

Módulo 2 - Leitura - Princípios de Farmacocinética e Farmacodinâmica: Farmacologia Clínica Aplicada para o Profissional

Ken B. Johnson, Talmage D. Egan

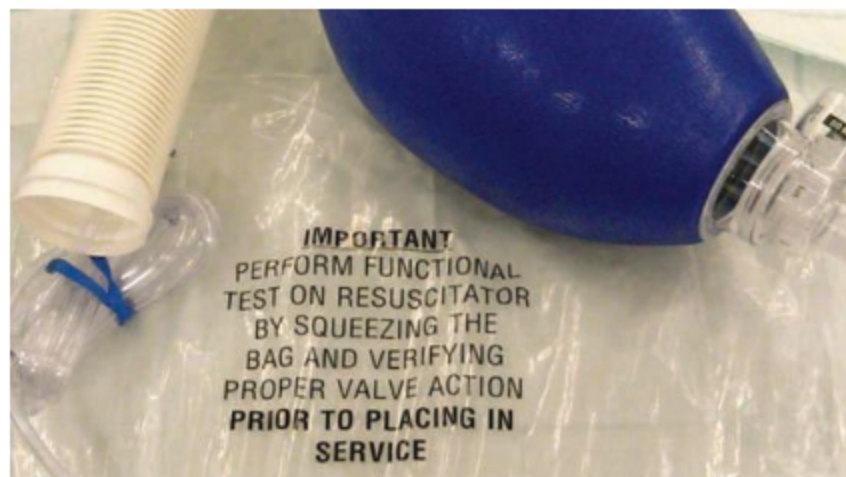


FIGURE 35-64. Check functioning of SIMVD (self-inflating manual ventilation device) in preuse checkout.

O leitor é fortemente incentivado a revisar o manual do operador que acompanha o sistema de entrega de anestesia em uso e, em particular, a compreender a justificativa por trás dos procedimentos de verificação específicos descritos. A revisão dos materiais educacionais específicos do produto do fabricante também é encorajada.



REFERÊNCIAS PRINCIPAIS

- Aisys. Explore! Livro e CD. Madison, WI: GE Healthcare; 2013.
- Sociedade Americana de Anestesiologistas. Recomendações para Procedimentos de Verificação Pré-Anestesia. Schaumburg, IL: Sociedade Americana de Anestesiologistas; 2008.
- Sociedade Americana de Anestesiologistas. Gases Anestésicos Residuais. Informações para Gestão em Áreas de Anestesia e Unidade de Cuidados Pós-Anestésicos. Força-Tarefa sobre Gases Anestésicos Traços do Comitê ASA sobre Saúde Ocupacional do Pessoal da Sala de Operações. Schaumburg, IL: Sociedade Americana de Anestesiologistas, 1999.
- Sociedade Americana de Testes e Materiais. Especificação Padrão para Requisitos Mínimos de Desempenho e Segurança para Componentes e Sistemas de Máquinas de Gases Anestésicos. West Conshohocken, PA: ASTM; 2005/2000. F1850.00.
- Yoder JM. Compreendendo Sistemas Modernos de Anestesia. Dräger Medical, Inc. Telford, PA, 2009.
- Conway CM. Sistemas de Respiração Anestésica. Br J Anaesth. 1985;57:649.
- Dorsch JA, Dorsch SE. Compreendendo Equipamentos de Anestesia. 5ª ed. Filadélfia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
- Dräger Medical. Treinador de produtos Apollo [programa baseado na web]. http://static.draeger.com/trainer/apollo/apollo_trainer/start.html#id=A1100. Acessado em 29 de janeiro de 2017.
- Fabius GS Virtual. Simulação da Universidade da Flórida. Disponível em: <https://vam.anest.ufl.edu/simulations/fabiusgs.php>. Acessado em 29 de janeiro de 2017.
- Ehrenwerth J, Eisenkraft JB, Berry JM, eds. Equipamento de Anestesia: Princípios e Aplicações. 2ª ed. Filadélfia, PA: Elsevier; 2013.

REFERÊNCIAS

As referências completas estão disponíveis online em
www.LongneckerAnesthesiology.com."



PONTOS CHAVE

1. O objetivo final do estudo farmacocinético-farmacodinâmico é a previsão precisa da evolução temporal e magnitude do efeito do medicamento, de modo que o clínico possa responder a uma pergunta simples e importante: Qual é o esquema de dosagem adequado para o meu paciente?
2. A farmacocinética, frequentemente considerada como "o que o corpo faz com o medicamento", é o estudo da relação entre a dose do medicamento e as concentrações do medicamento que são produzidas ao longo do tempo.
3. A farmacodinâmica, frequentemente considerada como "o que o medicamento faz com o corpo", é o estudo da relação entre a concentração do medicamento e os efeitos do medicamento que são produzidos.
4. Modelos farmacocinético-farmacodinâmicos podem ser construídos para caracterizar o comportamento do medicamento. Esses modelos são expressões matemáticas da relação entre a dose do medicamento e a concentração do medicamento (farmacocinética) e a concentração do medicamento e o efeito do medicamento (farmacodinâmica). Os modelos compreendem parâmetros individuais (por exemplo, depuração, volume de distribuição, concentração efetiva para 50% do efeito máximo, etc). Devido à interação complexa dos parâmetros, é difícil tirar conclusões sobre o comportamento do medicamento a partir de um único parâmetro.
5. Por ser uma disciplina baseada em matemática, a farmacocinética-farmacodinâmica é um assunto distintamente impopular entre anesthesiologists clínicos e seus colegas. Essa impopularidade é irônica quando se considera que não há especialidade médica para a qual a previsão precisa da evolução temporal e magnitude do efeito do medicamento seja mais importante (os medicamentos anestésicos produzem efeitos profundos e potencialmente perigosos que precisam ser "ligados e desligados" rapidamente).

6. Felizmente, as implicações clínicas dos modelos farmacocinético-farmacodinâmicos podem ser facilmente compreendidas e transmitidas por meio do uso de simulação por computador. Usando a simulação por computador, um esquema de dosagem proposto pode ser "inserido" em um modelo farmacocinético-farmacodinâmico, produzindo uma "imagem" dos níveis de medicamento e dos efeitos do medicamento que se espera ocorrer. Essas imagens (ou seja, simulações por computador) são intuitivamente compreensíveis e são facilmente aplicadas a situações clínicas.
7. A biota é o local teórico de ação ou local de efeito do medicamento (por exemplo, o cérebro, a junção neuromuscular, a medula espinhal, etc). É importante considerar as concentrações do medicamento na biota (e não apenas no plasma), porque a maioria dos medicamentos não exerce seu efeito no sangue. Os modelos farmacocinético-farmacodinâmicos abordam esse problema, ligando as concentrações no sangue às concentrações teóricas na biota.
8. Como os anestésicos raramente são administrados sozinhos (ou seja, a anestesia é geralmente um processo de pelo menos dois medicamentos, consistindo de um analgésico e um sedativo), caracterizar a interação entre os medicamentos também é um objetivo importante do estudo farmacocinético-farmacodinâmico. A maioria dos anestésicos comumente usados em combinação, como o fentanil e o propofol, interage de maneira profundamente sinérgica (ou seja, onde $2 + 2 = 7$ ou mais...), de modo que é necessário muito menos de cada medicamento (em comparação com as doses necessárias quando os medicamentos são usados isoladamente). Modelos de interação de medicamentos usando métodos de superfície de resposta representam essas interações sinérgicas e identificam esquemas de dosagem ideais.
9. Os anestesiológicos há muito reconhecem a necessidade de adaptar sua anestesia para considerar as diferenças nos fatores demográficos e nos processos de doenças que influenciam a disposição ou o efeito dos medicamentos. Comorbidades como obesidade, perda de sangue, presença de tolerância a opioides e diferenças de idade são referidas como covariáveis. Covariáveis são descritores de fatores demográficos

ou estados fisiopatológicos que afetam o comportamento dos medicamentos anestésicos.

FARMACOLOGIA CLÍNICA: A BASE PARA UMA PRÁTICA CLÍNICA INTELIGENTE

A farmacologia clínica é a ciência de prever a magnitude e o curso temporal do efeito dos medicamentos. Dado que os anesthesiologistas e outros profissionais de anestesia passam o dia administrando agentes de baixo índice terapêutico, a farmacologia clínica é talvez mais importante para a anesthesiologia do que para qualquer outra especialidade. Do ponto de vista prático, o objetivo final da farmacologia clínica é fornecer aos praticantes de anestesia as informações de que precisam para tomar decisões racionais sobre a seleção e administração de anestésicos. A anestesia e a reanimação exigem um padrão de precisão e exatidão na administração de medicamentos que não é necessário na maioria das áreas da medicina clínica. Os praticantes devem deprimir profundamente o sistema nervoso central para manter o estado de anestesia, mas depois reanimar rapidamente os pacientes após a conclusão da cirurgia. Embora a superdosagem de cada paciente dentro das restrições de variáveis hemodinâmicas aceitáveis seja uma abordagem para garantir que o paciente esteja adequadamente anestesiado, isso resulta em uma recuperação lenta da anestesia, entre outros problemas. Portanto, os clínicos devem buscar níveis de medicamento que estejam dentro de uma janela terapêutica relativamente estreita para alcançar as imperativas clínicas concorrentes de uma anestesia adequada (sem toxicidade) e uma recuperação rápida. Após a seleção de um medicamento (presumivelmente porque o perfil farmacológico do agente é adequado para a aplicação proposta), o próximo desafio é a formulação de uma estratégia de dosagem fundamentada cientificamente. O que o anestesista precisa saber? A Tabela 36-1 cataloga algumas das considerações importantes na determinação do esquema de administração adequado no contexto da

prática

anestésica.

Os anesthesiologists há muito reconhecem que abordagens convencionais, muitas vezes

simplificadas, para descrever o comportamento dos medicamentos, como "meia-vida" ou

"pico e vale", não são úteis para responder a essas perguntas.¹ Talvez nenhuma outra especialidade na medicina dependa mais de previsões precisas do perfil

farmacocinético e

farmacodinâmico de um medicamento do que a anestesiologia. Na maioria dos cenários da

medicina clínica, não é necessário o início imediato e a rápida dissipação do efeito farmacológico. Quando um internista prescreve um medicamento oral para o tratamento da

hipertensão, por exemplo, o fato de que vários dias podem ser necessários para o desenvolvimento de um nível de efeito medicamentoso em estado estável é de pouca consequência. O anestesista, no entanto, deve confiar em medicamentos com início rápido e dissipação previsível do efeito para garantir a manutenção de um estado anestésico com

retorno da responsividade e de outras funções vitais no momento apropriado. Em resumo, a compreensão dos conceitos fundamentais de farmacocinética e farmacodinâmica é de

importância crítica para a prática clínica da anestesiologia.

As técnicas e conceitos modernos de farmacologia clínica fornecem a base científica para responder às perguntas listadas na Tabela 36-1. Os farmacologistas clínicos criaram

ferramentas usando princípios de farmacocinética e farmacodinâmica para construir modelos que preveem o comportamento dos medicamentos. Infelizmente, as manipulações matemáticas frequentemente desconcertantes envolvidas na estimativa de parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos e a matemática complexa necessária para construir modelos que preveem o comportamento dos medicamentos tornaram essas técnicas decididamente impopulares entre a maioria dos praticantes. A maioria dos praticantes tem sido lenta em integrar as complexidades de cinética e dinâmica em sua prática clínica e, em vez disso, dependem do treinamento e da experiência para determinar a dosagem.

Assim, a determinação da dose adequada na anestesia clínica muitas vezes não passa de um palpite sofisticado baseado nas impressões gestálticas do anestesista. Então, por que se preocupar com a farmacologia clínica? É porque essa disciplina fornecer a base científica central para otimizar as doses de anestésicos intravenosos e deve fazer parte de cada praticante.

A base de conhecimento de um anestesista. Felizmente, avanços na simulação computacional farmacológica revolucionaram a maneira como aplicamos modelos complexos de farmacocinética e farmacodinâmica. Simulações podem ser usadas para criar imagens significativas do comportamento dos medicamentos que são úteis ao considerar as perguntas descritas na Tabela 36-1. Simulações de modelos farmacocinéticos e farmacodinâmicos ultrapassam as matemáticas clinicamente desagradáveis associadas a essa área, fornecendo uma imagem intuitivamente interpretável do comportamento dos medicamentos que os clínicos podem compreender e aplicar na prática diária. Contando quase que inteiramente com simulações (e não matemática), o propósito deste capítulo é capacitar os praticantes com conceitos-chave em farmacocinética e farmacodinâmica que influenciam a resposta à pergunta: Qual é a dose apropriada para o meu paciente?

MODELAGEM FARMACOLÓGICA

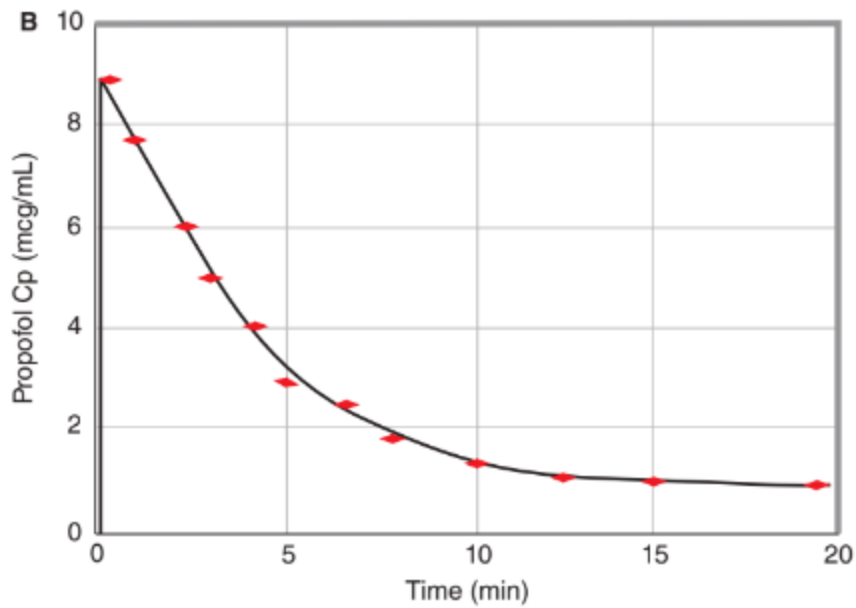
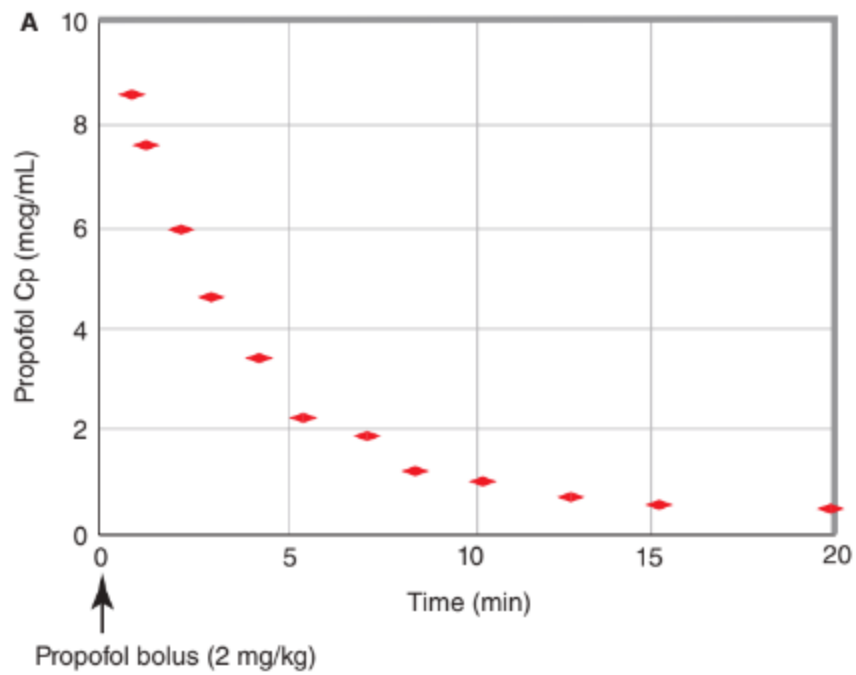
FARMACOCINÉTICA

Para desenvolver um modelo farmacocinético, farmacologistas clínicos administram um medicamento e medem repetidamente os níveis do medicamento até que a concentração seja indetectável. Os dados brutos são as concentrações do medicamento ao longo do tempo (Figura 36-1). Usando ferramentas farmacocinéticas computadorizadas, uma equação é ajustada aos dados brutos. As equações usadas são simplesmente uma expressão matemática da forma da curva concentração versus tempo. As equações compreendem parâmetros como coeficientes fracionários e constantes de taxa que não são muito úteis para a maioria dos provedores. Para tornar os parâmetros mais significativos, essas equações são frequentemente "reparametrizadas" (convertidas) em termos de volumes de distribuição e depurações ou constantes microrrateadas intercompartimentais. Volumes de distribuição e depurações são usados para criar modelos compartimentais que fornecem uma representação esquemática do comportamento do medicamento (Figura 36-2A).

IMPORTÂNCIA DOS PARÂMETROS INDIVIDUAIS

É difícil para os clínicos aproveitar modelos compartimentais e as equações matemáticas que os representam em um ambiente clínico.

A consideração de volumes individuais de distribuição ou parâmetros de depuração na formulação de uma dose de anestésico que leve em conta a complexa interação dos parâmetros é impossível de ser realizada em tempo real por seres humanos. Como exemplo dessa complexidade, considere a ilustração na Figura 36-2B como uma metáfora de um modelo compartimental; acompanhar empréstimos e contas bancárias ao longo do tempo fornece informações sobre o que é necessário para estimar as concentrações de medicamentos no corpo ao longo do tempo. Considere uma pessoa com uma renda de \$ 2900 que é depositada na conta bancária da pessoa a cada mês. A partir dessa conta bancária, há dois saques mensais para pagar dívidas de cartão de crédito e pagamentos de hipoteca. A dívida do cartão de crédito tem uma taxa de juros alta (18%) com uma carga de dívida de \$ 10.000. A hipoteca tem uma taxa de juros de 5,5% e um saldo de \$ 100.000. Os pagamentos mensais para cada uma são de \$ 200 e \$ 900 para as empresas de cartão de crédito e hipoteca, respectivamente. Além disso, a cada mês, há um pagamento mensal.



C $C_p(t) = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$

FIGURE 36-1. Development of a pharmacokinetic model (using propofol as an example). **A.** Raw data: Drug levels (red dots) are repeatedly measured over time. **B.** Analyzed data: A drug disposition curve (black line) is fit to the raw data using an exponential equation based on a computerized nonlinear regression analysis. **C.** The equation is simply a mathematical representation of curves of the general shape that “fit” the data. The nonlinear regression “curve-fitting” exercise results in a set of parameters (in this example, A , B , α , and β) that, when plugged into the equation, reproduce the curve through the data. $C_p(t)$ represents the plasma propofol concentration as a function of time (t). This is the mathematical basis of the pharmacokinetic model that clinicians need not worry about.

Gastos de \$1000 para poupança e custos operacionais diários de subsistência. Supondo que não haja outras despesas, quanto dinheiro estará no banco (compartimento central) em 21 meses? É claro que, sem o uso de um computador, calcular a resposta a esta pergunta é impossível. Da mesma forma, usar modelos compartimentais sem suporte computacional os torna pouco úteis em um ambiente clínico.

IMPORTÂNCIA DAS SIMULAÇÕES

O verdadeiro poder desses parâmetros farmacocinéticos e modelos compartimentais surge por meio da simulação. Como pouco insight sobre o perfil farmacocinético de um medicamento pode ser obtido pela simples inspeção de seus parâmetros farmacocinéticos de múltiplos compartimentos, a simulação computacional da elevação e queda esperada das concentrações de medicamentos usando os parâmetros farmacocinéticos do medicamento assumiu um papel importante na pesquisa e análise farmacocinética moderna. Fazendo uso da farmacocinética populacional.

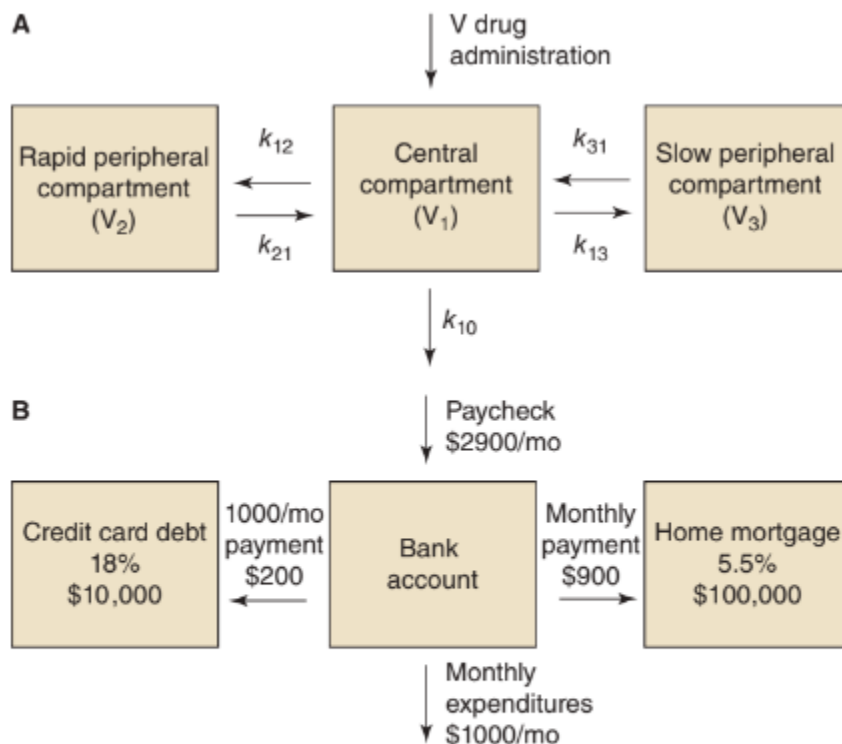


FIGURE 36-2. The mathematical complexity of the three-compartment model. **A.** Schematic of a three-compartment model. The k parameters represent rate constants. The V parameters represent the compartment volumes. **B.** Metaphor for a three-compartment model: cash flow through multiple accounts.

Os parâmetros farmacocinéticos estimados em estudos de pesquisa, utilizando a farmacocinética populacional, podem ser programados em computadores para simular o perfil concentração-tempo resultante de qualquer combinação de bolus ou infusões contínuas. Embora tais simulações estejam sujeitas a certas limitações, elas são representações gráficas intuitivas do curso temporal da concentração de medicamentos. Por exemplo, a Figura 36-3 ilustra um conjunto de simulações de propofol usando parâmetros farmacocinéticos da literatura. Nessas simulações, os perfis temporais dos níveis plasmáticos de propofol que resultam de várias doses em bolus são plotados ao longo do tempo. A partir desses gráficos, é possível visualizar a concentração plasmática máxima de propofol alcançada e o tempo que os níveis de propofol permanecem presentes no plasma. Sem o auxílio de um computador, essas simulações seriam impossíveis. Embora as simulações sejam limitadas pela qualidade da pesquisa original da qual os parâmetros farmacocinéticos foram estimados e pela variabilidade inerente dos parâmetros farmacocinéticos de paciente para paciente, elas ainda são uma representação gráfica do perfil farmacocinético clínico esperado de um

medicamento e fornecem um excelente framework para formular uma estratégia de dosagem racional.

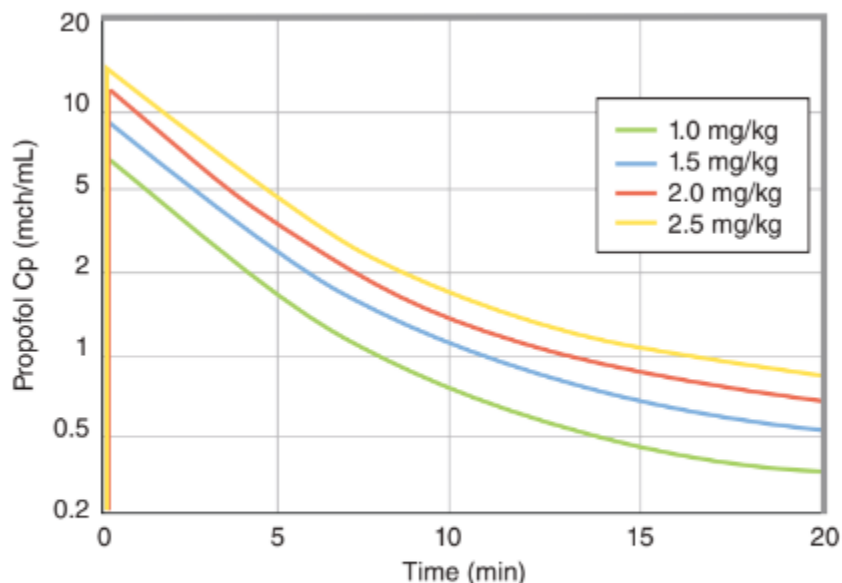


FIGURE 36-3. Simulations of four different bolus doses of propofol ranging from 1 to 2.5 mg/kg. The vertical axis is on a log scale.

MEIO-TEMPO CONTEXTUALMENTE SENSÍVEIS

A simulação por computador também tem sido útil para demonstrar como estimar o comportamento de medicamentos com base em parâmetros cinéticos individuais, como meias-vidas terminais, pode ser enganoso. Os clínicos tradicionalmente confiaram nas meias-vidas terminais como reflexo da duração da ação do medicamento, quando na verdade a meia-vida terminal sozinha não é um parâmetro farmacocinético útil. Para esse fim, técnicas têm sido usadas para prever o tempo necessário para alcançar uma diminuição de 50% na concentração do medicamento após a interrupção de infusões contínuas de duração variável. Abordagens de simulação foram desenvolvidas para fornecer um meio-tempo contextualmente sensível ou tempo de decréscimo de 50%, em que o contexto se refere à duração de uma infusão contínua. Tais simulações visam fornecer parâmetros mais clinicamente relevantes do que "meia-vida" ou "volume de distribuição". A Figura 36-4 é uma representação gráfica de meios-tempos contextualmente sensíveis para opióides e sedativos selecionados usando parâmetros da literatura. Como pode ser apreciado na Figura 36-4A, informações clinicamente relevantes são facilmente obtidas no gráfico que compara os meios-tempos

contextualmente sensíveis para propofol, etomidato e midazolam. Aqui, propofol e etomidato têm um tempo de decréscimo mais rápido do que o midazolam para qualquer infusão contínua com duração superior a 30 minutos. Isso ilustra por que uma infusão contínua prolongada de midazolam é uma escolha ruim se a recuperação rápida for um objetivo anestésico importante. Em contraste, propofol e etomidato têm um perfil muito mais tolerante para infusões contínuas prolongadas. Mesmo para infusões que duram mais tempo.

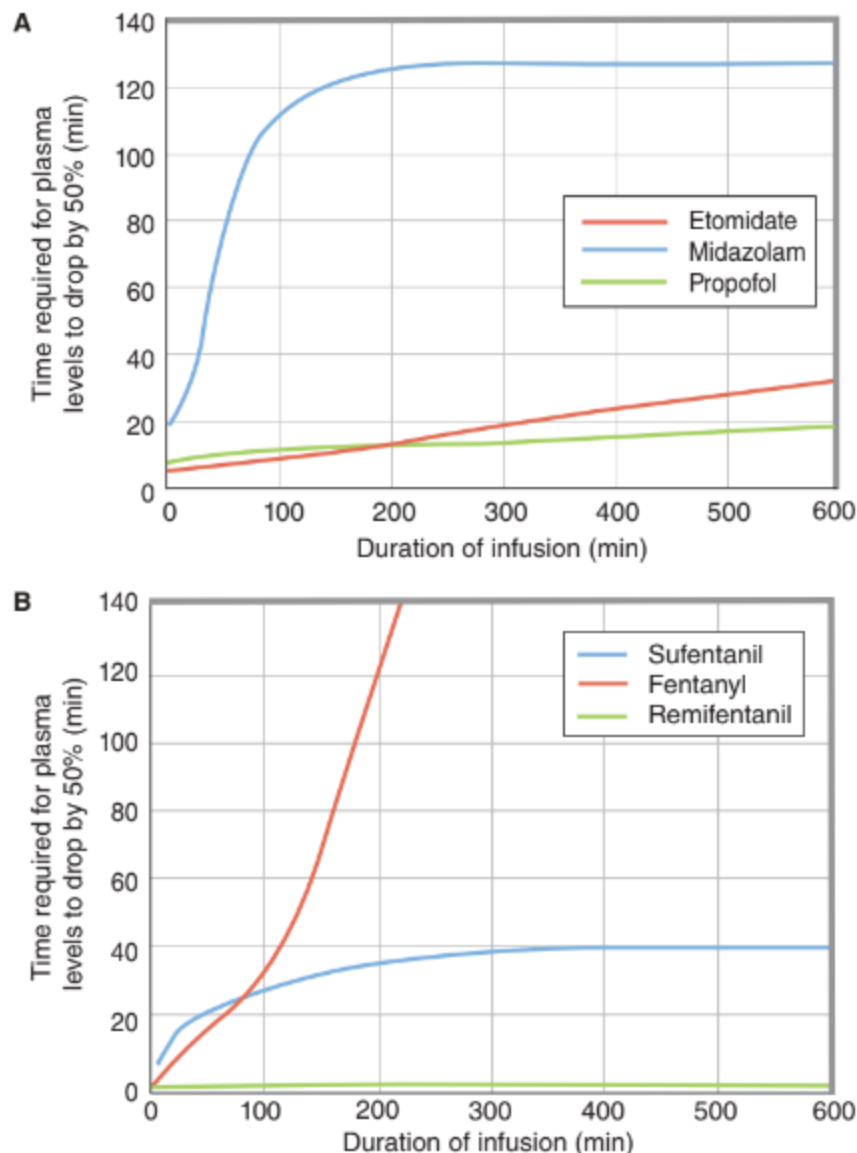


FIGURE 36-4. Simulations of the context-sensitive half-life (or 50% decrement time) for selected sedatives (A) and opioids (B). Simulations were based on published pharmacokinetic models for fentanyl,¹⁰¹ remifentanyl,⁵⁷ alfentanil,²³ sufentanil,¹⁰² hydromorphone,¹⁰³ dexmedetomidine,¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ etomidate,⁶⁵ ketamine,^{107,108} midazolam,¹⁰⁹ propofol,³ and thiopental.⁶⁶ The vertical axis represents the time required for plasma concentrations to decrease by 50% once a continuous infusion is terminated. The horizontal axis represents the duration of a continuous infusion up to 600 minutes.

As diferenças são explicadas pelo fato de o modelo farmacocinético do sufentanil ter um compartimento periférico grande e de equilíbrio lento que continua a se encher após a interrupção de uma infusão, contribuindo assim para a diminuição mais rápida da concentração no compartimento central de sufentanil. Em outras palavras, as

concentrações centrais de sufentanil (que é o compartimento que conduz o efeito do medicamento) diminuem rapidamente após a interrupção de uma infusão com menos de 8 horas devido à eliminação e distribuição contínuas.

Diferentemente do sufentanil, o fentanil apresenta um aumento no tempo dependente do tempo de meia-vida contextualmente sensível. Embora o fentanil seja uma má escolha para situações clínicas em que uma diminuição rápida na concentração após a interrupção da infusão seja desejável, em cenários clínicos nos quais o efeito prolongado do opioide é o objetivo, o fentanil pode ser a escolha ideal. Por exemplo, o fentanil é adequado para casos em que a traqueia do paciente permanecerá entubada por um período de tempo após o procedimento para promover uma recuperação gradual da anestesia e um nível significativo de analgesia duradoura.

Note que, para casos de duração muito breve, o tempo de meia-vida contextualmente sensível para sufentanil e fentanil são quase idênticos. Assim, para aplicações breves, quando o opioide é administrado por infusão (ou por doses frequentes e pequenas), não haveria diferenças substanciais entre esses medicamentos no tempo necessário para uma diminuição de 50% na concentração após a interrupção de uma infusão contínua.

O remifentanil, ao contrário do sufentanil e do fentanil, tem um tempo de meia-vida contextualmente sensível muito curto para infusões de qualquer duração. Essa característica pode ser atraente durante procedimentos associados a estímulos cirúrgicos variados, nos quais a administração de opioides de ação mais longa, como fentanil ou sufentanil, para diminuir a resposta à estimulação dolorosa pode prolongar a recuperação ou aumentar o risco de depressão respiratória indesejada. O tempo de meia-vida contextualmente sensível do remifentanil pode ser útil em casos nos quais avaliações neurológicas pós-operatórias oportunas são necessárias para descartar o desenvolvimento de déficits neurológicos após procedimentos neurocirúrgicos. Por outro lado, o remifentanil pode ser uma má escolha como infusão prolongada em casos associados a dor pós-operatória significativa (ou seja, artroplastia total do quadril). Nesse cenário, uma vez que uma infusão contínua de remifentanil é interrompida sem a adição de um analgésico de "transição", os pacientes podem ficar notavelmente desconfortáveis quando os níveis plasmáticos de remifentanil diminuem.

Embora o tempo de diminuição de 50% seja uma melhoria em comparação com o uso da meia-vida terminal para estimar como os medicamentos anestésicos se comportarão, nem sempre é relevante. Dependendo da dose e das características

farmacocinéticas de um determinado medicamento, o tempo de diminuição de 50% pode não descrever adequadamente o comportamento do medicamento que é de interesse clínico (ou seja, quando o efeito analgésico da infusão de opioide intravenoso será dissipado após a interrupção da infusão). Para superar essa limitação, outros tempos de diminuição podem ser usados, como o tempo de diminuição de 20% ou de 80%, para adaptar a descrição farmacocinética do comportamento do medicamento a um ponto final clínico de interesse.

IMPORTÂNCIA DO BIOFÁRMACO

O termo "biophase" refere-se ao atraso de equilíbrio entre os níveis máximos do medicamento no sangue ou plasma e o efeito máximo do medicamento. O intervalo de tempo (ou histerese) entre a concentração máxima no plasma e o efeito máximo do medicamento é uma função do movimento do medicamento para o local de ação e da ação dentro do local de efeito. A histerese é importante para considerar ao prever o efeito do medicamento.

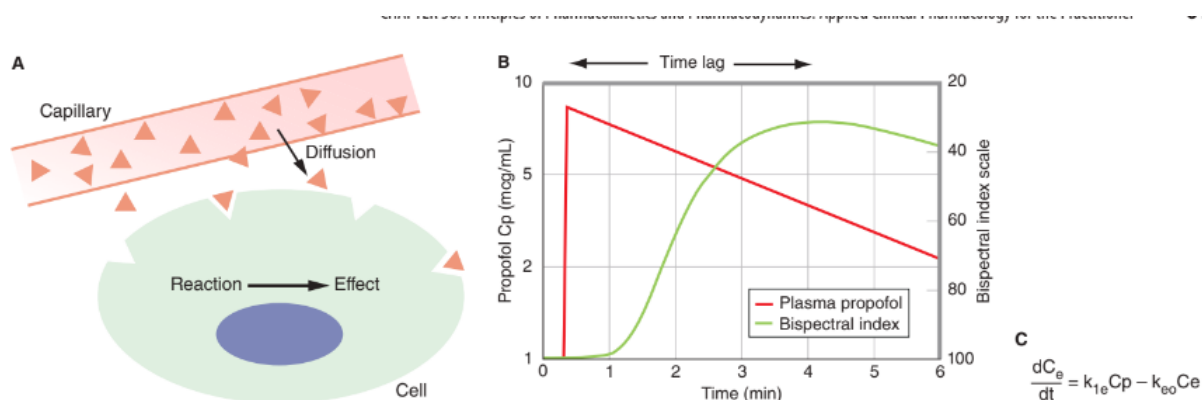


FIGURE 36-5. The biophase concept. **A.** Schematic of drug (red triangles) diffusion from the vascular compartment (capillary) to a receptor site and interaction with a receptor. In this example, the receptor is membrane bound, and once activated, it produces an intracellular process that produces a drug effect. **B.** Simulation of plasma propofol levels and bispectral index scale (BIS) following a 2-mg/kg propofol bolus to a 70-kg person. The red and green lines represent the plasma propofol concentration and BIS, respectively. The right-side vertical axis for BIS has been reversed. Note the time (hysteresis) lag between the peak propofol plasma level and the peak BIS value. **C.** The mathematical expression used to compute the effect site concentration. k_{1e} and k_{e0} represent the elimination rate constants from the central (C_p) and effect site (C_e) compartments, respectively. Although important for modeling, this is another mathematical detail that the clinician need not worry about.

É particularmente importante considerar isso ao simular injeções de bolus de medicamento, enquanto que, para infusões longas, o tempo de atraso assume menos importância, porque o local de efeito e o plasma geralmente estão mais próximos do equilíbrio. Considere novamente um bolus de 2 mg/kg de propofol e as mudanças observadas em um parâmetro eletroencefalográfico processado, como a escala de índice bispectral (BIS). A diminuição máxima no BIS fica atrás do pico da concentração

plasmática de propofol (Figura 36-5B). O atraso de tempo, ou histerese, representa o tempo necessário para que o propofol vá do plasma para o local onde exerce um efeito. Em outras palavras, a maioria dos medicamentos não age no plasma.

Para muitos medicamentos, incluindo o propofol, o atraso de equilíbrio entre a concentração máxima no plasma e o efeito máximo foi caracterizado pela estimativa de um parâmetro chamado k_{el} . O k_{el} representa a constante de taxa de eliminação do medicamento de um compartimento virtual chamado local de efeito^{9,12} (Figura 36-5C). O conceito de local de efeito é esquematicamente representado como um compartimento adicional no modelo de três compartimentos (Figura 36-6). Quando o parâmetro k_{el} está disponível para um medicamento, concentrações teóricas no compartimento de efeito podem ser simuladas junto com as concentrações plasmáticas, tornando assim o efeito do atraso de tempo facilmente compreensível. Em essência, o curso das concentrações no local de efeito deve prever com precisão o curso do efeito do medicamento.

Uma das características clínicas úteis da simulação da concentração no local de efeito é que o tempo necessário para atingir o pico do efeito pode ser facilmente visualizado. A Figura 36-7 apresenta simulações da concentração do efeito ao longo do tempo após uma injeção de bolus de propofol de 2 mg/kg. Como pode ser visto, a concentração do local de efeito de propofol atinge o pico após um atraso de tempo em relação à concentração plasmática máxima, refletindo o conceito de histerese entre a concentração plasmática e o efeito máximo. Isso tem implicações importantes na prática clínica, pois atrasos na ação do medicamento devem ser considerados ao determinar a dose adequada e o momento da administração.

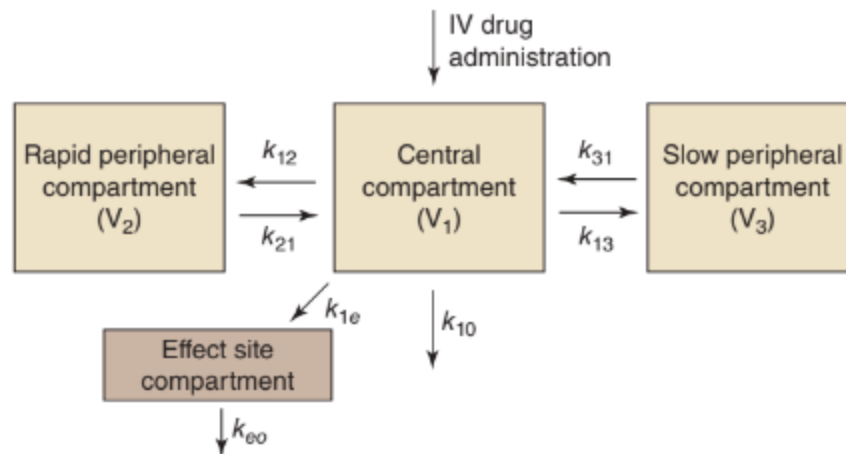


FIGURE 36-6. The effect site compartment concept. Addition of the effect site to a three-compartment model. k_{1e} and k_{eo} represent the elimination rate constants from the central and effect site compartments, respectively. Drug effect correlates with the concentration in the effect compartment.

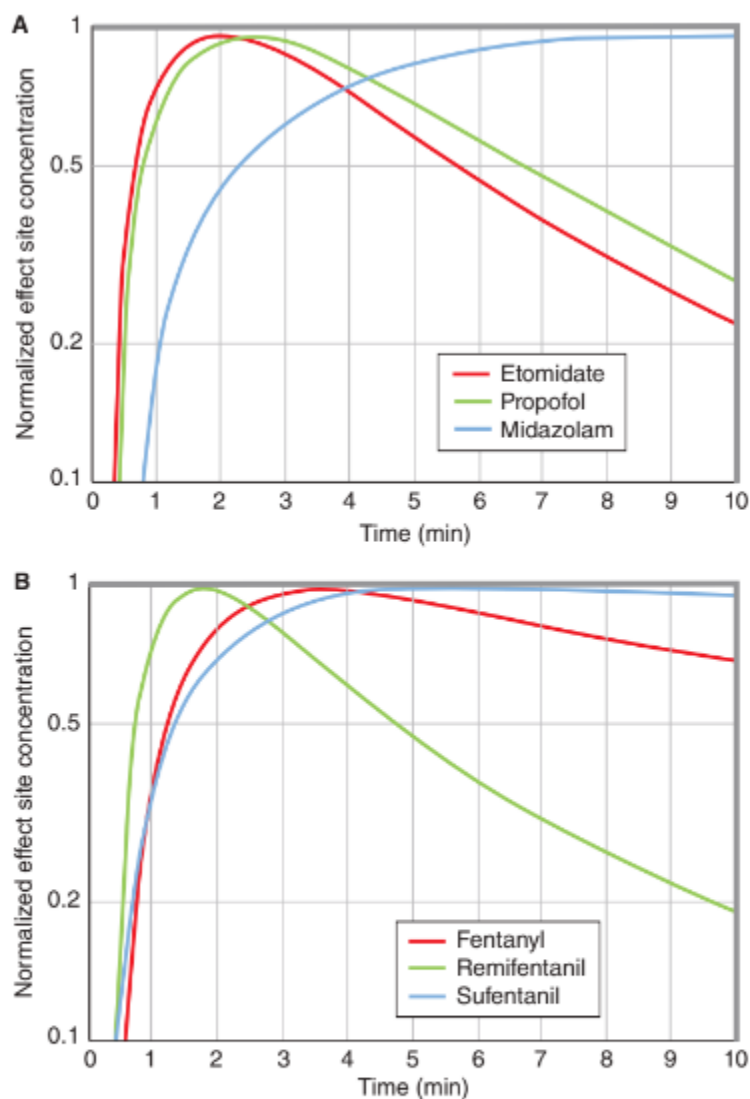


FIGURE 36-7. The latency to peak effect site concentration. Effect site concentrations over time for selected opioids (A) and sedatives (B) following conventional doses for each drug. The vertical axis has been normalized for all drugs such that a "1" indicates the maximal effect site concentration. Simulations were based on published pharmacokinetic models for fentanyl,¹⁰¹ remifentanyl,⁵⁷ alfentanil,²³ sufentanil,¹⁰² hydromorphone,¹⁰³ dexmedetomidine,¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ etomidate,⁶⁵ ketamine^{107,108} midazolam,¹⁰⁹ propofol,³ and thiopental.⁶⁶

TABLE 36-2 Time to Peak Effect for Selected Opioids and Sedative Hypnotics			
Drug	Dose	Peak Effect Site Concentration	Time Required to Reach Maximal Effect
<i>Opioids</i>			
Fentanyl	150 µg	1.5 ng/mL	3.9 minutes
Sufentanil	15 µg	0.2 ng/mL	5.5 minutes
Remifentanyl	150 µg	8.6 ng/mL	1.5 minutes
<i>Sedatives</i>			
Propofol	2 mg/kg	4.8 µg/mL	2.3 minutes
Etomidate	0.2 mg/kg	0.6 µg/mL	2.0 minutes
Midazolam	2 mg	22.0 ng/mL	9.5 minutes

Simulations based on a body weight of 70 kg.

A tabela a seguir apresenta o tempo necessário para que sedativos e opioides selecionados alcancem seus picos de concentração no local de efeito após as doses comumente usadas para cada medicamento. É facilmente perceptível que alguns anestésicos intravenosos atingem suas concentrações máximas no local de efeito para uma determinada dose muito mais tarde do que outros (Tabela 36-2).

O midazolam, por exemplo, requer até 9 minutos para atingir o efeito máximo, em contraste com o propofol e o etomidato. Isso pode explicar por que o uso inicial do midazolam em procedimentos endoscópicos foi associado a eventos adversos relacionados à sedação excessiva.¹³⁻¹⁵ Uma característica enganosa do midazolam é que ele tem um início de efeito rápido (ou seja, algum efeito é aparente logo após a injeção), mas uma latência até o pico do efeito mais lenta em relação a alguns outros sedativos. Quando um efeito desejado não é alcançado dentro de 90 segundos, os médicos podem ser tentados a administrar midazolam adicional. Isso pode levar a uma concentração máxima no local de efeito que é excessiva e, em comparação com outros hipnóticos sedativos, com apresentação mais tardia. Isso destaca a importância de usar cautela ao administrar doses elevadas de midazolam intravenoso.

Por outro lado, o etomidato e o propofol, administrados como uma dose de bolus, sob condições hemodinâmicas normais, atingem seu efeito máximo em até 2 minutos após a administração e depois se dissipam rapidamente. Com esses agentes, se um efeito desejado não for alcançado dentro de 120 segundos, os médicos podem estar inclinados a administrar drogas adicionais, sabendo que as doses anteriores já estão diminuindo.

No que diz respeito aos opioides, após uma dose de bolus, o tempo necessário para atingir concentrações máximas no local de efeito para o remifentanil é consideravelmente mais rápido do que o do fentanil e do sufentanil. As implicações clínicas dessa diferença podem ser consideráveis quando administradas a pacientes que respiram espontaneamente. O remifentanil por injeção de bolus pode levar a uma depressão respiratória mais pronunciada quando comparado a doses equipotentes de sufentanil ou fentanil. Com o início mais lento do efeito do fentanil e do sufentanil, os níveis de P_{CO_2} no sangue têm tempo para aumentar, proporcionando algum alívio da depressão respiratória associada aos opioides. Com o remifentanil, o início do efeito supera o acúmulo de P_{CO_2} no sangue, levando a uma depressão respiratória mais pronunciada.^{16,17}

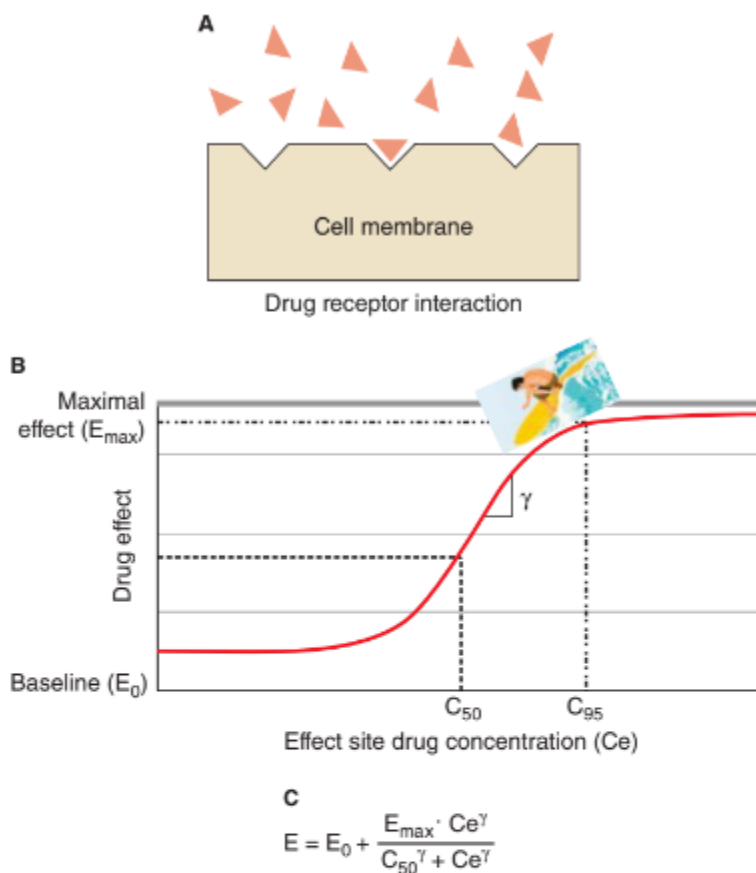


FIGURE 36-8. A typical pharmacodynamic model. **A.** Schematic of the pharmacodynamic process. Drug (red triangles) interacts with receptors in the effect site to elicit a drug effect. **B.** A graphical expression of pharmacodynamic drug behavior. E represents drug effect, C_{50} represents the effect site concentration necessary to produce 50% of the maximal drug effect. E_0 represents the baseline effect (with no drug present), and E_{max} represents the maximal effect. The vertical axis is on the log scale. The sigmoid shape of the concentration-versus-effect curve is characteristic of intravenous anesthetics. γ (gamma) represents the maximal slope of the concentration-versus-effect curve. A surfing analogy is useful to understand the application of the pharmacodynamic model. As the surfer rides just below the crest of a wave, anesthesia providers attempt to dose their anesthetics to achieve near-maximal effect just at the point where the sigmoid curve starts to flatten out. The dashed line represents the concentration at which 50% of the maximal effect is achieved. The dash-dot-dash line represents the concentration at which 95% of the maximal effect is achieved. **C.** Mathematical expression of the pharmacodynamic model used to render the concentration-versus-effect curve in **B**. This is the mathematical basis of the pharmacodynamic model that clinicians need not worry about.

A expressão matemática que utiliza o C_{50} e o γ para estimar o efeito do medicamento é apresentada na Figura 36-8C.

Uma analogia ao surfe é útil para conceitualizar a aplicação de modelos farmacodinâmicos na administração racional de medicamentos.¹⁸ Assim como um surfista tenta se posicionar logo à frente da crista de uma onda para deslizar pela borda

da frente da onda, os médicos tentam manter seus medicamentos anestésicos em concentrações no local de efeito próximas à "crista" da relação concentração-efeito (Figura 36-8B). Ao fazer isso, os clínicos mantêm um efeito significativo do medicamento, mas podem "deslizar" pela curva de concentração para promover a recuperação no final de uma anestesia. Do ponto de vista da eficácia e toxicidade, não há vantagem em estar na parte plana da relação concentração-efeito próxima ao Emax. Como exemplo, considere três doses de bolus de propofol (0,5, 2 e 7 mg/kg). As concentrações resultantes no local de efeito para cada bolus são apresentadas na Figura 36-9. Usando um modelo farmacodinâmico para o propofol, o efeito desses bolus é plotado em uma curva sigmoide. O C50 para esta curva (1,8 µg/mL) representa a concentração no local de efeito na qual há uma probabilidade de 50% de perda de responsividade.¹⁹ Regimes de dosagem que mantêm concentrações de medicamentos ao longo da parte inferior esquerda da curva sigmoide (ou seja, abaixo da onda) são muito baixos para serem eficazes, como ilustrado pelo bolus de propofol de baixa dose (0,5 mg/kg). Regimes de dosagem que mantêm concentrações de medicamentos no lado direito da curva sigmoide

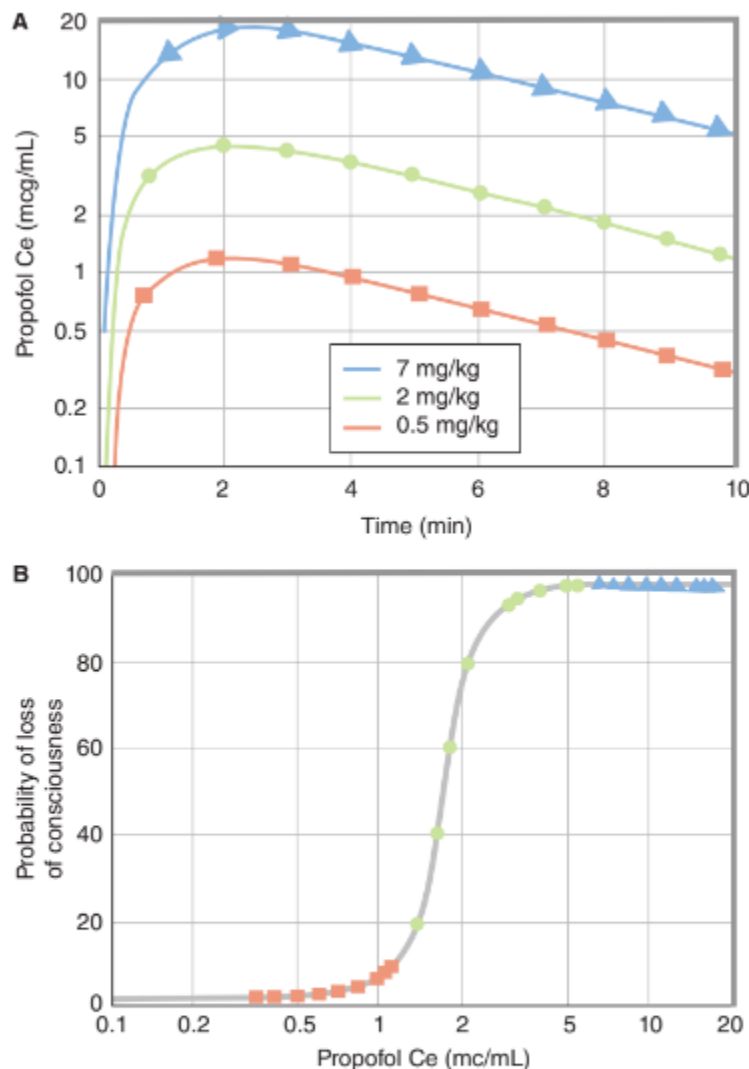


FIGURE 36-9. A simulation integrating pharmacokinetic and pharmacodynamic models illustrating the interplay between the dose-concentration (pharmacokinetic) relationship and the concentration-effect (pharmacodynamic) relationship. **A.** Simulation of the propofol effect site concentrations over time for bolus doses of 0.5 mg/kg (red squares), 2 mg/kg (green circles), and 7 mg/kg (blue triangles). **B.** The corresponding concentration versus effect of the bolus doses in **A** superimposed over a pharmacodynamic model for propofol.

(ou seja, antes da quebra da onda) são excessivas e podem causar depressão hemodinâmica indesejada ou recuperação prolongada. Nesta região, o aumento da concentração do medicamento não aumenta o efeito do medicamento. Isso é ilustrado pelo bolus de 7 mg/kg de propofol. A estratégia ideal de dosagem visa à parte superior da parte íngreme da relação concentração-efeito, uma concentração que produz um efeito considerável do medicamento, mas a partir da qual o efeito do medicamento se

recuperará rapidamente assim que a administração do medicamento for interrompida, como ilustrado por uma dose intermediária de propofol (2 mg/kg).

Um aspecto prático do cuidado anestésico que torna difícil a "surfagem" farmacológica é que a relação concentração-efeito não é consistente em vários estímulos. Para alguns estímulos, é necessária uma quantidade muito menor de medicamento para obter um efeito desejado em comparação com outros estímulos. Por exemplo, a incisão na pele geralmente é menos dolorosa do que a laringoscopia.²⁰⁻²² Na tentativa de caracterizar como diferentes estímulos variam, foram construídos numerosos modelos farmacodinâmicos para estímulos selecionados.

Um esquema, apresentado na Figura 36-10, traça a diferença relativa entre os modelos farmacodinâmicos para opioides em diversos estímulos. Medidas de efeito usadas para caracterizar o comportamento dos opioides incluem analgesia leve a moderada (ou seja, atenuação da resposta a um estímulo nocivo), depressão respiratória, analgesia significativa (ou seja, atenuação da resposta à laringoscopia) e supressão da atividade eletroencefalográfica (EEG). Como esperado, a relação farmacodinâmica para cada estímulo é semelhante (uma curva sigmoide), mas os C50s são deslocados da esquerda para a direita com o aumento do estímulo.

Vários pontos importantes derivam deste esquema, especialmente para o clínico metódico que busca "surfear" perto da concentração efetiva ideal (Ce) e, assim, alcançar o efeito desejado do medicamento sem administrar uma dose relativa excessiva. Esses pontos incluem o seguinte:

1. É necessária uma analgesia significativa para atenuar a resposta à laringoscopia em comparação com outros estímulos encontrados na sala de cirurgia.
2. O C50 para a concentração no local de efeito necessária para atenuar uma resposta à laringoscopia é maior do que o C50 para depressão respiratória.
3. A dosagem de anestésicos requer uma compreensão dos estímulos em curso e antecipados.
4. Existe uma janela nos níveis de opioides entre os quais é possível alcançar a analgesia, evitando, no entanto, a depressão respiratória excessiva.

Investigadores demonstraram que o C50 para analgesia é aproximadamente 30% do C50 para depressão respiratória.²⁰ Isso pode ser especialmente importante durante a recuperação da anestesia.

IMPORTÂNCIA DA COMBINAÇÃO DE MODELOS CINÉTICOS E DINÂMICOS

Para representar a resposta de um paciente a uma dose de medicamento, é necessário combinar modelos farmacocinéticos-farmacodinâmicos e fornecer uma descrição quantitativa de cada um. Como a maioria dos medicamentos não atua no sangue, os modelos farmacocinéticos e farmacodinâmicos devem ser vinculados de forma que as concentrações no plasma possam ser traduzidas em concentrações no local de efeito e, assim, no efeito do medicamento. Uma abordagem para visualizar a conexão entre os modelos farmacocinéticos e farmacodinâmicos é traçar uma linha horizontal no gráfico farmacocinético das concentrações no local de efeito ao longo do tempo que representa o C50 para um efeito desejado do medicamento. Dois pontos-chave de interesse agora são facilmente visualizados por meio de simulações por computador: (1) o tempo para o início do efeito e (2) a duração do efeito do medicamento.^{4,23,24}

Por exemplo, usando modelos farmacocinéticos e farmacodinâmicos vinculados, são apresentadas simulações de doses de bolus de propofol variando de 0,5 a 5 mg/kg para concentrações no local de efeito na Figura 36-11A. O curso temporal da probabilidade associada de perda de responsividade é apresentado na Figura 36-11B. As durações do efeito para doses selecionadas de propofol são apresentadas na Tabela 36-3.

Guiados por simulações, as implicações clínicas de uma determinada estratégia de dosagem de propofol se tornam aparentes. Por exemplo, o uso de uma dose mais alta de propofol como parte de uma indução de sequência rápida, se hemodinamicamente tolerável, pode ser útil para minimizar o tempo durante o qual a via aérea não está assegurada devido ao rápido início do efeito. Por outro lado, uma dose mais baixa pode ser útil ao fornecer anestesia para procedimentos breves associados a um estímulo doloroso, como um bloqueio retrobulbar, para o qual apenas uma breve não responsividade é necessária. No entanto, ao usar a dose mais baixa, os profissionais precisam reconhecer que levará até 40 segundos a mais para alcançar a perda de responsividade.

As simulações também podem ser úteis para ilustrar como os medicamentos se comportam em relação a um efeito tóxico indesejado. Considere um gráfico das concentrações no local de efeito de fentanil para várias doses de fentanil e as probabilidades de analgesia e depressão ventilatória ao longo do tempo (Figura 36-12). Nesta simulação, o bolus de 1 ou 2 µg/kg de fentanil evita a depressão ventilatória em um estado não estimulado. No entanto, um bolus de 3 ou 5 µg/kg pode resultar em

depressão ventilatória e analgesia mais pronunciadas, que podem ser indesejáveis. Portanto, essa simulação permite que os clínicos compreendam como diferentes doses de fentanil afetam os resultados desejados e indesejados.

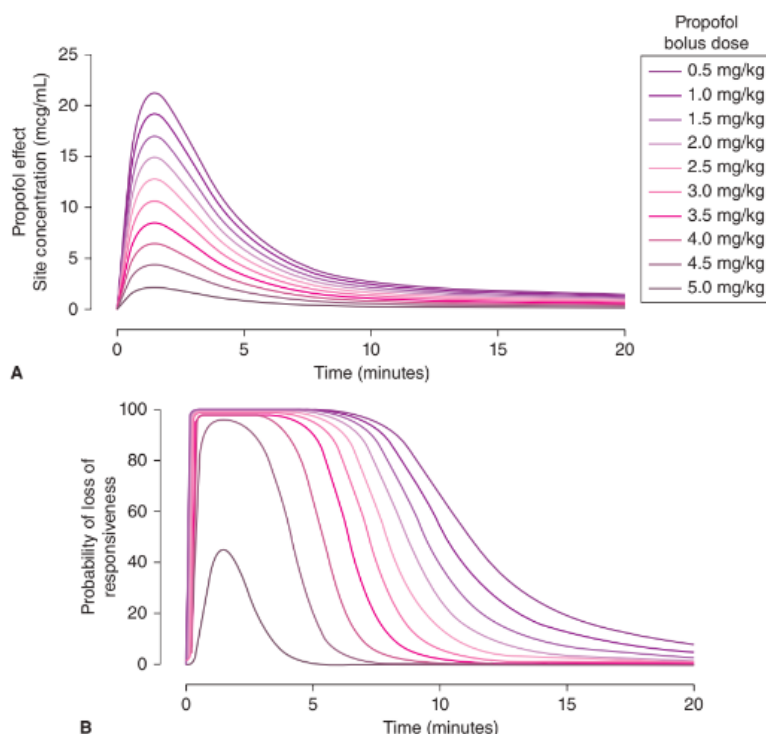


FIGURE 36-11. Simulations of (A) predicted propofol effect site concentrations (Ce) and (B) predicted probability of loss of responsiveness (LOR) for a range of propofol bolus doses (0.5–5.0 mg/kg). Simulations were based on pharmacokinetic and pharmacodynamic models for propofol.^{19,54,60}

Simulações de modelos farmacocinéticos-farmacodinâmicos vinculados também podem fornecer insights sobre como os medicamentos se comportam após a interrupção de infusões contínuas. Fatores que influenciam a duração do efeito após a interrupção de uma infusão incluem (1) a taxa de infusão e (2) a duração da infusão. Por exemplo, considere o tempo necessário para recuperar a capacidade de resposta após a interrupção de uma infusão contínua de propofol. A Figura 36-13 mostra uma série de simulações da concentração resultante de propofol no local de efeito após infusões contínuas a taxas entre 50 e 150 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ por 1, 2 e 3 horas. Assim como nas simulações anteriores de dosagem de bolus de propofol, o gráfico também apresenta a concentração de propofol no local de efeito associada a uma probabilidade de 50% de perda de capacidade de resposta (1,8 $\mu\text{g/mL}$).¹⁹

A área de interesse é o segmento de tempo desde a interrupção da infusão até que a concentração de propofol no local de efeito caia abaixo do nível associado à perda de capacidade de resposta. Os resultados dessas simulações podem ajudar os clínicos a entender como diferentes taxas e durações de infusão afetam o tempo necessário para que os pacientes voltem ao estado de consciência.

TABLE 36-3 Onset and Duration of Effect Following a Propofol Bolus		
Dose	Time to Onset	Duration of Effect
1.0 mg/kg	60 seconds	1 minute
1.5 mg/kg	30 seconds	3 minutes
2.0 mg/kg	20 seconds	4 minutes
2.5 mg/kg	20 seconds	5 minutes

Effect defined as a 95% probability of unresponsiveness (ie, 19 of 20 unstimulated healthy individuals will be unresponsive).

Essas simulações são resumidas na Tabela 36-4. Uma vez que a infusão foi interrompida, infusões mais longas de propofol com dosagens equivalentes exigiram mais tempo para que os níveis de propofol caíssem abaixo de um nível associado à falta de capacidade de resposta. Como esperado, uma vez que a infusão foi interrompida, taxas de infusão de propofol mais altas exigiram mais tempo para cair abaixo de um nível associado à falta de capacidade de resposta. Com taxas de infusão mais altas, o tempo para recuperar a capacidade de resposta pode ser bastante longo (ou seja, até 13 minutos).

Conceitualizando essa questão clínica em termos de modelos compartimentais, essas simulações ilustram como, durante infusões prolongadas, o propofol gradualmente "preenche" os compartimentos periféricos de equilíbrio lenta (tecidos extravasculares). Quando a infusão é interrompida, o propofol nos compartimentos periféricos serve como um reservatório para manter as concentrações plasmáticas de propofol, retardando assim a queda no efeito do medicamento. Isso pode ser clinicamente evidente como um atraso na recuperação. Essas simulações também sugerem que administrar uma infusão de propofol a uma única taxa contínua ao longo de uma anestesia levará a níveis de propofol no local de efeito que podem ser mais altos do que o desejado. Portanto, uma abordagem prudente para dosar uma infusão prolongada de propofol é reduzir a taxa de infusão ao longo do tempo para minimizar o acúmulo do medicamento.

Esse fenômeno de acumulação enfatiza a vantagem das infusões controladas por alvo (TCIs, na sigla em inglês) que, em vez de administrar o medicamento a uma taxa definida (ou seja, $\mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$), entregam o medicamento para alcançar e manter uma concentração no local de efeito pré-definida (ou seja, $2,5 \mu\text{g/mL}$ para propofol). Ao fazer isso, evitam o acúmulo do medicamento e, ao mesmo tempo, mantêm um nível apropriado do medicamento pelo tempo desejado. Esses tipos de sistemas de infusão são amplamente utilizados em todo o mundo, mas, infelizmente, ainda não obtiveram aprovação regulatória nos Estados Unidos.

Esse tipo de análise também pode ser útil ao explorar a duração do efeito analgésico do fentanil após procedimentos cirúrgicos de várias durações. Uma prática comum é administrar bolus intermitentes de fentanil a partir da indução e depois ao longo de uma anestesia geral com o objetivo de fornecer analgesia perioperatória durante e após um procedimento cirúrgico. A compreensão de como a duração do efeito do fentanil varia com base na dose e na duração da infusão pode ajudar os clínicos a otimizar as estratégias de analgesia em diferentes contextos cirúrgicos.

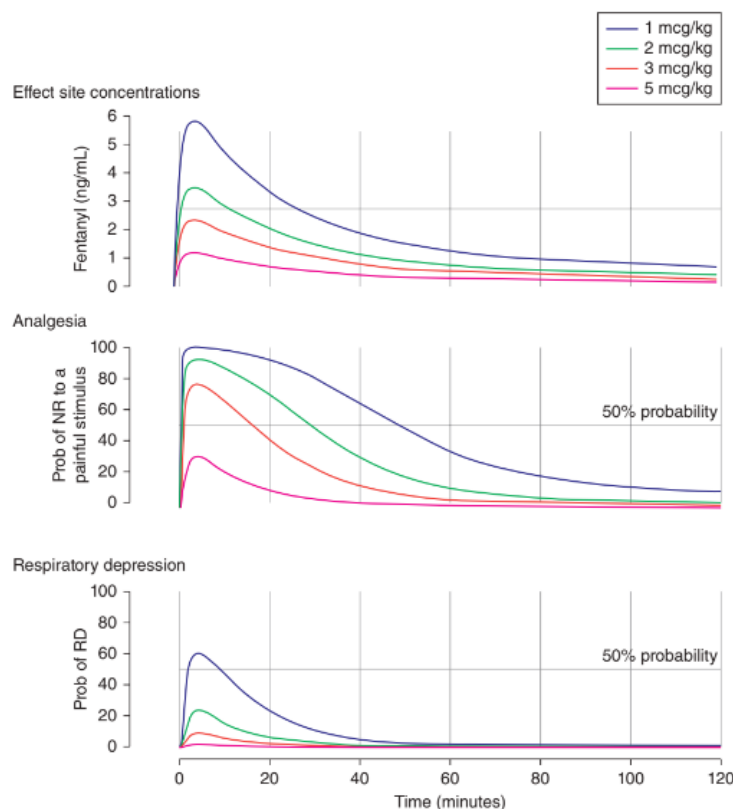


FIGURE 36-12. Simulations of selected fentanyl bolus doses. The simulations assume linear pharmacokinetics. The top plot is the effect site concentration over a 2-hour time window following a 1-, 2-, 3-, and 5- $\mu\text{g}/\text{kg}$ bolus. The middle plot is the probability (Prob) of no response (NR) to a painful stimulus. The painful stimulus is a surrogate of moderate postsurgical pain, 30 psi of pressure on the anterior tibia. The bottom plot is the probability of intolerable ventilatory depression, defined as an intolerable ventilatory rate less than 4 breaths per minute. The light gray line in the middle and bottom plot represents the 50% probability for each effect. RD, respiratory depression.

Simulações desse regime de dosagem de fentanil para anestésias com durações de 1, 2 e 3 horas revelam vários pontos clínicos de interesse (Figura 36-14). Para uma anestesia de 1 hora com uma dose de indução de 200 μg de fentanil seguida de duas doses suplementares de 100 μg durante a anestesia, a dose total de fentanil administrada é de 400 μg (8 mL). Com esse regime de dosagem, a concentração de fentanil no local de efeito sobe intermitentemente acima da concentração de fentanil associada à analgesia (1,6 ng/mL)²⁸, mas rapidamente cai abaixo do nível analgésico após o término da anestesia.

Simulações das anestésias de 2 e 3 horas usando um esquema de dosagem semelhante resultam em doses totais de fentanil de 700 e 1000 μg (14 e 20 mL). Com a maior duração, a concentração de fentanil sobe acima do nível no local de efeito associado à analgesia. Nessa simulação, fica evidente que as doses repetitivas aumentam a concentração de fentanil no final de uma anestesia de 3 horas; a concentração resultante de fentanil no local de efeito é muito mais alta do que após a

anestesia de 1 hora. Após o término da anestesia, o tempo necessário para que as concentrações de fentanil no local de efeito diminuam abaixo do nível associado à analgesia foi de 9 e 57 minutos para as anestесias de 2 e 3 horas, respectivamente.

Essas simulações destacam a importância de considerar a duração do procedimento cirúrgico ao planejar estratégias de dosagem de fentanil. Em procedimentos mais longos, doses repetidas de fentanil podem resultar em concentrações no local de efeito que excedem os níveis necessários para a analgesia, prolongando assim o tempo necessário para a recuperação pós-anestesia. Portanto, os clínicos devem ajustar suas estratégias de dosagem de acordo com a duração do procedimento e os estímulos dolorosos esperados para otimizar o equilíbrio entre a analgesia intraoperatória e a recuperação pós-anestesia.

Semelhante ao que foi aprendido nas simulações do tempo de meia-vida sensível ao contexto para o fentanil, infusões prolongadas ou doses repetidas de fentanil ao longo de períodos prolongados podem resultar em altas concentrações de fentanil no local de efeito. Níveis elevados de fentanil podem ser benéficos clinicamente (ou seja, analgesia adequada após um procedimento cirúrgico doloroso) ou prejudiciais (depressão respiratória prolongada) no período pós-operatório imediato. Essas simulações demonstram o benefício potencial de visualizar as concentrações de fentanil no local de efeito em tempo real ao cuidar de pacientes para os quais os objetivos anestésicos no término de uma anestesia geral incluem analgesia adequada, mas evitando a depressão respiratória indesejada. No momento, muitos investigadores estão desenvolvendo ferramentas para permitir que os clínicos visualizem tanto as concentrações de drogas quanto os efeitos ao longo do tempo.

Uma limitação importante dessas simulações é que procedimentos cirúrgicos dolorosos raramente, se algum dia, são realizados apenas com fentanil. Outros anestésicos, como agentes inalados potentes ou sedativos intravenosos, também são usados. Agentes inalados e sedativos intravenosos acentuam o efeito analgésico dos opioides de maneira sinérgica. Essa limitação é abordada na seção a seguir. Portanto, essas simulações representam o efeito do fentanil sozinho. No máximo, eles representam o efeito analgésico geral uma vez que a contribuição para a analgesia de outros anestésicos tenha diminuído. Portanto, o segmento deste conjunto de simulações que reflete o estado analgésico real são as concentrações de fentanil no local de efeito que persistem bem além (ou seja, 20-30 minutos) do término da anestesia.

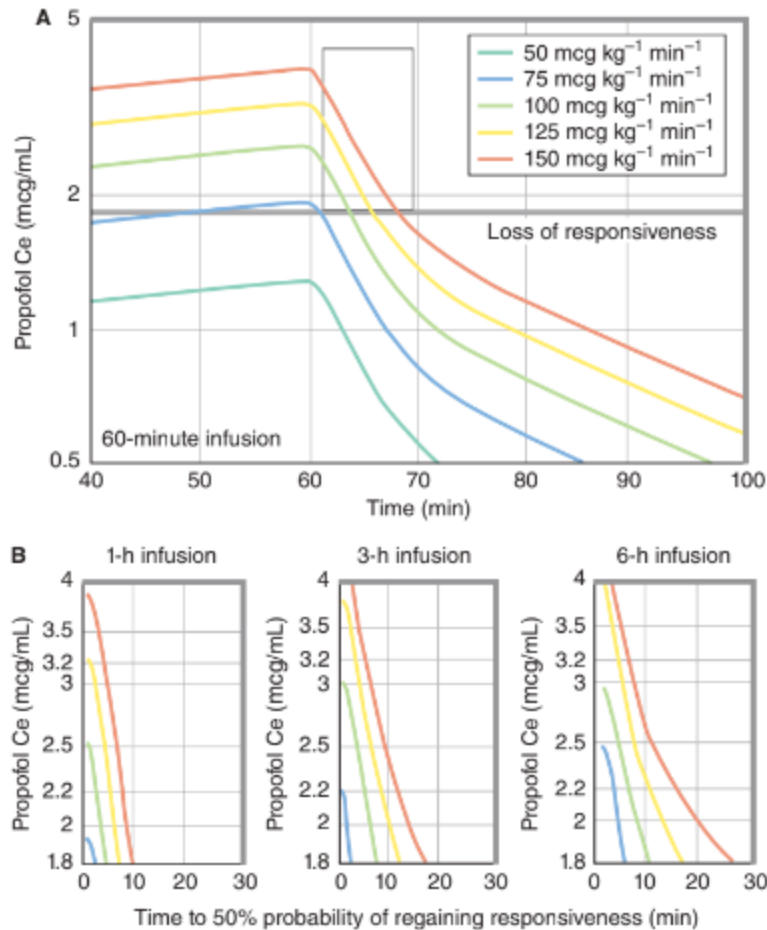


FIGURE 36-13. A. Simulation of a 60-minute infusion of propofol at rates ranging from 50 to 150 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$. At 60 minutes, the infusion was terminated. Superimposed on this plot is the effect site concentration (C_e) associated with a 50% probability of loss of responsiveness (gray line).^{19,29,32,60} Of interest is the time required once the infusion is terminated for the propofol effect site concentration to fall below the concentration associated with loss of responsiveness (black box). B. The plot within the black box expanded for three different infusion durations (1 to 6 hours). Following termination of the continuous infusion, the time on the x axis has been reset to 0 for each plot. Each plot illustrates the time required for propofol effect site levels to drop below the propofol concentration associated with a loss of responsiveness for infusion rates commonly used in clinical practice. Simulations used pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters for propofol reported by Marsh et al³ and Kern et al¹⁹, respectively.

SINERGIA DE MEDICAMENTOS

Geralmente, os anestésicos são administrados como uma combinação de vários tipos diferentes de medicamentos para alcançar um estado anestésico completo desejado. Os anestesiológistas sempre reconheceram que a administração de um único tipo de medicamento

TABLE 36-4 Time Required for Propofol Effect Site Concentrations to Fall Below Levels Associated With Loss of Responsiveness for Various Infusion Rates Running for 1, 3, and 6 Hours			
Infusion Rate ($\mu\text{g/kg/min}$)	Time Required for Propofol C_e to Fall Below the C_e Associated With Loss of Responsiveness (minutes)		
	60-Minute Infusion	180-Minute Infusion	360-Minute Infusion
50	—	—	—
75	1	3	4
100	4	7	9
125	6	11	17
150	9	17	23

C_e indicates effect site concentration.

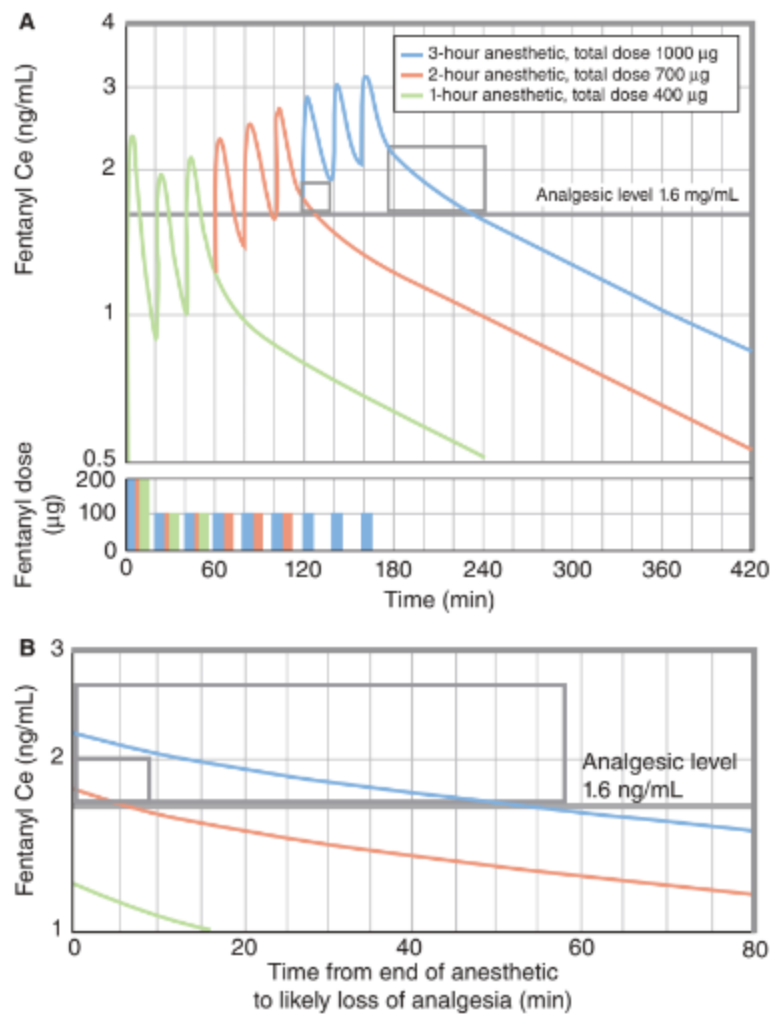


FIGURE 36-14. A. Simulation of intermittent doses of fentanyl for anesthetics lasting 1, 2, and 3 hours. The green line represents the fentanyl effect site concentration (Ce) that results from a 200- μ g bolus on induction followed by two intermittent 100- μ g boluses over one hour. The red and blue lines represent the fentanyl Ce for similar dosing schemes that lasted for 2 and 3 hours respectively. Superimpose on this plot is the Ce associated with analgesia (gray line) B. The plots within the gray boxes have been expanded, and following termination of the anesthetic, the time on the horizontal axis has been reset to 0. This plot illustrates the time required for fentanyl Ce to drop below the fentanyl concentration associated with analgesia. These simulations used pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters for fentanyl reported by Shafer et al¹⁰¹ and fentanyl Ce associated with analgesia (1.6 ng/mL) reported by Scott and Stanski.⁷¹ Simulations were based on a patient weight of 70 kg.

A administração de um tipo de medicamento pode melhorar e prolongar o efeito de outro tipo de medicamento.

O conceito de redução da concentração alveolar mínima (CAM) é bem estabelecido e é usado para descrever como a adição de um opioide intravenoso reduz a quantidade de um agente inalado potente necessária para alcançar e manter uma CAM desejada. Essa linha de raciocínio é especialmente importante ao tentar evitar efeitos colaterais indesejados, como depressão hemodinâmica, emergência prolongada da anestesia ou depressão respiratória persistente, que estão associados a altas doses de um único medicamento anestésico.

À medida que os farmacologistas clínicos se tornaram mais sofisticados em sua abordagem para caracterizar a interação entre diferentes tipos de medicamentos anestésicos, várias ferramentas foram desenvolvidas para descrever as interações medicamento-medimento. Uma ferramenta simples caracteriza as interações medicamento-medimento como aditivas (ou seja, $2 + 2 = 4$), antagonistas (por exemplo, $2 + 2 = 1$) ou sinérgicas (por exemplo, $2 + 2 = 8$). Isso pode ser ilustrado graficamente para permitir a visualização da extensão do antagonismo ou sinergismo presente entre dois medicamentos (Figura 36-15).

Esses gráficos de interação de medicamentos apresentam as concentrações no local de efeito de dois medicamentos necessárias para alcançar efeitos específicos dos medicamentos. Neste esquema, um efeito desejado é alcançado no ponto A no eixo horizontal e...

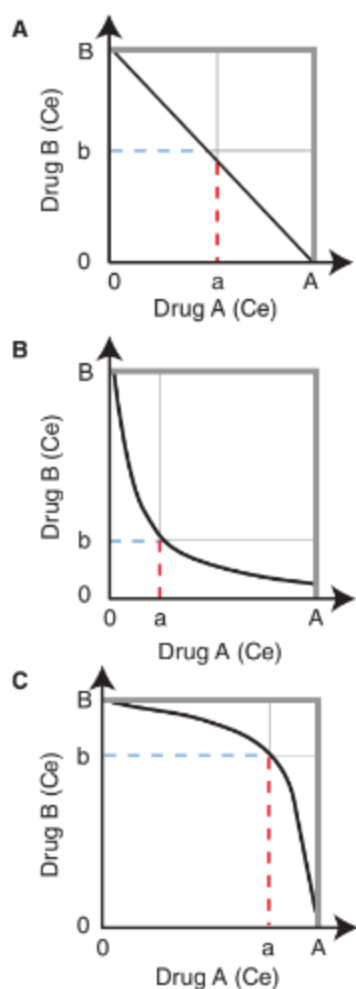


FIGURE 36-15. Schematic representation of drug-drug interactions. **A** represents an additive interaction; **B** represents a synergistic interaction; **C** represents an antagonistic interaction. The horizontal and vertical axes represent the effect site concentration (Ce) of drugs A and B, respectively. A and B represent the concentrations of each drug required to achieve a similar effect when used alone. a and b represent the concentrations of drugs A and B that result in a similar effect when combined. The blue lines represent an *isobologram*. An isobologram is a plot of all the drug-drug concentration pairs that result in the same level of drug effect. These schematics are patterned after schematics originally described by Minto et al.²¹

O ponto B no eixo vertical. Os pontos rotulados como "a" e "b" representam as concentrações de ambos os medicamentos necessárias para alcançar um efeito semelhante ao de qualquer medicamento A ou B isoladamente. Como pode ser apreciado, existem um número infinito de combinações medicamento-medicamento que resultam em um efeito semelhante. A linha que passa por todos os pares de concentração medicamento-medicamento possíveis e conecta os pontos A e B é conhecida como isoblograma. O isoblograma representa pares de concentração de

medicamentos que resultariam no mesmo efeito medicamentoso quando os dois medicamentos são usados isoladamente ou em combinação.

Com interações medicamento-medimento que são aditivas, o isoblograma é uma linha reta, indicando que, à medida que o medicamento A aumenta, proporcionalmente menos do medicamento B é necessário para alcançar o mesmo efeito (Figura 36-15A). Com interações medicamento-medimento que são sinérgicas, o isoblograma é uma linha curvada inclinada em direção à origem do gráfico (Figura 36-15B), indicando que, quando ambos os medicamentos A e B são usados, é necessário muito menos de ambos para alcançar o mesmo efeito desejado. Por outro lado, com interações medicamento-medimento que são antagonistas, o isoblograma é uma linha curvada inclinada para longe da origem do gráfico (Figura 36-15C), indicando que, quando ambos os medicamentos A e B são usados, é necessário muito mais de cada um para alcançar o mesmo efeito desejado. A maioria das interações entre medicamentos anestésicos é sinérgica.

Metas anestésicas comuns podem ser caracterizadas em termos de isoblogramas. Por exemplo, isoblogramas podem ser usados para traçar pares de concentração no local de efeito necessários para alcançar uma probabilidade de 50% ou 95% de atingir um efeito medicamentoso desejado (por exemplo, nenhuma resposta à laringoscopia) ou quando um efeito colateral preocupante pode ocorrer (por exemplo, início de depressão respiratória). Usando esses isoblogramas, é possível explorar por meio de simulações computacionais...

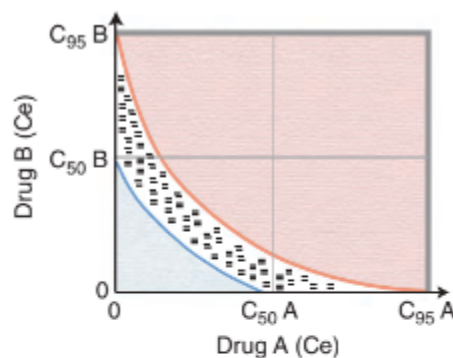


FIGURE 36-16. Schematic representation of a synergistic drug-drug interaction of drugs A and B for the probability of no response to a noxious stimulus. The blue line represents the 50% isobole, and the red line represents the 95% isobole. Area to the right of the 95% isobole (shaded red) represents drug-drug pairs that are higher than the 95% isobole. Area to the left of the 50% isobole (shaded blue) represents drug-drug pairs that are less than the 50% isobole. Area contained within the 50% and 95% isobole (black hash marks) represent drug-drug pairs that are in between the two isoboles. The C_{50} and C_{95} effect site concentrations for drugs A and B are marked on the horizontal and vertical axes, respectively. Any of the infinite number of combinations of drugs A and B along the isoboles yields the same probability of drug effect.

Por exemplo, considere um esquema esquemático de uma técnica anestésica combinada usando medicamentos A (um opioide) e B (um sedativo) que são conhecidos por ter uma interação sinérgica (Figura 36-16). A entrega de medicamentos que produz pares de concentração à esquerda da isóbola de 50% para nenhuma resposta a estímulos dolorosos não atende aos objetivos analgésicos. Com pares de medicamentos nesta região, os pacientes provavelmente responderão a estímulos dolorosos. A entrega de medicamentos que produz pares de concentração entre as isóbolos de 50% e 95% provavelmente atenderá aos objetivos analgésicos, mas alguns pacientes podem responder a um estímulo doloroso. Nesta região, uma vez que a anestesia for encerrada, o efeito analgésico se dissipará rapidamente. Com a entrega de medicamentos que produz pares de concentração à direita da isóbola de 95%, é provável que um paciente não responda a estímulos dolorosos, e aumentar a profundidade da anestesia não aumentará substancialmente a probabilidade de um efeito adequado. Um ponto-chave em relação a esta região do gráfico de isóbolos é que a administração adicional de anestésicos não fornecerá mais analgesia, mas apenas prolongará o tempo necessário para que o efeito do medicamento se dissipe, especialmente se as concentrações resultantes tiverem excedido muito a isóbola de 95%. Uma duração prolongada do efeito pode ser um resultado desejado (ou seja,

analgesia adequada após uma cirurgia associada a dor pós-operatória significativa) ou um resultado indesejado (ou seja, recuperação tardia após cirurgia prolongada).

Como a visualização dessas interações complexas ainda não é viável em um ambiente clínico e os clínicos estão justificadamente mais preocupados em prevenir a consciência ou respostas exageradas a estímulos dolorosos do que promover uma recuperação rápida da anestesia, a maioria das técnicas anestésicas visa pares de concentração que estão substancialmente acima da isóbola de 95%. Em resumo, para evitar as consequências indesejadas da anestesia superficial, a maioria dos profissionais tende a administrar doses relativamente excessivas de anestésicos. Para a maioria das anestésias, essa prática é bem tolerada. No entanto, em pacientes sensíveis às consequências indesejadas da anestesia excessiva, administrar uma anestesia além da isóbola de 95% pode estar associado a consequências indesejadas.

Para visualizar a interação de concentração que dois medicamentos têm sobre um efeito específico, como a analgesia, trabalhos recentes têm se concentrado no desenvolvimento de gráficos tridimensionais chamados superfícies de resposta. Uma superfície de resposta retrata a relação concentração-efeito para cada medicamento individualmente (semelhante a um modelo farmacodinâmico simples), bem como as relações de concentração-efeito em pares (interação medicamento-medicamento). Plotadas nessas superfícies estão as concentrações no local de efeito para dois medicamentos (por exemplo, um opioide e um agente inalatório potente) em uma faixa de concentrações de interesse clínico e uma medida do efeito do medicamento. A medida do efeito...

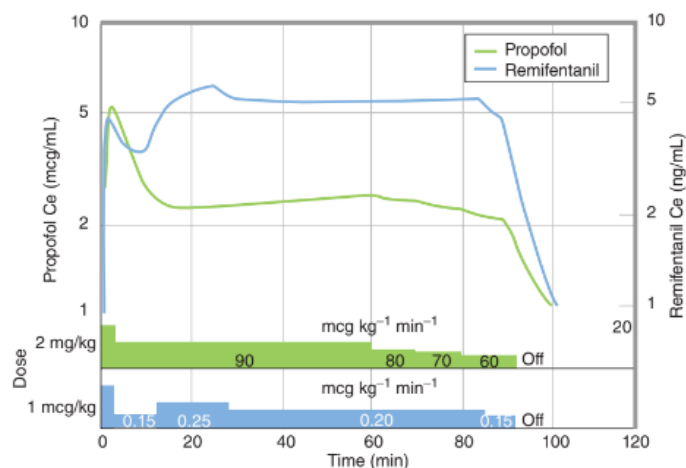


FIGURE 36-17. Simulation of a 90-minute total intravenous anesthetic with propofol and remifentanyl. The propofol and remifentanyl dosing regimens are presented along the horizontal axis. They include the induction bolus dose (in mg/kg for propofol and $\mu\text{g/kg}$ for remifentanyl), followed by the continuous infusion rates (in $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$) for each drug. The propofol and remifentanyl effect site concentrations that result from the dosing regimens are plotted over time.

A medida do efeito geralmente é apresentada como uma probabilidade que varia de 0 a 1 (ou seja, a probabilidade de perda de responsividade com um par de medicamentos selecionado é 0,8). Recentemente, muitos investigadores caracterizaram superfícies de resposta para uma variedade de pares de medicamentos e efeitos de medicamentos clinicamente relevantes em voluntários humanos e pacientes. Por exemplo, superfícies foram desenvolvidas para analgesia, perda de responsividade à estimulação verbal e tátil, ou laringoscopia para propofol e remifentanil^{19,29,30-35} e sevoflurano e remifentanil.³⁶

Para ilustrar o poder visual das superfícies de resposta, considere uma simulação de 90 minutos de anestesia intravenosa total usando infusões contínuas de propofol e remifentanil (Figura 36-17). As taxas de infusão simuladas são consistentes com as recomendações de dosagem para cada medicamento. As concentrações no local de efeito resultantes para ambos os medicamentos são plotadas ao longo do tempo. Com uma dose de bolus antes de iniciar uma infusão contínua, concentrações terapêuticas os níveis terapêuticos para cada medicamento são rapidamente alcançados e mantidos ao longo da anestesia. Para visualizar o efeito analgésico combinado do remifentanil e do propofol, essa técnica anestésica foi plotada em uma superfície de resposta previamente estabelecida para analgesia¹⁹ (Figura 36-18). Com os pares de concentração de remifentanil e propofol plotados para toda a anestesia nesta superfície de resposta, duas características importantes da técnica anestésica são facilmente observadas. Primeiro, o remifentanil e o propofol têm uma interação sinérgica pronunciada. Quando administrados juntos, é necessário muito menos de ambos os medicamentos para atingir um efeito analgésico desejado do que se administrados individualmente. Isso é melhor ilustrado pelas isóboles de 50% e 95% na Figura 36-18B. Aqui, as isóboles se curvam para dentro e revelam que o propofol, quando administrado para produzir uma concentração no local de efeito de 1 µg/mL, reduz pela metade a quantidade de remifentanil necessária para atingir um objetivo analgésico. Vale ressaltar que uma concentração no local de efeito de propofol de 1 µg/mL também está associada a uma alta probabilidade de perda de responsividade, conforme indicado pelas curvas de probabilidade no gráfico. Portanto, esta técnica anestésica, embora sinérgica em termos de analgesia, deve ser usada com cautela para evitar a profundidade anestésica excessiva.

Em resumo, ao visualizar essa técnica na superfície de resposta, podemos ver como a combinação desses medicamentos afeta a analgesia desejada e entender como eles interagem para produzir um efeito anestésico eficaz. Isso pode orientar os

anestesiologistas na escolha de doses apropriadas para atingir os objetivos anestésicos desejados em diferentes pacientes e situações clínicas.

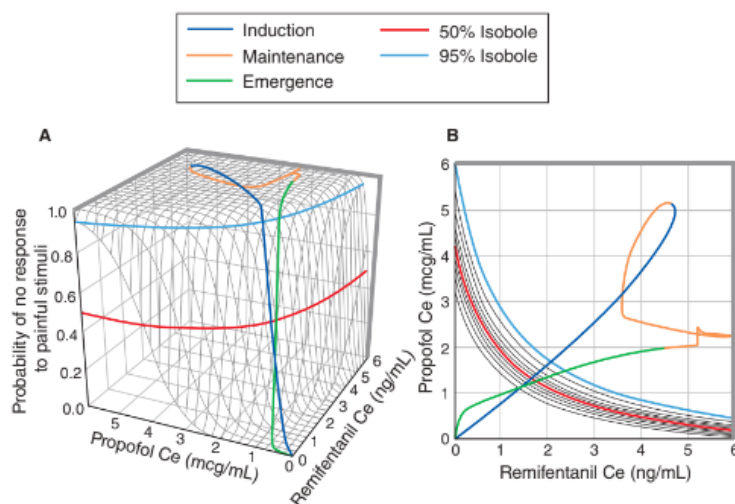


FIGURE 36-18. A. Response surface for remifentanyl and propofol effect site concentration pairs and the probability of no response to a painful stimulus. B. Isobologram of the response surface presented in A. Superimposed on both plots are the remifentanyl and propofol effect site concentrations that result from the simulated total intravenous anesthetic presented in Figure 36-17. Segments of the anesthetic are color coded to depict the induction, maintenance, and termination of anesthetic delivery.

O primeiro ponto observado na superfície de resposta é que o propofol e o remifentanil têm uma interação sinérgica significativa quando se trata de analgesia. Quando administrados juntos, eles produzem um efeito analgésico muito mais forte do que quando administrados individualmente. Isso é evidenciado pelo fato de que a combinação desses dois medicamentos excede a curva 95% de probabilidade de analgesia durante a maior parte da anestesia.

Segundo, a fase de manutenção da anestesia ocupa exclusivamente a região relativamente plana na superfície de resposta. Manter uma anestesia tão distante da curva de 95% de probabilidade de analgesia é, essencialmente, desnecessário. Com relação à analgesia, nesta região, não se espera que anestésicos adicionais aumentem o efeito analgésico. Isso significa que administrar mais medicamentos anestésicos nessa fase não resultaria em benefícios adicionais em termos de analgesia. Vale ressaltar que, embora essa prática possa não ser excessivamente preocupante com a combinação específica de remifentanil e propofol, uma vez que ambos os medicamentos têm rápida diminuição do efeito quando as infusões são interrompidas, com outras combinações de medicamentos, a administração excessiva na fase plana da superfície de resposta pode resultar em efeitos colaterais indesejados, como depressão respiratória ou recuperação retardada da anestesia.

Por fim, para avaliar a sinergia entre medicamentos de maneira clinicamente útil, é necessário quantificar a magnitude das interações medicamentosas de forma que os clínicos possam ajustar seus regimes de dosagem de maneira confiável para otimizar os efeitos medicamentosos desejados. Embora as superfícies de resposta e as isóboles forneçam ferramentas úteis para caracterizar interações medicamentosas, sua utilidade clínica em tempo real ainda precisa ser explorada. Portanto, pesquisadores têm explorado outras formas de apresentar visualmente os efeitos sinérgicos em tempo real. Recentemente, o foco tem sido em representar graficamente a contribuição de sedativos administrados simultaneamente ou agentes inalatórios potentes e opioides para os efeitos analgésicos e sedativos globais ao longo do tempo. Usando essa abordagem, o efeito analgésico geral é plotado ao longo do tempo como uma função do C50 necessário para a ausência de resposta a um estímulo doloroso. A figura 36-19 mostra como essa técnica foi aplicada ao anestésico intravenoso total discutido anteriormente.

Para ganhar perspectiva sobre a sinergia entre o remifentanil e o propofol no que diz respeito à analgesia, considere a contribuição do remifentanil sozinho. O bolus e a infusão de remifentanil resultaram em uma concentração no local de efeito que se aproximou da metade da concentração no local de efeito (4-5 ng/mL) necessária para atingir o C50 para analgesia (8,8 ng/mL). Em contraste, quando adicionado ao bolus e à infusão contínua de propofol, o efeito cumulativo de ambos os medicamentos excede o C50 para analgesia oito vezes durante a maior parte da anestesia.

Uma limitação importante dessas simulações usadas para descrever a sinergia entre medicamentos é que elas são inherentemente limitadas pela variabilidade dos parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos dentro da população que foi usada.

Os parâmetros farmacocinéticos de população devem ser vistos como uma estimativa dos parâmetros típicos da população, reconhecendo que cada indivíduo provavelmente variará dos parâmetros da população em alguma medida. Alguns pacientes, é claro, variarão muito da média da população. Para esses pacientes, as simulações são, admitidamente, de pouco valor. No entanto, para a maioria dos pacientes, a previsão com base nos parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos de população é um bom ponto de partida para a terapia inicial. Ajustes nos esquemas de dosagem são então feitos com base na resposta do paciente.

VISUALIZANDO OS EFEITOS DOS MEDICAMENTOS ANESTÉSICOS EM TEMPO REAL

Os anesthesiologistas frequentemente consultam artigos científicos e livros didáticos que descrevem o comportamento dos medicamentos para desenvolver diretrizes gerais ao formular esquemas de dosagem racionais (ou seja, pacientes mais velhos requerem menos propofol). No entanto, as informações disponíveis sobre o comportamento dos medicamentos anestésicos são muito mais abrangentes e provavelmente são mais úteis quando aplicadas em tempo real no ponto de atendimento. A maior parte das informações sobre o comportamento dos medicamentos anestésicos existe na forma de modelos farmacocinéticos, farmacodinâmicos e de interação de superfície de resposta. Esses modelos costumam ser complexos e matematicamente orientados e, infelizmente, aparecem em revistas científicas que não se destinam ao clínico em prática. Isso significa que talvez apenas uma pequena parte das informações que descrevem o comportamento dos medicamentos anestésicos reveladas em estudos de farmacologia clínica seja traduzida para a prática clínica. Até recentemente, a complexidade matemática desses modelos impediu sua introdução prática na sala de operações. No entanto, inovações futuras podem preencher essa lacuna infeliz.

Atualmente, estão sendo realizadas pesquisas para levar modelos farmacológicos anestésicos para a sala de operações por meio do uso de modelos de interação medicamentosa e modelos cinéticos-dinâmicos convencionais que exibem visualmente o curso não apenas das concentrações no local de ação, mas também como os medicamentos anestésicos interagem e os efeitos medicamentosos resultantes ao longo do tempo. Essa tecnologia adquire automaticamente das bombas de infusão e máquinas de anestesia as doses de medicamentos administradas pelo clínico e mostra o histórico de dosagem do medicamento (doses de bolus, taxas de infusão e concentrações expiradas); as concentrações previstas do medicamento no local de ação (passado, presente e futuro); e os efeitos medicamentosos previstos, incluindo sedação, analgesia e bloqueio neuromuscular.

Em comparação com os sistemas de TCI (Infusão Controlada por Alvo), os sistemas de visualização representam potencialmente um avanço significativo, pois incluem não apenas previsões farmacocinéticas das concentrações dos medicamentos, mas também previsões farmacodinâmicas da probabilidade de efeitos anestésicos específicos. Modelos de interação de superfície de resposta estão no cerne desses sistemas de visualização; ou seja, as informações que essas telas apresentam são baseadas em modelos de interação de medicamentos em superfície de resposta.

Uma suposição básica dessas telas é que os provedores de anestesia não podem resolver equações complexas poliexponenciais em suas cabeças em tempo real. Portanto, esses sistemas são projetados para simplificar a visualização e a tomada de decisões durante a administração de anestesia. Essas inovações podem melhorar a precisão e a eficiência do cuidado ao paciente durante os procedimentos cirúrgicos. No entanto, é importante observar que essas tecnologias ainda estão em desenvolvimento e podem não estar amplamente disponíveis em todos os cenários clínicos.

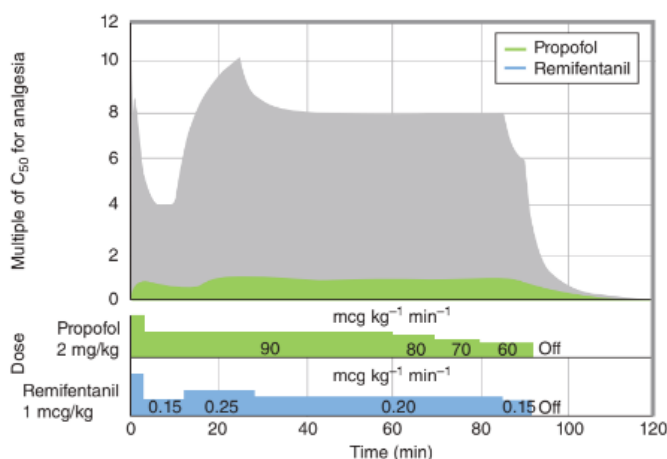


FIGURE 36-19. Simulation of the analgesic effect of only remifentanyl (green) and the combined analgesic effect of propofol and remifentanyl (gray) over time. The analgesic effect is presented as multiples of the C_{50} for analgesia (8.8 ng/mL¹⁹). The dosing regimens for propofol and remifentanyl are presented on the horizontal axis.

Esses sistemas de exibição de medicamentos têm como principal objetivo trazer o sofisticado corpo de informações de farmacologia clínica para o ponto de atendimento em uma forma utilizável em tempo real. Protótipos existentes desses sistemas de exibição fornecem três formas de informações: (1) concentrações de medicamentos (plasma, final da expiração ou local de ação) ao longo do tempo; (2) efeitos dos medicamentos (como medicamentos individuais e o efeito resultante de medicamentos em combinação) ao longo do tempo; e (3) visões tridimensionais ou topográficas de superfícies de resposta para vários efeitos medicamentosos.

Uma grande vantagem dessas exibições é que os provedores de cuidados anestésicos podem visualmente apreciar a extensão em que sua técnica anestésica leva a efeitos sinérgicos entre tipos de medicamentos. Por exemplo, sedativos ou agentes inalantes, quando administrados em conjunto com um opioide, têm um grande efeito sinérgico na analgesia e, em comparação, um efeito sinérgico muito menor na sedação. Outra vantagem é que a exibição fornece uma maneira mais sofisticada de avaliar a eficácia

de uma técnica anestésica, além do que é oferecido em muitos monitores fisiológicos, por meio do conceito de MAC. Os anestesistas e outros provedores raramente dosam seus anestésicos para que 50% de seus pacientes se movam durante a incisão. Pelo contrário, eles sempre administram mais. A exibição do medicamento fornece não apenas uma probabilidade de 50% de alcançar um objetivo anestésico, mas também uma probabilidade de 95%. A probabilidade de 95% está muito mais de acordo com a forma como os clínicos dosam seus anestésicos, fortalecendo assim consideravelmente as decisões tomadas anteriormente com base na experiência clínica.

Além disso, a exibição do medicamento separa os componentes da anestesia em sedação, analgesia e relaxamento muscular e fornece uma probabilidade de resposta para cada componente. Isso oferece uma abordagem prática para projetar e modificar a anestesia para atender às mudanças dinâmicas associadas a diferentes pacientes, procedimentos cirúrgicos ou intervalos-chave no curso da anestesia. Além disso, essas exibições de medicamentos têm o potencial de simular várias decisões terapêuticas imediatamente antes de serem implementadas, permitindo assim que os clínicos explorem as consequências de uma mudança proposta na terapia prospectivamente.

A Figura 36-20 exibe dois sistemas protótipos atualmente em desenvolvimento. Embora um pouco diferentes em termos de formato de exibição, as exibições usam tanto a apresentação tabular quanto gráfica das concentrações previstas de medicamentos e efeitos de medicamentos, incluindo uma previsão da interação sinérgica entre hipnóticos e opioides. Ambos os sistemas incluem módulos de previsão que permitem aos provedores de cuidados anestésicos explorar vários regimes de dosagem antes da administração para atender melhor às necessidades anestésicas de um procedimento cirúrgico. Por exemplo, é possível simular a queda das concentrações de medicamentos e o tempo projetado para a recuperação se a administração de medicamentos for interrompida cinco minutos depois.

Numeros desafios precisarão ser superados antes que esses sistemas de exibição possam ser adotados na prática clínica generalizada. Como essas exibições de medicamentos melhorarão os resultados clínicos (por exemplo, recuperação mais rápida, melhoria da analgesia no despertar, etc.) e como ganharão aceitação do clínico (por exemplo, diminuição da carga de trabalho do clínico, etc.) deve ser demonstrado em testes clínicos antes da adoção generalizada. Evidências preliminares sugerem que eles funcionarão razoavelmente bem, mas ainda há muito trabalho a ser feito. Uma das barreiras para a implementação envolve o nível de compreensão dos provedores de

cuidados anestésicos sobre a base científica desses modelos complexos e o que pode ser esperado de seu uso durante o cuidado clínico. Os anestesistas e seus colegas clínicos provavelmente precisarão de educação e treinamento para aproveitar ao máximo as informações oferecidas por essa tecnologia.

Embora seja muito cedo para prever como a tecnologia de exibição de medicamentos será usada na prática anestésica futura, o conceito oferece um potencial promissor para trazer conhecimentos de farmacologia clínica mais sofisticados para o ponto de atendimento. Semelhante ao componente farmacocinético dessas exibições já amplamente implementadas na forma de sistemas de TCI, é concebível que, no futuro, uma exibição em tempo real das previsões farmacocinéticas e farmacodinâmicas de medicamentos anestésicos possa ser encontrada ao lado dos tradicionais monitores de sinais vitais fisiológicos. Em resumo, a maioria dos profissionais tende a administrar doses relativamente excessivas de anestésicos aos pacientes porque as medidas substitutas atuais de profundidade anestésica (por exemplo, alterações na frequência cardíaca, pressão arterial, movimento do paciente, eletroencefalogramas processados) e ferramentas de exibição para visualizar o curso das concentrações de medicamentos anestésicos ao longo do tempo são inadequadas. Dado que as variações no estímulo cirúrgico muitas vezes são difíceis de prever e que a variabilidade interpaciente farmacológica é substancial, é fundamental encontrar maneiras melhores e mais precisas de monitorar e ajustar os anestésicos em tempo real para atender às necessidades de cada paciente individualmente.

À medida que os sistemas de exibição farmacocinética e farmacodinâmica se tornam mais eficazes na comunicação confiável de informações úteis de forma oportuna sobre os pontos finais clínicos de interesse, é possível que os clínicos experientes estejam mais inclinados a adaptar suas técnicas às necessidades precisas de cada paciente e às demandas de um procedimento cirúrgico específico, ou seja, a navegar na isobole de 95%.

POPULAÇÕES ESPECIAIS

Os clínicos reconhecem há muito tempo a necessidade de adaptar a anestesia para considerar diferenças em fatores demográficos e processos de doenças que influenciam a disposição ou o efeito dos medicamentos. Cada vez mais, a justificativa científica para apoiar essas mudanças de dosagem está sendo delineada.

Comorbidades nessas populações especiais, como obesidade, insuficiência renal,

insuficiência cardíaca, insuficiência hepática, perda de sangue, presença de tolerância a opioides e diferenças de idade, são referidas como covariáveis. As covariáveis são descritores de fatores demográficos ou estados fisiopatológicos usados para estimar o impacto desses estados no comportamento de drogas anestésicas. Embora uma quantidade significativa de pesquisa tenha sido dedicada a descrever as covariáveis e como elas podem ser usadas para otimizar a dosagem, ainda existem muitas lacunas em nosso conhecimento, tornando difícil o desenvolvimento de diretrizes e recomendações de dosagem para anestésicos comumente utilizados. No entanto, à medida que novos anestésicos intravenosos expandiram a variedade de medicamentos disponíveis para o clínico, a análise de covariáveis tornou-se uma ferramenta cada vez mais útil para descrever armadilhas potenciais de dosagem associadas a esses anestésicos.

O segmento a seguir deste capítulo revisa aquelas comorbidades e fatores demográficos que foram descritos por meio de análise de covariáveis para anestésicos intravenosos selecionados (propofol, fentanil e remifentanil), como um exemplo de como considerar condições fisiopatológicas, como obesidade ou perda de sangue, ou fatores específicos do paciente, como idade avançada ou tolerância a opioides, ao formular um regime de dosagem. Infelizmente, nosso banco de dados farmacológico é incompleto e não nos permite generalizar esses exemplos para todos os anestésicos intravenosos. Além disso, algumas das descobertas foram obtidas a partir de estudos em modelos animais e, portanto, são difíceis de traduzir diretamente para a prática clínica. No entanto, esse conjunto de trabalhos fornece algumas informações sobre como os anestésicos intravenosos se comportam na presença de covariáveis comumente encontradas e, portanto, é útil ao formular um regime de dosagem.

PESO CORPORAL E FARMACOLOGIA DE ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS: DESENVOLVENDO ESTRATÉGIAS DE DOSAGEM RACIONAIS

A relevância clínica de considerar diferenças no peso corporal é evidente devido à prevalência da obesidade na cultura ocidental. A obesidade é um grande problema de saúde pública em todo o mundo desenvolvido. Desde o início dos anos 70, a proporção da população americana com sobrepeso aumentou constantemente.⁴⁹ Entre adultos americanos com idades entre 20 e 74 anos, aproximadamente 25% estão com sobrepeso, com uma prevalência ligeiramente maior entre as mulheres.⁵⁰ Quase 5% dos adultos americanos são obesos mórbidos, ou seja, pesam o dobro do peso ideal.

Portanto, os provedores de anestesia frequentemente encontram pacientes obesos na prática cotidiana.

Muitos pesquisadores exploraram o impacto do peso na dosagem de medicamentos para opioides^{40,51-53} e sedativos⁵⁴⁻⁵⁶ e ofereceram estratégias sobre como as doses devem ser formuladas para pacientes com sobrepeso. No entanto, apesar da alta prevalência de obesidade, os profissionais frequentemente formulam regimes de dosagem para muitos medicamentos com base no peso corporal total (TBW). A dosagem de acordo com o TBW em pacientes obesos, no entanto, pode levar a doses excessivas e efeitos prolongados ou tóxicos. Os clínicos devem reconhecer que a maioria dos estudos projetados para determinar doses apropriadas de anestésicos intravenosos foi conduzida em pacientes saudáveis ou voluntários próximos ao peso ideal. Um atributo único do peso ideal é que ele representa uma estimativa do peso corporal apropriado com base apenas na altura. Para ilustrar os pesos escalonados resultantes para o peso ideal, várias alturas comuns são apresentadas na Tabela 36-5. Ao usar essas fórmulas para qualquer altura dada, o peso ideal é o mesmo, independentemente do peso. Ao contrário da dosagem de pacientes de acordo com o TBW, a dosagem de acordo com o peso ideal tem o potencial de subdosagem significativa.



FIGURE 36-20. Examples of drug interaction displays. **A.** SmartPilot trainer. This display presents a total intravenous anesthetic using propofol, remifentanyl, and fentanyl. It uses a topographical plot of the interaction between propofol and remifentanyl (left plot) and the vital signs, bispectral index scale (BIS), probability of tolerating a painful stimulus presented as the noxious stimulation response index (NSRI), and dose and effect over time (right plots). The left plot illustrates the synergistic interaction of propofol and remifentanyl with gray-scaled isoboles. TOL 50 and 90 indicate the probability of loss of response to laryngoscopy. TOSS 90 indicates the probability of loss of response to a surgical stimulus. Fentanyl is converted into remifentanyl equivalents so its contribution can be accounted for on the isobole plot. A series of symbols (light green buttons) are used on both the topographical plot and the plots of dose and effect over time as event markers (ie, for loss of consciousness, intubation, incision, etc) during a surgical procedure. These markers are useful in calibrating the display to individual patients; they allow clinicians to mark the concentration pairs required to meet the anesthetic demands at that event. The series of plots on the lower right present the time course for each drug over the past 30 minutes and 30 minutes into the future. [©Dräger. All rights reserved.] **B.** PKPD Display. This display demonstrates drug effect over time (past, present, and future) as a result of a combined anesthetic technique: induction with propofol and fentanyl followed by maintenance with sevoflurane and fentanyl. Combined pharmacokinetic and pharmacodynamic models are used to predict drug effects. Anesthetic effects are divided into probability of unconsciousness (middle plot), analgesia framed in terms of loss of response to laryngoscopy (bottom plot), and muscle relaxation (not shown). Fentanyl effects are represented by the blue line. Sedative effects are represented by the bright yellow line for propofol and the dark yellow line for sevoflurane. White lines represent drug interactions. For example, the white line on the analgesia plot illustrates the large synergistic interaction between propofol, sevoflurane, and fentanyl on analgesia and to a lesser extent the synergistic interaction on loss of consciousness. PLAN A refers to predictions of drug effect if the dosing scheme presented in the "future" window is carried out (ie, sevoflurane 1.8% with 100- μ g fentanyl bolus). The two vertical lines represent a scrollable pointer to identify predicted drug effect at any point during the anesthetic (left line) and the current predictions (right line between the words past and future). [PKPD Display, with permission, Applied Medical Visualizations, Salt Lake City, UT.]

TABLE 36-5 Ideal Body Weights for Selected Heights in Women and Men		
Height	Women	Men
4'9" (145 cm)	85 lb (39 kg)	
5'1" (155 cm)	105 lb (48 kg)	115 lb (52 kg)
5'6" (165 cm)	130 lb (59 kg)	140 lb (63 kg)
5'9" (175 cm)	145 lb (66 kg)	155 lb (70 kg)
6'1" (185 cm)	165 lb (75 kg)	174 lb (79 kg)
6'5" (196 cm)		194 lb (88 kg)

Para evitar as limitações do Peso Ideal para a dosagem de anestésicos, os pesquisadores exploraram o uso de vários escalares de peso apresentados na Tabela 36-6. A massa corporal magra e a massa livre de gordura têm vantagens, pois levam em consideração o gênero, altura e peso. As vantagens da massa livre de gordura modificada são que ela leva em consideração o gênero, altura, peso e o peso estimado da gordura. Uma apresentação gráfica desses escalares de peso ao longo de uma faixa de pesos é apresentada na Figura 36-21.

Usando esses escalares de peso, simulações das concentrações no local de efeito do remifentanil podem ser comparadas entre pacientes obesos e magros (Figura 36-22). Este conjunto de simulações assume uma mulher de 53 anos, 155 cm de altura. As simulações incluem dois pesos de dosagem: Peso Corporal Total (PCT) de 60 e 140 kg com índices de massa corporal de 25 e 58, respectivamente. Os pesos de dosagem escalonados são apresentados na Tabela 36-7. As simulações utilizaram regimes de dosagem típicos para o remifentanil como parte de uma técnica combinada com um agente inalado potente, óxido nitroso, ou uma infusão contínua de um hipnótico sedativo. O esquema de dosagem incluiu uma dose de bolus (1 µg/kg) seguida de uma infusão contínua de 0,15 µg kg⁻¹ min⁻¹ por 60 minutos.

Pontos-chave ilustrados por essas simulações incluem o seguinte: (1) A dosagem de pacientes obesos de acordo com seu PCT pode resultar em concentrações no local de efeito do remifentanil substancialmente maiores do que outros escalares de dosagem. (2) A dosagem do indivíduo obeso (índice de massa corporal de 58) em relação à massa livre de gordura parece ser a que melhor se aproxima das concentrações no local de efeito que seriam encontradas com o mesmo regime de dosagem em um indivíduo com um hábito corporal normal (índice de massa corporal de 25). A dosagem do indivíduo obeso escalada para a massa corporal magra ou Peso Ideal levou a concentrações no local de efeito mais baixas do que o perfil no local de efeito para um paciente magro dosado para o seu PCT. Essas simulações sugerem que a

dosagem de anestésicos intravenosos para a massa corporal magra, semelhante ao Peso Ideal, pode resultar em subdosagem significativa.

IDADE E FARMACOLOGIA DE ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS: DESENVOLVENDO ESTRATÉGIAS DE DOSAGEM RACIONAL

Considerando o envelhecimento da população mundial, a importância clínica da idade na prática da anestesia é óbvia. Os profissionais enfrentam frequentemente o desafio clínico de anestesiarem adultos mais velhos, às vezes até mesmo pacientes em sua nona ou décima década de vida. Os clínicos reconhecem há muito tempo que os pacientes idosos geralmente requerem uma dosagem mais baixa da maioria dos anestésicos intravenosos para produzir o efeito terapêutico desejado, minimizando os efeitos adversos.

Dos diversos fatores considerados frequentemente (como gênero, idade, peso corporal, função renal, função hepática, etc.), a idade é talvez um dos mais valiosos em termos de desenvolver uma estratégia de dosagem terapêutica e não tóxica para muitos anestésicos intravenosos. A idade é geralmente facilmente medida (por meio de entrevista ou revisão do prontuário médico) e sua influência na farmacocinética e farmacodinâmica de muitos anestésicos intravenosos foi descrita em algum detalhe.

Tanto o remifentanil quanto o propofol podem servir como protótipos para examinar o impacto da idade na farmacologia anestésica. Foram realizados estudos especificamente projetados para avaliar a influência da idade na farmacocinética e farmacodinâmica do remifentanil e do propofol, e modelos complexos foram construídos para caracterizar a influência da idade em termos quantitativos.

No caso do remifentanil, é claro que os idosos requerem menos droga para produzir o espectro desejado de efeitos opioides. A redução na necessidade de dosagem é uma função tanto de mecanismos farmacocinéticos quanto farmacodinâmicos, embora os fatores farmacodinâmicos predominem. A concentração de remifentanil necessária para 50% do efeito máximo, conforme medido pelo eletroencefalograma (EEG), é consideravelmente reduzida em idosos (C50 para alterações no EEG); além disso, o clearance e o volume de distribuição do remifentanil estão diminuídos. Essas mudanças relacionadas à idade se traduzem na necessidade de uma redução substancial na dosagem em idosos, uma redução baseada principalmente na maior potência do remifentanil em pacientes mais velhos (ou seja, uma diferença farmacodinâmica).

Usando os parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos ajustados para a idade de modelos farmacológicos de propofol e remifentanil, simulações por computador podem ser realizadas para explorar a adequação de vários esquemas de dosagem. A Figura 36-23 apresenta um conjunto de simulações do comportamento farmacológico do propofol após uma dose de indução de propofol. Usando parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos ajustados para a idade, quatro simulações de um bolus de 2 mg/kg de propofol para pacientes de 20, 40, 60 e 80 anos demonstram que, com a mesma dose, há um leve aumento na concentração máxima de propofol no local de efeito e um pequeno atraso para atingir o

TABLE 36-6 Metrics of Body Habitus Used to Dose Anesthetics			
Name	Equations	Advantages	Disadvantages
Ideal body weight	Male: $50 + 2.3 \text{ kg for each } 2.54 \text{ cm (1 inch) over } 152 \text{ cm (5 feet)}$ Female: $45.5 + 2.3 \text{ kg for each } 2.54 \text{ cm over } 152 \text{ cm}$	Accounts for gender and height	May underdose ^a Does not account for body habitus ^b
Lean body mass	Male: $1.1 \times \text{TBW} - 128 \times (\text{TBW}/\text{Ht})^2$ Female: $1.07 \times \text{TBW} - 148 \times (\text{TBW}/\text{Ht})^2$	Accounts for gender and body habitus (height and weight)	May underdose ^a For a BMI > 35, LBM becomes smaller than for lower BMIs
Fat free mass ⁴⁸	Male: $(9.27 \times 10^3 \times \text{TBW}) / (6.68 \times 10^3 + 216 \times \text{BMI})$ Female: $(9.27 \times 10^3 \times \text{TBW}) / (8.78 \times 10^3 + 244 \times \text{BMI})$	Accounts for gender and body habitus (height and weight)	May underdose ^a
Pharmacokinetic mass ^{53,99}	$52 / [1 + (196.4 \times e^{-0.825 \times \text{TBW}} - 53.66) / 100]$	Correlates well with measured fentanyl concentrations	Does not account for gender or height
Modified fat free mass ^{55,100}	$\text{FFM} + 0.5 \times (\text{TBW} - \text{FFM})$	Accounts for gender and body habitus (height, lean body weight, and adipose weight)	Empirically derived

Abbreviations: BMI = body mass index; FFM = fat free mass; Ht = height (cm); IBW = ideal body weight; LBM = lean body mass; MFFM = modified fat free mass; TBW = total body weight (kg).

^aThe dose/kilogram values using IBW, TBW, or FFM in an obese person are all less than the dose/kilogram values using TBW in a nonobese patient.

^bThe dose per kilogram values using ideal body weight (IBW) are the same regardless of total body weight.

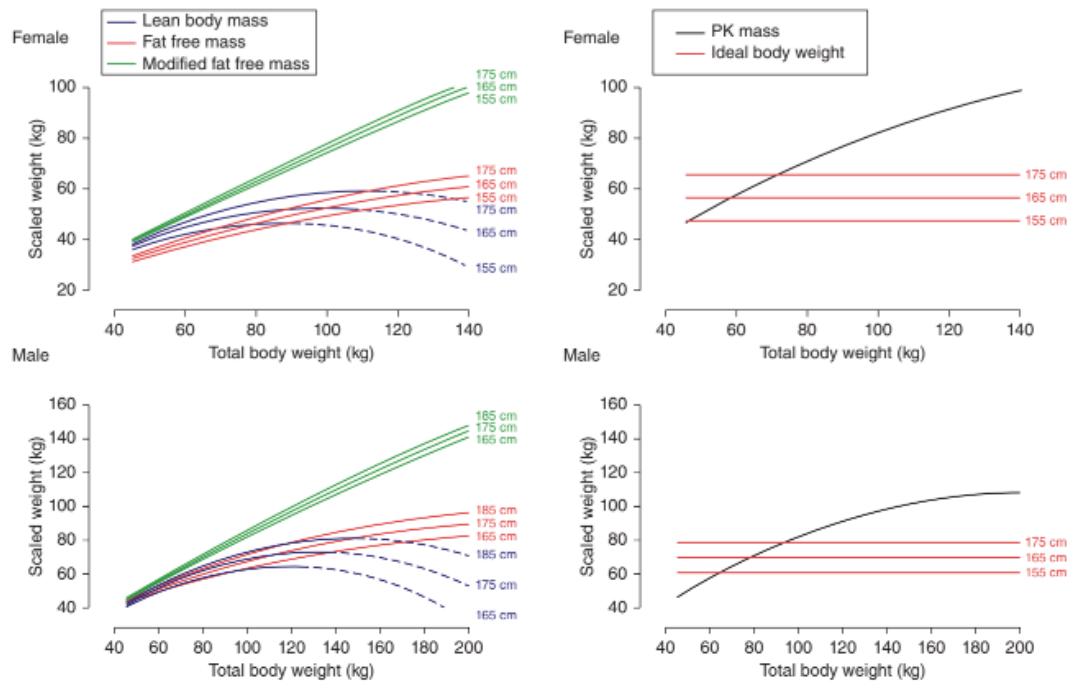


FIGURE 36-21. Predictions of scaled weight based on lean body mass, fat free mass,⁵⁸ modified fat free mass,^{55,100} ideal body weight, and pharmacokinetic (PK) mass^{53,59} are presented for female and male individuals of various heights over a range of total body weights. At a total body weight of 90 kg for the female and 130 kg for the male, the lean body mass predictions start to decrease for increasing total body weight represented with a dashed blue line. The ideal body weight remains the same regardless of total body weight (red line). PK mass remains the same regardless of height and gender (black line).

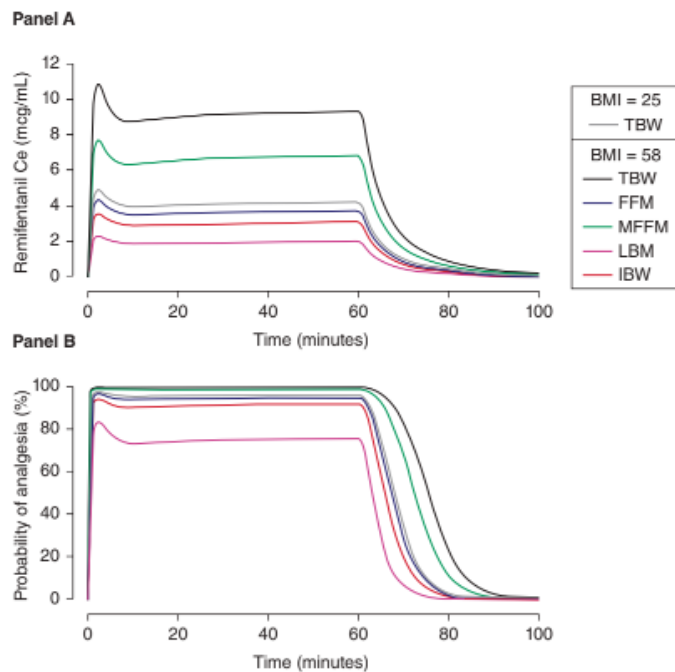


FIGURE 36-22. Simulations of remifentanyl effect site concentrations (Ce) that result from a bolus (1 µg/kg) and 1-hour infusion (0.15 µg kg⁻¹ min⁻¹) for a 53-year-old 5'1" (155-cm) female. Simulations include two dosing weights: total body weight (TBW) of 60 and 140 kg with body mass indices (BMIs) of 25 and 58, respectively. Simulations also include several weight scalars for the 140-kg weight: FFM, fat free mass; MFFM, modified fat free mass; LBM, lean body mass; and IBW, ideal body weight. Estimates of remifentanyl effect site concentrations were made using pharmacokinetic parameters published by Minto et al.⁵⁹ Predictions of analgesia were made using a pharmacodynamic model published by Johnson et al.⁴¹ Analgesia was defined as loss of response to 30 psi of pressure on the anterior tibia in healthy volunteers. Of note, predicted remifentanyl Ce levels when dosed using pharmacokinetic mass were similar to those when dosed using MFFM.

TABLE 36-7 Dosing Weights Based on Various Dosing Scalars		
	155 cm (5'1") Female	
	60 kg BMI = 25	140 kg BMI = 58
Dosing Scalar	Dosing Weight (kg)	Dosing Weight (kg)
Total body weight (TBW)	60	140
Ideal body weight (IBW)	48	48
Lean body mass (LBM)	42	29
Fat free mass (FFM)	37	56
Modified fat free mass (MFFM)	49	98

Abbreviation: BMI = body mass index (kg/m²).

Ao contrário, a concentração na qual há uma probabilidade de 50% de perder a falta de resposta (C50 para a falta de resposta) diminui em 50% dos 20 aos 80 anos (Tabela 36-8). Combinando os modelos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, a duração do efeito do propofol (tempo acima da concentração no local de efeito associada à perda de resposta) aumenta substancialmente com o aumento da idade.

Da mesma forma, a Figura 36-24 é uma ilustração de simulações do comportamento farmacológico do remifentanil após uma infusão de 1 hora. Usando parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos ajustados para a idade, 57,59 são apresentadas quatro simulações para uma infusão contínua de 1 hora a uma taxa de 0,2 µg kg⁻¹ min⁻¹ para pacientes de 20, 40, 60 e 80 anos. Com a mesma taxa de infusão, a concentração no local de efeito do remifentanil aumenta substancialmente ao longo do tempo com o aumento da idade (Tabela 36-8). Estimativas do C50 para analgesia permitem a previsão da duração do efeito analgésico após a terminação da infusão de 1 hora. Na Figura 36-24, o C50 para cada idade simulada é apresentado como uma linha horizontal. Após a terminação da infusão, a duração do efeito analgésico aumenta consideravelmente com a idade (mais de um aumento de mais de 3 vezes dos 20 aos 80 anos).

Simulações adicionais podem estimar a redução percentual na dose em função da idade, tanto para o propofol quanto para o remifentanil. Conforme ilustrado na Tabela 36-8, para alcançar doses equipotentes em pacientes de 20 e 80 anos, é necessário que um paciente de 80 anos receba uma dose reduzida em 55% a 65% daquela que seria dada a um paciente de 20 anos. Essas simulações enfatizam a importância de considerar a idade ao formular uma dose apropriada em pacientes idosos.

Continuando, o impacto da idade na farmacocinética e farmacodinâmica de agentes anestésicos específicos pode variar. Além disso, é fundamental lembrar que os

pacientes idosos podem ter comorbidades e alterações fisiológicas associadas ao envelhecimento que afetam ainda mais a resposta aos anestésicos. Portanto, a individualização da dose com base na idade é importante, mas deve ser acompanhada de uma avaliação completa do estado de saúde do paciente.

Dado o aumento da população idosa, a pesquisa continuada sobre como a idade afeta a farmacologia dos anestésicos intravenosos é essencial para otimizar a segurança e a eficácia dos cuidados anestésicos em pacientes mais velhos.

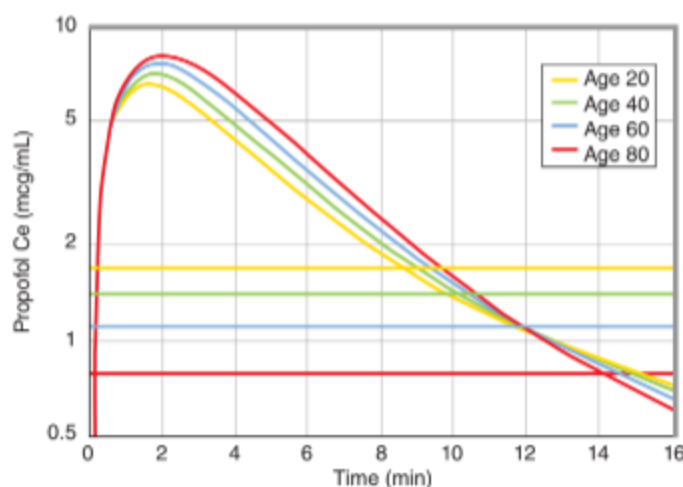


FIGURE 36-23. This plot illustrates a combined pharmacokinetic and pharmacodynamic simulation of the propofol effect site concentration that results from a 2-mg/kg bolus. The simulated patient is an 80-kg, 183-cm tall male. Simulations were performed for patients 20, 40, 60, and 80 years old. The horizontal lines represent the effect site concentrations associated with a 50% probability of loss of responsiveness. They are 1.7, 1.4, 1.1, and 0.8 $\mu\text{g/mL}$ for ages 20, 40, 60, and 80, respectively. Pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters for propofol by age were adapted for simulation from Schnider et al.^{54,60}

Enquanto o mecanismo fisiológico das alterações farmacodinâmicas em pessoas idosas permanece em grande parte inexplorado, as mudanças farmacocinéticas podem ser devidas, pelo menos em parte, à diminuição do débito cardíaco. O menor débito cardíaco associado à idade avançada⁶¹ presumivelmente resulta em uma mistura mais lenta do medicamento e, portanto, maiores concentrações máximas após uma dose de bolus.⁶²⁻⁶⁴ O menor débito cardíaco também pode diminuir a entrega de medicamentos aos órgãos metabólicos, resultando em uma depuração mais baixa para alguns medicamentos.

Quando generalizamos para outros medicamentos, se a diminuição do débito cardíaco é o mecanismo primário subjacente responsável pelas mudanças farmacocinéticas observadas em idosos, isso é consistente com a observação de que muitos

anestésicos intravenosos (tiopental, propofol, etomidato) parecem ter um menor volume de distribuição ou uma depuração mais lenta em idosos.^{54,65-67}

TABLE 36-8 Influence of Age on the Pharmacologic Behavior of a 2-mg/kg Bolus of Propofol and a One-Hour Remifentanyl Infusion Set at $0.2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$

Age (years)	20	40	60	80
Propofol				
Peak propofol C_p ($\mu\text{g/mL}$)	6.5	7.0	7.6	8.2
Time to peak C_p (min)	1.7	1.8	2.0	2.0
C_{50} for LOR ($\mu\text{g/mL}$)	1.7	1.4	1.1	0.8
Time above the C_{50} for LOR (min)	9	10	12	14
Reduction in dose (%)	0	25	56	65
Remifentanyl				
Remifentanyl C_p (ng/mL) on termination of the infusion	5.6	6.6	8.0	10.2
C_{50} for analgesia (ng/mL)	2.0	1.6	1.3	0.9
On termination of the infusion, time above the C_{50} for analgesia (min)	8	13	19	29
Percentage reduction in dose (%)	0	18	37	55

C_{50} for analgesia, the effect site concentration associated with a 50% probability of analgesia; C_{50} for LOR, the effect site concentration associated with a 50% probability of loss of responsiveness; C_p , effect site concentration.

Pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters for propofol by age were adapted for simulation from Schnider et al.^{54,60} Pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters for remifentanyl by age were adapted for simulation from Minto et al.^{55,58}

No entanto, a redução do débito cardíaco não é uma descoberta ubíqua em idosos, principalmente em indivíduos bem condicionados sem doenças cardíacas.⁶⁸ O reconhecimento dessas diferenças talvez tenha levado à noção clínica comum de identificar a "idade fisiológica" de um paciente em vez de depender apenas da idade cronológica.^{69,70} Portanto, pode não ser necessário reduzir significativamente as doses para pacientes idosos fisicamente robustos, com hábitos corporais normais e sem doenças substanciais concomitantes.

A generalização dessas mudanças farmacodinâmicas induzidas pela idade para outros anestésicos intravenosos é problemática. Embora os idosos claramente tenham uma relação concentração-efeito "deslocada para a esquerda" para opioides (ou seja, os opioides são mais potentes em idosos^{57,71}), muitos dados sugerem que os pacientes mais velhos não são mais sensíveis farmacodinamicamente aos sedativos ou hipnóticos. Por exemplo, não há diferença entre idosos e jovens em termos do C50 do EEG para etomidato ou tiopental.⁶⁵⁻⁶⁷

Em contraste, dados recentemente publicados sugerem que tanto o propofol quanto o midazolam são mais potentes em idosos.^{60,72} Portanto, embora haja consenso geral de que os idosos requerem menos medicamentos do que pacientes mais jovens, permanece incerto se essa redução na necessidade de dosagem pode ser atribuída a mecanismos farmacocinéticos ou farmacodinâmicos para drogas específicas.

VOLUME SANGUÍNEO E FARMACOLOGIA DE ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS: DESENVOLVENDO ESTRATÉGIAS RACIONAIS DE DOSAGEM

Dr. Halford, um cirurgião, escreveu ao editor da *Anesthesiology* após cuidar de várias vítimas de trauma após o ataque a Pearl Harbor em 1941. Ele observou que os anestesistas haviam começado a usar o anestésico intravenoso tiopental sódico. Seus comentários foram os seguintes:

"Deixe-me dizer que a anestesia intravenosa é também uma forma ideal de eutanásia. ... Com essa massa heterogênea de anestesistas de emergência, é necessário escolher uma anestesia que envolva a maior margem de segurança para o paciente. ... Fique com o éter [italico em negrito adicionado para ênfase (p. 67)]."⁷³

Os anesthesiologistas reconhecem há muito tempo a necessidade de selecionar certos anestésicos intravenosos em vez de outros, dosar esses anestésicos de forma incremental e moderar a dose total para pacientes que apresentam perda significativa de sangue antes ou durante a cirurgia. Através da experiência, os clínicos aprenderam que uma dose completa de anestésicos intravenosos selecionados pode levar a efeitos colaterais pronunciados e frequentemente indesejados, com potencialmente consequências desastrosas.

No passado recente, vários pesquisadores tentaram quantificar como a extensão da perda de sangue afeta a farmacocinética e farmacodinâmica de anestésicos intravenosos; seu trabalho inclui descobertas com opioides,⁷⁴⁻⁷⁶ hipnóticos sedativos,⁷⁷⁻⁸¹ benzodiazepínicos,^{82,83} e anestésicos locais.⁸⁴ A descoberta mais importante e consistente ao longo desse conjunto de trabalhos é que a dosagem equivalente resulta em concentrações maiores de drogas na presença de perda grave de sangue quando comparada a controles não sangrados. Além disso, embora os volumes e depurações derivados de análises farmacocinéticas não reflitam a verdadeira distribuição e depuração de drogas nos órgãos, eles indicam que, em casos de perda grave de sangue, o fluxo sanguíneo para músculos, intestinos, fígado e tecido conjuntivo está significativamente reduzido, de forma que anestésicos administrados

por via intravenosa provavelmente são direcionados diretamente para o cérebro em concentrações mais elevadas. Esse fenômeno resulta em concentrações cerebrais mais altas de drogas anestésicas e um efeito anestésico mais pronunciado ou prolongado.⁸⁵

A Figura 36-25 ilustra as diferenças nas concentrações sanguíneas de vários analgésicos (fentanil e remifentanil) e sedativos (propofol, etomidato e cetamina) em suínos sangrados e não sangrados. Observa-se que as concentrações plasmáticas em controles euvolêmicos normotensos são praticamente equivalentes para o etomidato e a cetamina, mas não para o remifentanil, fentanil e propofol, quando comparados ao choque hemorrágico. Os opioides foram bem tolerados, enquanto o propofol não o foi. Por exemplo, após uma perda grave de sangue (42 mL/kg), as concentrações sanguíneas resultantes de remifentanil foram 2 vezes maiores durante e após uma infusão de remifentanil de 10 minutos. A dose ($10 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$) foi aproximadamente 50 a 100 vezes maior do que uma dose típica de $0,1$ a $0,2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$, mas todos os animais sobreviveram, apesar de terem perdido mais da metade de seu sangue.

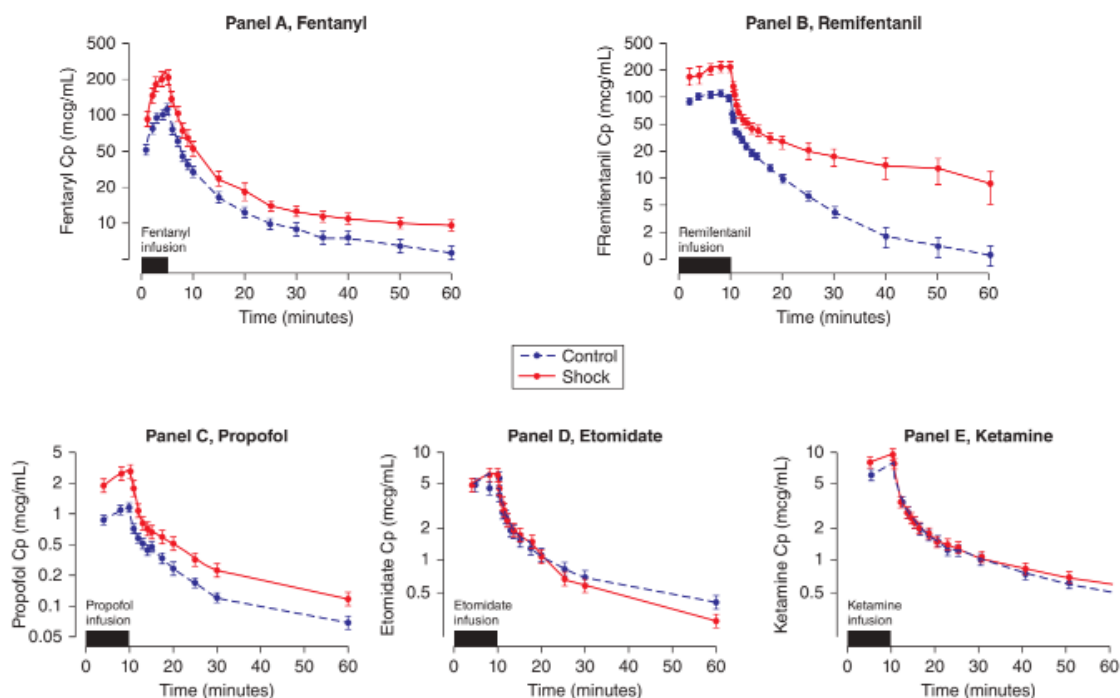


FIGURE 36-25. Plasma levels over time following brief infusions or bolus dosing for selected intravenous anesthetics for euvolemic and hemorrhagic shock conditions. The solid and dashed lines represent unbled (control group) and bled (shock group) swine, respectively.^{25,76,88,91,118} The y axis is on the log scale. Plasma ketamine levels represent the sum of the racemic ketamine enantiomer.

Uma diminuição no volume sanguíneo e no índice cardíaco (de 5 para 1,7 L min⁻¹ m⁻²), juntamente com mudanças compensatórias no fluxo sanguíneo regional, são os prováveis mecanismos fisiológicos que explicam essas alterações farmacocinéticas. As análises farmacocinéticas revelaram que os volumes de distribuição e depurações foram reduzidos em animais sangrados em comparação com controles não sangrados. Mudanças no espectro de borda no EEG foram usadas para medir o efeito do remifentanil. Ao contrário da análise farmacocinética, não foi observada diferença na farmacodinâmica entre os grupos. Como observado com o fentanil⁷⁵ e a morfina,⁷⁴ essas descobertas com o remifentanil corroboram a relativa capacidade de alta dose de opioides em tolerar as alterações na função cardiovascular, mesmo quando usados em choque hemorrágico.

Em contraste com os opioides, a perda de sangue tem um impacto mais preocupante na farmacocinética e farmacodinâmica do propofol. Semelhante ao projeto experimental usado com o remifentanil descrito anteriormente, os pesquisadores sangraram animais e, em seguida, administraram propofol. Foram observadas duas principais diferenças em comparação com o remifentanil. Primeiro, a administração de propofol após hemorragia grave (42 mL/kg) levou a um colapso cardiovascular certo. Em segundo lugar, a dose encontrada para produzir um efeito farmacológico (ou seja, uma mudança no BIS de pelo menos 50) em animais não sangrados não foi tolerada de forma alguma em animais sangrados. Para realizar experimentos em animais sangrados, a dose de propofol teve que ser reduzida em mais de 50%, e a extensão da hemorragia teve que ser reduzida para 30 mL/kg. Nesse caso, a hemorragia levou a uma diminuição no índice cardíaco de 5 para 2,6 L min⁻¹ m⁻². Posteriormente, os animais receberam uma infusão de propofol de 10 minutos a 200 µg kg⁻¹ min⁻¹. Vale ressaltar que, com doses equivalentes, os animais sangrados apresentaram concentrações plasmáticas de propofol aproximadamente 2 vezes maiores ao longo do período do estudo. Uma análise farmacocinética revelou que, semelhante ao remifentanil, as depurações e volumes compartimentais do propofol foram reduzidos em animais sangrados.

O BIS foi usado como medida substituta do efeito do propofol. Como esperado, as mudanças no BIS ficaram atrás das mudanças nas concentrações plasmáticas de propofol. Esses dados foram usados para estimar o ke_0 para animais sangrados e não sangrados e construir modelos farmacodinâmicos anteriormente descritos para incluir estimativas do C₅₀ e γ . A comparação dos parâmetros farmacodinâmicos entre os grupos de animais sangrados e não sangrados revelou um ke_0 e γ semelhantes, mas

uma diminuição de 2,7 vezes no C50 (4,6 vs. 1,7 µg/mL para os grupos de controle e choque, respectivamente). Isso é enfatizado pelo deslocamento para a esquerda (seta verde) no C50 para cada grupo de estudo (Figura 36-26).

Talvez um dos usos mais perigosos de anestésicos intravenosos seja durante a indução da anestesia. Nesse momento, doses em bolo são usadas para rapidamente tornar um paciente analgésico ou inconsciente, mas essas doses podem estar associadas a morbidade significativa se a dosagem não considerar grandes mudanças no volume sanguíneo. Para fins de discussão, considere uma dose de indução de propofol. As descobertas farmacocinéticas e farmacodinâmicas relacionadas ao propofol durante a perda de sangue descritas.

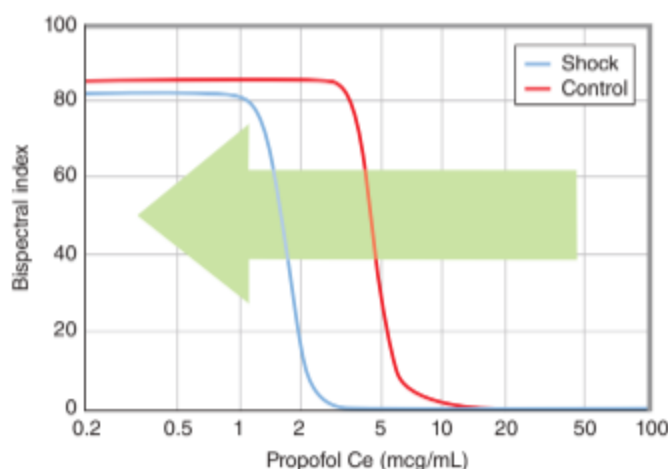


FIGURE 36-26. The concentration-effect relationship of propofol to the bispectral index scale (BIS) in bled (30 mL/kg) and unbled swine as characterized by a pharmacodynamic model. The blue and red lines represent the mean change in BIS over a range of propofol effect site concentrations for unbled and bled swine, respectively. The green arrow illustrates the shift in the C_{50} between groups.

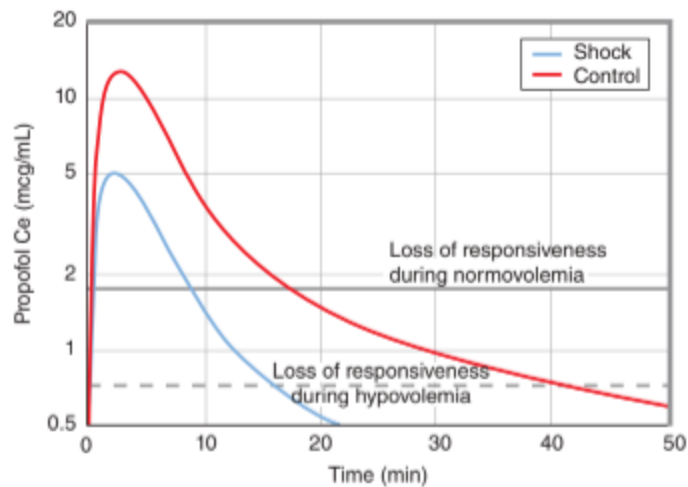


FIGURE 36-27. Combined pharmacokinetic and pharmacodynamic simulations of a 2-mg/kg propofol bolus dose under normal hemodynamic conditions and following moderate blood loss. The red and blue lines represent the effect site concentrations under normal and hypovolemic conditions, respectively. The gray solid and dashed lines represent the propofol effect site concentration associated with a loss of responsiveness under normal and hypovolemic conditions, respectively.

As ilustrações anteriores são usadas para mostrar como a perda de sangue afeta a dosagem convencional de hipnóticos sedativos.

Na Figura 36-27, usando parâmetros farmacocinéticos previamente descritos em humanos,³ o início e a duração da perda de responsividade após uma dose de propofol de 2 mg/kg foram de 1 e 8 minutos, respectivamente, supondo que as concentrações necessárias de propofol no sítio de ação para a perda de responsividade fossem próximas a 1,8 µg/mL.¹⁹ Realizando uma simulação de dose de propofol após uma perda moderada de sangue (35% do volume de sangue) resultou em um resultado significativamente diferente (Figura 36-27). Com base no impacto da perda de sangue na farmacocinética e farmacodinâmica do propofol, esta simulação leva em consideração o aumento de 2,5 vezes na concentração de propofol no sítio de ação e a diminuição de 2,7 vezes na concentração necessária para a perda de responsividade.

Com esta simulação, o impacto da perda moderada de sangue na duração do efeito é facilmente percebido. Vale ressaltar que, com a perda de sangue, há um aumento de mais de 5 vezes na duração do efeito (de 8 para 44 minutos). Essas simulações sugerem que o propofol deve ser usado, se for o caso, com extrema cautela.

Estimando a dose que forneceria um efeito equivalente em uma pessoa que sofre

uma perda grave de sangue em comparação com uma pessoa com fisiologia cardiovascular normal, resultaria em uma redução da dose de propofol em 80% (por exemplo, 0,4 mg/kg). Embora o impacto da perda de sangue no propofol seja dramático, é importante reconhecer que esta simulação é de uma única dose de propofol e não reflete a prática comum de combinar o propofol com um opioide durante a indução da anestesia. Nesse cenário, é provável que o aumento acentuado no pico do efeito e na duração do efeito seja ainda maior e potencialmente mais perigoso.

Talvez a consequência mais importante da perda de sangue no comportamento do propofol seja a resposta hemodinâmica exagerada após uma dose em bolo. O propofol é um vasodilatador periférico e suprime a contratilidade.⁸⁶ Como observado nessas simulações, uma dose em bolo de propofol resulta em concentrações no sítio de ação mais elevadas que permanecem elevadas por um período prolongado, amplificando assim a depressão cardiovascular do propofol. O tiopental sódico tem um perfil semelhante de depressão cardiovascular e isso provavelmente explica por que o Dr. Halford estava tão enfático sobre os perigos associados à indução da anestesia com o pentotal sódico.

E quanto à ressuscitação? A ressuscitação com volume restaura a disposição do medicamento e o efeito aos valores basais? Na prática clínica típica, alguma ressuscitação com fluidos geralmente já está em andamento antes da administração de um anestésico. Com base na premissa de que a ressuscitação restaurará o débito cardíaco e o fluxo sanguíneo sistêmico, as alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas induzidas pelo choque podem ser revertidas. Em um conjunto semelhante de experimentos, foi feita uma comparação entre controles não sangrados e sangrados e, em seguida,

Após uma hemorragia grave (42 mL/kg) em suínos e uma ressuscitação parcial com infusão de cristaloides para manter uma pressão arterial média de 70 mm Hg por 60 minutos, as concentrações plasmáticas de propofol foram praticamente idênticas. A ressuscitação restaurou as alterações farmacocinéticas do propofol induzidas pelo choque para valores quase basais. No entanto, os parâmetros farmacodinâmicos permaneceram alterados. Assim como na perda grave de sangue, o C50 foi diminuído em 1,5 vezes após a hemorragia e ressuscitação. Embora o mecanismo para esse fenômeno não seja bem compreendido, uma explicação para o aumento da sensibilidade dos órgãos ao propofol pode ser, pelo menos em parte, atribuída a um aumento não reconhecido de propofol não ligado. Portanto, o deslocamento

para a esquerda no C50 do propofol pode representar uma diferença farmacocinética não detectada entre os grupos. Embora os níveis plasmáticos de propofol fossem semelhantes entre os animais sangrados e depois ressuscitados e os animais não sangrados, a quantidade de propofol não ligado disponível para exercer um efeito farmacológico pode ter aumentado. Depois de remover mais de 50% do volume sanguíneo estimado e substituí-lo por cristalóide, o conteúdo de proteína plasmática provavelmente seria reduzido. Além disso, alterações no fluxo sanguíneo dos órgãos, integridade da parede capilar e pH plasmático podem influenciar os níveis de propofol não ligado. Dado que o conteúdo de proteína plasmática, ligação de propofol às proteínas plasmáticas ou níveis de propofol não ligado não foram medidos ou estimados, o quanto as alterações no propofol não ligado desempenharam na alteração das diferenças observadas na sensibilidade do órgão final permanece desconhecido.

Nesse protocolo, 60% do volume sanguíneo estimado foi removido. Do volume de sangue perdido, 140% foi substituído por solução de Ringer lactato para manter uma pressão arterial quase normotensiva. A aparência de função hemodinâmica quase normal era enganadora. Embora a função hemodinâmica parecesse quase normal (ou seja, a pressão venosa central e o índice cardíaco eram semelhantes aos dos animais não sangrados), a resposta cardiovascular ao propofol permaneceu exagerada. Durante a infusão de propofol, o índice cardíaco diminuiu em 1,7 L/min/m² no grupo de choque e ressuscitação, mas apenas em 0,2 L/min/m² no grupo de controle. As grandes mudanças hemodinâmicas no grupo de choque e ressuscitação ilustram como a perda grave de sangue seguida por uma ressuscitação parcial pode levar a alterações cardiovasculares potencialmente grandes com a administração de propofol. Na verdade, uma correlação clínica significativa dessa análise é que, apesar de um perfil hemodinâmico quase normal após a ressuscitação parcial para a perda grave de sangue, a ressuscitação deve continuar para minimizar a potencial depressão hemodinâmica grave que pode estar associada à administração de propofol.

A Figura 36-28 representa uma simulação da concentração de propofol no sítio de ação após uma dose em bolo de propofol em um paciente com perda grave de sangue seguida por uma ressuscitação parcial com cristalóides (1,5 mL de

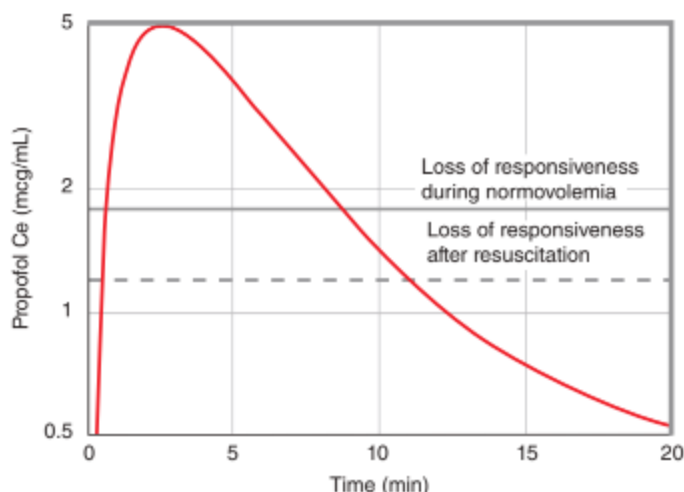


FIGURE 36-28. Combined pharmacokinetic and pharmacodynamic simulation of a 2-mg/kg propofol bolus dose following severe blood loss and resuscitation. The solid and dashed gray lines represent the effect site concentrations at which there is a loss of responsiveness under bled then resuscitated and normal conditions, respectively.

Nesta simulação, é considerada a influência das alterações farmacodinâmicas, manifestadas por uma diminuição de 1,5 vezes na concentração do local de ação necessária para a perda de responsividade. A duração do efeito aumenta de 8 para 11 minutos.

Comparativamente ao propofol, tanto o cetamina quanto o etomidato têm maior aceitação entre os clínicos que cuidam de pacientes com perda significativa de sangue. Isso ocorre principalmente porque a depressão cardiovascular conhecida por ser exagerada com o propofol e o tiopental sódico não é tão evidente com o etomidato e, em menor grau, com a cetamina. Embora o etomidato seja conhecido por causar uma leve depressão cardiovascular, trabalhos anteriores revelaram surpreendentemente pouca alteração cardiovascular após uma infusão contínua em alta dose e curta duração de etomidato durante um choque hemorrágico moderado (30 mL/kg). De maneira semelhante, o perfil farmacocinético e farmacodinâmico do etomidato após perda de sangue também foi minimamente influenciado pela perda de sangue. Isso sugere que os requisitos de dosagem para o etomidato não precisam de ajuste após uma perda moderada de sangue. Essa descoberta está de acordo com a visão amplamente aceita de que o etomidato é uma boa escolha em pacientes hemodinamicamente instáveis.

O que permanece desconhecido é o impacto da perda de sangue na cetamina. Trabalhos preliminares revelaram que, como o etomidato, a perda de sangue não

afeta significativamente a farmacocinética da cetamina. A cetamina é conhecida por aumentar o tônus simpático, servir como analgésico potente e funcionar bem em pacientes com função cardiovascular comprometida. Trabalhos anteriores usando um modelo de choque hemorrágico isobárico em roedores demonstraram que a sobrevivência após a anestesia com cetamina foi maior do que a observada com anestesia quase equipotente com halotano ou pentobarbital. Essas descobertas preliminares apoiam a visão amplamente aceita de que a cetamina é uma droga importante a ser mantida em nosso arsenal farmacológico ao cuidar de pacientes que sofrem perda de sangue com risco de vida.

No entanto, as propriedades farmacodinâmicas da cetamina são difíceis de avaliar. Isso ocorre em grande parte porque a cetamina é uma mistura racêmica que, quando metabolizada, tem um metabólito ativo, a norketamina. Portanto, a contribuição de ambos os enantiômeros e da norketamina deve ser considerada ao avaliar o efeito geral da droga da cetamina. Uma dificuldade adicional na medição do efeito da cetamina é que é difícil identificar uma medida substituta para o efeito da cetamina. Por exemplo, o BIS não é uma medida confiável dos efeitos sedativos da cetamina.

Em resumo, à medida que os clínicos gerenciam pacientes que sofrem perda de sangue por meio de anestésicos muitas vezes perigosos, a hemorragia e até mesmo a hemorragia seguida de ressuscitação que aparentemente restaura a função hemodinâmica quase normal pode levar a alterações dramáticas no comportamento farmacológico de hipnóticos sedativos e opioides comumente usados. A duração do efeito, as concentrações máximas no local de ação e a extensão da depressão cardiovascular devem ser consideradas ao selecionar um anestésico intravenoso e formular uma dose apropriada. O paciente com comprometimento hemodinâmico é especialmente suscetível à supressão cardiovascular de hipnóticos sedativos selecionados, enquanto outros hipnóticos sedativos parecem ser muito mais seguros. O propofol e o tiopental sódico são escolhas especialmente ruins, mesmo após algum grau de ressuscitação. Por outro lado, a cetamina e o etomidato tendem a ser imunes aos efeitos deletérios da perda moderada a grave de sangue em seus perfis farmacocinéticos. A perda grave de sangue altera a farmacocinética dos opioides, levando a concentrações plasmáticas mais elevadas, mas os opioides, ao contrário do propofol e do tiopental sódico, desfrutam de uma margem terapêutica mais ampla na presença de perda de sangue. O que permanece inexplorado, no entanto, é o impacto da perda de sangue

no resultado da administração simultânea de múltiplas drogas. Conforme ilustrado na seção sobre sinergia de drogas deste capítulo, opioides e hipnóticos sedativos podem influenciar dramaticamente um ao outro. Como essa interação se comporta na presença de depleção de volume intravascular permanece desconhecido.

O PACIENTE TOLERANTE A OPIÓIDES

Um dos problemas mais difíceis que um anestesista enfrenta é o fornecimento de cuidados satisfatórios para pacientes que consomem opioides cronicamente (consulte o Capítulo 20 para uma revisão geral sobre abuso de substâncias e prática anestésica). Com o consumo crônico de opioides, ocorre tolerância e mais droga é necessária para alcançar um e

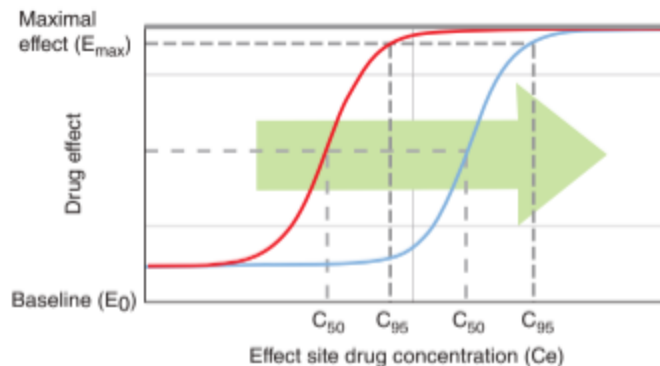


FIGURE 36-29. The effect of opioid tolerance on the concentration-effect relationship characterized by pharmacodynamic modeling. The C_{50} and C_{95} are shifted to the right, indicating that more drug is required to achieve the same level of drug effect.

Outro desafio significativo enfrentado por anestesistas é o tratamento adequado de pacientes que consomem opioides cronicamente. Por preocupação com a segurança do paciente, as doses de opioides muitas vezes são administradas a pacientes tolerantes a opioides em doses mais convencionais na tentativa de evitar efeitos colaterais indesejados que seriam evidentes em pacientes não dependentes. Essa abordagem frequentemente leva a um controle de dor pós-operatória dramaticamente inadequado. Realizar simulações para estimar o comportamento dos opioides, seja sozinhos ou em combinação com outros tipos de anestésicos, usando modelos farmacodinâmicos construídos a partir de estudos que avaliam uma população de pacientes não dependentes, está fadado a fornecer uma estimativa defeituosa do efeito da droga em pacientes que consomem opioides

cronicamente. O problema essencial é que a magnitude do deslocamento correto no C50 e C95, que são parâmetros-chave usados para construir os modelos farmacodinâmicos, é desconhecida.

Com o amplo uso de opioides de ação curta e ação dependente de tempo, sistemas de entrega de opioides transdérmicos e bombas de infusão de opioides implantáveis, a tolerância a opioides é reconhecida como um desafio crescente no ambiente perioperatório. No entanto, há uma escassez de literatura que examine o fenômeno da tolerância a opioides como uma covariável em modelos farmacodinâmicos. Uma razão potencial é que a tolerância a opioides é uma característica difícil de quantificar no comportamento das drogas e provavelmente varia substancialmente de pessoa para pessoa com base na duração do consumo de opioides e na dose de opioides.

Com esse problema em mente, pesquisadores exploraram métodos para identificar a relação concentração-efeito para opioides com base em características individuais. Usando princípios de farmacocinética e farmacodinâmica, foi desenvolvida uma técnica chamada "desafio com fentanil". O desafio com fentanil foi projetado para ser usado em pacientes com história conhecida de consumo crônico de opioides, agendados para procedimentos cirúrgicos associados a dor pós-operatória significativa e que necessitarão de uma anestesia geral de moderada a longa duração (por exemplo, instrumentação multinível da coluna lombar). O protocolo do desafio com fentanil prevê uma rápida infusão contínua de fentanil ($2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$) até o início da depressão respiratória, na ausência de outros sedativos, ansiolíticos ou opioides (Figura 36-30). O momento ideal para realizar o desafio é logo antes da indução da anestesia geral. O início da depressão ventilatória com o desafio com fentanil é definido como a ocorrência de uma frequência respiratória inferior a 4 respirações por minuto. Um componente crítico do desafio é medir o tempo desde o início da infusão de fentanil até o início da depressão ventilatória.

Usando a duração da infusão de fentanil em alta dose até a identificação da depressão ventilatória, uma simulação farmacocinética da infusão de fentanil é usada para identificar a concentração no local de ação do fentanil associada à depressão ventilatória. Esse processo redefine a relação farmacodinâmica entre as concentrações no local de ação do fentanil e o efeito da droga que é única para um determinado paciente. Uma suposição importante desse protocolo é que mais droga será necessária para alcançar a analgesia.

Como descrito anteriormente, uma série de relações farmacodinâmicas existe em uma variedade de estímulos no ambiente perioperatório (Figura 36-10). Uma característica interessante dessa variedade de relações de concentração é que elas podem ser quantificadas em termos de porcentagem da quantidade de droga necessária para eliciar mudanças no EEG.

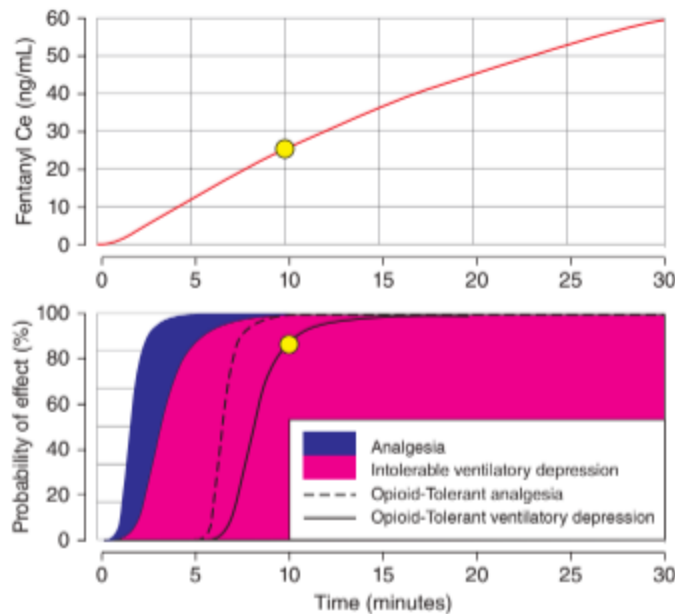


FIGURE 36-30. The fentanyl challenge: Simulation of predicted effect site concentrations (top plot) and predicted effects (analgesia and intolerable ventilatory depression) that result from a 2- μ g/kg/min fentanyl infusion. Analgesia was defined as a loss of response to painful tibial pressure found to be consistent with pain experienced in the postanesthesia care unit where patients requested analgesics.^{41,42} Intolerable ventilatory depression was defined as respiratory rate less than 4 breaths per minute.^{111,112} The bottom plot presents the predicted time course of analgesia and intolerable ventilatory depression in an opioid-naïve person (solid blue and pink) and in an opioid-tolerant person (solid and dashed black line). The fentanyl challenge is administered preoperatively to predict a fentanyl effect site concentration at which a patient develops ventilatory depression. In this example, the infusion is run for 10 minutes, at which time the patient develops ventilatory depression, defined as a respiratory rate less than 4 breaths per minute in an unstimulated state and signified by the large yellow circle. The time point corresponds to a predicted fentanyl effect site concentration of 24 ng/mL (top plot). At 10 minutes, this patient is likely opioid tolerant. All simulations assumed a 30-year-old, 180-cm tall, 80-kg male. Simulations were based on published pharmacokinetic and pharmacodynamic models.^{41,43,101}

Por exemplo, a concentração no local de ação do fentanil associada ao C50 para alterações na borda espectral, uma medida da atividade do EEG, é aproximadamente de 9 ng/mL. As concentrações no local de ação do fentanil (C50) associadas à analgesia e à depressão ventilatória são de 1,6 e 5,4 ng/mL, respectivamente.

Portanto, as concentrações no local de ação do fentanil para analgesia e depressão ventilatória são, respectivamente, 17% e 60% do C50 para alterações no EEG.

Aproveitando esta linearidade, as concentrações no local de ação do fentanil para analgesia são aproximadamente 30% das associadas à depressão respiratória.

Embora não esteja bem estabelecido, trabalhos preliminares indicaram que a relação linear entre analgesia, depressão ventilatória e alterações no EEG permanece intacta, apesar de um deslocamento para a direita nas relações concentração-efeito associadas aos opioides em pacientes cronicamente dependentes de opioides. Usando essa linearidade, o desafio com fentanil é capaz de prever as concentrações no local de ação do fentanil para a analgesia a partir das concentrações estimadas de fentanil necessárias para induzir a depressão ventilatória.

Por exemplo, a concentração no local de ação do fentanil associada à analgesia será de 30% da concentração no local de ação associada à depressão ventilatória, independentemente da concentração no local de ação do fentanil necessária para alcançar a depressão ventilatória.

Com a concentração no local de ação da analgesia identificada como uma porcentagem da concentração necessária para a depressão respiratória, o próximo passo é desenvolver esquemas de dosagem de fentanil para alcançar e manter a analgesia. Os objetivos de dosagem podem ser direcionados para fornecer analgesia intraoperatória como parte de uma técnica anestésica combinada ou analgesia pós-operatória até que o paciente seja capaz de tomar analgésicos por via oral. Simulações adicionais são usadas para identificar as taxas de infusão sugeridas que produzirão o efeito analgésico alvo durante o curso do anestésico e no período pós-operatório.

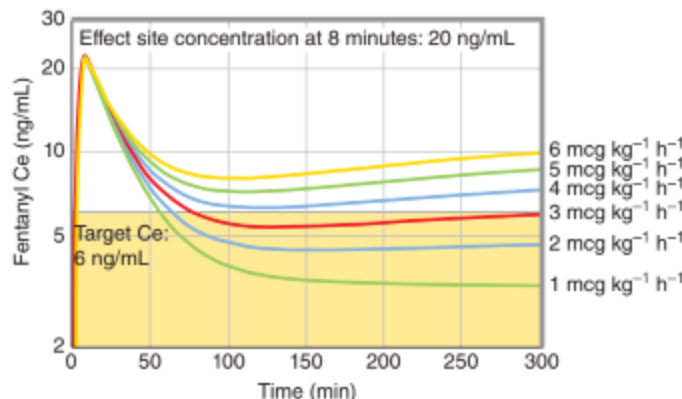


FIGURE 36-31. The fentanyl challenge: Simulation of predicted effect site concentrations (C_e) for a range of intraoperative fentanyl infusion rates (1 to 6 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$) following a fentanyl challenge that was terminated after 10 minutes. The target effect site concentration is estimated as 30% of the fentanyl effect site concentration at the onset of ventilatory depression (26 ng/mL). A continuous infusion of 5 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ achieves the target effect site concentration the best. All simulations assumed a 30-year-old, 180-cm tall, 80-kg male. Simulations were based on published pharmacokinetic and pharmacodynamic models.^{41,43,181}

Características únicas da farmacocinética do fentanil que devem ser consideradas ao iniciar uma infusão após um desafio com fentanil incluem o seguinte: (1) Com infusões contínuas prolongadas (ou seja, superiores a 2 horas), as concentrações no local de ação continuam a aumentar. Simulações de infusões contínuas mostram que as concentrações no local de ação não atingem um estado quase constante por pelo menos 24 horas. Portanto, é importante antecipar a duração de uma infusão contínua de fentanil no pós-operatório e selecionar uma taxa de infusão que não exceda as concentrações no local de ação associadas à depressão ventilatória. (2) Após a conclusão do desafio com fentanil antes da indução da anestesia, uma quantidade significativa de fentanil pode ser administrada, dependendo da duração do desafio. Por exemplo, uma infusão de 10 minutos a 2 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ em um paciente de 80 kg resultará na administração de 1600 μg (32 mL) de fentanil. Essa dose inicial deve ser considerada ao formular a taxa de infusão intraoperatória de fentanil. Na Figura 36-31, um conjunto de simulações ilustra as concentrações no local de ação do fentanil resultantes de um desafio com fentanil. Neste caso, foi necessária uma infusão de 10 minutos para atingir o início da depressão respiratória. Após o desafio, são apresentadas seis simulações de uma infusão de fentanil, variando de 1 a 6 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ para uma anestesia de 6 horas. Aos 10 minutos, a concentração no local de ação do fentanil associada com depressão ventilatória é de 24 ng/mL, resultando em uma concentração alvo no local de ação de aproximadamente 7 ng/mL (ou seja, 30% de 24). Usando essa simulação, a

infusão de fentanil que melhor se aproxima da concentração alvo no local de ação de 8 ng/mL é uma infusão contínua de $5 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$.

As informações obtidas a partir das simulações farmacocinéticas após um desafio com fentanil podem ser usadas para melhorar a dosagem intraoperatória do fentanil, garantindo uma analgesia adequada no período pós-operatório inicial. Além disso, essas mesmas informações podem ser usadas para identificar regimes de dosagem intravenosa de fentanil para as primeiras 24 a 48 horas após procedimentos cirúrgicos selecionados, associados a dor pós-operatória significativa e sem ou com capacidade inadequada de usar analgésicos orais.

Para melhorar a dosagem intraoperatória do fentanil, estudos anteriores descobriram que a administração de uma infusão contínua de fentanil que mantém a concentração analgésica no local de ação durante toda a duração de um procedimento cirúrgico leva a um nível adequado de analgesia no período pós-operatório inicial, permitindo ao mesmo tempo uma rápida recuperação da anestesia em pacientes que consomem opioides cronicamente.⁹⁰ As informações obtidas a partir do desafio com fentanil podem ser usadas para orientar regimes de dosagem para analgesia controlada pelo paciente (ACP) combinada com uma infusão contínua basal para manter uma analgesia adequada evitando a depressão respiratória.⁹⁰⁻⁹² As taxas de infusão (em $\mu\text{g kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$) usadas

intraoperatoriamente para atingir as concentrações de fentanil associadas à analgesia são divididas ao meio. Metade da taxa de infusão é administrada como uma infusão contínua e a outra metade é administrada como bolus intermitentes usando ACP. A exploração preliminar da eficácia e segurança dessa técnica tem sido encorajadora. Em um grupo de pacientes que relataram o consumo crônico de opioides, um desafio com fentanil foi usado para identificar os regimes de dosagem intraoperatória e pós-operatória para o fentanil. O número de doses intervalares entregues via ACP foi usado como métrica de controle da dor. O requisito de doses intervalares de dois ou menos por hora foi considerado adequado para analgesia. Nenhum uso do ACP ao longo de um período de 4 horas foi considerado uma infusão basal agressiva e foi reduzido em 20%. O uso do ACP mais de duas vezes por hora foi considerado uma infusão basal inadequada e foi aumentado em 20%. Após 24 horas desse regime de dosagem, foram feitas medidas da função respiratória, níveis arteriais de PCO_2 e controle da dor. Em todos os pacientes, as taxas respiratórias e a oxigenação sanguínea estavam normais. Os níveis arteriais de PCO_2 variavam de 40 a 47 mm Hg. O uso da ACP foi de 1 a 2 doses por hora. Uma simulação de computador de um desafio com fentanil seguido do curso

intraoperatório e pós-operatório é apresentada na Figura 36-32. Neste exemplo de um paciente típico de 80 kg encontrado na exploração preliminar de segurança e eficácia descrita anteriormente e que consome opioides cronicamente, a depressão respiratória ocorreu após 10 minutos de infusão de fentanil. A concentração correspondente de fentanil no local de ação neste momento era de 24 ng/mL. A concentração alvo no local de ação do fentanil para analgesia

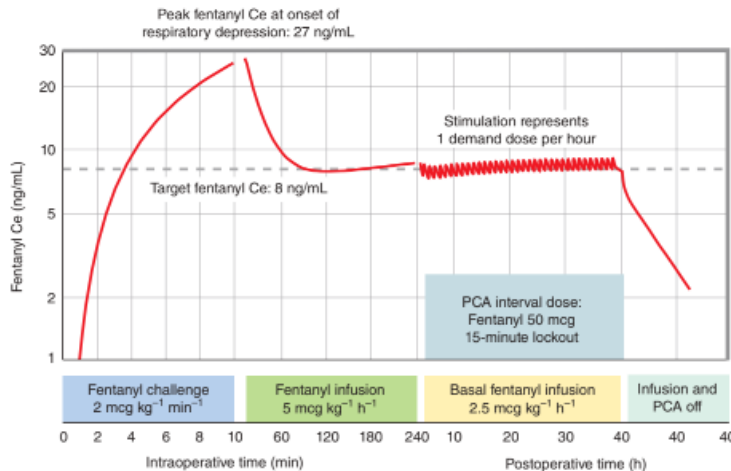


FIGURE 36-32. The fentanyl challenge: Simulation of the intraoperative and postoperative course following a fentanyl challenge. As presented in Figures 36-30 and 36-31, after a 10-minute fentanyl challenge, the predicted fentanyl effect site concentration was 24 ng/mL. Subsequently, a fentanyl infusion was initiated at $5 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ (8 mL/h) for 4 hours, with a target analgesic concentration of 8 ng/mL. On completion of the anesthetic, a basal infusion at $2.5 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ (4 mL/h) and a patient-controlled analgesia (PCA) pump with a 50- μg bolus dose on a 15-minute lockout were started. The average PCA dose was 1 bolus per hour. All simulations assumed a 30-year-old, 180-cm tall, 80-kg male. Simulations were based on published pharmacokinetic and pharmacodynamic models.^{41,43,101}

Portanto, a concentração alvo no local de ação para a analgesia foi de 30% de 24, ou aproximadamente 8 ng/mL. Posteriormente, uma infusão basal de fentanil foi administrada durante o período intraoperatório de 4 horas a uma taxa de $5 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ como parte de uma técnica combinada com um agente inalado potente. Ao final do período intraoperatório, o paciente foi autorizado a emergir da anestesia. Na fase pós-operatória, uma infusão basal foi iniciada a $2,5 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$. Além da infusão basal, a ACP foi ajustada para fornecer uma dose de demanda de 50 μg a cada 15 minutos ($2,5 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ se todas as quatro doses forem usadas). A infusão basal e a ACP foram usadas por 36 horas após a anestesia. O uso médio da ACP foi de uma dose de demanda por hora. Nenhuma ajustes foram feitos na ACP.

Existem vários pontos de interesse clínico ilustrados por esta simulação. Ao iniciar uma taxa de infusão de fentanil de $5 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ imediatamente após o desafio com fentanil, as concentrações no local de ação resultantes estavam bem acima da concentração alvo por quase 90 minutos. Isso é importante a considerar ao administrar anestésicos de duração mais curta. Também é interessante notar que,

ao final das 4 horas de anestesia, a concentração no local de ação estava começando a ultrapassar 8 ng/mL.

Caso uma anestesia necessite de mais tempo, talvez uma taxa de infusão mais moderada seja prudente (ou seja, $4 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$). Na fase pós-operatória, a simulação revela que a taxa de infusão basal em combinação com a ACP manteve bem a concentração alvo. Uma vez desligada, as concentrações no local de ação do fentanil diminuem relativamente lentamente. O tempo necessário para que os níveis de fentanil no local de ação diminuam pela metade foi superior a 5 horas. Esse tempo de dissipação pode ser importante a considerar ao iniciar a terapia analgésica oral após encerrar a ACP e a infusão basal.



KEY REFERENCES

- t Davis JJ, Swenson JD, Hall RH, et al. Preoperative “fentanyl challenge” as a tool to estimate postoperative opioid dosing in chronic opioid-consuming patients. *Anesth Analg*. 2005;101(2):389-395.
- t Echevarria GC, Elgueta MF, Donoso MT, et al. The effective effect-site propofol concentration for induction and intubation with two pharmacokinetic models in morbidly obese patients using total body weight. *Anesth Analg*. 2012;115(4):823-829.
- t Fisher DM. (Almost) everything you learned about pharmacokinetics was (somewhat) wrong! *Anesth Analg*. 1996;83(5):901-903.
- t Krejcie TC, Avram MJ. What determines anesthetic induction dose? It's the front-end kinetics, doctor! *Anesth Analg*. 1999;89(3):541-544.
- t LaPierre CD, Johnson KB, Randall BR, et al. An exploration of remifentanyl-propofol combinations that lead to a loss of response to esophageal instrumentation, a loss of responsiveness, and/or onset of intolerable ventilatory depression. *Anesth Analg*. 2011;113(3):490-499.
- t Minto CF, Schnider TW, Egan TD, et al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. I. Model development. *Anesthesiology*. 1997;86(1):10-23.
- t Shafer SL. Shock values. *Anesthesiology*. 2004;101(3):567-568.
- t Shafer SL, Stanski DR. Improving the clinical utility of anesthetic drug pharmacokinetics. *Anesthesiology*. 1992;76(3):327-330.
- t Shafer SL, Varvel JR. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection. *Anesthesiology*. 1991;74(1):53-63.
- t Sheiner LB, Stanski DR, Vozeh S, et al. Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: application to d-tubocurarine. *Clin Pharmacol Ther*. 1979;25(3):358-371.
- t Struys MM, Smet T, Glen JI, et al. The history of target-controlled infusion. *Anesth Analg*. 2016;122(1):56-69. [Epub ahead of print]

REFERENCES

Complete references are available online at www.LongneckerAnesthesiology.com.

Intravenous Anesthetics

Mark Dershwitz

Carl E. Rosow

KEY POINTS

1. Propofol (2,6-diisopropylphenol) is currently the most widely used intravenous sedative-hypnotic. In typical clinical doses, it can produce unconsciousness in as little as 10 to 15 seconds.
 2. Propofol decreases the cerebral metabolic rate for oxygen and cerebral blood flow. By causing vasoconstriction of central nervous system (CNS) blood vessels, propofol also significantly decreases intracranial pressure.
 3. Propofol produces a dose-dependent decrease in ventilatory drive. It decreases tidal volume and minute ventilation and increases PaCO₂. The ventilatory depressant effect is exaggerated in patients with underlying chronic obstructive pulmonary disease (COPD).
 4. Propofol decreases myocardial contractility, leading to a reduction in cardiac output. It reduces smooth muscle tone, causing vasodilation in both systemic arteries and veins. Propofol also blunts the barostatic reflex, resulting in a slower heart rate for a given decrease in blood pressure.
1. Coexisting factors, such as other medications (eg, benzodiazepines or opi-

oids), advanced age, or presence of concurrent disease (eg, cardiac dysfunction, COPD, hypovolemia), can increase the hemodynamic effects of propofol

and decrease the amount needed to produce unconsciousness. Patients with acquired tolerance because of chronic use of other CNS depressants, anticonvulsants, or alcohol may require higher doses of propofol to produce unconsciousness.

6. Propofol causes the lowest incidence of postoperative nausea and vomiting of any general anesthetic agent, injected or inhaled. Propofol also has intrinsic antiemetic activity and has been used successfully as an antiemetic.

7. Propofol often causes pain on injection, which can sometimes be severe.

Placing a tourniquet proximal to the injection site and administering lidocaine or using an antecubital vein are the most effective ways to prevent this pain.

1. Propofol is a very short-acting intravenous anesthetic. It has a short, context-sensitive half-time even after long-duration infusions. Because of its rapid

recovery characteristics, it is an extremely useful drug for maintaining general anesthesia by continuous infusion.

9. The CNS effects of thiopental are qualitatively similar to those of propofol.

There are data suggesting that thiopental will reduce the likelihood of CNS damage when it is given before a planned decrease in global cerebral perfusion. The cardiac and pulmonary effects of thiopental are qualitatively similar

to those of propofol. Thiopental generally causes a smaller decrease in blood pressure.

10. The CNS effects of etomidate are similar to those of thiopental and propofol.

Etomidate is notable for its lack of cardiovascular effects. Given by itself, it has little effect on systemic arterial or venous vascular tone or on cardiac contractility, and usually little change in blood pressure or heart rate occurs.

Cardiovascular stability is generally preserved in persons with hypovolemia or cardiac dysfunction.

11. Etomidate inhibits the enzyme responsible for performing the 11β -hydroxylation reaction in cortisol synthesis. A single induction dose of 0.3 mg/kg inhibits cortisol synthesis and the normal response to adrenocorticotrophic hormone for up to 12 hours. Infusions of several days' duration

in ventilated intensive care unit patients were associated with increased mortality. Investigational derivatives of etomidate produce much less adrenal suppression than etomidate.

12. Sedative doses of midazolam cause patients to become sleepy and calmer and to have anterograde amnesia. The amnestic effects of midazolam are