

Art. Educ.

# Edisio Pereira, E.A \* AGENTES ANESTÉSICOS UTILIZADOS POR VIA VENOSA

1203

O passo decisivo para o desenvolvimento da anestesia venosa dentro dos atuais conceitos farmacológicos e clínicos pode ser fixado em 1932, quando Kropp e Traub sintetizaram o sal sódico do ácido hexabarbitúrico (evipam sódico), primeiro derivado com rápido início e curta duração dos efeitos. Muitas drogas além de inúmeros barbitúricos indicados como anestésicos venosos têm sido apresentados ao longo destes anos como o agente «ideal» ou «perfeito». Entretanto, até o presente não existe esta droga e cada uma das atualmente em uso preenchem faixas específicas de indicação.

Esta revisão trata dos barbitúricos e outras drogas usadas por via venosa com finalidade primária de anestesia, incluindo quetamina, benzodiazepínicos e esteróides. Maior ênfase é dada aos conceitos farmacológicos que servem de base às indicações clínicas e constituem as premissas necessárias para o uso racional dos agentes anestésicos venosos.

## Barbitúricos

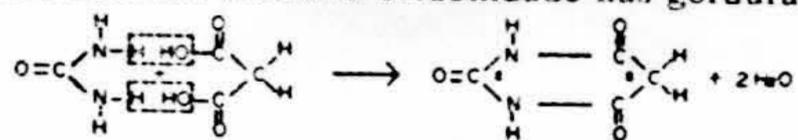
### Estrutura química e atividade farmacológica

A reação química básica para a síntese dos barbitúricos é a condensação da uréia com ácido malônico, formando o ácido barbitúrico (Tabela I). Embora este ácido não possua ação hipnótica, a substituição dos átomos de hidrogênio na posição 5 por radicais alifático, aromático ou alicíclico, resulta na formação de compostos com aquela propriedade e chamados oxibarbitúricos (pentobarbital, secobarbital) 1,14,18,21.

A medida que cresce a cadeia dos grupos substitutivos em C5 há aumento da potência hipnótica e redução do tempo de ação, com o limite até 8 átomos de carbono. (exceção para o tialbarbital e metohexital que possuem um total de 9 carbonos nas 2 cadeias). A substituição de um átomo de H na posição 5 por um grupo metil forma a metil-malonil uréia, um composto de pequena atividade hipnótica. A dimetil substituição produz um hipnótico ainda muito fraco, mas quando a substituição é feita por dois grupos etil obtem-se o ácido dietil-barbitúrico (barbital) de potência aceitável clinicamente. Presença de cadeias com mais de 8 átomos de carbono leva a diminuição da propriedade hipnótica e uma atividade convulsivante pode aparecer. A potência cresce paralelamente à toxicidade até o peso mo-

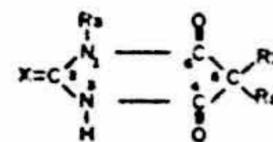
lecular de 250, acima do qual a margem de segurança reduz-se acentuadamente. De uma maneira geral potência e duração de ação estão inversamente relacionadas 1,14,16,18,21.

A reação da tiouréia com o ácido malônico (ou substituição por átomo de enxofre na posição 2 no anel do ácido barbitúrico) resulta no ácido tiobarbitúrico, onde as substituições na posição C5 por radicais alquil ou aril forma a série dos tiobarbitúricos análoga aos oxibarbitúricos 1,18,21. A presença do átomo de enxofre em C2 determina uma alta solubilidade nas gorduras



Uréia + A Malônico

Ácido Barbitúrico (Malonil - Uréia)



Fórmula Geral

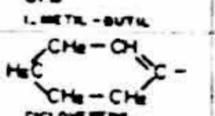
Barbitúrico	NOME COMERCIAL	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	X
Barbital		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ETIL	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ETIL	-H	= 0
Pentobarbital	Nembutal	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ETIL	-CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> 1. METIL - BUTIL	-H	= 0
Secobarbital	Seconal	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ALIL	-CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> 1. METIL - BUTIL	-H	= 0
Tialbarbital	Kemital	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ALIL	 DICLORETEL	-H	= 5
Tiopental	Tionembutal	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ETIL	-CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> 1. METIL - BUTIL	-H	= 5
Tiamilal	Surital	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ALIL	-CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> 1. METIL - BUTIL	-H	= 5
Metohexital	Brietal	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ALIL	-CH-C≡C-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>3</sub> 1. METIL - 2. PORTIAL	-OH	= 0

Tabela I — Fórmula geral dos barbitúricos e substituições no núcleo do ácido barbitúrico formando os vários derivados 1,21

## AGENTES ANESTÉSICOS UTILIZADOS POR VIA VENOSA

Recebido em 7 dezembro 1979

Aprovado em 10 janeiro 1980

\* Professor Assistente, Universidade de Brasília, Faculdade de Ciências da Saúde, Departamento de Medicina Complementar. Membro do CET-SBA da Divisão de Anestesiologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

AP 1537

resultando em rápido início dos efeitos e curto tempo de ação, comparativamente ao oxibarbítúrico análogo (tiopental e seu análogo pentobarbital; tiamilal e seu correspondente o secobarbital). Os tiobarbítúricos são mais solúveis nos lípidios que os oxibarbítúricos devido à eletronegatividade do enxofre ser quase a mesma do carbono, tornando o grupo  $\text{>C=S}$  praticamente não polar, em comparação ao grupo  $\text{>C=O}$ .<sup>21</sup>

Quando um hidrogênio imide (posição 1 ou 3) é substituído por um grupo alquil forma-se o N-alkil-barbítúrico. A metilação (N-metil-barbítúricos) pode ocorrer tanto nos oxibarbítúricos como nos tiobarbítúricos; determina aumento da afinidade pelos lípidios, redução do tempo de ação, além de conferir atividade estimulante no sistema nervoso central manifestada clinicamente por tremores, movimentos musculares involuntários e hipertonia. A metilação em ambos os hidrogênios nas posições 1 e 3 resulta em compostos convulsivantes.<sup>14,16,18,21</sup>

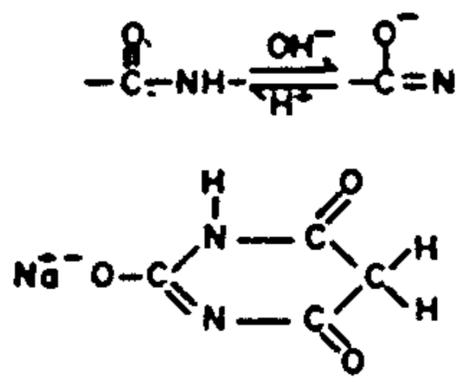
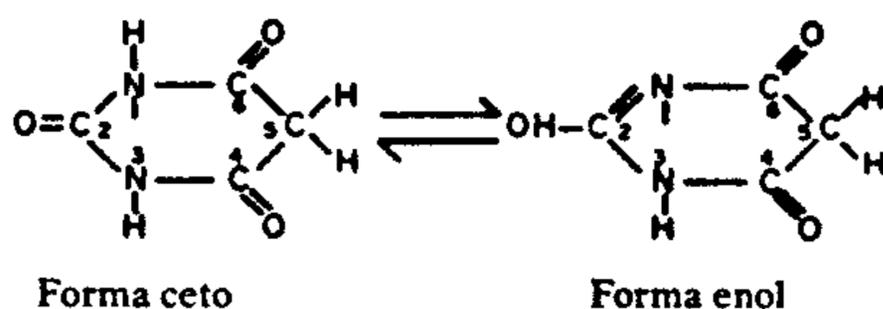
De uma maneira geral, as modificações na estrutura do barbítúrico que produzem um aumento da solubilidade nos lípidios determina também redução no tempo de ação, menor latência para início dos efeitos, maior potência hipnótica, maior biodegradação e, redução da excreção «in natura» da droga. O barbital atua durante 24 horas, é quase totalmente excretado pela urina, podendo levar ao coma e dificilmente a estado de anestesia cirúrgica. O pentobarbital com tempo de ação de 8-10 horas, destruído no organismo em sua maior parte, é utilizado em anestesia veterinária. O tiopental é de curta ação, quase totalmente metabolizado e largamente utilizado como agente de indução venosa.

sa 2,16,18,21.

No anel do ácido barbítúrico, a presença em C<sub>2</sub> do grupo carbonilo (C=O) localizado entre os dois nitrogênios com hidrogênio imide determina uma migração do hidrogênio adjacente (hidrogênio imide) para aquele grupo. O hidrogênio liga-se ao oxigênio e o grupo carbonilo é convertido a hidroxil (C—OH). Uma dupla ligação se estabelece entre o átomo de nitrogênio que perdeu o hidrogênio e o átomo de carbono que possui o oxigênio ao qual aquele hidrogênio se ligou. O barbítúrico passa a existir na forma cetônica saturada (ceto) e como isômero hidroxil insaturado (enol). O ácido barbítúrico e seus derivados existem nas duas formas que são relativamente estáveis e interconvertíveis (Fig. 1)<sup>1,15,16,18,21</sup>

A propriedade ácida é dada pelo íon hidrogênio que migrou do nitrogênio da posição 1 para formar o grupo hidroxil (forma enol), que em solução aquosa dissocia-se em íon hidrogênio e íon barbítúrico. Pela insolubilidade em água dos derivados do ácido barbítúrico, prepara-se sob a forma de sais (geralmente sódico) com substituição do íon hidrogênio do grupo hidroxil por metais alcalinos (reação do ácido barbítúrico com hidró-

xido de sódio, potássio ou cálcio) resultando o sal do barbítúrico, solúvel em água, instável e de elevada alcalinidade em solução aquosa.<sup>1,18</sup> Uma solução de tiopental a 2,5 por cento tem pH de 10,5.



Sal sódico do ácido Barbítúrico

Figura 1 — Isomerismo ceto - enol encontrado nos barbítúricos. A dissociação da forma enol em íon hidrogênio e íon barbítúrico permite a formação do sal no ácido barbítúrico.<sup>1,15,21</sup>

### Classificação química<sup>3,4,15,16,18</sup>

Considerando as substituições no anel do ácido barbítúrico, estas drogas podem ser divididas em quatro grupos químicos:

1. **OXIBARBÍTÚRICOS** - Início de ação lenta dependendo a velocidade das substituições na posição 5. Não utilizados para indução venosa.
  - Pentobarbital
  - Secobarbital
2. **OXIBARBÍTÚRICOS METILADOS** - Rápido início dos efeitos e curto tempo de ação. Alta incidência de fenômenos excitatórios.
  - Metohexital
3. **TIOBARBÍTÚRICOS** - Pronto início de ação e recuperação rápida.
  - Tiopental
  - Tiamilal
  - Tialbarbital
4. **TIOBARBÍTÚRICOS METILADOS** - Rápido início de ação e tempo de recuperação muito curto. Uso clínico abandonado devido altíssima incidência de fenômenos excitatórios.

### Classificação clínica<sup>15,18</sup>

A duração de ação dos barbítúricos torna confuso o critério para diferenciação entre os grupos. É mais lógico classificar estas drogas

de acordo com a latência para o início da ação, a partir de uma dose efetiva para produzir sono num tempo de circulação braço-cérebro.

1. AÇÃO LONGA - Sem interesse para anestesiológica.  
Barbital
2. AÇÃO CURTA - Sedativos e hipnóticos de uso oral que podem também ser usados por via parenteral. Existe um retardo de 15 a 20 segundos para início dos efeitos após injeção venosa.  
Pentobarbital  
Secobarbital
3. AÇÃO RÁPIDA - Anestésico venoso praticamente sem retardo para início da ação.  
Tialbarbital  
Tiopental  
Tiamilal  
Metohexital

### Farmacocinética 5,14,18,21,28,29,31,32

O tiopental é utilizado como modelo para ilustrar esta apresentação, ficando entretanto esclarecido que os princípios discutidos servem de base a todas as outras drogas usadas na anestesia venosa.

A administração venosa torna sem efeito os fatores que regulam a fase de absorção de uma droga. Injetada diretamente na veia, não há caminho de retorno sendo distribuída, biotransformada e excretada, enquanto duram seus efeitos no organismo. Todo esse processo farmacocinético está condicionado à concentração inicial no plasma que atinge seu ponto máximo no «tempo zero», ou seja, imediatamente após a injeção. Esta concentração inicial será determinada pela relação entre a dose injetada e o volume plasmático onde se dilui. Neste ponto a concentração plasmática cai proporcionalmente a distribuição da droga nos diversos compartimentos

do organismo e a eliminação por biotransformação e excreção, cujos processos se iniciam desde seu aparecimento no plasma e se continuam até sua eliminação total do organismo.

Distribuição (Tabela II e Fig. 2).

A distribuição nos tecidos exerce importante influência no nível plasmático para a maioria das drogas. A captação pelos tecidos é caracterizada em termos de velocidade e capacidade: 1-A velocidade é diretamente proporcional ao fluxo sanguíneo para o tecido e ao tempo necessário para a droga atravessar a membrana celular (gradiente de concentração e coeficiente de permeabilidade); 2-A capacidade intrínseca do tecido para reter a droga é por definição determinada pelo produto do coeficiente de partilha tecido/sangue (solubilidade no tecido) para a dro-

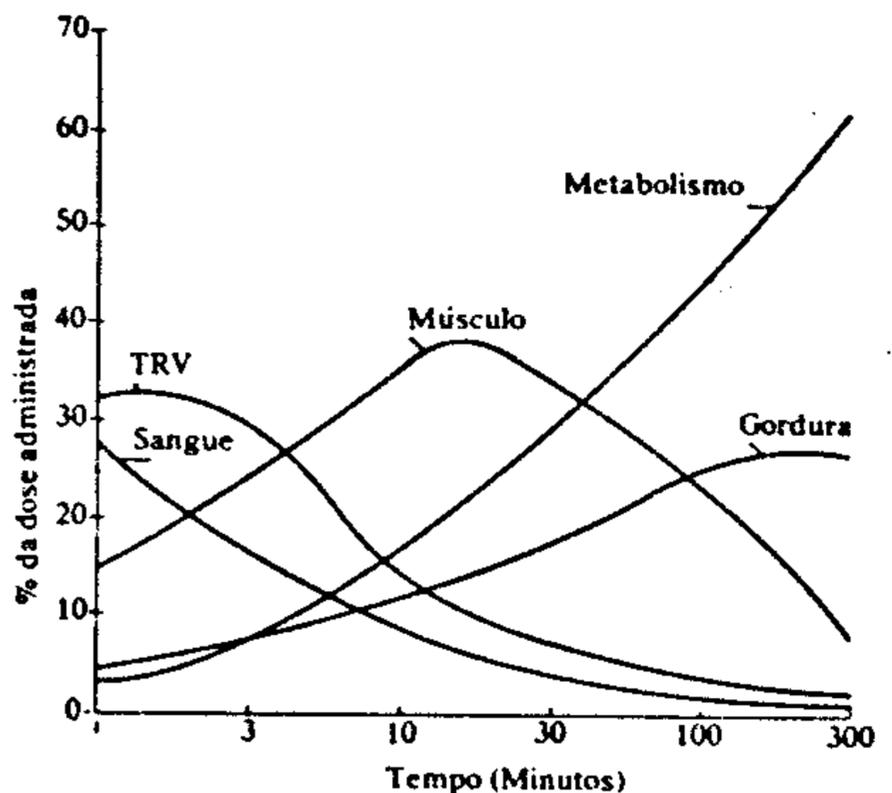


Figura 2 — Comportamento dinâmico das concentrações de tiopental nos diversos tecidos, após injeção venosa. A concentração inicial em cada tecido é diretamente proporcional ao fluxo sanguíneo, estando a queda do nível plasmático em função da distribuição, redistribuição e metabolismo. Reproduzido de Saidman 29.

Tabela II — Fatores que influenciam a velocidade de equilíbrio entre o tecido e uma droga, tendo o tiopental como exemplo. (Adaptado de Saidan 29)

Grupo de tecidos	Fluxo sanguíneo (L/Min)	Volume do tecido	Coeficiente de partilha tecido/sangue (Tiopental)*	Capacidade **	Constante de tempo **
TRV	4,5	6	1,5	9	2
GM	1,1	33	1,5	50	45
TG	0,32	14,5	11,0	160	500
TPV	0,075	12,5	1,5	19	250

\* Segundo Price e col. 28

\*\* Volume do tecido × coeficiente de partilha tecido/sangue

\*\*\* Capacidade / Fluxo sanguíneo

TRV - tecidos ricamente vascularizados

GM - grupo muscular

TG - tecidos gordurosos

TPV - tecidos pouco vascularizados

ga e volume do tecido. Isolada ou conjuntamente estes fatores influenciam a concentração da droga no sangue e nos tecidos determinando o ritmo de distribuição e eliminação.

**A. Capacidade do tecido, fluxo sanguíneo e constante de tempo.** — Como o percentual de distribuição da dose injetada para cada tecido é proporcional ao fluxo sanguíneo, o grupo de tecidos ricamente vascularizados capta rapidamente a droga determinando a queda inicial do nível no plasma. Concomitantemente e em relação ao fluxo sanguíneo, os demais tecidos também captam a droga promovendo contínua redução do nível plasmático. Com o tempo, diminui o gradiente tecido-sangue por aumento da concentração no tecido (captação) e contínuo declínio no plasma, até o estabelecimento do equilíbrio entre o tecido e o sangue. A velocidade de equilíbrio entre cada tecido e a droga é uma complexa função tendo como variáveis o fluxo sanguíneo, o volume do tecido e o coeficiente de partilha tecido/sangue para a droga, sendo o fluxo sanguíneo o fator dominante dentro das condições biológicas.

Quanto maior a solubilidade ou o volume do tecido, maior a capacidade deste para a droga. Num tecido com grande capacidade e baixo fluxo sanguíneo (gordura) o equilíbrio se processa lentamente; há grande captação e a droga fica temporariamente retida como depósito limitando sua velocidade de eliminação.

**B. Coeficiente de permeabilidade** — Define os fatores físico-químicos que regulam a passagem da droga através das membranas biológicas com influências sobre a distribuição e eliminação, determinando a latência e duração da anestesia. Ligação com proteínas, grau de ionização e solubilidade nos lipídios são os fatores mais importantes.

**1. Tamanho da molécula** — para todos os anestésicos venosos permite que a droga atravessasse facilmente a membrana celular desde que não esteja ligada as proteínas.

**2. Ligação com proteínas plasmáticas** 19.20.22 A fixação da droga em proteínas plasmáticas estabelece um equilíbrio entre as moléculas fixadas e as que se encontram livres no plasma. O complexo droga-proteína pode dissociar-se rapidamente (milisegundos) em resposta a uma redução na concentração da droga livre. A ligação com proteínas reduz a velocidade da captação pelos tecidos e a concentração da droga no líquido extravascular, desde que somente a droga livre entra em equilíbrio através da membrana capilar.

Aproximadamente 75% do tiopental no sangue está reversivelmente ligado à albumina, tornando-se farmacologicamente inativo. Um aumento na ligação com proteínas significa um aumento da solubilidade no sangue ou redução no coeficiente de partilha tecido/sangue, diminuindo a atividade farmacológica da droga e a

velocidade de eliminação por limitar seu acesso aos órgãos de metabolismo e excreção.

Uma redução na quantidade da droga que se liga a proteína determina maior percentual do tiopental disponível para exercer os efeitos, como ocorre por exemplo nos pacientes cirróticos.

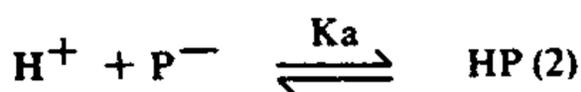
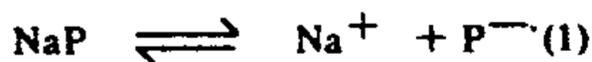
O grau de ligação varia em função de: a) Concentração da droga, possivelmente por saturação dos locais de ligação na molécula proteica, quando se eleva a concentração no sangue há redução da fração ligada com conseqüente aumento da fração livre no plasma. Em baixa concentração sanguínea praticamente toda a droga está ligada a proteína plasmática. b) Concentração proteica — sua elevação aumenta o percentual da fração ligada em relação a livre, sendo o inverso também verdadeiro. c) Ação competitiva na ligação proteica — como a ligação droga/albumina plasmática é não seletiva, a administração prévia ou concomitante de drogas com afinidade proteica reduz o número de pontos de ligação disponível para o barbitúrico levando a um aumento da atividade farmacológica do tiopental por reduzir o percentual da fração ligada a proteína. d) Variação do pH — a fração ligada à proteína aumenta com a elevação do pH até o limite máximo de 8.0. Isoladamente, a acidose determina menor ligação com proteínas levando a maior atividade biológica do tiopental por elevar a quantidade da droga livre do plasma.

**3. Solubilidade nos lipídios** 9.17.19, 25.32 — Geralmente expressa como coeficiente de partilha entre um solvente orgânico e um tampão aquoso.

Tanto a metilação na posição 1 como a sulfuração na posição 2 determinam no barbitúrico acentuado aumento da solubilidade lipídica, que é o fator mais importante no coeficiente de permeabilidade. Esta maior solubilidade leva a uma mais rápida passagem da droga através das membranas biológicas (rápido início de ação), sendo esta faculdade determinada pela molécula não ionizada (a molécula ionizada é pobremente solúvel em lipídio). Para o barbital com baixo coeficiente de partilha (1.0) em comparação com o tiopental 580, são necessários 22 minutos para indução do sono após injeção venosa. Os tiobarbitúricos são mais solúveis nos lipídios que os oxibarbitúricos análogos estando a velocidade de penetração no cérebro e demais tecidos correlacionada diretamente com este parâmetro. A acidose leva a maior formação de moléculas não-ionizadas, aumentando a solubilidade da droga nos lipídios e diminuindo a solubilidade no sangue. A alcalose tem efeito contrário.

**4. Ionização** 22.29.31 — Os barbitúricos são ácidos fracos (HP) sendo a forma solúvel preparada sob a forma de sal (de base forte) sódico (NaP). Uma vez injetado no organismo dissocia-se em base ionizada (P<sup>-</sup>) que reage com íons hidrogênio formando o ácido não ionizado (HP) de

acordo com a constante de ionização (Ka) da droga.



Ou, de acordo com a lei de ação das massas:

$$K_a = \frac{[\text{H}^+][\text{P}^-]}{[\text{HP}]} \quad (3) \quad \text{ou} \quad \frac{[\text{H}^+]}{K_a} = \frac{[\text{HP}]}{[\text{P}^-]} \quad (4)$$

Ou, escrita segundo a equação de Henderson-Hasselbalch:

$$\text{pH} - \text{pKa} = \log \frac{[\text{P}^-]}{[\text{HP}]} \quad (10)$$

$$\text{ou } 10^{\text{pH} - \text{pKa}} = \frac{[\text{P}^-]}{[\text{HP}]} \quad (11) \quad (*)$$

A forma não ionizada é solúvel nos lipídios e se difunde através da membrana celular, enquanto a fração ionizada é incapaz de penetrar na membrana lipídica ou atravessar seus canais devido à sua baixa solubilidade e seu tamanho. A relação forma ionizada/não ionizada, para cada pH, pode ser calculada da equação de Henderson-Hasselbalch. A equação 4 demonstra que a porção não ionizada do barbitúrico varia diretamente com a concentração de ion hidrogênio. Como o pKa dos barbitúricos situa-se entre 7,3 e 8, dentro dos limites fisiológicos de variação do pH sanguíneo a droga existe em vários graus como molécula não dissociada; no pH de 7,4, sessenta e um por cento do barbitúrico ( pKa = 7,6 )

$$(*) [\text{H}^+] = K_a \frac{[\text{HP}]}{[\text{P}^-]} \quad (5)$$

$$\frac{1}{[\text{H}^+]} = \frac{1}{K_a} \cdot \frac{[\text{P}^-]}{[\text{HP}]} \quad (6)$$

$$\log \frac{1}{[\text{H}^+]} = \left[ \frac{\log 1}{K_a} \cdot \frac{[\text{P}^-]}{[\text{HP}]} \right] \quad (7)$$

está como molécula não dissociada. A equação 11 demonstra que uma acidose no plasma aumenta a concentração intracelular do barbitúrico (por aumentar a fração não-dissociada no plasma), enquanto a elevação do pH reduz esta concentração, desde que ambos os casos o pH intra-celular mantenha-se estável.

Algumas conclusões de interesse clínico podem ser levantadas: redução da fração ligada (hipoproteinemia ou aumento na concentração sanguínea da droga) equivale a uma queda da solubilidade no sangue aumentando a transferência da droga para os tecidos havendo intensificação dos efeitos hipnótico e depressor cardiovascular. Nos pacientes cirróticos e nos urêmicos ou acidóticos por qualquer etiologia há menor percentual da droga ligada a proteína, sendo uma das causas da «alta sensibilidade» daqueles pacientes ao tiopental. Como a fração não-ionizada do barbitúrico varia diretamente com a concentração de ion hidrogênio, nas situações de acidose haverá aumento da solubilidade nos lipídios determinando maior rapidez e/ou intensidade dos efeitos, aprofundando a anestesia ou exigindo menores doses para indução. Há maior quantidade de tiopental farmacologicamente ativo no plasma o que leva a mais rápida passagem para o sistema nervoso central e demais tecidos, inclusive acelerando sua deposição nas gorduras.

A alcalose respiratória (sem alteração do pH intracelular), embora em menor intensidade que uma alteração metabólica, reduz a concentração intracelular da droga deslocando o barbitúrico intracerebral para o sangue, superficializando a anestesia. Justifica-se a redução da dose do tiobarbitúrico quando do uso de drogas com ação competitiva nos pontos de ligação proteica (aspirina, sulfonamida), advindo aumento no efeito farmacológico para qualquer dose.

#### Eliminação 10,24,26,28,30

Imediatamente após a injeção a droga é distribuída pelo plasma aos órgãos de biotransformação e excreção, sendo o processo con-

$$\text{pH} = \log \frac{1}{K_a} + \log \frac{[\text{P}^-]}{[\text{HP}]} \quad (8)$$

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{P}^-]}{[\text{HP}]} \quad (9)$$

$$\text{pH} - \text{pKa} = \log \frac{[\text{P}^-]}{[\text{HP}]} \quad (10)$$

$$10^{\text{pH} - \text{pKa}} = \frac{[\text{P}^-]}{[\text{HP}]} \quad (11)$$

tínuo até a total eliminação da substância e/ou seus metabólitos do organismo. O fígado é o principal órgão de biotransformação e o rim é primariamente o responsável pela excreção da droga e seus metabólitos.

A biotransformação em metabólitos ativos ou inativos remove a droga dos locais de ação e sua velocidade é determinada pela sua concentração nos locais de metabolismo e pela velocidade intrínseca do próprio processo. Um aumento na ligação com proteínas plasmáticas diminui o acesso da droga ao (s) órgão(s) de metabolismo; uma redução na atividade de enzimas microsômicos responsáveis pela metabolização diminui o ritmo da biodegradação e prolonga o efeito da droga.

A excreção pelos rins elimina a droga do organismo, sendo regulada pelo fluxo plasmático renal e pela velocidade dos três processos renais: filtração glomerular, secreção e reabsorção tubulares. A filtração é diminuída por sua ligação com proteínas plasmáticas. A reabsorção tubular remove a droga do filtrado glomerular reconduzindo-a a circulação sanguínea. Este processo se faz de maneira eficiente para a droga em sua forma não ionizada, pela capacidade que possui de penetrar na membrana celular. Devido a influência do pH, a alcalinização da urina acelera a excreção dos barbitúricos impedindo sua reabsorção e justifica o uso de bicarbonato de sódio no tratamento da intoxicação barbitúrica.

### O modelo do tiopental 6,7,11,12,13,27,28,29

Todas as «barreiras» orgânicas permitem a difusão do tiopental. Como as demais membranas biológicas, a placenta é rapidamente atravessada pela droga e poucos minutos depois da injeção do barbitúrico a concentração no sangue fetal aproxima-se à do sangue venoso materno.

Três processos respondem pelo término da ação do barbitúrico: redistribuição física, biodegradação e excreção renal. Em conjunto estes fatores reduzem a concentração sanguínea do barbitúrico retirando-o do sistema nervoso central.

Após injeção venosa há em primeiro lugar uma distribuição da dose no volume sanguíneo circulante onde por diluições sucessivas estabelece-se a concentração inicial. O plasma sanguíneo é o meio de onde a droga é removida para os locais de ação e a concentração do tiopental nestes locais deve ser proporcional (não necessariamente igual) a seu conteúdo plasmático.

Devido ao alto fluxo o grupo de tecidos ricamente vascularizados recebe inicialmente maior quantidade da droga e como resultado advém seus efeitos farmacológicos. Um minuto

após a injeção, 55 por cento da dose está distribuída no sistema nervoso central, coração, fígado e outras vísceras de alta perfusão. Este grupo que em conjunto recebe 70 por cento do débito cardíaco total, atinge a máxima concentração do tiopental ao cabo de 30 segundos após a administração, quando entra em equilíbrio com o plasma. Devido a esta distribuição a concentração sanguínea cai rapidamente e após 1 a 2 minutos da injeção de dose única, a pressão parcial no grupo de tecidos ricamente vascularizados excede a do sangue na artéria aferente ocorrendo um retorno da droga à circulação. O conteúdo cerebral de tiopental reduz-se e a anestesia superficializa-se.

Na meia hora subsequente as vísceras de alta perfusão são depletadas, quando 80 por cento do tiopental nelas contido é distribuído para outros tecidos, enquanto o restante desloca-se para as gorduras. Esta quantidade da droga que volta ao sangue segue para aqueles tecidos onde devido a fatores de distribuição a pressão parcial de equilíbrio tecido/sangue ainda não foi atingida (músculo e gordura), sendo esta fase denominada de «redistribuição». O equilíbrio do plasma com o grupo muscular é alcançado num tempo de 15 a 20 minutos, durante o qual o músculo acumula droga fornecida tanto pelo depósito do volume sanguíneo central como pela liberada dos tecidos ricamente vascularizados (redistribuição). Durante este tempo as concentrações cerebral e sanguínea da droga continuam a declinar. Atingindo o equilíbrio no músculo e ainda devido a contínua queda do nível plasmático, a droga retorna ao sangue para ser redistribuída nas gorduras. Sendo 11 o coeficiente de partilha gordura/sangue, as moléculas do tiopental mantêm a difusão do sangue para as gorduras até que sua concentração no tecido seja 11 vezes aquela no sangue; várias horas são requeridas para esta redistribuição. Devido à alta capacidade para o tiopental, a gordura é o último tecido que entra em equilíbrio com o nível sanguíneo que diminui continuamente em função do tempo. A gordura funciona agora como reservatório de onde o tiopental será lentamente liberado para o sangue a partir do instante em que a pressão parcial na artéria aferente cai abaixo daquela no tecido. Como este compartimento é grande e o fluxo sanguíneo relativamente pequeno esta reversão do processo de difusão (tecido→sangue) ocorre lentamente resultando em pequena e constante perda da droga para o plasma, durante um tempo relativamente longo. O percentual de tiopental na gordura somente começa a ter significado quando o sistema nervoso central já perdeu mais de 90 por cento de sua concentração inicial.

Nos primeiros 15 a 20 minutos o declínio na concentração cerebral é principalmente devido à captação da droga pelo músculo; depois, tanto a captação pela gordura como a biodegrada-

ção contribuem para a redução na concentração plasmática.

O fato da droga permanecer no organismo após o término da ação principal responde pelo efeito cumulativo de doses repetidas e pelo efeito persistente de grande doses ou mesmo a sonolência por várias horas após o despertar de uma anestesia pelo tiopental. A distribuição, mais do que o metabolismo responde pela rápida recuperação de doses clínicas do tiopental havendo uma competição passiva para a droga entre os tecidos nervosos e não nervosos. Em síntese, a duração «ultra-curta» não é primariamente determinada pelo metabolismo mas é função da distribuição e redistribuição.

O aumento do compartimento gorduroso, como no obeso, não significa necessidade de um aumento proporcional da dose de tiopental. Embora exista um aumento total do volume do corpo, isto ocorre às custas do tecido gorduroso que recebe pouco sangue e conseqüentemente capta pouco anestésico na unidade de tempo, não reduzindo a distribuição da droga para o cérebro e demais tecidos ricamente vascularizados.

Na hipovolemia há redução compensatória do fluxo sanguíneo para o músculo e gordura enquanto o mantém adequado para o cérebro e coração; uma dose em mg/kg de tiopental ou qualquer outro agente anestésico venoso terá intensificada sua ação depressora. Pelo menor volume sanguíneo a droga fica mais concentrada, enquanto a distribuição do débito cardíaco nestes pacientes leva uma maior fração do tiopental para os tecidos que mantêm o nível de perfusão. Ao contrário, febre e apreensão, aumentando o débito cardíaco com proporcional elevação do fluxo sanguíneo para músculos e pele, desviam o tiopental do cérebro e produzem um nível de anestesia mais superficial para uma determinada dose.

Estudos experimentais e observações clínicas evidenciam uma ação prolongada em animais e pacientes com disfunção hepática. Sob o ponto de vista clínico o prolongamento do efeito hipnótico não constitui um real problema, exceto quando são utilizadas grandes doses ou quando a deficiência da função hepática é acompanhada de desnutrição, desidratação ou grande comprometimento sistêmico. Embora a captação pelo músculo seja o fator dominante no declínio precoce da concentração cerebral, o metabolismo no fígado exerce importante fator adicional na recuperação da consciência, por diminuir a concentração plasmática além da determinada pela redistribuição.

A biotransformação do tiopental é primariamente realizada no fígado pelo sistema enzimático microsossômico e em pequena parcela nos rins e cérebro. Pelo menos em parte este mecanismo enzimático deve participar da «resistência» ao tiopental em pacientes que fazem uso de drogas que estimulam a atividade enzimática no fígado. Manifesta-se por rápida detoxicação com

redução do tempo de sono e aumento da dose média para manter a anestesia. A aparente tolerância aos barbitúricos, como presenciada no alcoolatra crônico, pode estar relacionada com este aumento da atividade enzimática microsossomal. Entretanto, tolerância ao efeito hipnótico não significa aumento da dose letal.

A velocidade de metabolização hepática dos barbitúricos é de 10 a 15 por cento por hora e genericamente são biodegradados por 5 vias 6,14,23,29:

a) Oxidação dos radicais em C<sub>5</sub> com formação de álcool, cetona, fenol ou ácidos carboxílicos que aparecem na urina em forma livre ou conjugados ao ácido glicurônico. Não possuem atividade hipnótica e esta é a mais importante via metabólica dos barbitúricos.

b) Perda do grupo alquil ligado a C<sub>5</sub>.

c) N-demetilação que ocorre com o metohexital ou outros barbitúricos metilados.

d) Dessulfuração nos tiobarbitúricos. Pode ocorrer a substituição do enxofre por oxigênio em C<sub>2</sub>, formando o oxibarbitúrico análogo (tiobarbitúrico pentobarbital), levando à hipótese de que este produto formado pelo metabolismo contribui para a «ressaca» pós anestésica.

e) Destruição do anel do ácido barbitúrico. De pequena importância no metabolismo do tiopental no homem.

O metabolismo transforma a droga lipossolúvel em derivados mais polares que podem ser excretados pelos rins e geralmente não possuem atividade farmacológica. Quantidade negligenciável do tiopental é excretada pela urina sob forma não modificada.

### Anestésicos esteróides

As propriedades anestésicas dos hormônios esteróides são conhecidas desde 1927, quando Cashin e Moravek comunicaram que grandes doses de colesterol produzem anestesia geral<sup>30</sup>. Em 1941 Selye<sup>48</sup> publicou trabalhos sobre a atividade hipnótica da progesterona, desoxicorticosterona e pregnanediona após injeção intraperitoneal em ratos. Embora a dose efetiva da progesterona fosse alta, um de seus metabolitos a pregnanediona (5-β-pregnano-3,20 dione) mostrou-se potente hipnótico e destituído de atividade hormonal mas sua quase insolubilidade em água impossibilitou a utilização clínica.

Decorridos quase 15 anos, após os estudos farmacológicos de Dundee e col<sup>36</sup> foi possível a utilização pela primeira vez no homem<sup>35</sup> de um anestésico esteróide — a hidroxidiona — droga semelhante à pregnanediona exceto que um grupo succinato de sódio substitui o átomo de hidrogênio em C<sub>21</sub> (hemisuccinato de sódio do 21-hidroxi-5-β-pregnano-3,20 dione). A alta incidência de trombose venosa, anestesia inadequa-

da e longo tempo de indução tornaram a droga obsoleta ao término de década de 1950 22,55.

### Alfadiona (Althesin)

As pesquisas em busca de um composto esteróide potente, solúvel, não irritante para os tecidos e com rápido início de ação, levaram à descoberta de 3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -pregnano-11,20 dione (alfaxalona). Devido à sua insolubilidade em água, o cremofor EL (óleo de ricino polioxetilado) foi utilizado como agente solvente e emulsificante, aumentando de 100 vezes a solubilidade da alfaxalona. Dentro dos limites de solubilidade da droga o máximo obtido foi uma solução com 3mg/ml considerada insatisfatória pela necessidade de injeção com grande volume, desde que a dose prevista era de 1mg/kg. A adição do 21-acetoxi-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -pregnano-11,20 dione (acetado de alfadolona), esteróide quimicamente semelhante à alfaxalona, triplicou a solubilidade da alfaxalona no cremofor EL. O acetado de alfadolona tem propriedades anestésicas semelhantes à alfaxalona, com metade da potência anestésica 17, sendo incluída na fórmula por seu efeito solubilizante. A preparação chamada alfadiona é uma mistura de dois esteróides dissolvidos no cremofor EL a 20 por cento, tornada isotônica com o sangue pela solução de cloreto de sódio e seu pH é aproximadamente igual a 7,0. Cada mililitro contém 12 mg (1,2%) de esteróides totais (9 mg de alfaxalona e 3 mg de acetato de alfadolona) \*, sendo a dose mais facilmente expressa em volume do que em miligrama (ml/kg ou  $\mu$ /kg.). Estudos em animais 6,17 demonstram alto índice terapêutico DA50 / DL50 = 30,6), recuperação rápida mesmo após prolongada infusão, não cumulativa após doses repetidas, não irritante tissular e produzindo anestesia cirúrgica numa larga variação de doses.

### Estrutura química

O esqueleto básico dos anestésicos esteróides é o sistema em anel de pregnano (21 átomos de carbono). Esta base estrutural é comum a progesterona, aldosterona, cortisol e muitos esteróides sintéticos com atividade glico e mineralocorticóide. A alta potência e a rápida in-

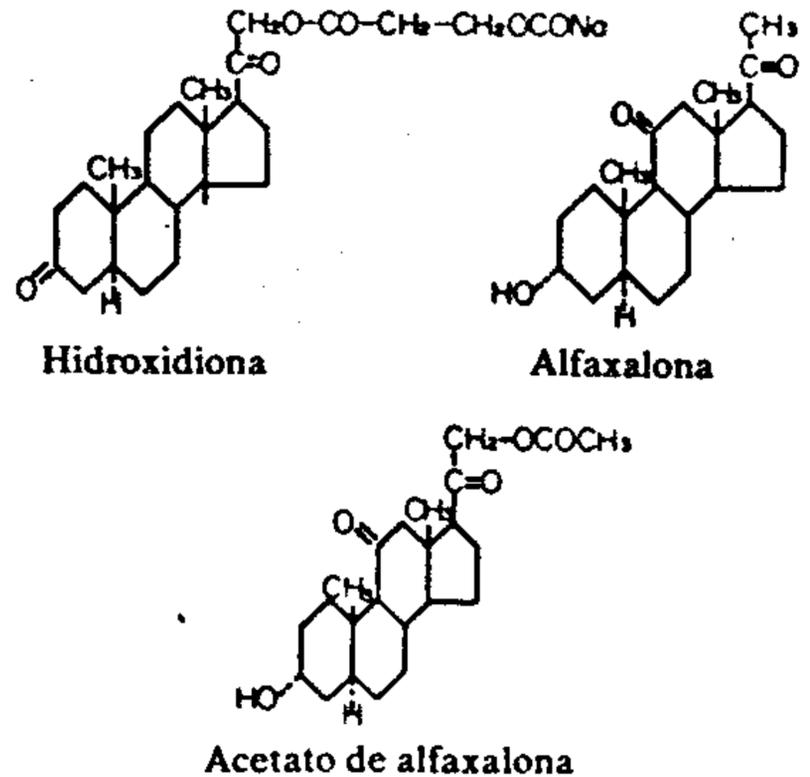
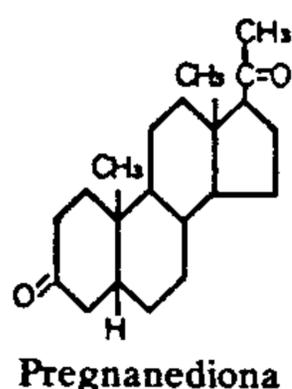
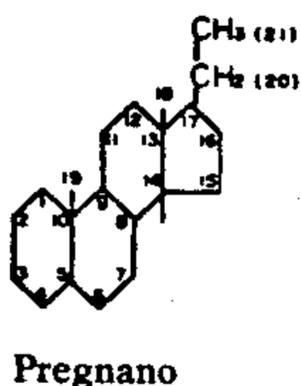


Figura 3 — Estrutura química do pregnano e dos esteróides com mesmo núcleo básico, tendo propriedades anestésicas. Apesar da semelhança na estrutura química estes anestésicos esteróides são destituídos de propriedades estimulantes androgênica ou estrogênica.

dução estão associadas com a presença do grupo 3 $\alpha$ -hidroxi na molécula do esteróide e dos muitos compostos testados o mais potente é 3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -pregnano-11,20 dione (alfaxalona) 17,49

### Farmacologia clínica

A dose efetiva para produzir sono pelo método de Clarke 10 em 10,5 segundos é de 50 a 60 $\mu$ /kg (correspondente a 0,6-0,8 mg/kg dos dois componentes ativos 2,9,13,14. 60 $\mu$ /kg é equipotente a 4mg/kg de tiopental ou 1,2 mg/kg de metohexital. 4,9,46

(*)Alfaxalona	0,9g
Acetado de Alfadolona	0,3g
Óleo de ricino polioxetilado	20,0g
Cloreto de sódio	0,25g
Água bidestilada	100ml.

### Sistema cardiovascular

Uma dose de indução variável de 50-60  $\mu$ /kg determina nos 2 minutos que se seguem à injeção um aumento na frequência cardíaca e um efeito hipotensivo de 10 a 20 por cento nas pressões arteriais sistólica e diastólica 2,27,46,52. O mecanismo parece estar ligado a queda da resistência vascular periférica 15,19 como resultado de uma ação direta da droga sobre a musculatura lisa vascular ou um efeito inibitório no centro vasomotor 24. Esta ação limita o uso da alfadiona em hipertensos graves ou em hipovolêmicos 38. O débito cardíaco apresenta pequena elevação ou

não se modifica; a hipotensão é transitória e bem suportada nos paciente normotensos 2.15.33.43.44, podendo tornar-se grave com o aumento da dose 9.13; a pressão venosa central reduz-se de maneira semelhante à pressão arterial 44.46.

A indução da anestesia no hipertenso, tratado ou não, é um período de instabilidade cardiovascular existindo o risco de isquemia miocárdica com a queda da pressão arterial média abaixo de 80 mmHg 39.40. A redução do volume sistólico no hipertenso 38 ou no paciente normotenso 44.40 é devida em parte à depressão da alfadiona sobre a contratilidade miocárdica 20.23, 24, 38. Neste aspecto não existe evidência direta que a droga seja melhor ou pior que o tiopental para indução destes pacientes, desde que usados em doses mínimas. Uma vantagem adicional da alfaxalona é um efeito antiarritmico no coração 16.24 necessitando maiores esclarecimentos para autorizar seu uso em pacientes com severa disritmia, apesar de já ter sido utilizada em cardioversão 27.

Provoca elevação da frequência cardíaca de 15 a 20 por cento, atingindo em média valores máximos aos 2 minutos após a indução 46. O mecanismo relaciona-se com a resposta reflexa do barorreceptor à hipotensão arterial ou a um estímulo direto no sistema nervoso autônomo 38.

Em síntese, as alterações cardiovasculares produzidas por 50-60  $\mu$ /kg da alfadiona são semelhantes àquelas determinadas por doses equipotentes de tiopental ou metohexital 4.46, exceto para a frequência cardíaca sempre mais elevada para a última droga 7.27.46.

A liberação de histamina pelo cremofor EL 6.32.45 pode ser imputada no mecanismo de produção da hipotensão arterial e na redução do fluxo sanguíneo pulmonar por diminuir o calibre dos vasos pulmonares 2.20, sem graves implicações clínicas, pelo menos no paciente com circulação pulmonar normal.

## Respiração

Na relação dose/efeito, produz menor depressão respiratória que os barbitúricos. Irregularidades respiratória, sendo a resposta típica com hiperventilação seguida de apnéia com curta duração e após taquipnéia, se segue durante a indução e recuperação, determinando moderada elevação da PaCO<sub>2</sub> e queda na PaO<sub>2</sub> 3.44.56. A redução do nível de oxigenação no sangue pode ser compensada por aumento da FIO<sub>2</sub>. O grau de depressão respiratória não aumenta significativamente com a dose até 150  $\mu$ /kg, acima da qual instala-se severa depressão 9.11.13.

A resistência e complacência pulmonares não apresentam modificações significativas, indicando que a droga tem pequeno efeito na mecânica respiratória ou na dinâmica das vias aé-

reas. 56 Há entretanto elevada incidência de obstrução respiratória alta devido a redução do tônus muscular com queda na língua para o faringe. 56

Tosse, soluços e laringoespasmos são ocorrências raras nas doses clínicas e de menor incidência do que com o metohexital 9.34, havendo aumento na frequência da complicação proporcional à elevação da dose 34. A redução dos reflexos laríngeo e glótico 5.52 limita o uso da alfadiona na indução da anestesia em pacientes com estômago cheio.

## Sistema nervoso central

Como o metohexital e o tiopental, após injeção rápida (15 segundos) produz incoscência num tempo de circulação braço-cérebro 9.11, com modificações eletroencefalográficas semelhantes, não mostrando especificidade por nenhuma área do córtex. 47.53

Reduz a pressão líquórica 90 a 120 segundos após a injeção, por diminuir o fluxo sanguíneo carotídeo 53 a pressão arterial sistêmica 37 e o volume sanguíneo cerebral 57, voltando aos níveis iniciais depois de 12 minutos 53.54. Reduz as necessidades de oxigênio e a depressão metabólica leva a uma queda secundária no fluxo sanguíneo cerebral e na pressão do líquido cefalorraquidiano 37.54. Estas características permitem seu uso em neurocirurgia e limitam sua aplicação em pacientes com oclusão vascular cerebral.

Sem que exista uma explicação plausível, a droga pode raramente produzir convulsão epileptiforme 58.

## Recuperação da anestesia

O tempo de recuperação após dose única quando comparado com doses equipotentes de metohexital, mostrou uma média de 5 minutos para a alfadiona e 3 minutos para o metohexital 21.25. Heinonen e col 27 afirmam que a duração da anestesia foi significativamente mais longa após alfadiona que após dose equipotente de tiopental, remarcando ausência de sonolência após o despertar. Segundo padrões eletroencefalográficos a duração da anestesia após 50  $\mu$ /kg de alfadiona é mais prolongada que 1,8 mg/kg de metohexital ou 5 mg/kg de tiopental 47. Com a elevação das doses de alfadiona e tiopental verificase que, ao contrário dos barbitúricos, os pacientes que receberam o esteróide despertam mais precocemente e sem sonolência 4. Um aumento da dose produz um efeito mais prolongado em pacientes acima de 40 anos do que na faixa etária situada abaixo 51.

Como agente venoso para anestesia de pacientes ambulatoriais, estes achados não fa-

vorecem os barbitúricos devido à rápida biotransformação do esteróide. A necessidade de repetidas injeções durante a anestesia aumenta cada vez mais a vantagem da alfadona em relação aos demais anestésicos venosos atualmente em uso, particularmente em pacientes externos ou em procedimentos cirúrgicos curtos.

### Passagem placentária

Estudos em ratos com a droga marcada indicam que o esteróide atravessa a placenta, sendo a distribuição e eliminação no feto semelhante à do animal adulto<sup>3</sup>. Dowing e col.<sup>18</sup> num estudo onde a alfadona foi usada como método de anestesia para cesarianas, concluem que a droga atravessa a placenta humana e determina significativa depressão fetal, com dose de 150 µ/kg, diminuindo a incidência com redução da dose.

### Efeitos colaterais

Movimentos musculares involuntários, tremores, soluços, ocorrem em aproximadamente 18 por cento dos pacientes induzidos com atropina e alfadona<sup>11</sup>. A incidência é mais alta do que com o tiopental e inferior a doses equipotentes do metohexital<sup>4,9,14</sup>. Estes fenômenos elevam-se em frequência e intensidade, com aumento da dose rapidez da injeção ou uso de escopolamina; não alteram com diazepam ou atropina e são reduzidos pelos opiáceos<sup>11,42</sup>. Medição pré anestésica com hipnalgésicos retarda a recuperação e por sua ação emética pode ser desvantajosa, particularmente em anestésias de pacientes ambulatoriais onde a alfadona é largamente empregada.

Em pacientes epiléticos a alfadona pode desenvolver convulsões por produzir descargas do foco.<sup>58</sup>

Manchas eritematosas no pescoço e parte superior do tórax, hipotensão grave, reações anafilatóides com broncoespasmo e em alguns casos, severo colapso cardio-respiratório, têm sido relatados<sup>1,12,26,28,29,41,50</sup>. O cremofor EL é responsabilizado pelas reações de «hipersensibilidade» como agente sensibilizante, sendo os sinais e sintomas semelhantes aos observados após liberação de histamina.

Nem todos os pacientes que apresentaram reação adversa tinham recebido previamente a droga, entretanto é freqüente nos relatos a história de alergia<sup>1,12,28,50</sup>.

### Distribuição, metabolismo e excreção

Estudos autorradiográficos no rato<sup>3</sup> mostram que a distribuição nos tecidos ocorre 1 minuto após injeção venosa: penetra no cérebro,

não se redistribue nas gorduras e concentra-se no fígado, rins e córtex adrenal. Uma hora depois a maior massa de isótopos (o esteróide ou seus metabólitos) foram detectados nos intestinos e na bexiga. Ainda estudos em animais com a droga marcada<sup>8</sup> indicam 7 minutos o tempo de vida média da alfaxalona no plasma, e que ela é metabolizada e não redistribuída. Aproximadamente 60 a 70 por cento da dose injetada é excretada nas 3 primeiras horas como produtos metabólicos pela bile, sendo a maior excreção na forma de derivado de glicuronídeo 2 α -hidroxi-alfaxalona. Os 20 a 30 por cento restantes aparecem na urina sob a forma de metabólitos<sup>8</sup> em forma altamente polar conjugada com o ácido glicurônico; ocorre nas primeiras 8 horas após a administração e continua por 5 dias, possivelmente devido a circulação entero-hepática dos metabólitos. A existência de duas vias independentes de excreção pode ser benéfica em pacientes com alteração na função hepática ou renal<sup>3</sup>, sendo que naqueles há prolongamento dos efeitos da alfadona<sup>19</sup>.

Tanto a alfaxalona como o acetato de alfadolona tem pouca afinidade para as proteínas plasmáticas sendo de 40 e 30 por cento, respectivamente, o percentual de ligação<sup>8,31</sup>.

### Benzodiazepínicos

Geralmente chamados tranquilizantes menores, constituem uma série de depressores do sistema nervoso central que teve início com o clordiazepóxido, seguido do diazepam, oxazepam e mais recentemente do flunitrazepam e do lorazepam (Fig. 4). Largamente indicados na prática anestesiológica sendo alguns deles utilizados

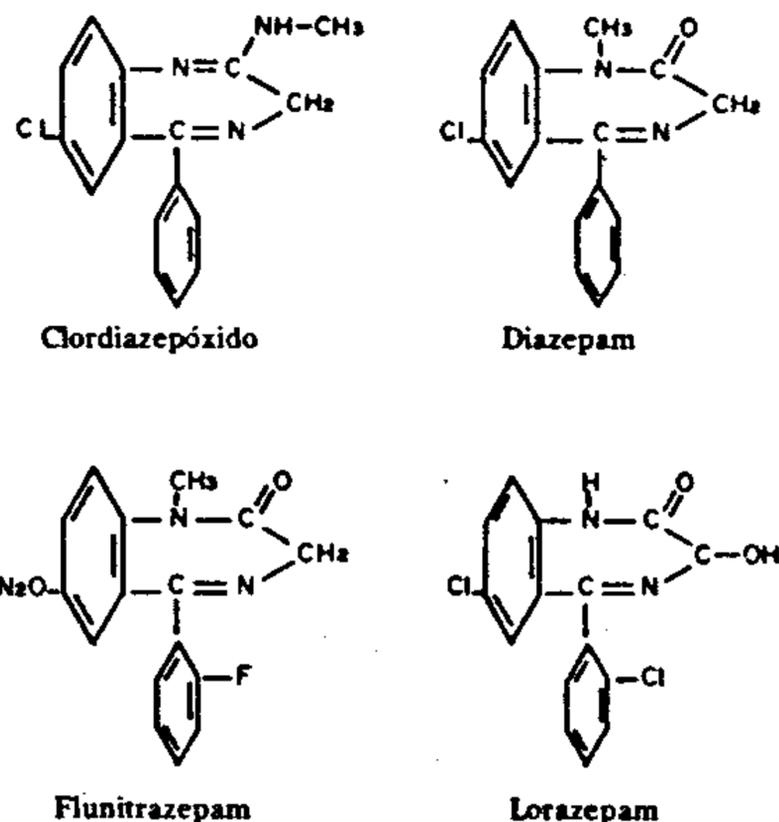


Figura 4 — Fórmulas estruturais dos benzodiazepínicos.

na indução venosa da anestesia, sob cujo aspecto serão abordados nesta revisão.

A semelhança de estrutura química entre os benzodiazepínicos determina propriedades comuns que variam apenas de intensidade entre os vários compostos. O diazepam é apresentado como protótipo por ser dos benzodiazepínicos o mais estudado e onde existe maior experiência clínica como agente de indução 6,12,13,24,42,67,69, 80,85,88,95.

## Diazepam

Do trabalho de Randal <sup>76</sup> em 1961 até seu uso como agente único de indução venosa em 1965 <sup>67,85</sup>, o diazepam foi largamente utilizado na medicação pré-anestésica <sup>11,34,66</sup> como agente complementar na técnica de «anestesia sem anestésico geral» (ataralgia e neuroleptoanestesia) <sup>3,9,15,33</sup> e em cardioversão <sup>54,71,94</sup>.

Embora não seja primariamente um anestésico, tem ação amnésica anterógrada <sup>12,18,49,58,67,68,73,94</sup> e em doses mais elevadas exerce efeito hipnótico <sup>6,12,18,42,67</sup>. A perda da consciência não é conseguida em todos os casos, mas a droga facilita a complementação da indução com agentes inalados, havendo grande cooperação dos pacientes <sup>12,42,88</sup>.

## Química e propriedade farmacológicas

Quimicamente é o 7-cloro-1,3, dihidro-1 metil-5 fenil-2H-benzodiazepina 2-ona, semelhante ao clordiazepóxido, insolúvel em água e peso molecular de 284,74 <sup>76</sup>. A solução de uso parenteral contém 5 mg/ml com veículo líquido composto de solventes orgânicos (glicol propileno, álcool etílico e benzoato de sódio em ácido benzóico); é discretamente viscosa e tem pH variável de 6,4 a 6,9 a 20°C. <sup>12</sup> O produto é irritante para as veias determinando flebite quando a solução não diluída em soro fisiológico ou água destilada é injetada em veias periféricas <sup>6,12,53,61,67,83, 85,95</sup>. A DL50 por via venosa em ratos é de 27,5 a 30 mg/kg, sendo em parte devida ao solvente. <sup>47</sup>

## Sistema nervoso central

A indução é lenta e varia de 1 a 2 minutos procedida de sonolência, tonturas e eventuais nistagmos <sup>35,85,88</sup>, embora a concentração máxima no cérebro seja atingida em 30 segundos. <sup>92</sup> Há grande variação individual na «dose» que pode oscilar de 0,25 a 1,0 mg/kg <sup>12,13,30 35,42,88</sup>, tornando necessária cuidadosa observação durante a indução para evitar o risco de sobredose. Isto impossibilita seu uso em injeção única de dose pré-fixada.

Deprime a amígdala que é parte do sistema límbico, sem levar à depressão cortical <sup>35,65,74</sup> resultando na ação tranquilizante. A nível medular interfere bloqueando a transmissão internuncial deprimindo o reflexo polissináptico, produzindo relaxamento muscular e redução de tônus do músculo esquelético, mantendo normal o reflexo monossináptico <sup>74,76</sup>. Paralelamente deprime a transmissão neuronal a nível supra-medular, atuando no sistema reticular facilitador descendente que também controla o tônus muscular <sup>70,74,76</sup>. Este efeito é de maior importância para o relaxamento muscular durante a anestesia. <sup>47,85</sup> Sobre a pressão do líquido cérebrospinal determina significativa queda, na dose de 0,5 mg/kg. <sup>7</sup>

## Sistema cardiovascular

Tanto no paciente normal como naquele com alterações cardíacas, doses clínicas por via venosa determinam queda pouco significativa da pressão arterial <sup>12,25,56,71,85,88</sup> que pode ser comparada à do sono normal. <sup>55</sup> A pressão na artéria pulmonar, volume sistólico, frequência cardíaca, débito cardíaco e resistências pulmonar e sistêmica apresentam modificações negligenciáveis clinicamente <sup>2,25,56</sup>. Quando na medicação pré-anestésica são utilizadas grandes doses de morfínomiméticos ou barbitúricos deve-se esperar um efeito depressor mais acentuado. <sup>36,73</sup> Raras são as informações que relacionam arritmias ventriculares com o uso do diazepam <sup>8</sup>.

Em voluntários sadios a injeção venosa de 10 mg não produziu modificações dos parâmetros cardiovasculares medidos em posição supina ou após mudança de posição com céfaloproclive de 60° durante 1 minuto, demonstrando que os mecanismos de controle reflexo da circulação permanecem intactos <sup>53</sup>. Estudos em animais mostram que há um aumento do estado contrátil intrínseco do miocárdio em decorrência indireta da elevação do fluxo coronário <sup>1</sup>. Estes resultados não podem ser extrapolados para condições patológicas onde exista comprometimento da volemia ou dos mecanismos de compensação do sistema.

A hipotensão arterial transitória que ocorre em alguns casos <sup>12,42,56</sup> pode ser em decorrência de uma maior vasodilatação periférica <sup>2</sup>, desde que «in vitro» a droga tem este efeito <sup>10</sup>. A elevação inicial da frequência cardíaca, pouco relatada, deve ser consequência do reflexo cardiovascular compensatório causado pela discreta hipotensão arterial <sup>78</sup>. Rollason <sup>80</sup> registra um caso de grave depressão num paciente robusto, após injeção venosa de 20 mg de diazepam: hipotensão, bradicardia, sudorese, cianose e vômitos, que responderam a oxigênio, atropina e céfalodeclive.

## Respiração

Em contraste com as mínimas modificações na função cardiovascular, alterações mais significativas são observadas na respiração sendo de menor intensidade do que com os barbitúricos<sup>12,15,35,47,67</sup>. Dez minutos após uma injeção venosa de diazepam na dose de 15 a 30 mg, ocorre hipoventilação devido primariamente a diminuição do volume corrente<sup>25</sup> sem modificação na resistência das vias aéreas;<sup>22</sup> redução de 20 a 30 por cento no volume minuto com elevação da PaCO<sub>2</sub> e queda da PaO<sub>2</sub>, sem correlação clínica.<sup>25,85</sup> Embora rara, a apnéia pode ocorrer sendo mais provável em paciente idosos ou naqueles pré-medicados com outros depressores do sistema nervoso central, por efeito aditivo de interação.<sup>14,36,42,56,67</sup>

Na dose de 0.06 mg/kg,<sup>84</sup> 0.26 mg/kg<sup>19</sup> ou 0.32 mg/kg<sup>75</sup> o diazepam não produziu deslocamento de importância na curva de resposta ao CO<sub>2</sub> ou elevação significativa na PaCO<sub>2</sub>; ao contrário, Catchlove<sup>16</sup> utilizando metodologia mais sofisticada demonstrou que na dose de 0.14 mg/kg há depressão na resposta ventilatória ao CO<sub>2</sub> e modificações nas trocas alveolares, produzindo aumento na relação VD/VT associada a elevação da PaCO<sub>2</sub> de 19 por cento em média. Embora estes resultados sejam discordantes existirá sempre a possibilidade de severa depressão respiratória quando usado em grande doses ou em pacientes sensíveis.<sup>14,80</sup>

## Passagem placentária

A alta solubilidade da droga nos lipídios promove uma rápida passagem através da placenta<sup>17,28,48</sup> e acumula-se na circulação fetal.<sup>40</sup> Os níveis sanguíneos materno e fetal ficam aproximadamente iguais em poucos minutos após uma injeção venosa,<sup>17,28,50</sup> sendo a droga também detectada no líquido amniótico.<sup>48</sup> Eventualmente as concentrações do diazepam e seu metabolito N-desmetil-diazepam podem estar mais altas no feto do que na mãe e análises post-mortem demonstram acúmulo do metabolito no coração e pulmão do feto.<sup>63</sup> Estes achados chamam a atenção ao perigo potencial desta droga para o recém-nascido e embora aparentemente não lhe cause depressão<sup>17,26</sup> ocorre acentuada hipotonia ou hipoatividade<sup>41,48</sup> além de exagerada queda da temperatura nas 3 primeiras horas de vida.<sup>23</sup> Persiste no sangue por um período mais longo que no adulto, aumentando a possibilidade de efeitos mais duradouros. No recém-nascido a meia-vida da droga é de 31 horas e a baixa depuração deve estar relacionada com a reduzida excreção urinária dos metabolitos hidroxilados.<sup>23</sup>

## Recuperação

A recuperação da ação sedativa do diazepam está retardada após injeção venosa<sup>5,42,58,88</sup> sendo mesmo recomendada a proibição de não dirigir ou operar máquinas nas 24 horas que se seguem a seu uso.<sup>31</sup> Estudos com testes psicomotores mais sensíveis concluem que nas doses recomendadas de 0.15, 0.30 ou 0.45 mg/kg os limites de proibição devem ser de 6 horas para a primeira dose e de 10 horas para as duas últimas,<sup>58,59</sup> sendo o diazepam a única droga administrada. A recorrência da sedação clínica pode ocorrer 6 horas após a injeção venosa, havendo correlação com a elevação da concentração sérica da droga.<sup>5,59,60</sup> Ingestão de alimentos com menos de 5 horas após a injeção intensifica este efeito e uma redução da performance psicomotora, sugerindo uma mobilização da droga dos locais de depósito.<sup>58,59,60</sup> O acúmulo do diazepam no tecido adiposo desempenha importante papel na redução do efeito clínico após uma dose venosa única e, retornando ao plasma contribui para a prolongada recuperação pós-anestésica.<sup>51,64</sup> Este aspecto torna a droga desvantajosa para uso em pacientes de ambulatório.

## Farmacocinética

### Distribuição e redistribuição

A distribuição no cérebro humano é desconhecida, sendo muitos dos resultados extrapolados de experimentos com substância marcada em animais. A droga e seus metabolitos atravessam rapidamente a barreira hemato-encefálica e um minuto após administração venosa as concentrações no cérebro são mais elevadas que no sangue.<sup>64</sup> Possivelmente devido ao maior suprimento sanguíneo da substância cinzenta, nos primeiros minutos há acúmulo da droga nestas áreas para somente depois uniformizar sua distribuição por todo o cérebro.<sup>91,92</sup>

No sangue, 96 por cento da dose está ligada à albumina,<sup>90</sup> estabelecendo-se um equilíbrio entre as moléculas fixadas e as que se encontram livres. Devida à sua alta solubilidade,<sup>82,90</sup> a parte livre deixa a circulação e penetra nos tecidos que contêm lipídios até estabelecer um equilíbrio entre a porção fixada na proteína plasmática, a parte livre no plasma e a difundida nos tecidos. Uma hora após a administração é encontrado em percentual mais elevado no tecido adiposo do que em qualquer outro tecido<sup>51,64,82</sup>, sendo este acúmulo da droga ou de seus metabolitos limitado até o estabelecimento do equilíbrio das concentrações entre os dois meios.

O pico máximo do nível plasmático é atingido em 3 minutos após a injeção venosa.

sa, 5.29 quando o paciente sente-se psicologicamente relaxado e sonolento. Inicia-se uma queda rápida nos primeiros 10 a 15 minutos seguindo-se de uma redução gradativa, para 6 a 8 horas depois surgir novo pico com retorno da sonolência, 5 havendo maior concentração plasmática quando se faz ingestão alimentar nas 5 horas que se seguem à injeção 58,59,60. Esta curva bifásica indica que a droga é removida da circulação para ser depois reintroduzida. Isto sugere que em parte o diazepam é retido em depósitos orgânicos, provavelmente as gorduras, mas não explica o segundo pico do nível plasmático. O acúmulo da droga no trato gastrointestinal 91 sugere a hipótese de um ciclo entero-hepático, sendo o diazepam secretado nos ductos biliares como substância livre ou como metabólitos lábeis 52,58,91 ou uma mobilização da droga depositada em locais da parede intestinal 61. A circulação entero-hepática é contestada por Mahon 62 levando em consideração que a concentração do diazepam ou desmetildiazepam no conteúdo biliar é insignificante para exercer efeitos.

Sendo farmacologicamente ativos os metabólitos do diazepam, e como aos 60 minutos é muito baixo o nível plasmático da droga, os efeitos clínicos tardios de sonolência e cansaço referidos pelo paciente são provavelmente devidos a um sinergismo entre o diazepam mobilizado e o desmetil-diazepam. Inclusive, este metabólito aumenta linearmente no sangue durante 48 horas, indicando que a completa recuperação é prolongada 5.

### Biotransformação e excreção

Além do fígado, outros órgãos como os rins e particularmente os pulmões, contêm o sistema citocromo P-450; embora menos ativo que o sistema hepático microsômico, contribui também para a biodegradação de drogas.

Inicia-se pela desmetilação seguindo-se pela lenta hidrólise em C3 formando desmetil-hidroxi-diazepam (oxazepam), o principal metabólico 76,77,82. O desmetil-diazepam e o hidroxi-diazepam, precursores metabólicos do oxazepam, são encontrados no plasma e na urina, sendo os derivados hidroxilados excretados em grande parte como glicuronídeos. O desmetil-diazepam possui menor atividade farmacológica que o diazepam, enquanto o oxazepam tem 1/3 a 1/5 da atividade do diazepam 76,77.

No homem, pelo menos 2/3 da dose aparecem na urina sob a forma de metabólitos, sendo cerca de 30 por cento devidos ao oxazepam (glicuronídeo); 82 em menor importância, ocorre a excreção pela bile 62,82. A excreção renal ocorre após biotransformação, quando a droga ativa é metabolizada em derivados polares que são fracamente fixáveis às proteínas plasmáticas, acele-

rando a filtração glomerular. O ritmo de eliminação é diretamente proporcional à formação de seus produtos de degradação, sendo a hidroxilação do desmetil-diazepam para formar o oxazepam o fator que limita o ritmo de eliminação. Os principais produtos eliminados são o desmetil-hidroxi-diazepam, desmetil-diazepam e o hidroxi-diazepam.

Como resultado da eliminação e metabolismo contínuos e conseqüente queda do nível plasmático, a substância é liberada do tecido adiposo, retornando à circulação 29,64.

O tempo necessário para que metade da dose do diazepam seja excretada ( $T_{1/2}$ ) é de 20 a 42 horas, com média de 28 horas e para o oxazepam de 15 a 18 horas 52,91. Como a queda do nível plasmático depende da meia vida de eliminação da droga, quando novas doses forem utilizadas neste tempo ocorrerá maior elevação na concentração sanguínea pelo acúmulo, exercendo maiores efeitos clínicos.

### Flunitrazepam

Benzodiazepínico fluorinado, quimicamente relacionado com o diazepam, sendo considerado 10 vezes mais potente. 38 Em doses equivalentes tem ações farmacológicas comuns ao diazepam, particularmente com relação ao efeito cardiovascular respiratório e capacidade de produzir amnésia, tendo maior efeito hipnótico 4,38,72,81,86.

Como agente de indução, a dose de 1/10 da do diazepam (2 a 4 mg) dá início aos efeitos, ocorrendo a hipnose entre 60 a 120 segundos, 27,38,72,81,86 com grande variação individual 38. Há potencialização do efeito hipnótico e da depressão respiratória e/ou cardiovascular, quando opiáceos são utilizados na pré-medicação 38. Ocorre grande incidência de tosse e soluços em pacientes não pré-medicados, limitando seu uso como agente de indução 38,81. Há prolongada sonolência no pós-anestésico com retardo de 10 horas na recuperação, 4,27,38 e acentuada diminuição da habilidade motora 59. Somente 15 a 20 minutos após injeção venosa de uma «dose hipnótica» é que aparecem os primeiros sinais de despertar traduzidos por movimentos espontâneos, tosse, deglutição, ao lado de apreciável sonolência que se prolonga por várias horas 27. Diplopia, distúrbio de acomodação, ptose palpebral e hipotonia muscular são relatados no período pós-operatório 27.

### Lorazepam

Derivado orto-cloro-fenil do oxazepam. Em dose sedativa por via venosa produz mínima depressão dos parâmetros cardiovasculares

e respiratórios, sendo potente na determinação da amnésia anterógrada 21,32,37,44,57,93

Embora exista pouca experiência com o uso desta droga como agente indutor de anestesia, tem-se recomendado 0,1 a 0,05 mg/kg como dose média de indução 79,93. A depressão do sistema nervoso central ocorre lentamente, com início de ação em torno de 10-30 minutos, 37,39,79 e o pico máximo do efeito ocorrendo 45-60 minutos após sua administração 37. A evidência eletroencefalográfica de sua ação ocorre em torno de 2-4 minutos após a administração venosa, e o lento início dos efeitos clínicos é provavelmente devido à baixa velocidade de penetração encefálica 39

A alta concentração sanguínea inicial obtida pela injeção venosa cai rapidamente, mantendo a seguir um declínio constante durante 48 horas 39. A duração de ação é longa, em média de 4 horas, persistindo a sonolência por 6-8 horas acompanhada de amnésia e eventualmente tonturas. 37,39,93.

Com uma dose de 5 mg em voluntários saudáveis, Comer 20 constatou mínima depressão do centro respiratório. Mesmo com 9 mg, o dobro da clinicamente recomendada, não foi observado bloqueio dos mecanismos de adaptação cardiovascular testados através do débito cardíaco e resistência vascular periférica medidos pelo teste do céfalo-proclive a 70°.

O tempo de meia vida de eliminação é de 12 horas, sendo a excreção feita por via renal (90%) principalmente como glicuronídeo e em menor percentual pelas fezes. 39. Tanto a concentração sanguínea como a velocidade de excreção correlacionam-se com o prolongado efeito clínico do lorazepam 37,39

## Quetamina

A idéia de um anestésico venoso de curta duração, com efeitos hipnótico e analgésico, sem significativa depressão cardiovascular e respiratória, orientou os estudos farmacológicos para os derivados da fenil-1-amino-1-ciclohexanona. O primeiro utilizado clinicamente foi a fenil-1 (piperidina-1) 1-ciclohexanona. HCl (fenciclidina), abandonada devido a intensos efeitos psicotomiméticos na fase pós-anestésica 25,29. Em 1965 McCarty e Chen 34 investigaram as propriedades farmacológicas de um análogo da fenciclidina, o cloridrato de 2-(o-clorofenil)-2-metilamino ciclohexanona (quetamina), que utilizado em voluntários e em experiências clínicas, evidenciou ter atividade farmacológica semelhante à de outros derivados da ciclohexilamina, com menor potencial em relação aos efeitos psíquicos 8.

Suas características farmacológicas permitiram que fosse lançada no arsenal do anes-

tesióloga como a droga ideal e praticamente isenta de riscos. A experiência clínica e estudos laboratoriais demonstraram que em torno da droga existiam fatos e ficções continuamente repetidos, merecendo melhor análise.

## A quetamina é uma droga segura para o feto e recém-nascido?

A tendência em aumentar o tônus muscular uterino com a intensidade das contrações aumentada mais que a frequência, 22 pode ser desvantajosa em caso de insuficiência placentária e/ou hipoxia intra-uterina 16.

Pouco estudada a passagem placentária, é reconhecido que a droga atravessa a placenta 32 determinando pequenas alterações no recém-nascido avaliadas pelo índice de Apgar e/ou gases sanguíneos 21,35,40. De grande importância são as excelentes condições neonatais após dose não excedendo 1mg/kg de peso materno, sendo a depressão do recém-nascido dose-dependente. 17,21,28.

A alta solubilidade nos lipídios e baixo peso molecular da quetamina 16,53 sugerem uma rápida passagem placentária, sendo esperada uma imediata e considerável captação da droga pelo feto. Aumento do tônus muscular do neonado com ou sem apnéia, podem ocorrer como consequência do uso da droga em anestesia obstétrica 3,32.

Reconhecendo-se a limitação do índice de Apgar para detectar efeitos a longo prazo da droga, deve-se preconizar avaliações com testes mais sensíveis antes de se concluir pela segurança da quetamina para o recém-nascido. Utilizando a bateria de testes «neurocomportamentais», comparativamente ao tiopental e anestesia extradural, a quetamina situa-se numa posição intermediária, sendo os mais baixos índices obtidos pela anestesia com o tiopental 27.

## Sendo uma droga que mantém os reflexos das vias aéreas, a quetamina esta bem indicada na indução de anestesia do paciente ou estômago cheio?

Moore 38 descreveu que 20 ml de solução fisiológica colocados na boca de pacientes obstétricas durante a anestesia pela quetamina, foram rejeitados ou deglutidos. Esta informação serviu de suporte para o conceito de que a droga mantém intactos os reflexos laríngeos e faríngeos e estudos posteriores demonstraram a inoportunidade desta afirmação.

A depressão do reflexo laríngeo durante a anestesia pela quetamina foi evidenciado pela presença na árvore tráqueo-brônquica de material radio-opaco colocado no faringe 47. Vômitos com aspiração tem sido relatados durante a

anestesia em pacientes com estômago cheio 47,45. Mesmo preservando o reflexo da deglutição na dose de 1 mg/kg e como droga única, a quetamina não garante total proteção à aspiração, aumentando a possibilidade quando os pacientes são pré-medicados com diazepam ou morfínomiméticos 4.

Estes resultados mostram que a utilização da quetamina no paciente com estômago cheio deve ser cercada de todos os cuidados recomendados para qualquer outro anestésico.

### O paciente epilético pode ser anestesiado pela quetamina?

Existe controvérsia sobre a possibilidade da ketamina precipitar e/ou agravar ataques epiléticos, 6,9,19,42,54 desde que sua ação está associada com a atividade neuronal no neocórtex, hipocampo e várias outras estruturas sub-corticais 30,39. Winters 54 rotula esta droga como estimulante do sistema nervoso central considerando que induz um eletroencefalograma semelhante ao da epilepsia 30.

A anestesia com a quetamina em pacientes com atividade epileptiforme focal não agravou o quadro eletroencefalográfico ou clínico 9,42 com padrão de atividade obtida no EEG semelhante ao registro no gato, macaco e homem adulto 5,8,9,10. Ativa seletivamente áreas subcorticais (hipocampo) 10 ou determina atividade elétrica convulsiva em áreas límbica e talâmica, segundo estudos em animais de laboratório 30,39 e em pacientes epiléticos. 19. Anestesia em epiléticos demonstrou que a droga não precipita convulsão 6,9,10 embora em outros casos tenha desencadeado atividade motora tônico-clônica 19. Movimentos musculares anormais, hipertonia muscular e/ou movimento fibrilar da boca e língua frequentemente presentes na anestesia pela quetamina, podem indicar atividade convulsivante em áreas límbicas e talâmicas 10,19. Ocorrência de espasmos clônicos de músculos dos membros ou convulsão generalizada, tem sido referidas 48.

Tendo de um lado sido utilizada no controle de crises epiléticas, 10,43 ou deprimido em animais, atividade epileptiforme da penicilina ou drogas estimulantes do sistema nervoso central 5,34 e por outro, caracterizada farmacologicamente como tendo potencial epileptiforme, o mais coerente será evitar seu uso em paciente com história de epilepsia, particularmente a subcortical 42, ou como «sedação» de crianças para realizar o EEG por haver risco de serem consideradas epiléticas 54.

### Procedimentos neuroradiológicos: uma área específica para uso da quetamina?

A droga aumenta a pressão do líquido cefalorraquidiano, elevação mais pronunciada frente a hipertensão intracraniana pré-existente 23,52 ou lesão intra-cerebral expansiva, 24 sendo estas as maiores objeções para seu uso em neurocirurgia ou em procedimentos neuroradiológicos.

O aumento na pressão liquórica é primariamente devido ao aumento no fluxo sanguíneo no sistema nervoso central, resultado da vasodilatação cerebral e, secundariamente ao aumento da pressão arterial sistêmica. 24,46 Há maior consumo de oxigênio cerebral 46 e pelo menos em parte o aumento da atividade neuronal leva a uma elevação secundária do fluxo sanguíneo cerebral 24,46.

Caso a quetamina seja acidentalmente usada nestes pacientes, o efeito na pressão intracraniana pode ser minimizado por moderada hipocarbica ( $\text{PaCO}_2 = 30 \text{ mmHg}$ ) 44.

### No paciente com hipertensão arterial sistêmica e quetamina não agrava os níveis tensionais?

Elevação da pressão arterial, da frequência cardíaca e do débito cardíaco ocorre na anestesia com a quetamina 3,8,15,21,25,31,50,51 enquanto a resistência vascular periférica não se altera. 50,51.

O aumento do débito cardíaco ocorre mais por elevação da frequência, sendo mínima a participação do volume sistólico 51. Paralelamente a droga exerce uma ação inotrópica negativa, 12,49 suportando a hipótese de que o efeito cronotrópico positivo e o aparente aumento do inotropismo, não decorrem de uma ação direta da droga no coração.

Embora extensivamente estudado, o mecanismo da cardioestimulação é ainda desconhecido. Virtue 51 sugere uma liberação endógena de catecolaminas; Dowdy 12 propõe que o efeito pressor é resultado de uma dessensibilização dos pressoreceptores no seio carotídeo, enquanto Traber 49 conclui por uma estimulação central do sistema nervoso autônomo e/ou um efeito semelhante a atropina com inibição parasimpática. No coração, uma ação semelhante à da cocaína impedindo recaptção da nor-adrenalina pelas terminações nervosas adrenérgicas, 37 pode ser um importante fator na ação estimulante da quetamina.

Tomando por base estes achados e considerando que pelo menos em parte há ativação dos receptores adrenérgicos, 13 a prudência determina que a quetamina deva ser evitada em pacientes hipertensos.

Em termos especulativos, não parece ser uma boa indicação em lesão cardiovascular

com débito fixo ou em outros pacientes onde a taquicardia seja perigosa.

### **A anestesia pela quetamina é a melhor indicada no paciente em choque hemorrágico?**

Seus efeitos sobre a pressão arterial<sup>12,31</sup> e resistência vascular periférica<sup>50,51</sup> sugerem ser uma droga de eleição em pacientes com baixa «reserva cardíaca» e naqueles em choque hemorrágico.

Os efeitos hemodinâmicos da quetamina durante hipovolemia induzida experimentalmente, demonstraram que apesar da elevação dos parâmetros sistólico e diastólico, o débito cardíaco cai significativamente<sup>55</sup>. Embora obtidos em animal de laboratório, os achados lembram a falsa segurança dada pela simples elevação da pressão arterial, no paciente em choque. Extrapolando para a fisiologia humana, uma queda no débito cardíaco implicará necessariamente na redução da perfusão tecidual mesmo estando elevada a pressão arterial, o que seria desaconselhável no choque hemorrágico.

Dentro do atual limite de conhecimentos sobre a droga nesta área, parece não existir uma contra-indicação ao seu uso. Pequena dose de indução e mantidas todas as outras medidas que visem restaurar o volume circulante, independentemente do anestésico utilizado.

### **A quetamina não agrava o estado psicológico do paciente com alterações psiquiátricas?**

Com variável incidência, fenômenos psíquicos pós-anestésicos que variam desde sonhos vividos agradáveis ou desagradáveis, confusão mental com ou sem vocalização até alucinação ou agitação psicomotora, são achados constantes na literatura,<sup>1,3,8,15,26,31,38</sup> sendo mais frequentes do que com qualquer outro anestésico em uso clínico atualmente<sup>31</sup>.

Embora o mecanismo de produção destes fenômenos seja especulativo, por ser a ação da quetamina no sistema nervoso central não completamente elucidada, vários fatores participam da natureza e severidade do quadro de delírio e excitação. Este é proporcional à dose;<sup>31</sup> pré-medicação, onde barbitúricos e tranqüilizantes não são eficazes e opiáceo-hioscina ou droperidol-fentanil reduzem consideravelmente as reações;<sup>2</sup> mais severas quando a quetamina é usada como droga única;<sup>14,15</sup> mais frequente na mulher;<sup>7</sup>

menor em cirurgias de longa duração ou quando a anestesia é complementada por outros anestésicos<sup>3,14,15,35,38,40</sup>. A combinação de 10 mg de clorpromazina e droperidol diazepam 1 antes da indução e 5 mg de diazepam ao término da cirurgia<sup>7,18</sup> reduzem a incidência dos efeitos psicotomiméticos.

O diazepam por via venosa é eficiente na prevenção das alucinações quando utilizado ao término da cirurgia ou poucos minutos antes da indução, reduzindo a incidência de sonhos e outros efeitos psicotomiméticos<sup>1,2,7,15</sup>. Usado na pré-medicação não tem valor profilático<sup>2</sup>. O droperidol reduz a incidência de delírios<sup>1</sup> mas não tem efeito na frequência dos sonhos<sup>15</sup>.

Uma pré-medicação potente com morfina-escopolamina ou droperidol-fentanil reduz a incidência dos fenômenos psíquicos, mas a ação depressora retira muitas das vantagens da quetamina, como facilidade de manutenção das vias aéreas. O droperidol, por sua ação anti-analgesica, torna a anestesia menos satisfatória com um tempo de analgesia mais curto. Possivelmente ocorre um mecanismo antagônico entre o droperidol e a quetamina a nível de sistema nervoso central<sup>1,7</sup>.

Está claro que a reação psicotrópica da ketamina pode desencadear reações tipo psicóticas durante a recuperação dos efeitos da droga. Estudos em voluntários levaram à conclusão de que as alterações da personalidade não são permanentes nem ocorrem tardiamente<sup>11</sup>. Embora raras, alucinações recorrentes são relatadas<sup>20,36</sup> e devem ser consideradas de importância por sugerir possibilidade de efeitos psicotomiméticos a longo prazo.

Fine<sup>20</sup> comenta 3 casos de alucinação em adultos que ocorreram de 1 a 3 semanas após anestesia pela quetamina. Pela primeira vez, relatou em crianças conseqüências da ação psicotrópica da quetamina, com dois casos de importantes mudanças no comportamento que se prolongaram por 12 meses<sup>20</sup>.

Quando o medo e apreensão são reduzidos através de técnicas psicológicas, a incidência dos fenômenos psíquicos pós-anestésicos é diminuída,<sup>21,26</sup> levando a supor que o «nível» de ansiedade pré-operatória afeta o aparecimento das reações psicotomiméticas.

Como não existem avaliações com o uso da droga em pacientes com alterações psiquiátricas e considerando a confusa ação da quetamina no sistema nervoso central, a contra-indicação nestes casos deve ser enfatizada, pelo menos como medida de cautela.

## **SUMMARY**

### **Intravenous anesthetics**

**This review deals with pharmacological effects and clinical features of the use of barbiturates, benzodiazepines, steroids and ketamine.**

Pharmacological concepts influencing clinical indication and rational use of these drugs are emphasized.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

### Barbitúricos

- Adriani J. The Chemistry and Physics of Anesthesia. 2nd ed. Springfield, Charles C Thomas, 1962. ch 19.
- Barry CT, Lawson R & Davidson GD. Recovery after methohexitone and thiopentone. *Anaesthesia* 22:228, 1967.
- Barron DW & Dundee JW. The recently introduced rapidly acting barbiturates: a review and critical appraisal in relation to thiopentone. *Br J Anaesth* 33:81, 1961.
- Barron DW & Dundee JW. Further experiences with methylated thiobarbiturates. *Br J Anaesth* 33: 130, 1961.
- Bolman JL, Books LM, Flock EV & Lundy JS. Tissue distribution with time after single intravenous administration of Pentothal Sodium. *Anesthesiology* 11:1, 1950.
- Brodie BB. Physiological disposition and chemical fate of thiobarbiturates in the body. *Fed Proc* 11:632, 1952.
- Brodie BB, Bernstein E & Mark LC. Role of fat in limiting duration of action of tiopental. *J Pharmac Exp Ther* 105: 421, 1952.
- Brodie BB & Hogben AM. Some physicochemical factors in drug action. *J Ther Pharmac* 9: 345, 1957.
- Brodie BB, Kurz H & Schanker LS. The importance of dissociation constant and lipid - solubility in influencing the passage of drugs into cerebrospinal fluid. *J Pharmac Exp Ther* 130: 20, 1960.
- Brodie BB, Mark LC, Papper EM, Lief PA, Bernstein E & Rovenstine EA. Fate of tiopental in man and method for its estimation in biological material. *J Pharmac Exp Ther* 98: 85, 1950.
- Conney AH. Pharmacological implications of microsomal enzyme induction. *Pharmacol Rev* 19: 317, 1967.
- Dundee JW. Thiopentone narcosis in the presence of hepatic dysfunction. *Br J Anaesth* 24: 81, 1952.
- Dundee JW. Observation on the dosage and cumulative action of thiopentone. *Anaesthesia* 10: 139, 1955.
- Dundee JW. Thiopentone and Others Thiobarbiturates. Edinburgh, Livingstone, 1956.
- Dundee JW. Barbiturates: Pharmacology. In: *General Anesthesia*. Gray TC & Nunn JF (eds). 3rd. ed. London, Butterworths 1971 Ch 32.
- Dundee JW & Barron DW. The barbiturates. *Br J Anaesth* 34: 240, 1962.
- Dundee JW, Price HL & Dripps RD. Acute tolerance to thiopentone in man. *Br J Anesth* 28: 344, 1956.
- Dundee JW & Wyant GM. *Intravenous Anaesthesia*. Edinburgh, Churchill, Livingstone, 1974. Ch. 5.
- Goldbaum LR & Smith PK. The interaction of barbiturates with serum albumin and its possible relation to their disposition and pharmacological action. *J Pharmacol Exp Ther* 111: 197, 1954.
- Ghonein NM, Pandya MS. Plasma protein binding of thiopental in patients with impaired renal or hepatic function. *Anesthesiology* 42: 545, 1975.
- Harvey SC. The Barbiturates. In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Goodman LS & Gilman A (eds). 5th. ed. New York, MacMillan, 1975. Ch. 9.
- Lasser EC, Elizondo, Martel G & Granke RC. Potentiation of pentobarbital anesthesia by competitive protein binding. *Anesthesiology* 24: 665, 1963.
- Mark LC. Metabolism of barbiturates in man. *Clin Pharmacol Ther.* 4: 504, 1963.
- Mark LC, Brand L, Kamvyssi S, Britton RC, Perel JM, Landrau MA & Dayton PG. Thiopental metabolism by human liver in vivo and in vitro. *Nature* 206: 1117, 1965.
- Mark LC, Burns JJ, Brand L, Campomanes CJ, Trousof N, Papper EM & Brodie BB. The passage of thiobarbiturates and their oxygen analogs into brain. *J Pharmacol Exp Ther* 123: 70, 1958.
- Meyers FH & Peoples D. The positive role of the liver in the rapid metabolism in thiopental. *Anesthesiology* 15: 146, 1954.
- Price HL. A dynamic concept of the distribution of thiopental in the human body. *Anesthesiology* 21: 40, 1960.
- Price HL, Kovnat PJ, Safar JN, Conner EH & Price ML. The uptake of thiopental by body tissues and its relation to the duration of narcosis. *Clin Pharmacol Therap* 1: 16, 1960.
- Saidman LJ. Uptake, distribution and elimination of barbiturates. In: *Anesthetic Uptake and Action*. Eger II, EI (ed). Baltimore, Williams and Wilkins, 1974. Ch 17.
- Saidman LJ & Eger II EI. The effect of thiopental metabolism on duration of a anaesthesia. *Anesthesiology* 27: 118, 1966.
- Saidman LJ. Uptake and Distribution of Intravenous Agents: The Thiopental Model. *Refresh Courses in Anesthesiology*. ASA. Philadelphia, Lippincott, 3: 141, 1975.
- Schanker LS. Penetration of drugs in the central nervous system. In: *Uptake and Distribution of Anesthetic Agents*. Papper EM & Kitz RJ (ed). New York, McGraw-Hill, 1963. Ch 13.

### Anestésicos esteróides

- Avery AF & Evans A. Reaction to althesin. *Br J Anaesth* 45: 301, 1973.
- Campbell D, Forrester AC, Miller DC, Hutton I, Kennedy JA, Lawrie TDV, Lorimer AR & McCall D. A preliminary Clinical study of CT - 1341 - a steroid anaesthetic agent. *Br J Anaesth* 43: 14, 1971.
- Card B & McCulloch RJ. Tissue distribution of CT 1341 in the rat; an autoradiographic study. *Postgrad Med J suppl* 2; 48: 34, 1972.
- Carson IW, Graham J & Dundee JW. Clinical studies of induction agents. XLIII: Recovery from althesin - a comparative study with thiopentone and methohexitone. *Br J Anaesth* 47: 358, 1975.
- Carson IW, Moore J, Balmer JP, Dundee JW & McNabb G. Laryngeal competence with ketamine and other drugs. *Anesthesiology* 38: 128, 1973.
- Child KJ, Curie JP, Davis B, Dodds MG, Pearce DR & Twissel DJ. The pharmacological properties in animals of CT - 1341 a new steroid anaesthetic agent. *Br J Anaesth* 43: 2, 1971.

7. Child KJ, Davis B, Dobbs MG & Twissel DJ. Anaesthetic cardiovascular and respiratory effects of the new steroid agent CT 1341: a comparison with other intravenous anaesthetic drug in the unrestrained cat. *Br J Pharmacol* 46: 189, 1972.
8. Child KJ, Harnby G, Gibson W & Hart JW. Metabolism and excretion of Althesin (CT 1341) in the rat. *Postgrad Med J suppl 2*, 48: 37, 1972.
9. Clarke RSJ, Carson IW & Dundee JW. Some aspects of the clinical pharmacology of Althesin. *Postgrad Med J suppl 2*, 48: 62, 1972.
10. Clarke RSJ, Dundee JW, Barrow DW, McArdle L. Clinical studies of induction agents. XXVI. The relative potency of Thiopentone, Methohexitone and Propanidid. *Br J Anaesth* 40: 593, 1968.
11. Clarke RSJ, Dundee JW, Carson IW, Arora M & McCaughey W. Clinical studies of induction agents. XL - Althesin with various predicators. *Br J Anaesth* 44: 845, 1972.
12. Clarke RSJ, Dundee JW, Garrett RT, McArdle GK & Sutton JA. Adverse reactions to intravenous anaesthetics. *Br J Anaesth* 47: 575, 1975.
13. Clarke RSJ, Montgomery SJ, Dundee JW & Bovill JG. Clinical studies of induction agent. XXXIX - CT 1341, a new steroid anaesthetic. *Br J Anaesth* 43: 947, 1971.
14. Clarke RSJ, Montgomery SJ, Bovill JG & Dundee JW. A comparison of CT 1341 with methohexital. *Anaesthesia* 26: 512, 1971.
15. Coleman AJ, Downing JW, Leary WP, Moyes DG & Styles M. The immediate cardiovascular effects of Althesin (Glaxo CT 1341), a steroid induction agent, and Thiopentone in man. *Anaesthesia* 27: 373, 1972.
16. Cundy JM. The anti-dysrhythmic effect of Althesin. *Anaesthesia* 28: 544, 1973.
17. Davis B & Prace DR. An introduction to Althesin (CT 1341). *Postgrad Med J suppl 2*, 48: 13, 1972.
18. Downing JW, Coleman AJ & Meer FM. An intravenous method of anaesthesia for caesarean section. Part III: Althesin. *Br J Anaesth* 45: 381, 1973.
19. Du Cailar J. The effects in man of infusion of Althesin with particular regard to the cardiovascular system. *Postgrad Med J suppl 2*, 48: 72, 1971.
20. Foëx P & Prys Roberts C. Pulmonary haemodynamics and myocardial effects of Althesin (CT 1341) in the goat. *Postgrad Med J suppl 2*, 48: 24, 1972.
21. Foley EJ, Walton B, Savage TM, Strunin L & Simpson BR. A comparison of recovery time between althesin and methohexitone following anaesthesia for electro-convulsive therapy. *Postgrad Med J suppl 2*, 48: 112, 1972.
22. Galley AH & Rooms M. Intravenous steroid anaesthetic. Experiences with viadril - *Lancet* 1: 990, 1956.
23. Gersh BJ, Prys Roberts C, Reuben SR & Baker AB. The relationship between depressed myocardial contractility and the stroke output of the canine heart during halotane anaesthesia. *Br J Anaesth* 42: 560, 1970.
24. Gordh T. The effect of Althesin on the heart in situ in the cat. *Postgrad Med J suppl 2*, 48: 31, 1972.
25. Hannington-Kiff JG. Comparative recovery rates following induction of anaesthesia with althesin and methohexitone in out-patients. *Postgrad Med J suppl 2*, 48: 116, 1972.
26. Healy TEJ. Bronchospasm following althesin induction. *Lancet* 2: 975, 1973.
27. Heinonen J, Orko R & Louhija A. Anaesthesia for cardioversion: a comparison of althesin and thiopentone. *Br J Anaesth* 45: 49, 1973.
28. Horton JN. Adverse reaction to althesin. *Br J Anaesth* 28: 182, 1973.
29. Hester JB. Reaction to althesin. *Br J Anaesth* 45: 303, 1973.
30. Heuser G. Induction of anaesthesia seizure and sleep by steroid hormones. *Anesthesiology* 28: 173, 1967.
31. Jones BC. The protein binding of alphaxalone. *Postgrad Med J suppl 2*, 48: 47, 1972.
32. Lorenz W, Doenick A, Meyer Reinann J & Kuscke J. Histamine release in man by propanidid and thiopentone: pharmacological effects and clinical consequences. *Br J Anaesth* 44: 355, 1972.
33. Miller DC, Bradford EMW & Campbell D. Haemodynamic effects of Althesin in poor risk patients. *Postgrad Med J suppl 2*, 48: 133, 1972.
34. Montgomery SJ, Clarke RSJ, Dundee JW & Bovill JG. Clinical studies with a new steroid anaesthetic CT-1341. *Br J Anaesth* 43: 718, 1971.
35. Murphy FJ, Guadagni N & Debon FL. Use of steroid anaesthesia in surgery. *JAMA* 156: 142, 1955.
36. P'Am SY, Gardocki JE, Hutcheon DE, Rudel H, Kodet MJ & Lauback GD. Steroid anaesthetic agent. *J Pharmacol Exp Therap* 115: 432, 1955.
37. Pickerodt VWA, McDowall DG, Coroneos NJ & Keaney NP. Effect of althesin on cerebral perfusion, cerebral metabolism and intracranial pressure in the anaesthetized baboon. *Br J Anaesth* 44: 751, 1972.
38. Prys-Roberts, Biro GP & Foëx P. Cardiovascular response of hypertensive patients to induction of anaesthesia with Althesin. *Postgrad Med J suppl 2*, 48: 80, 1972.
39. Prys-Roberts C, Foëx P, Greene LT & Waterhouse TD. Studies of anaesthesia in relation to hypertension. IV: The effect of artificial ventilation on the circulation and pulmonary gas exchange. *Br J Anaesth* 44: 335, 1972.
40. Prys-Roberts C, Meloche R & Foëx P. Studies of anaesthesia in relation to hypertension. I: cardiovascular response of treated and untreated patients. *Br J Anaesth* 43: 122, 1971.
41. Rocha HPC & Pereira JE. Reação de hipersensibilidade ao alfatesin. *Rev Bras Anest* 26: 128, 1976.
42. Samuel IO & Dundee JW. Clinical studies of induction agents. XLII: Influence of injection rate and dosage on the induction complications with althesin. *Br J Anaesth* 45: 1215, 1973.
43. Savege TM, Blogg CE & Foley EI. The cardiorespiratory effect of Althesin and Ketamine. *Anaesthesia* 38: 391, 1973.
44. Savege TM, Foley EI, Coutas RJ, Walton B, Strunin L, Simpson BR & Scott DF - CT 1341: some effects in man. Cardiorespiratory, electroencephalographic and biochemical measurements. *Anaesthesia* 26: 402, 1971.
45. Savege TM, Foley EI & Simpson BR. Some cardiorespiratory effects of Cremophor EL in man. *Br J Anaesth* 45: 575, 1973.
46. Savege TM, Ross L, Foley EI & Maxwell MP. A comparison of the cardiorespiratory effects during induction of anaesthesia of Althesin with thiopentone and methohexitone. *Postgrad Med J suppl 2*, 48: 66, 1972.
47. Scott DF & Virdens S. Comparison of the effect of Althesin with other induction agents on electroencephalographic patterns. *Postgrad Med J suppl 2*, 48: 93, 1972.
48. Selye H. Anesthetic effect of steroid hormones. *Proc Soc Exp Biol Med* 46: 116, 1941.
49. Sutton JA. A brief history of steroid anaesthesia before Althesin (CT 1341). *Postgrad Med J suppl 2*, 48: 9, 1972.
50. Sutton JA, Garret RT & McArdie GK. A survey of adverse reactions to althesin. *Br J Anaesth* 46: 798, 1974.

51. Swerdlow M. Studies with Althesin - a new steroid anaesthetic. *Postgrad Med J suppl 2*, 48: 105, 1972.
52. Swerdlow M, Chakraborty SK & Zahangir MAHM. A Trial of CT 1341 - *Br J Anaesth* 43: 1075, 1971.
53. Takahashi T. Waveband analysis of EEG patterns during anaesthesia produce by Althesin. *Postgrad Med J suppl 2*, 48: 96, 1972.
54. Takahashi T, Takasari M, Namiki A & Dohi S. Effects of althesin on cerebrospinal fluid pressure. *Br J Anaesth* 45: 179, 1973.
55. Taylor N & Shearer WN. The anesthetic properties of 21-hydroxypregnane dione. Sodium hemisuccinate (hidroxidione). *Br J Anaesth* 28: 67, 1956.
56. Tomlin PJ. The respiratory effects of Althesin. *Postgrad Med J suppl 2*, 48: 85, 1972.
57. Turner JM, Coroneos NJ, Gibson RM, Powell D, Ness MA & McDowell DG. The effect of althesin on intracranial pressure in man. *Br J Anaesth* 45: 168, 1973.
58. Uppington J. Epileptiform convulsion with althesin. *Anaesthesia* 28: 546, 1973.

## Benzodiazepínicos

1. Abel RM, Reis RL & Staroscik RN. Coronary vasodilatation following diazepam (valium). *Br J Pharmacol* 38: 620, 1970.
2. Abel RM, Staroscik RN & Reis RL. Effect of diazepam (valium) on left ventricular function and systemic vascular resistance. *J Pharmacol Exp Therap* 173: 364, 1970.
3. Aguado-Motorras A & Aquerreta M-LE. Neuroleptanalgesia avec valium - palfium. *Ann Anesth Franc* 5: 722, 1964.
4. André JA. Flunitrazepam na indução de anestesia. *Rev Bras Anest* 27: 120, 1977.
5. Baird ES & Hailey DM. Delayed recovery from a sedative: Correlation of the plasma levels of diazepam with clinical effects after oral and intravenous administration. *Br J Anaesth* 44: 803, 1972.
6. Baker AB. Induction of anaesthesia with diazepam. *Anaesthesia* 24: 388, 1969.
7. Ball JM, Nayak MM & Dundee JW. The effect of induction agents on cerebrospinal fluid pressure. *Br J Anaesth* 49: 1169, 1977.
8. Barret JS & Hey EB. Ventricular arrhythmias associated with the use of diazepam for cardiovas. *JAMA* 214: 1323, 1970.
9. Blondeau P. Diazepam et anesthésie generale. *Cah Anesth* 13: 207, 1965.
10. Bradshaw ED. The vasodilator effect of diazepam in vitro. *Br J anaesth* 48: 817, 1976.
11. Brandt AL & Oakes FD. Pré-anesthesia medication: double-blind study of a new drug, diazepam. *Anesth Analg* 44: 125, 1965.
12. Brown SS & Dundee JW. Clinical studies of induction agents. XXV: Diazepam. *Br J Anaesth* 40: 108, 1968.
13. Bruce JS. Diazepam in intravenous anaesthesia. *Lancet* 1: 151, 1966.
14. Buskop JJ, Price M & Molnar I. Untoward effect of diazepam. *New Eng J Med* 277: 316, 1967.
15. Campan L & Espagno MT. Note sur le diazepam en anesthésiologie. *Ann Anesth Franc* 5: 711, 1964.
16. Catchlove RFH & Kafer ER. The effects of diazepam on ventilatory response to CO<sub>2</sub> and on steady-state gas exchange. *Anesthesiology* 34: 9, 1971.
17. Cavanagh D, Condo CS. Diazepam - a pilot study of drug concentrations in maternal blood, amniotic fluid and cord blood. *Curr Ther Res* 6: 122, 1964.
18. Clark PRF, Eccersley JP, Frisby JP & Thornton JA. The amnesic effect of diazepam (valium). *Br J Anaesth* 42: 690, 1970.
19. Cohen R, Finn M & Steen SN. Effect of diazepam and meperidine alone and in combination on respiratory response to carbon dioxide. *Anesth Analg* 48: 353, 1969.
20. Comer WH, Elliott HW, Nomof N, Navarro G, Kokka N & Knowles JA. Pharmacology of parenterally administered lorazepam in man. *J Int Med Res* 1: 216, 1973.
21. Cormack RS, Milledge JS & Hanming CD. Respiratory effects and amnesia after premedication with morphine on lorazepam. *Br J Anaesth* 49: 351, 1977.
22. Cottrell JE, Wolfson B & Siker S. Changes in airway resistance following droperidol, hydroxyzine and diazepam in normal volunteers. *Anesth Analg* 55: 18, 1976.
23. Cree JE, Meyer & Hailey DM. Diazepam in labor: Its metabolism and effect on the clinical condition and thermogenesis of the newborn. *Br Med J* 4: 251, 1973.
24. Cushman RPA. Diazepam in intravenous anaesthesia. *Lancet* 1: 1042, 1966.
25. Dalen JE, Evans GL, Banas Jr, JR, Brooks HL, Paraskos & Dexter L. The hemodynamic and respiratory effects of diazepam (valium). *Anesthesiology* 30: 259, 1969.
26. Davies JM & Rosen M. Intramuscular diazepam in labour. *Br J Anaesth* 49: 601, 1977.
27. De Castro J. Nouveau morphiniques, morfínoïdes, potentialisateurs et antidotes des morphiniques. *Ars Medici*, 5: 123, 1975.
28. De Silva JAF, D'Arconte L & Kaplan L. The determination of blood levels and the placental transfer of diazepam in humans. *Curr Ther Res* 6: 115, 1964.
29. De Silva JAF, Koechlin BA, Bader G. Blood level distribution patterns of diazepam and its major metabolite in man. *J Pharm Sci* 55: 692, 1966.
30. Dixon RA, Day CD, Eccersley PS & Thornton JA. Intravenous diazepam in dentistry: monitoring results from a controlled clinical trial. *Br J Anaesth* 45: 202, 1973.
31. Dixon RA & Thornton JA. Tests of recovery from anaesthesia and sedation intravenous diazepam in dentistry. *Br J Anaesth* 45: 207, 1973.
32. Dodson ME, Yosseff Y, Maddison S & Pleuvry B. Respiratory effects of lorazepam. *Br J Anaesth* 48: 611, 1976.
33. Du Cailar J, Geste Y & Galibert AM. Utilisation du diazepam (valium) comme agente narcotique d'induction au cours de narcoanalgesie. *Ann Anesth Franc* 7: 203, 1966.
34. Du Cailar J, Rioux J, Bellanger A & Grolleau D. Utilisation du diazepam (valium) en premedication. *Ann Anesth Franc* 5: 706, 1964.
35. Dundee JW & Haslett. The benzodiazepines: A review of their action and uses relative to anaesthetic practice. *Br J Anaesth* 42: 217, 1970.
36. Dundee JW, Haslett WHK, Keilty SR & Pandit SK. Studies of drugs given before anaesthesia XX: Diazepam - containing mixtures. *Br J Anesth* 42: 143, 1979.
37. Dundee JW, Lilburn JK, Nair SG & George KA. Studies of drugs given before anaesthesia. XXVI: Lorazepam. *Br J Anaesth* 49: 1047, 1977.
38. Dundee JW, Varadarajan CR, Gaston JH & Clarke RSJ. Clinical studies of induction agents. XLIII- Flunitrazepam. *Br J Anaesth* 48: 551, 1976.
39. Elliot HW. Metabolism of lorazepam: *Br J Anaesth* 48: 1017, 1976.

40. Erkkola R, Kangas L & Pekkarinen A. The transfer of diazepam across the placenta during labor. *Acta Obstet Gynecol Scand* 52: 167, 1973.
41. Flowers CE, Rudolph AJ & Desmond MM. Diazepam (valium) as an adjunct in obstetric analgesia. *Obstet Gynec* 34: 68, 1969.
42. Fox GS, Wynands JE & Bhambhani M. A clinical comparison of diazepam and thiopentone as induction agents to general anaesthesia. *Can Anaesth Soc J* 15: 281, 1968.
43. Gale GD. Recovery from methohexitone, halotane and diazepam. *Br J Anaesth* 48: 691, 1976.
44. Gasser JC, Kaufman RD & Bellville JW. Respiratory effects of lorazepam, pentobarbital and pentazocine. *CI Pharmacol Therap* 18: 170, 1975.
45. Hellewell I. Induction of anaesthesia with diazepam in: *Diazepam in Anaesthesia*. Knight PF & Burgess CG (eds). Bristol, Wright, 1968 pg. 47.
46. Hudson RS & Wolpert MK. Central muscle relaxant effect of diazepam. *Neuropharmacology* 9: 481, 1970.
47. Hurter AR. Diazepam (valium) as a muscle relaxant during general anaesthesia: a pilot study: *Br J Anaesth* 39: 633, 1967.
48. Indanpaan-Heikkila JE, Joupilla PI, Poulakka JO & Vorne MS. Placental transfer and fetal metabolism of diazepam in early human pregnancy. *Am J Obstet Gynec* 109: 1011, 1971.
49. Kahler RL, Burrow GN & Felling P. Diazepam-induced amnesia for cardioversion. *JAMA* 200: 997, 1967.
50. Kanto J, Erkkola R & Sellman R. Accumulation of diazepam and N-Demethyl diazepam in the fetal blood during labor. *Ann Clin Res* 5: 375, 1973.
51. Kanto JH, Pihlajamaki KK & Iasalo EVM. Concentrations of diazepam in adipose tissue of children. *Br J Anaesth* 46: 168, 1974.
52. Kaplan SA, Jack ML, Alexandre K & Weifel RE. Pharmacokinetic profile of diazepam in man following single intravenous and oral and chronic oral administrations. *J Pharm Sci* 62: 1789, 1973.
53. Katz J, Finestone SC & Papper MT. Circulatory response to tilting after intravenous diazepam in volunteers. *Anesth Analg* 46: 243, 1967.
54. Kehnohan RJ. Diazepam in cardioversion. *Lancet* 1439: 718, 1966.
55. Khatri IM & Freis ED. Hemodynamic changes during sleep. *J Appl Physiol* 22: 867, 1967.
56. Knapp RB & Dubow H. Comparison of diazepam with tiopental as induction agent in cardiopulmonary disease. *Anesth Analg* 49: 722, 1970.
57. Knapp RB & Fierro L. Evaluation of the cardiopulmonary safety and effects of lorazepam as a premedicant. *Anesth Analg* 53: 122, 1974.
58. Korttilla K & Linnoilla M. Skills related to driving after intravenous sedation: dose-response relationship with diazepam. *Br J Anaesth* 47: 457, 1975.
59. Korttilla K & Linnoilla M. Skills related after intravenous diazepam flunitrazepam or droperidol. *Br J Anaesth* 46: 961, 1974.
60. Korttilla K, Manttila MJ & Linnoilla M. Prolonged recovery after diazepam sedation: The influence of food, charcoal ingestion and injection rate on the effects of intravenous diazepam. *Br J Anaesth* 48: 333, 1976.
61. Langdon DE, Harlan JR & Bailey RL. Thrombophlebitis with diazepam used intravenously. *JAMA* 223: 184, 1973.
62. Mahon WA, Inaba T, Umeda T, Tsutsumi E & Stone R. Biliary elimination of diazepam in man. *Clin Pharmacol Ther* 19: 443, 1976.
63. Mandelli M, Morselli PL, Nordio S et al Placental transfer of diazepam and its disposition in the newborn. *Clin Pharmacol Ther* 17: 564, 1975.
64. Marcucci F, Farnelli R, Frova M & Morselli PL. Levels of diazepam in adipose tissue of rats, mice and man. *Europ J Pharmacol* 4: 464, 1968.
65. Marcucci F, Mussini E, Guaitani A, Fanelli R, Garattini S. Anticonvulsant activity and brain levels of diazepam and its metabolites in mice. *Europ J Pharmacol* 16: 311, 1971.
66. Marrubini MB & Tretola L. Diazepam as a pre-operative tranquillizer in neuro-anaesthesia: A preliminary note. *Br J Anaesth* 37: 934, 1965.
67. McClish A. Diazepam as an intravenous induction agent for general anaesthesia. *Can Anaesth Soc J* 13: 562, 1966.
68. McClish A, Andrew D & Tetreault. Intravenous diazepam for psychiatric reaction following open-heart surgery. *Can Anaesth Soc J* 15: 63, 1968.
69. Moore PH. Diazepam as an induction agent. In: *Diazepam in Anaesthesia*. Knight PF & Burgess CG (eds). Bristol, Wright 1968 pg 56.
70. Ngai AH, Tseng DTC & Wang SC. Effect of diazepam and other central nervous system depressants on spinal reflexes in cats. *J Pharmacol Exp Therap* 153: 344, 1966.
71. Nutter DO & Massuri RA. Diazepam in cardioversion. *New Eng J Med* 273: 650, 1965.
72. Oliveira AAM, Duarte DF, Gesser N & Linhares S. RO 5-4200- Emprego em indução anestésica. *Rev Bras Anest* 23: 72, 1973.
73. Pandit SK, Dundee JW & Keilty SR. Amnesia studies with intravenous premedication *Anaesthesia* 26: 421, 1971.
74. Parkes MW. The pharmacology of diazepam. In: *Diazepam Anaesthesia*. Knight FP & Burgess CG (eds) Bristol, Wright, 1968. pg 1.
75. Pearce C. The respiratory effects of diazepam supplementation of spinal anaesthesia in elderly males. *Br J Anaesth* 46: 439, 1974.
76. Randal LO, Heise GA, Schallek W, Bagdon RE, Banziger R et al - Pharmacological and clinical studies on valium a new psychotherapeutic agent of the benzodiazepine class. *Curr Ther Res* 3: 405, 1961.
77. Randall LO, Scheckel CL, Banziger RF. Pharmacology of metabolites of chlordiazepoxide and diazepam. *Curr Ther Res* 7: 590, 1965.
78. Rao S, Sherbaniuk RW, Prasad K, Lee JK & Sproule BJ. Cardiopulmonary effects of diazepam. *Clin Pharmac Ther* 14: 182, 1973.
79. Ribeiro R, Treiger N, Labrunie G, Gouveia M & Dominguez ZM. Lorazepam em indução venosa para anestesia geral. *Rev Bras Anest* 27: 83, 1977.
80. Rollason WN. Diazepam as an intravenous induction agent for general anaesthesia. In: *Diazepam in Anaesthesia*. Knight PF & Burgess CG (eds) Bristol, Wright, 1968 pg 70.
81. Santos CB & Gonçalves B. Sobre o uso do flunitrazepam (RO-54200) por via venosa. *Rev Bras Anest* 23: 61, 1973.
82. Schwartz MA, Koechlin BA, Postma E, Palmer S & Krol G. Metabolism of diazepam in rat, dog and man. *J Pharmacol Exp Ther* 149: 423, 1965.
83. Siebke H, Ellertsen BB & Lind B. Reactions to intravenous injections of diazepam. *Br J Anaesth* 48: 1187, 1976.
84. Steen SN, Weitzner SW, Amaha K & Martinez LR. The effect of diazepam on the respiratory response to carbon dioxide. *Canad Anaesth Soc J* 13: 374, 1966.
85. Stovner J & Endresen R. Intravenous anaesthesia with diazepam *Acta. Anaesth Scand suppl* 24: 223, 1966.

86. Stovner J, Endresen R & Osterud A. Intravenous anaesthesia with a new benzodiazepine RO-5-4200. *Acta Anesth Scand* 17: 163, 1973.
87. Stratton WP & Barnes CD. Diazepam and presynaptic inhibition. *Neuropharmacology*, 10:685, 1971.
88. Stuart BS & Dundee JW. Clinical studies of induction agents: XXV - Diazepam. *Br J Anaesth* 40: 108, 1968.
89. Tseng TC & Wang SC - Locus of action of centrally acting muscle relaxants diazepam and tybamate. *J Pharmacol Exp Ther* 178:350, 1971.
90. Van der Kleijne E-Protein-binding and lipophilic nature of ataractics of the meprobamate and diazepam - grup *Arch Int Pharmacodyn* 179: 225, 1969.
91. Van der Kleijn E. Kinetics of distribution and metabolism of diazepam in animal and humans. *Arch Int* 182: 433, 1969.
92. Van der Kleijn E, Wijfels CCG - Whole - body and regional brain distribution of diazepam in newborn Rhesus monkeys. *Arch Int Pharmacodyn* 192: 255, 1971.
93. Van Dijk B. Lorazepam in premedication and induction of anaesthesia. Paper presented in VI th World Congress of Anaesthesiology, Mexico, April 1976.
94. Vinge LN, Wyant GM & Lopez JF. Diazepam in cardioversion *Canad Anaesth Soc J* 18: 166, 1971.
95. Wyant GM & Studney LJ - A study of diazepam (valium) for induction of anaesthesia. *Canad anaesth Soc J* 17: 166, 1970.
14. Dundee JW. Comparative analyses of intravenous anesthetics. *Anesthesiology* 35: 137, 1971.
15. Dundee JW, Bovil JG, Clarke RSJ & Pandit SK. Problems with ketamine in adults. *Anaesthesia* 26: 86, 1971.
16. Ellingson A, Haram K, Sagen N & Solheim E. Transplacental passage of ketamine after intravenous administration. *Acta Anaesth Scand* 21: 41, 1977.
17. Eng M, Bonica JJ, Akamatsu TJ, Berges PV & Veland K. Respiratory depression in newborn monkeys at caesarean section following ketamine administration. *Br J Anaesth* 47: 917, 1975.
18. Erbguth PH, Reiman B & Klein RL. The influence of clorpromazine, diazepam and droperidol on emergence from ketamine. *Anesth Analg* 51: 693, 1972.
19. Ferrer - Allado T, Brechner VL, Dymond A, Cozen H & Crandall P. Ketamine-induced electroconvulsive phenomena in the human limbic and thalamic regions. *Anesthesiology* 38: 333, 1973.
20. Fine J, Finestone SC. Sensory disturbance following ketamine anesthesia: Recurrent hallucinations. *Anesth Analg* 52: 428, 1973.
21. Galbert MW & Gardner AE. Ketamine for obstetrical anesthesia. *Anesth Analg* 52: 926, 1973.
22. Gallon S & Harley P. Ketamine and the pregnant uterus. *Canad Anaesth Soc J* 20: 141, 1973.
23. Gardner AE, Danne miler FJ & Dean D. Intracranial cerebrospinal fluid pressure in man during ketamine anesthesia. *Anesth Analg* 51: 741, 1972.
24. Gibbs JM. The effect of intravenous ketamine on cerebrospinal fluid pressure. *Br J Anaesth* 44: 1298, 1972.
25. Greifentein, DeVault M. 1 - ary cyclo hexyl amine for anesthesia. *Anesth Analg* 37: 283, 1958.
26. Garfield JM, Garfield FB, Stone JG, Hopkins D & Stone JG. A comparison of psychologic response to ketamina and and tiopental - Nitrous oxide-halotane anesthesia. *Anesthesiology* 36: 329, 1972.
27. Hodgkinson R, Max GF, Kim SS & Mielat NM. Neonatal neurobehavioral tests following vaginal delivery under ketamine, thiopental and extradural anesthesia. *Anesth Analg* 56: 548, 1977.
28. Janeczko GF, El-Etr AA & Younes S. Low-dose ketamine anesthesia for obstetrical delivery. *Anesth Analg* 53: 828, 1974.
29. Johnstone M & Evans V. Serenyl (CI-395) in clinical anaesthesia. *Br J Anaesth* 31: 433, 1959.
30. Kayama Y & Iwama K. The EEG, evoked potentials and single-unit activity during ketamine anesthesia in cats. *Anesthesiology* 36: 316, 1972.
31. Knox JWD, Bovil JG, Clarke RSJ & Dundee JW. Clinical studies of induction agents. XXXVI: Ketamine. *Br J Anaesth* 42: 875, 1970.
32. Little B, Chang T, Dill WA & Sweet AY. Study of ketamine as an obstetric anesthetic agent. *Amer J Obstet Gynecol* 113: 247, 1972.
33. Marietta MP, White PF, Pudwill CR, Way WL & Trevor AJ. Biodisposition of ketamine in the rat: self-induction of metabolism. *J Pharmacol Exp Ther* 196: 356, 1976.
34. McCarthy DA & Chen GM. General anesthetic action of 2-(0 - Chlorophenyl) 2 - methyl-aminocyclohexanone HCL (CI-581) in the Rhesus monkey. *Fed Proc* 24: 268, 1965.
35. Meer FM, Downing JW & Coleman AJ. An intravenous method of anaesthesia for caesarean section. Part. II: Ketamine. *Br J Anaesth* 45: 191, 1973.
36. Meyers EF & Charles P. Prolonged adverse reaction to ketamine in children. *Anesthesiology* 49: 39, 1978.

### Quetamina

1. Botelho LA & Campos JP. Prevenção dos efeitos psicomiméticos e circulatórios na anestesia dissociativa. Estudo comparativo do uso de droperidol e diazepam. *Rev Bras Anest* 25: 362, 1975.
2. Bovil JG, Clarke RSJ, Dundee JW, Pandit SK & Moore J. Clinical studies of induction agents. XXXVIII: Effect of premedicants and supplements on ketamine anesthesia. *Br J Anaesth* 43: 600, 1971.
3. Bovil JG, Coppel DL, Dundee JW & Moore J. Current status of ketamine anaesthesia. *Lancet* 1: 1285, 1971.
4. Carson IW, Moore J, Balmer JP, Dundee JW & McNabb TG. Laryngeal competence with ketamine and other drugs. *Anesthesiology* 38: 128, 1973.
5. Celesia GG & Chen R. Effects of ketamine on EEG activity in cats and monkeys. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 37: 345, 1974.
6. Celesia GG, Chen RC & Bamforth BJ. Effects of ketamine in epilepsy. *Neurology* 25: 169, 1975.
7. Coppel DL, Bovill JG & Dundee JW. The timing of ketamine. *Anesthesia* 28: 293, 1973.
8. Corsen G & Domino EF. Dissociative anesthesia. Further pharmacologic studies and first clinical experience with the phencyclidine derivate, CI-581. *Anesth Analg* 45: 29, 1966.
9. Corsen G, Little SC & Tavakoli M. Ketamine and epilepsy. *Anesth Analg* 53: 319, 1974.
10. Corsen G, Miyasaka M, Domino EF. Changing concepts in pain control during surgery: dissociative anesthesia with CI-581. A progress report. *Anesth Analg* 47: 746, 1968.
11. Corsen G, Oget S & Reed PE. Computerized evaluation of psychic effects of ketamine. *Anesth Analg* 50: 397, 1971.
12. Dowdy EG & Kaya K. Studies of the mechanism of cardiovascular response to CI-581. *Anesthesiology* 29: 931, 1968.
13. Duarte DF, Gandolfi NS, Israel Filho G & Hanger JJ. Avaliação da participação adrenérgica nas alterações tensionais provocadas pela ketamina. *Arq Cat Med* 4: 115, 1975.

37. Miletich DJ, Ivankovich AD, Albrecht RF et al. The effect of ketamine on catecholamine metabolism in the isolated perfused rat heart. *Anesthesiology* 29: 271, 1973.
38. Moore J, McNabb TG & Dundee JW. Preliminary report on ketamine in obstetrics. *Br J Anaesth* 43: 779, 1971.
39. Mori K, Kawamata M, Mitani H, Yamazaki Y & Fujita M. A neurophysiologic study of ketamine anesthesia in the cat. *Anesthesiology* 35: 373, 1971.
40. Pereira E, Queiroz EF, Carvalho JB, Bezerra JLD & Rocha Filho JM. Indução com ketamina em anestésias para cesariana. *Rev Bras Anest* 24: 255, 1974.
41. Penrose BH. Aspiration pneumonitis following ketamine induction for general anesthesia. *Anesth Analg* 51: 41, 1972.
42. Rosén J & Hagerdal M. Electroencephalographic study of children during ketamine anesthesia. *Acta Anaesth Scand* 20: 32, 1976.
43. Rucci FS & Caroli G. Ketamine and eclampsia. *Br J Anesth* 46: 546, 1974.
44. Sari A, Okuda Y & Takeshita H. The effect of ketamine on cerebrospinal fluid pressure. *Anesth Analg* 51: 560, 1972.
45. Sears BE. Complications of ketamine (correspondence). *Anesthesiology* 35: 231, 1971.
46. Takeshita H, Okuda Y & Sari A. The effects of ketamine on cerebral circulation and metabolism in man. *Anesthesiology* 36: 69, 1972.
47. Taylor PA & Towey RM. Depression of laryngeal reflexes during ketamine anaesthesia. *Br Med J* 2: 688, 1971.
48. Thompson GE. Ketamine-induced convulsion. *Anesthesiology* 37: 662, 1972.
49. Traber DL & Wilson RD. Involvement of the sympathetic nervous system in the pressor response to ketamine. *Anesth Analg* 48: 248, 1969.
50. Tweed WA, Minuck M & Mymin D. Circulatory responses to ketamine anesthesia. *Anesthesiology* 37: 613, 1972.
51. Virtue RW, Alanis JM, Mori M & alii. An anesthetic agent: 2-ortho-chlorophenyl, 2-methyl-amino-cyclohexanone HCL (CI-581). *Anesthesiology* 28: 823, 1967.
52. White SR, Shapiro HM, Turner P & Haris AB. Ketamine-induced intracranial hypertension. *Anesthesiology* 36: 174, 1972.
53. Wieber J, Gugler R, Hengstmann JH & Dengler HJ. Pharmacokinetics of ketamine in man. *Anaesthesist* 24: 260, 1975.
54. Winters W. Epilepsy or anesthesia with ketamine. *Anesthesiology* 36: 309, 1972.
55. Wong DHW & Jenkins LC. The cardiovascular effect of ketamine in hypotensive states. *Canad Anaesth Soc J* 22: 339, 1975.

