tempos de recuperação inicial e tardia do propofol e do isoflurano terem sido semelhantes, após cirurgias abdominais maiores, os pacientes anestesiados com propofol apresentaram efeitos *negativos* menos freqüentemente que os casos realizados com isoflurano. Um interessante teste de sociabilidade, realizado por outro autor, apresentou melhores resultados no grupo de pacientes em que a anestesia foi mantida com propofol⁵⁴.

Anestesia venosa com propofol têm mostrado menor incidência de náuseas e vômitos, quando comparado com outras técnicas venosas onde são utilizados barbitúricos ou etomidato. Os mesmos resultados são obtidos quando o propofol é comparado com técnicas em que se utilizam agentes voláteis⁵⁷.

Quando são utilizados propofol e N₂O na indução e na manutenção, os tempos de recuperação foram similares aos encontrados com o sevoflurano e N₂O ou com o desflurano e N₂O. O uso de desflurano associado somente com oxigênio resultou num tempo de recuperação inicial (precoce) mais rápido que a utilização de propofol com N₂O. Entretanto, a análise da recuperação tardia foi similar para ambos, não mostrando diferenças entre o desflurano e o propofol⁹.

Em outro estudo comparativo, realizado entre anestesia venosa (com propofol) e anestesia inalatória (com sevoflurano), em laparoscopia ginecológica, os resultados obtidos permitem vislumbrar um futuro promissor em relação ao tempo de recuperação dos pacientes. Os autores estudaram o tempo de abertura dos olhos, resposta a ordens simples, orientação e tempo de permanência na sala de recuperação em cirurgias ginecológicas com duração média entre 47 e 60 min. Ambos os grupos receberam analgesia com dose de 0,5 µg.kg⁻¹ de sufentanil em *bolus* na indução. Os tempos de abertura dos olhos foram menores para o grupo de pacientes que recebeu anestesia inalatória com sevoflurano (4,5 min) quando comparado ao grupo de pacientes que recebeu propofol (8,2 min). O tempo de permanência na sala de recuperação foi menor para o grupo de pacientes que recebeu propofol (31,6 min) quando comparado com o grupo de pacientes que recebeu sevoflurano (66,1 min)⁵⁵. Apesar destas di-

ferências, os tempos de recuperação foram extremamente curtos.

TÉCNICAS E CUSTOS

Trabalhos comparando custos nos Estados Unidos referem que o custo direto e extra de um paciente que apresenta náuseas e vômitos na sala de recuperação é de US\$ 15,-⁵⁶. Outro autor, em um editorial, refere que náuseas e vômitos são *Um Pequeno grande Problema*, pois ao mesmo tempo que, na maioria das vezes, não causa grandes repercussões sistêmicas, podem ser responsáveis por maior morbidade pós-operatória e até mesmo por necessidade de internação hospitalar⁵⁷.

Quando se comparam técnicas de anestesia balanceada usando-se tiopental e enflurano ou anestesia venosa com propofol, existem relatos de que os custos diretos da primeira técnica (inalatória) são menores mas, devido ao menor tempo de permanência na sala de recuperação, os custos totais com o grupo que recebeu anestesia venosa acabam sendo menores⁵¹.

Em outro estudo, os autores calculam uma redução de 25% no número de enfermeiras nas salas de recuperação⁵⁸. Estes autores fazem uma avaliação dos custos de cada técnica e, através de uma extrapolação de seus dados, concluem que se eles fizessem 4.000 casos por ano, utilizando uma técnica de anestesia venosa com o propofol, a enfermagem poderia economizar o equivalente a 1.000 horas de trabalho por ano, por redução no tempo de acompanhamento no pós-operatório¹⁷.

Embora uma técnica de anestesia venosa com propofol seja em torno de 1,4 a 1,7 vezes mais cara que uma técnica de anestesia inalatória com a utilização de tiopental associado com enflurano⁴³, o tempo de recuperação mais curto da anestesia venosa tem sido indicado como um fator redutor dos custos.

Uma análise mais detalhada das técnicas de anestesia relata que existe melhor relação custo/benefício quando são utilizadas drogas venosas de ação rápida (como o propofol) somente para a indução. Nestes casos o agente de manutenção recomendado pode ser um halogenado de ação rápida. Entre os agentes inalatórios de ação rápida, o isoflurano e o enflurano, ainda são mais baratos que os agentes mais novos (sevoflurano e desflurano), obtendo-se resultados no tempo de recuperação muito semelhantes aos da anestesia venosa total ou balanceada⁵³.

É precoce fazer uma análise crítica substancial a respeito da relação custo/benefício da utilização de monitores mais sofisticados, pois o custo ainda é muito elevado. Não existem trabalhos demonstrando se a utilização do BIS diminui os custos a ponto de indicar um investimento elevado em tal monitor. O que está bem caracterizado é que a utilização de drogas, o tempo de extubação e os tempos de permanência na sala de recuperação são menores com o uso deste monitor^{23,24,59}.

Bach refere que a grande maioria dos trabalhos que tentam correlacionar custos confundem-se na hora de realizar a

análise econômica. Ele descreve que vários tipos de análises de custos devem ser levados em conta, entre elas: custo-benefício, custo-utilidade, custo-efetividade e etc. Esta terminologia de análise de custos, conhecida como farmacoeconomia, vem sofrendo muitas mudanças e sendo melhor definida nos últimos tempos. Os trabalhos de análises de custos devem identificar mais claramente o alvo que desejam analisar: pacientes, anesthesiologistas, hospitais ou a sociedade como um todo⁶².

Outro estudo muito interessante fez uma análise de custo-efetividade a respeito da prevenção ou não de náuseas e vômitos. Comparando os custos de técnicas de anestesia semelhantes em pacientes que eram divididos em dois grupos de acordo com a utilização de ondansetron - 4 mg em um grupo e a administração de placebo em outro, demonstraram que o custo por paciente foi maior no grupo placebo⁶³.

Nenhum estudo revisado consegue demonstrar qualquer vantagem absoluta quando se comparam as técnicas e os novos agentes de anestesia venosa ou inalatória. Mantêm-se com excelente relação custo/efetividade o isoflurano entre os agentes de manutenção. Existe uma tendência favorável à anestesia venosa, que merece maiores estudos e avaliação, quando são considerados sintomas subjetivos como mal estar e capacitação para atividades normais. A maioria dos pacientes se preocupa com a qualidade do despertar. Baseado nessas preocupações, a literatura tem recomendado drogas hipnóticas de ação curta, sejam elas venosas ou inalatórias. O importante é a utilização de drogas com características farmacocinéticas que permitam rápida recuperação, pouca alteração interpessoal em seu metabolismo e desprovidas de efeitos colaterais importantes ou frequentes como as náuseas e os vômitos⁹.

REFERÊNCIAS

01. Norman J - Editorial: The intravenous administration of drugs. Br J Anaesth, 1983;55:1049-1052.
02. White PF - Preface, em: White PF - Textbook of Intravenous Anesthesia, 1st Ed, Baltimore-USA, Williams & Wilkins, 1997.
03. Vuyk J, Mertens MJ, Martin J et al - Propofol anesthesia and rational opioid selection: determination of optimal EC50 - EC95 propofol-opioid concentrations that assure adequate anesthesia and a rapid return of consciousness. Anesthesiology, 1997;87:1549-1562.
04. Saraiva RA - Farmacocinética dos Anestésicos Inalatórios, em: Manica JT - Anestesiologia - Princípios e Técnicas, 2^a Ed, Porto Alegre Artes Médicas, 1997;241-270.
05. Duval Neto GF - Anestesia Venosa, em: Manica JT - Anestesiologia - Princípios e Técnicas, 2^a Ed, Porto Alegre, Artes Médicas, 1997;294-307.
06. Prys-Roberts C - Anaesthesia: a practical or impractical construct? Br J Anaesth, 1987;59:1341-1345.
07. Kissin I - General anesthetic action: an obsolete notion? Anesth Analg, 1993;76:215-218.
08. Kissin I, Gelman S - Three components of anesthesia: one more reason to accept the concept. Anesth Analg, 1987;66-98.
09. White PF - Propofol, em: White PF - Textbook of Intravenous Anesthesia, 1st Ed, Baltimore-USA, Williams & Wilkins, 1997;114-117.

INFLUÊNCIA DOS FÁRMACOS UTILIZADOS NA SEDAÇÃO,
NA INDUÇÃO E MANUTENÇÃO QUANTO A RECUPERAÇÃO DA ANESTESIA

10. Watcha MF, White PF - Post-operative nausea and vomiting: do they matter? *Eur J Anaesthesiol*, 1995;10:18-23.
11. Green G, Jonsson L - Nausea: the most important factor determining length of stay after ambulatory anaesthesia. A comparative study of isoflurane and/or propofol techniques. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1993;37:742-746.
12. Millar JM, Jewkes CF - Recovery and morbidity after daycase anaesthesia. A comparison of propofol with thiopentone-enflurane with and without alfentanil. *Anaesthesia*, 1988;43:738-743.
13. Vuyk J, Lim T, Engbers F et al - The pharmacodynamic interaction of propofol and alfentanil during lower abdominal surgery in women. *Anesthesiology*, 1995;83:8-22.
14. Pavlin DJ, Coda B, Shen DD et al - Effects of combining propofol and alfentanil on ventilation, analgesia, sedation and emesis in human volunteers. *Anesthesiology*, 1996;84:23-37.
15. Bembridge JL, Moss E, Grummitt RM et al - Comparison of propofol with enflurane during hypotensive anaesthesia for middle ear surgery. *Br J Anaesth*, 1993;71:895-897.
16. Kovac AL, Azad SS - Remifentanil versus alfentanil in a balanced anesthetic technique for total abdominal hysterectomy. *J Clin Anesth*, 1997;9:532-541.
17. Sung YF, Reiss N, Tillette T et al - The differential cost of anaesthesia and recovery with propofol-nitrous oxide anaesthesia versus thiopental sodium-nitrous oxide anaesthesia. *J Clin Anesth*, 1991;3:391-394.
18. Lee PJ, Pandit SK, Green CR et al - Postanesthetic side effects in the outpatient: which are the most important? *Anesth Analg*, 1995;80:S271.
19. van Wijk MGF, Smalhout B - A postoperative analysis of the patient's view of anaesthesia in a Netherlands teaching hospital. *Anaesthesia*, 1990;45:679-682.
20. Orkin FK - What do patients want? Preferences for immediate recovery. *Anesth Analg*, 1992; 74:S225.
21. Korttila K, Östman P, Favre E et al - Randomized comparison of recovery after propofol-nitrous oxide versus thiopentone-isoflurane-nitrous oxide anaesthesia in patients undergoing ambulatory surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1990;34:400-403.
22. Song D, Joshi GP, White PF et al - Titration of volatile anesthetics using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anaesthesia. *Anesthesiology*, 1997;87:842-845.
23. Song D, Vlymen J, White PF et al - Is the bispectral index useful in predicting fast-track eligibility after ambulatory anaesthesia with propofol and desflurane? *Anesth Analg*, 1998;87:1245-1248.
24. Gan TJ, Glass PS, Windsor A et al - Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol/alfentanil/N₂O anaesthesia. *Anesthesiology*, 1997;87:808-815.
25. White PF - Monitored Anaesthesia Care (MAC) in Outpatient Anaesthesia - Refresher Course Lectures, 1999;131.
26. Mackenzie N, Grant IS - Propofol for intravenous sedation. *Anaesthesia*, 1987;42:3-6.
27. Wilson E, Mackenzie N, Grant IS - A comparison of propofol and midazolam by infusion to provide sedation in patients who receive spinal anaesthesia. *Anaesthesia*, 1988;43(suppl):91-94.
28. White PF, Coe V, Shafer A et al - Comparison of alfentanil with fentanyl for outpatient anaesthesia. *Anesthesiology*, 1986;64:99-106.
29. Avramov MN, Smith I, White PF - Interactions between midazolam and remifentanil during anaesthesia care. *Anesthesiology*, 1996;85:1283-1289.
30. Talmage ED, Minto CF, Hermann DJ - Remifentanil versus alfentanil: comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology*, 1996;84:821-833.
31. Hughes MA, Glass PSA, Jacobs JR et al - Context sensitive half time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology*, 1992;76:334-341.
32. Gupta A, Larsen LE, Sjöberg F et al - Thiopentone or propofol for induction of isoflurane-based anaesthesia for ambulatory surgery? *Acta Anaesthesiol Scand*, 1992;36:670-674.
33. Mackenzie N, Grant IS - Comparison of the new emulsion formulation of propofol with methoxitone and thiopentone for induction of anaesthesia in day cases. *Br J Anaesth*, 1985;57:725-731.
34. Zuurmond WW, Van Leeuwen, Helmers JH et al - Recovery from propofol infusion as the main agent for out patient arthroscopy: a comparison with isoflurane. *Anaesthesia*, 1987;42:356-359.
35. Puttick N, Rosen M - Propofol induction and maintenance with nitrous oxide in paediatric outpatient dental anaesthesia. *Anaesthesia*, 1988;43:646-649.
36. Sanders LD, Isaac PA, Yeomans WA et al - Propofol-induced anaesthesia: double-blind comparison of recovery after anaesthesia induced by propofol or thiopentone. *Anaesthesia*, 1989;44:200-204.
37. Norton AC, Dundas CR - Induction agents for day case anaesthesia: a double-blind comparison of propofol and midazolam antagonised by flumazenil. *Anaesthesia*, 1990;45:198-203.
38. Vuyk J, Hennis PJ, Burm AGL et al - Comparison of midazolam and propofol in combination with alfentanil for total intravenous anaesthesia. *Anesth Analg*, 1990;71:645-650.
39. Jensen AG, Moller JT, Lybecker H et al - A random trial comparing recovery after midazolam-alfentanil anaesthesia with and without reversal with flumazenil and standardised neurolept anaesthesia for major gynecologic surgery. *J Clin Anesth*, 1995;7:63-70.
40. de Grood PM, Harbers JB, van Egmund J et al - Anaesthesia for laparoscopy: a comparison of five techniques including propofol, etomidate, thiopentone and isoflurane. *Anaesthesia*, 1987; 42:815-823.
41. Horrigan RW, Moyers JR, Johnson BH et al - Etomidate vs thiopental with and without fentanyl: a comparative study of awakening in man. *Anesthesiology*, 1980;52:362-364.
42. Doenicke A, Roizen MF, Nebauer AE et al - A comparison of two formulations for etomidate, 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HCPD) and propylene glycol. *Anesth Analg*, 1994;79:933-939.
43. Watcha MF, White PF - Postoperative nausea and vomiting: its etiology, treatment and prevention. *Anesthesiology*, 1992;77:162-184.
44. Valanne J - Recovery and discharge of patients after long propofol infusion vs isoflurane anaesthesia for ambulatory surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1992;36:530-533.
45. Monedero P, Carraceda F, Garcia PF et al - Does propofol have advantages over midazolam and isoflurane? Comparative study of 2 total intravenous anaesthesia techniques using midazolam and propofol, versus balanced anaesthesia with isoflurane. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*, 1994;41:156-164.
46. Rapp SE, Conahan TJ, Pavlin DJ et al - Comparison of desflurane with propofol in outpatients undergoing peripheral orthopedic surgery. *Anesth Analg*, 1992;75:572-579.
47. Van Hemelrijck J, Smith I, White PF - Use of desflurane for outpatient anaesthesia. A comparison with propofol and nitrous oxide. *Anesthesiology*, 1991;75:197-203.
48. Fredman B, Nathanson MH, Smith I et al - Sevoflurane for outpatient anaesthesia: a comparison with propofol. *Anesth Analg*, 1995;81:823-828.
49. Roekaerts PMHJ, Huygen FJPM, de Lange S - Infusion of propofol versus midazolam for sedation in the intensive care unit following coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1993;7:142-147.

50. Snellen F, Lauwers P, Demeyere R et al - The use of midazolam versus propofol for short -term sedation following coronary artery bypass grafting. *Intensive Care Med*, 1990;16:312-316.
51. Biro P, Suter G, Alon E et al - Intravenous anesthesia with propofol versus thiopental-enflurane anesthesia: a consumption and cost analysis. *Anaesthesist*, 1995;44:163-170.
52. Nightingale JJ, Lewis IH - Recovery from day-case anaesthesia: comparison of total I.V. anaesthesia using propofol with an inhalation technique. *Br J Anaesth*, 1992;68:356-359.
53. Dexter F, Tinker JH - Comparisons between desflurane and isoflurane or propofol on time to following commands and time to discharge. *Anesthesiology*, 1995;83:77-82.
54. Kalman SH, Jensen AG, Ekberg K et al - Early and late recovery after major abdominal surgery: comparison between propofol anaesthesia with and without nitrous oxide and isoflurane anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1993;37:730-736.
55. Ganem EM, Vianna PTG, Fabris P et al - Comparação da recuperação da anestesia venosa com propofol e anestesia inalatória com sevoflurano para laparoscopia ginecológica. *Rev Bras de Anesthesiol*, 1999;49:84-88.
56. Carroll NV, Miederhoff PA, Cox FM et al - Costs incurred by outpatient surgical centers in managing postoperative nausea and vomiting. *J Clin Anesth*, 1994;6:364-369.
57. Kapur PA - The big "little" problem. *Anesth Analg*, 1991;73:243-245.
58. Marais ML, Maher MW, Wetchler BV et al - Reduced demands on recovery room resources with propofol (Diprivan) compared to thiopental-isoflurane. *Anesth Rev*, 1989;16:29-40.
59. Ding Y, Fredman B, White PF - Recovery following outpatient anesthesia: use of enflurane versus propofol. *J Clin Anesth*, 1993;5:447-450.
60. Wilder-Smith OHG - Effect of Intravenous Anesthesia on Outcome: textbook of Intravenous Anesthesia, em: White PF, 1st Ed, Baltimore-USA, Williams & Wilkins, 1997;583-599.
61. Bach A - Cost-effectiveness analysis in anaesthesia. *Current opinion in anaesthesiology*, 1999;12:207-215.
62. Tang J, Wang B, White PF - The effect of timing of ondansetron administration on its efficacy, cost-effectiveness, and cost-benefit as a prophylactic antiemetic in the ambulatory setting. *Anesth Analg*, 1998;86:274-282.