

## Variação Circadiana do Efeito do Etomidato Associado ao Fentanil na Anestesia para Curetagem Uterina \*

Nilton Bezerra do Vale, TSA<sup>1</sup>, Lúcio Flávio Bezerra do Vale<sup>2</sup>, José Delfino, TSA<sup>3</sup>

### RESUMO

Vale NB, Vale LFB, Delfino J – Variação Circadiana do Efeito do Etomidato Associado ao Fentanil na Anestesia para Curetagem Uterina

**Justificativa e Objetivos** – A maioria das funções orgânicas apresentam variações farmacodinâmicas e farmacocinéticas controladas por sincronizadores externos e osciladores internos. O objetivo deste estudo foi verificar a variação circadiana nos efeitos da associação do etomidato com o fentanil em quatro períodos do dia, em pacientes submetidas a anestesia para curetagem uterina.

**Método** – Participaram do estudo 24 pacientes, com idade entre 15 e 35 anos, estado físico ASA I, submetidas a anestesia venosa com etomidato ( $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ ), para curetagem uterina de curta duração, após a administração prévia de fentanil –  $2 \mu\text{g.kg}^{-1}$  (1º min) e lidocaína –  $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$  (4º min). Após a injeção de etomidato foram verificados o período de indução, o tempo de sono e o aparecimento de efeitos colaterais em cada hora do dia, sendo as pacientes agrupadas em quatro períodos para efeito comparativo dos resultados (manhã, tarde, noite, madrugada).

**Resultados** – No período da madrugada observou-se indução mais rápida ( $43,3 \pm 6 \text{ s}$ ) com tempo de sono ( $12,2 \pm 2 \text{ min}$ ) e inconsciência ( $13,2 \pm 2 \text{ min}$ ) mais prolongados, mas sendo mais freqüente a apnéia. À tarde, ao lado de intensas mioclônias (83,3%), não se observou dor à injeção ou apnéia. De manhã, 2/3 das pacientes necessitaram de dose hipnótica complementar.

**Conclusões** – O etomidato associado ao fentanil induz hipnose noturna mais intensa e com grande estabilidade hemodinâmica, mas com freqüência variável de efeitos colaterais: à tarde, predominam as mioclônias e à noite, a apnéia. Há variação circadiana no efeito hipnótico do etomidato para curetagem uterina.

UNITERMOS – ANALGÉSICOS, Opióides: fentanil; CRONOBIOLOGIA: ritmicidade circadiana; HIPNÓTICOS: etomidato

### SUMMARY

Vale NB, Vale LFB, Delfino J - Circadian Variation of Etomidate associated to Fentanyl in Uterine Curettage Anesthesia

**Background and Objectives** – Almost all body functions show pharmacodynamic and pharmacokinetic variations, which are controlled by external synchronizers and internal oscillators. The aim of this study was to evaluate circadian variations in the effects of etomidate associated to fentanyl in uterine curettage anesthesia at four different periods of the day.

**Methods** - Twenty-four patients, aged 15 to 35 years, physical status ASA I, submitted to short duration uterine curettage under intravenous anesthesia with etomidate ( $0.3 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) after previous administration of  $2 \mu\text{g.kg}^{-1}$  fentanyl (1<sup>st</sup> min) and  $0.5 \text{ mg.kg}^{-1}$  lidocaine (4<sup>th</sup> min) participated in this study. Onset time, sleep duration and side effects at every hour of the day were evaluated after etomidate injection and patients were grouped in four periods for comparison purposes (morning, afternoon, evening and daybreak).

**Results** - At daybreak, faster induction ( $43.3 \pm 6 \text{ s}$ ) and longer sleep ( $12.2 \pm 2 \text{ min}$ ) and unconsciousness ( $13.2 \pm 2 \text{ min}$ ) periods were observed, however with more frequent apnea episodes. In the afternoon, besides severe myoclonias (83.3%), no pain at injection site or apnea have been observed. In the morning, 2/3 of patients needed additional hypnotics.

**Conclusions** – Etomidate associated to fentanyl induces deeper nightly hypnosis with great hemodynamic stability but with variable frequency of side effects: in the afternoon myoclonias and in the evening apnea. There is a circadian variation in the hypnotic effect of etomidate for uterine curettage.

KEY WORDS – ANALGESICS, Opioids: fentanyl; CRONOBIOLOGY: circadian rhythmicity; HYPNOTICS: etomidate

O organismo humano apresenta uma complexa estrutura temporal com diversos sistemas rítmicos, em freqüências distintas, que modificam não somente as respostas fi-

siológicas e fisiopatológicas às demandas do meio ambiente, mas também o acoplamento de droga aos receptores-alvos. Consequentemente, observam-se modificações no sistema nervoso central (SNC) e periférico, como também nos demais sistemas, induzindo mudanças no efeito farmacológico esperado em função da hora de administração, pois a ritmicidade é propriedade intrínseca da matéria viva<sup>1-5</sup>. Diante da grande variabilidade individual ao estímulo farmacológico em função da estrutura temporal interna, o anesthesiologista deve começar a valorizar o potencial da variação rítmica orgânica na exteriorização do efeito final do agente anestésico e seus adjuvantes. O êxito da técnica anestésica em aplicação combinada ou isolada de psicofármaco no per-operatório, em cada uma das 24 horas do dia ou nos quatro principais períodos do dia, dependerá, em parte, do equilíbrio de sistemas de osciladores ou marca-

\* Trabalho realizado na Maternidade Escola Januário Cicco, Departamento de Biofísica e Farmacologia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN

1. Professor de Farmacologia e de Anestesiologia da UFRN

2. Anesthesiologista da Maternidade Escola Januário Cicco da UFRN

3. Professor de Anestesiologia – CCS - UFRN

Apresentado em 21 de setembro de 1998

Aceito para publicação em 01 de fevereiro de 1999

Correspondência para Dr. Nilton Bezerra do Vale  
Av. Getúlio Vargas, 550/201 - Petrópolis  
59012-360 Natal, RN

© 1999, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

passos internos, interrelacionados com sincronizadores externos, como os ciclos claro/escuro, sono/vigília ou pistas sociais<sup>1-7</sup>.

A curetagem uterina é um ato cirúrgico comum nas maternidades, caracterizando-se por ser procedimento de pequeno porte, para atendimento em regime ambulatorial, geralmente sendo de curta duração e pouco doloroso. Dentre os vários métodos anestésicos utilizados para o bom atendimento cirúrgico, destaca-se a associação de hipnótico e analgésico venosos com adequada assistência ventilatória<sup>8-11</sup>.

O objetivo deste estudo foi avaliar a potencial variação circadiana no efeito hipnótico do etomidato associado ao fentanil nos períodos da manhã, tarde, noite e madrugada, através de anestesia venosa para a realização de curetagem uterina, de curta duração em cada uma das 24 horas do dia.

## MÉTODOS

Após aprovação da Comissão de Ética e consentimento formal, participaram do estudo 24 pacientes, com idades entre 15 e 35 anos, estado físico ASA I, distribuídas aleatoriamente ao longo de cada uma das 24 horas do dia, em função do horário de internamento na Maternidade Escola Januário Cicco da UFRN. Todas foram submetidas à curetagem uterina como tratamento de abortamento incompleto. As pacientes apresentavam atividade diurna e repouso noturno, sendo excluídas do estudo epiléticas, anêmicas, hipovolêmicas ou com algum tipo de dessincronose (plantonista, trabalhadora noturna e assemelhadas). Somente foram incluídas no estudo aquelas cujo procedimento de curetagem uterina teve duração inferior a 10 minutos. Na sala de operação as pacientes foram monitorizadas com esfigmomanômetro e oxímetro de pulso. Após a venóclise (scalp19) em veia do dorso da mão e infusão de solução glicosada a 5%, foram injetadas por via venosa: fentanil ( $2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) - tempo 0; no 4º minuto, lidocaína ( $0,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) e no 5º minuto  $0,3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  de etomidato diluído a 1,0% em água bidestilada, em 60 segundos.

Foram analisados os seguintes parâmetros: perda da consciência (fechamento das pálpebras e falta de resposta a comando verbal), reação ao estímulo doloroso à tração uterina, necessidade de dose complementar, retorno à consciência (abertura espontânea dos olhos e respostas ao comando verbal sobre sua localização tempo-espço). No final, a pa-

ciente era questionada sobre eventual memorização do ato cirúrgico-anestésico e se aceitaria submeter-se novamente ao mesmo tipo de anestesia. A monitorização básica a cada minuto consistia da medida da frequência respiratória (FR), aparecimento de apnéia (parada respiratória por mais de 30 segundos), pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC) e saturação da hemoglobina com oxigênio ( $\text{SpO}_2$ ) pelo oxímetro de pulso durante os 15 minutos de observação. Também foram anotadas intercorrências de efeitos colaterais como mioclônias, eritema, soluço, dor no local da injeção, náusea e vômito, bem como a apreciação do obstetra em relação ao ato anestésico.

Para melhor avaliação da eventual variação circadiana, as pacientes foram atendidas em diferentes horas do dia, sendo então agrupadas em grupo de seis em função dos quatro principais períodos: manhã (6-12:00 h), tarde (12-18:00 h), noite (18-24:00 h) e madrugada (0-6:00 h).

Na avaliação estatística foi utilizado o *t* de Student para comparar as médias dos tempos de indução, sono e inconsciência. Para as medidas não intervalares, utilizaram-se o Qui-quadrado ou o teste de Fisher, sendo considerado significativo  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

As pacientes agrupadas em função dos quatro períodos do dia (manhã, tarde, noite, madrugada) constituíram grupos homogêneos em relação a idade, peso e altura (Tabela I). O tempo médio de instalação da hipnose foi  $59,5 \pm 17$  s, mas sendo significativamente menor no período da madrugada  $43,3 \pm 6$  s; analogamente, tempo de sono e de inconsciência foram mais duradouros durante a madrugada ( $p < 0,05$ ) (Tabela II).

Tabela II - Tempo de Sono e Inconsciência

	Indução (s)	Sono (min)	Inconsciência (min)
Manhã	$60,0 \pm 14$	$9,5 \pm 2$	$11,1 \pm 1$
Tarde	$65,8 \pm 5$	$8,3 \pm 2$	$10,0 \pm 3$
Noite	$49,5 \pm 12$	$8,0 \pm 2$	$10,3 \pm 3$
Madrugada	$43,3 \pm 6^*$	$12,2 \pm 2^{**}$	$13,2 \pm 2^{**}$
Total	$59,5 \pm 17$	$9,4 \pm 3$	$11,0 \pm 2$

\*  $p < 0,05$  (*t* de Student) em relação à indução matutina

\*\*  $p < 0,05$  em relação ao tempo de sono vespertino

Tabela I - Dados Demográficos das Pacientes

	Manhã	Tarde	Noite	Madrugada	Total
Idade (anos)	$24,6 \pm 9$ (15-27)	$20,0 \pm 16$ (16-26)	$26,5 \pm 6$ (18-32)	$23,0 \pm 6$ (17-29)	$25,3 \pm 7$ (15-32)
Peso (kg)	$51,1 \pm 6$ (46-60)	$54,8 \pm 5$ (45-59)	$53,3 \pm 7$ (47-61)	$52,8 \pm 5$ (48-60)	$54,2 \pm 6$ (45-61)
Altura (m)	$1,49 \pm 0,01$ (1,48-1,52)	$1,50 \pm 0,01$ (1,49-1,51)	$1,50 \pm 0,0$ (1,50-1,51)	$1,54 \pm 0,01$ (1,51-1,55)	$1,51 \pm 0,01$ (1,48-1,55)

## VARIAÇÃO CIRCADIANA DO EFEITO DO ETOMIDATO ASSOCIADO AO FENTANIL NA ANESTESIA PARA CURETAGEM UTERINA

Embora a duração da curetagem uterina tenha sido inferior a 10 minutos (Tabela III), 41,6% das pacientes necessitaram dose complementar de etomidato. No entanto, no período matutino esta complementação (30% da dose inicial) foi mais freqüentemente empregada (66,6%), ao contrário do período da madrugada (33,3%).

Tabela III - Dose Complementar de Etomidato e Duração da Curetagem

	Dose complementar	Duração da curetagem (min)
Manhã	66,6%*	6,8 ± 2
Tarde	50,0%	6,8 ± 3
Noite	33,3%	7,8 ± 1
Madrugada	16,6%	7,1 ± 2
Total	41,6%	7,0 ± 3

\* p < 0,05 (Qui-Quadrado) em relação ao período da madrugada

Dentre os efeitos colaterais mais freqüentes anotados na tabela IV destacam-se as mioclonias (37,5%) de intensidade moderada, apnéia (33,3%) de curta duração e dor no dorso da mão, local da injeção (29,1%). Entretanto, a freqüência variou em função da hora da administração: mioclonias mais comuns à tarde (83,3%), apnéia mais freqüente de madrugada (83,3%) e dor à injeção ausente no período vespertino. Na figura 1 nota-se inversão na freqüência de mioclonias e apnéia em função da hora do dia. Assim, enquanto a apnéia com dessaturação da hemoglobina foi mais freqüente de madrugada e ausente à tarde, as mioclonias foram mais freqüentes à tarde e ausentes de madrugada.

Não houve diferença em relação à FC, PAS e PAD entre os grupos estudados.

Tabela IV – Intercorrências Anestésicas

	Mioclonias	Apnéia	Dor à injeção	Vômitos
Manhã	66,6%	33,3%	33,3%	16,6%
Tarde	83,3%*	0	0	0
Noite	16,6%	50,0%	33,3%	16,6%
Madrugada	0	83,3%*	50,0%	0
Total	37,5% (9/24)	33,3% (8/24)	29,1% (7/24)	8,3% (2/24)

\* p < 0,05 (Qui-Quadrado)

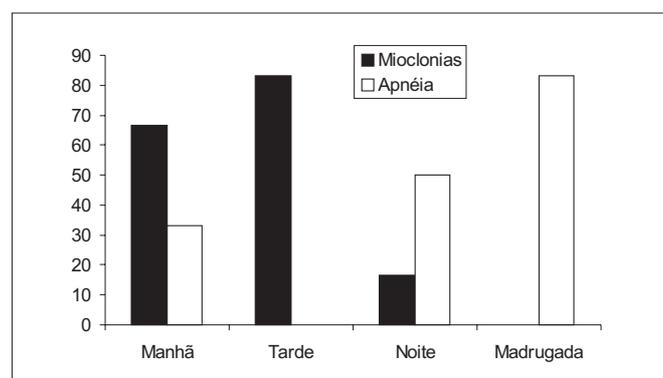


Figura 1 - Variações Circadianas das Mioclonias e da Apnéia após injeção de etomidato (0,3 mg.kg<sup>-1</sup>)

## DISCUSSÃO

A anestesia venosa adequada assegura mínima resposta aos estímulos dolorosos cirúrgicos e mantém boa estabilidade cardiovascular. Como ainda não existe nenhum agente venoso capaz de assegurar isoladamente todos os componentes da anestesia cirúrgica, optou-se pela associação de dois agentes de curta duração: o etomidato (hipnótico) e o fentanil (hipno-analgésico) para realização da curetagem uterina, para tratamento do abortamento incompleto em regime ambulatorial<sup>8,9</sup>.

Embora o etomidato seja uma mistura imidazólica racêmica, apenas o enantiômero dextrógiro apresenta efeito hipnótico-amnésico, caracterizado por curta duração e rápida recuperação. O efeito hipnótico decorre de sua atividade moduladora gabaérgica, similar ao barbiturato e ao benzodiazepínico; os estereoisômeros inativos da mistura racêmica estariam mais envolvidos no aparecimento de seus efeitos colaterais<sup>10-14</sup>. A ausência de analgesia torna imprescindível sua associação com agente opióide, para assegurar sua utilidade cirúrgica<sup>10-18</sup>. Em relação aos demais hipnóticos venosos, o etomidato apresenta como principal vantagem sua grande estabilidade cardiovascular, além de não induzir hipertermia maligna, não agravar porfiria, não liberar histamina, não provocar disfunções hepáticas ou renais e nem endarterite (em caso de injeção intra-arterial acidental)<sup>10-12,18,19</sup>.

As pacientes apresentaram mínimas repercussões cardiovasculares. Não foi observado nenhum caso de hipotensão arterial ou bradicardia, pois variáveis como freqüência cardíaca, débito cardíaco, resistência vascular periférica, baroreceptores e fluxo sanguíneo renal são pouco afetadas pelo agente<sup>20,21</sup>. Além disso, as pacientes eram jovens (15 a 35 anos), a velocidade de indução em dose fixa foi lenta (60 segundos) e foram evitadas pacientes hipovolêmicas ou sob uso de drogas hipotensoras. A cardioestabilidade encontrada deveu-se em parte ao uso de fentanil, pois a ausência de analgesia do etomidato não aboliria a resposta simpática à dor da tração uterina.

A curta hipnose após dose única venosa (0,3 mg.kg<sup>-1</sup>) sugere que o cérebro faz parte do volume inicial de distribuição, com rápido início de ação. Por outro lado, o término do efeito e o rápido despertar sem ressaca dependem mais de sua redistribuição do sistema nervoso central (SNC) para tecidos menos perfundidos. O despertar sem ressaca advém de sua alta taxa de metabolização (hidrólise microssomal) sem metabólitos ativos e eliminação urinária (apenas 2% *in natura*)<sup>15-18</sup>.

Como a indução mais rápida e duração de efeito mais prolongado ocorreram no período noturno, devemos adicionar a variável *período noturno* aos demais fatores que favorecem a rápida indução hipnótica, como: lipossolubilidade, velocidade de injeção, volume central de distribuição, débito cardíaco e o fentanil pré-anestésico. A mesma abordagem cronofarmacológica pode ser feita em relação à menor duração do sono vespertino e mais rápida recuperação da paciente em relação ao período da madrugada, já que foi administrada a mesma dose hipnótica do etomidato e todas as pacientes apresentavam estado físico ASA I<sup>22-26</sup>. O etomidato seria

o hipnótico de escolha para anestesia ambulatorial no período da tarde em função do despertar mais rápido, não fora a maior incidência de mioclônias no período (Tabela III).

A rapidez da indução hipnótica do etomidato (aproximadamente um tempo de circulação braço-cérebro) ao lado da rápida recuperação induziu Dundee e Zacharias (1979) a afirmarem que o efeito hipnótico variava linearmente com a dose injetada. Assim, a injeção venosa de  $0,1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  proporcionaria sono de 100 segundos; a de  $0,2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  uma hipnose de 200 segundos e com dose de  $0,3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  o tempo de sono seria de 5 minutos<sup>19</sup>. Apenas as cirurgias mais prolongadas, que exigem repetição de doses, retardariam o tempo de despertar. À luz da abordagem cronofarmacológica, esta relação linear dose/hipnose não tem consistência farmacológica, ou pelo menos, trata-se de uma dedução simplória, pois uma das características das respostas psicofarmacológicas é a resposta multifatorial: a resposta a um psicofármaco depende da dose, do paciente e do ambiente. Nosso protocolo experimental restringiu o estudo da anestesia pelo etomidato em dose fixa, para curetagem uterina com duração inferior a 10 minutos, a fim de realçar a potencial variação circadiana de seu efeito anestésico e evitar repetição de doses com o respectivo acúmulo medicamentoso. No entanto, apenas dois terços das pacientes foram anestesiadas por dose única para plena realização da curetagem (Tabela III). Em 41,6% das pacientes, a anestesia foi obtida com uma única dose do etomidato, sobretudo no período noturno. A necessidade de complementação foi feita com um terço da dose indutora, o que ocorreu sobretudo no período vespertino. Alterações cronotéticas no SNC relacionadas com os níveis de neurotransmissores, atividade enzimática e fluxo iônico podem modificar a qualidade e/ou intensidade do efeito hipnótico. Também modificações cronérgicas e cronocinéticas podem modificar a potência do etomidato em função da hora de administração no paciente. Outros trabalhos já têm demonstrado variação circadiana na resposta dos hipnóticos em animais<sup>22</sup>. Assim é que, na fase de repouso do roedor, foi demonstrada a maior potência dos hipnóticos diazepam e pentobarbital<sup>23,24</sup>. Também foi observada a maior potência diurna (período de repouso) do anestésico metil-eugenol no rato e do propofol no camundongo<sup>25,26</sup>.

O uso prévio do fentanil supriu a falta de analgesia do etomidato após o quarto minuto e ajudou na estabilidade cardiovascular, evitando dose maior do hipnótico, o que favoreceu o despertar mais precoce e agradável. No entanto, o efeito nos receptores  $\mu$  pode contribuir para aumentar a incidência de depressão respiratória, náuseas e vômitos<sup>27,28</sup>. Nossa casuística apresentou baixa incidência de náuseas e vômitos (Tabela IV).

Em relação ao sistema respiratório observou-se redução de frequência, sobretudo na madrugada. O período de apnéia foi curto (30 a 90 segundos) após a injeção lenta do hipnótico, inclusive com dessaturação da Hb que exigiu administração de oxigênio sob máscara em 33,3% das pacientes. A apnéia foi de fácil controle clínico, pois não se acompanhava de hipertonia muscular, espasmo de glote, soluço ou vômito, já que o etomidato não libera histamina<sup>29,30</sup>. O etomidato tem

uma ação inicial de estimulação direta do centro respiratório que, associado ao aumento transitório do  $\text{PCO}_2$ , justificam a curta depressão respiratória. A apnéia é menos freqüente do que a do tiopental e do propofol-midazolam. A técnica de infusão contínua (não utilizada em nosso protocolo) e a idade avançada (não característica de nossas pacientes) favoreceriam o aparecimento de apnéia<sup>29,30</sup>. No entanto, o fentanil associado deve ter facilitado o aparecimento de apnéia em função de seu efeito depressor respiratório ( $\mu_2$ )<sup>27</sup>. Por segurança, sempre esteve à disposição um sistema de ventilação pulmonar com oxigênio para atendimento a eventual depressão respiratória, mais freqüente na madrugada (83,3%) e menos freqüente no período vespertino (Tabela IV).

O etomidato modifica primariamente a atividade do SNC, alterando a consciência e produzindo amnésia. Além do efeito gabaérgico neuronal, a notável estabilidade hemodinâmica e a mínima depressão respiratória altera pouco a perfusão cerebral. No entanto, a ação depressora central também está relacionada com o aparecimento de alguns efeitos colaterais de frequência significativa, como as mioclônias e que exigiram prévia contenção dos membros inferiores da paciente às pernas da mesa cirúrgica. Também pode haver exacerbação de focos epiléticos pré-existentes ou favorecimento de aparecimento de náuseas e vômitos<sup>31,32</sup>.

Os breves movimentos mioclônicos (duração média de um minuto) ocorrem após a indução da anestesia, na fase de inconsciência, pois a paciente não se lembra do ocorrido após o despertar. Embora seja um efeito desagradável, que pode exigir contenção das pernas da paciente, não estão relacionados com atividade elétrica convulsivante ao EEG<sup>15,31</sup>. O mecanismo da mioclonia parece ser uma desinibição de estruturas subcorticais profundas ou do tronco encefálico, que normalmente inibem a atividade extrapiramidal. Ebrahim e col aconselham o uso cuidadoso em pacientes com epilepsia focal ou grande mal, pois pode aumentar a atividade de focos epiléticos pré-existentes, cuja atividade elétrica rápida pode ser detectada pelo EEG<sup>31</sup>. A incidência de mioclônias varia de 0 a 70%, mas com frequência superior à do propofol<sup>12,15,32</sup>. Em nossa casuística, a mioclonia apareceu em um terço das pacientes, sobretudo no período diurno (Tabela IV). Embora ausente no período da madrugada, sua incidência foi maior no período vespertino (83,3%) (Figura 1), o que pode estar relacionado com modificações circadianas da atividade elétrica cerebral. A administração lenta do hipnótico (60 segundos) e o uso prévio do fentanil podem ter contribuído para redução do aparecimento das mioclônias<sup>12,15,32</sup>.

Outros trabalhos com etomidato relatam freqüentes náuseas e vômitos (30-40%), inclusive sendo estes efeitos colaterais os mais citados pelos entrevistados para julgar o método insatisfatório<sup>12,27</sup>. No entanto, foi baixa a incidência em nossas pacientes (8,3%), mesmo sendo associado ao fentanil que potencialmente facilitaria o efeito emético<sup>27,28</sup>. Provavelmente a curta duração da curetagem, a redução da dor e controle da hipóxia tenham influenciado na baixa incidência de náuseas e vômitos. Não se observou variação circadiana em seu aparecimento. Não foram observados casos de soluço ou tosse na injeção do etomidato, relatados por outros autores<sup>12,15,27,28,31,32</sup>.

## VARIAÇÃO CIRCADIANA DO EFEITO DO ETOMIDATO ASSOCIADO AO FENTANIL NA ANESTESIA PARA CURETAGEM UTERINA

Por ser insolúvel em água, o etomidato precisa ser diluído em solvente orgânico. O propilenoglicol (a 35%), pH 6,9 e a alta osmolaridade (4640 mOsm.L<sup>-1</sup>) exercem ação irritante na parede das veias, sobretudo nas de menor calibre, como as do dorso da mão. Daí a preferência *profilática* em injetá-lo em veias mais calibrosas, como as do antebraço ou da fossa cubital<sup>12,15,32,33</sup>. Para Holdcroft e col a dor à injeção pode estar presente em 40 a 80% dos pacientes, sendo bastante similar ao que ocorre com o propofol, mas inferior ao diazepam<sup>27</sup>. Em nossa casuística, a incidência de queixa de dor à injeção variou entre ausente (tarde) e mais freqüente (50%) na madrugada, o que levou a uma média de 29,1%. Para reduzir a queixa de dor à injeção, utilizamos dois métodos farmacológicos preventivos combinados: uso prévio de fentanil (1 µg.kg<sup>-1</sup>) e lidocaína 1% por via venosa (0,5 mg.kg<sup>-1</sup>)<sup>27,33-35</sup>. Segundo Galloway e col, uso prévio de 20 a 40 mg de lidocaína é suficiente para eliminar a dor à injeção<sup>33</sup>. Em nosso trabalho a incidência foi de 29,1%. Provavelmente, o fentanil na pré-anestesia e a injeção prévia de lidocaína para anestésiar a veia ensejaram uma variação circadiana da dor à injeção, pois foi ausente à tarde, mas ainda de freqüência elevada na madrugada (50%).

Propositadamente, utilizamos uma veia do dorso da mão para injeção venosa, pois, sendo menos calibrosa, padece do efeito irritante do etomidato, que manifesta com o aparecimento de ardor e dor à injeção, queixa esta presente em sete das 24 pacientes. A ausência da dor à injeção no período vespertino pode estar relacionada com a maior potência do anestésico local à tarde em função da maior velocidade de condução dos canais de sódio na membrana neural. Também pode ter contribuído para esse efeito a maior difusibilidade do anestésico local no período vespertino, em função da elevação da temperatura corpórea e conseqüente redução do pKa da lidocaína, o que facilitaria sua difusibilidade até a parede do vaso<sup>36-38</sup>. A dor mais intensa à noite e a menor potência noturna da lidocaína justificariam também a maior incidência da dor à injeção na madrugada. Não foi observada tromboflebite superficial atribuída à ação irritante do solvente do etomidato, cuja freqüência seria de 10 a 20% após o segundo dia, sobretudo no uso do *scalp* mais fino que o 19G, pois nossas pacientes apenas foram observadas durante uma hora<sup>12,35</sup>.

O principal fator limitante do uso do etomidato por mais de cinco dias em infusão venosa na UTI ou na anestesia não ambulatorial, reconhecido desde 1985, é a capacidade dose-dependente de depressão transitória da função adrenocortical em converter colesterol em cortisol<sup>39</sup>. O etomidato deprime reversivelmente a enzima 11-β hidroxilase que converte o 11-desoxi-cortisol em cortisol, resultando no aumento do ACTH e inibição da ressíntese do ácido ascórbico<sup>40-41</sup>. Entretanto, o uso do etomidato não é contra-indicado em pacientes com disfunção da supra-renal, pois dose única (acima de 63 mg) em pacientes sadias submetidas a procedimento cirúrgicos de menor porte deprime a esteroidogênese apenas de uma a oito horas no máximo. Assim, na anestesia de pequeno porte e curta duração, como a necessária para curetagem uterina, este efeito colateral em paciente de UTI

pode ser até *desejável*, a fim de reduzir a resposta da córtex supra-renal ao estresse cirúrgico<sup>40,41</sup>.

O tempo é uma dimensão básica do organismo, haja visto a ubiqüidade da organização temporal biológica e o funcionamento rítmico coordenado de estruturas e funções endógenas do organismo vivo<sup>3,6</sup>. Antes de se submeterem à curetagem uterina no período noturno, as pacientes permaneciam em enfermarias sob iluminação constante, com luzes fluorescentes e ruídos intermitentes provenientes da sala de parto em funcionamento ao lado. O ambiente ruidoso e iluminado, no período noturno em particular, pode ter provocado *arrastamento* ou *mascaramento* de alguns ritmos circadianos de parâmetros e/ou comportamentos estudados por estes estímulos ambientais. Embora os ritmos circadianos tenham caráter endógeno, com regulação por relógios internos, fatores ambientais sincronizadores como a luz acesa à noite, consulta ao relógio e ruídos noturnos podem funcionar como arrastadores de ritmos internos reguladores de parâmetros circadianos como sono, vigília, respiração, ritmo cardíaco, dor e movimento em pacientes que não apresentem desordem temporal interna (plantonista, trabalhadora noturna e assemelhados)<sup>1-7</sup>. Nossas pacientes tinham atividade diurna e repouso noturno, não apresentando dessincronose. Estas dificuldades técnicas na execução do experimento podem ter interferido na significância dos resultados cronobiológicos. No entanto, nossos resultados demonstraram significantes diferenças circadianas em relação ao efeito hipnótico do etomidato e ao aparecimento de efeitos colaterais. A maior potência noturna do hipnótico foi facilitada pela associação do fentanil e pela cronestesia do período: sono mais duradouro, menor vigília, menor freqüência respiratória, fadiga muscular e tendência à hipotermia, embora haja maior sensibilidade dolorosa. A menor potência vespertina também está correlacionada com a cronestesia do período da tarde: maior vigilância, maior força muscular, tendência à hipertermia, maior atividade simpática e maior capacidade vital<sup>1-3,6</sup>. No período noturno (repouso) predominam a atividade gabaérgica, histaminérgica, serotoninérgica e colinérgica, ao lado de maior permeabilidade da barreira hemato-encefálica, variações estas compatíveis com a maior potência hipnótica noturna e maior depressão respiratória<sup>1-7</sup>.

Ainda não há anestésico venoso ideal para curetagem uterina capaz de proporcionar simultaneamente hipnose, analgesia e amnésia, o que justifica a necessidade da associação de psicofármacos. Embora suas características clínicas de estabilidade hemodinâmica, proteção cerebral, excelente indução e rápida recuperação sejam reconhecidas desde 1972, o etomidato necessita do uso simultâneo de um agente analgésico do tipo opióide para anestesia. Como a anestesia para procedimento cirúrgico ambulatorial vem se constituindo em um novo e crescente desafio para o anestesiológico, o etomidato pode ser uma válida opção para procedimentos cirúrgicos *de curta permanência hospitalar*.

Em resumo, o etomidato proporcionou rápida indução hipnótica e recuperação da consciência, com volta à total lucidez e sem memorização do ato cirúrgico. A mesma dose mostrou ser mais potente no período noturno, inclusive com

abolição das mioclonias, mas com maior depressão respiratória. A mesma dose utilizada no período diurno determinou volta mais rápida à consciência e com menor incidência de apnéia, mas com maior necessidade de complementação anestésica. A inibição temporária da síntese de corticosteróides após dose única não deve se constituir em empecilho no uso do etomidato, pois a diminuição da resposta ao estresse cirúrgico é uma meta a ser perseguida no ato anestésico moderno.

Enfim, os resultados do nosso trabalho demonstraram a variação circadiana da hipnose do etomidato e balizam a necessidade de modificação posológica em função da hora da administração, a fim de melhorar a qualidade da anestesia e a redução de efeitos colaterais em sua associação com o fentanil. Sem dúvida, o conhecimento e a incorporação de noções cronofarmacológicas à prática anestésica contribuirá para se atingir mais facilmente a qualidade total no ato anestésico. O conhecimento cronofarmacológico proporciona maior segurança e eficácia com menor toxicidade no uso do anestésico. A escolha e a posologia de uma droga anestésica venosa devem estar baseadas em sua potência hipnótica ou analgésica, levando-se em conta além do paciente e sua doença as eventuais variações circadianas ou presença de dessincronose.

## RESUMEN

Vale NB, Vale LFB, Delfino J – Variación Circadiana del Efecto del Etomidato Asociado al Fentanil en la Anestesia para Raspado Uterino

**Justificativa y Objetivos** - La mayoría de las funciones orgánicas presenta variaciones farmacodinámicas y farmacocinéticas controladas por sincronizadores externos y osciladores internos. El objetivo de este estudio fue verificar la variación circadiana en los efectos de la asociación del etomidato con el fentanil en cuatro periodos por día, en pacientes sometidos a anestesia para raspado uterino.

**Método** - Participaron del estudio 24 pacientes, con edad entre 15 y 35 años, estado físico ASA I, sometidas a anestesia venosa con etomidato ( $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ ), para raspado uterino de duración corta, después de la administración anterior de fentanil  $-2 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$  ( $1^{\circ}$  min) y lidocaína  $-0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$  ( $4^{\circ}$  min). Después de la inyección del etomidato se verificaron el periodo de la inducción, el tiempo de sueño y el apareamiento de efectos colaterales a cada hora del día siendo que las pacientes fueron agrupadas en cuatro periodos para el efecto comparativo de los resultados (mañana, tarde, noche, madrugada).

**Resultados** - En el periodo de la madrugada se observó inducción más rápida ( $43,3 \pm 6 \text{ s}$ ) con tiempo de sueño ( $12,2 \pm 2 \text{ min}$ ) e inconsciencia ( $13,2 \pm 2 \text{ min}$ ) más prolongados, pero siendo más frecuente la apnea. Por la tarde, al lado de intensas mioclonias (83,3%), no se observó dolor para inyección o apnea. Por la mañana, 2/3 de los pacientes necesitaron de dosis complementaria hipnótica.

**Conclusiones** - El etomidato asociado al fentanil induce más intensa hipnosis nocturna y con gran estabilidad hemodinámica, pero frecuentemente variable de efectos colaterales: por la tarde, prevalecen las mioclonias y por la noche, la apnea. Hay variación circadiana en el efecto hipnótico del etomidato para raspado uterino.

01. Vale NB, Moreira LFS, Sousa MBC - A cronobiologia e o anestesiológista. Rev Bras Anestesiologia, 1990;40:15-27.
02. Vale NB, Menezes AL, Capriglione M - Cronofarmacologia e anestesiologia. Rev Bras Anestesiologia, 1990;40:29-37.
03. Bélanger P – Chronopharmacology in drug research and therapy. Adv Drug Res, 1993;24:1-80.
04. Lemmer B – Chronopharmacology: time, a key in drug treatment. Ann Biol Clin, 1994;52:1-7.
05. Lemmer B, Bruguerolle B – Chronopharmacokinetics – are they clinically relevant? Clin Pharmacokinet, 1994;26:419-427.
06. Marques N, Menna-Barreto L – Cronobiologia: Princípios e Aplicações. Ed. USP, São Paulo, 1997;71.
07. Reinberg AE, Labrecque G, Smolensky MH - Chronobiologie et Chronothérapie. Medicine-Sciences Flammarion. Paris, 1991;181.
08. Belzarena SD - Anestesia venosa total para cirurgia ginecológica ambulatorial. Estudo de 4 doses de etomidato. Rev Bras Anestesiologia, 1992;42:151-156.
09. Pederneiras SG, Duarte DF, Teixeira F° N et al - Uso do propofol em anestésias de curta duração – Estudo comparativo com tiopental. Rev Bras Anestesiologia, 1992;42:181-184.
10. Sear JW - Practical treatment recommendations for the safe use of anaesthetics, Drugs, 1992; 43:54-68.
11. Kissin I, Gelman S - Three components of anesthesia: one more reason to accept concept. Anesth Analg, 1987;66:98.
12. Halsey MJ - Adverse effects of drugs used in anaesthesia. Br J Anaesth, 1987;59:1-2.
13. Nimmo WS, Miller M - Pharmacology of etomidate. Contemp Anesth Pract, 1983;7:83-95.
14. Oliveira LF – Anestésicos de curta duração. Uma curta estória. (Editorial). Rev Bras Anestesiologia, 1984;34:273-294.
15. Evans RH, Hill RG - GABA-mimetic action of etomidate. Br J Pharmacol, 1977;61:484.
16. Van Hamme MJ, Ghoneim MM, Ambre JJ – Pharmacokinetics of etomidate, a new intravenous anesthetic. Anesthesiology, 1978;49:274-277.
17. Oudenaarden JJ - Etomidate as an induction agent in minor operative procedures. Curr Med Res Opin, 1979;6:30-34.
18. Famewo CE - Induction of anaesthesia with etomidate in a patient with acute intermittent porphyria. Can Anaesth Soc J, 1985;32: 171-173.
19. Dundee JW, Zacharias M - Etomidate. Curr Top Anaesth, 1979;1:46-50.
20. Colvin MP, Savege TM, Newland PE et al - Cardiorespiratory changes following induction of anaesthesia with etomidate in patients with cardiac disease. Br J Anaesth, 1979;51:551-556.
21. Giese JL, Stockham RJ, Stanley TH et al - Etomidate versus thiopental for induction of anesthesia. Anesth Analg, 1985;64: 871-876.
22. Vale NB – Há maior risco na anestesia/cirurgia matinal? Rev Bras Anestesiologia, 1992;42:303-310.
23. Simmons DJ, Lester PA, Sherman NE - Induction of pentobarbital anaesthesia: a circadian rhythm. J Interdiscipl Cycle Res, 1974;5:571-575.
24. Ross F, Sermons AL, Owasoyo JO et al - Circadian variation of diazepam acute toxicity in mice. Experientia, 1981;37:72-73.
25. Sousa MB, Ximenes MF, Mota MT et al - Circadian variation of methyleugenol anesthesia on albino rats Brazilian J Med Bio Res, 1990;23:423-425.
26. Magalhães F° E, Menezes ALM, Capriglione M et al - Variação circadiana do efeito hipnótico do propofol em camundongos. Rev Bras Anestesiologia, 1992;42:325-329.

VARIAÇÃO CIRCADIANA DO EFEITO DO ETOMIDATO ASSOCIADO AO  
FENTANIL NA ANESTESIA PARA CURETAGEM UTERINA

27. Holdcroft A, Morgan M, Whitman JG et al - Effect of dose and premedication on induction complications with etomidate. *Br J Anaesth*, 1976;48:199-205.
28. Lees NW, Glasser J, McGroarty FJ et al - Etomidate and fentanyl for maintenance of anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1981;53:959-961.
29. Morgan M, Lumley J, Whitman JG - Respiratory effects of etomidate. *Br J Anaesth*, 1977;49:233-236.
30. Choi SD, Spaulding BC, Cross JB et al - Comparison of the ventilatory effects of etomidate and metohexital. *Anesthesiology*, 1985;62:442-447.
31. Ebrahim ZY, DeBoer GE, Luders H et al - Effect of etomidate on the electroencephalogram of patients with epilepsy. *Anesth Analg*, 1986;65:1004-1006.
32. Laughlin TP, Newberg LA - Prolonged myoclonus after etomidate anesthesia. *Anesth Analg*, 1985;64:80-82.
33. Galloway PA, Nicoll JM, Leiman BC - Pain reduction with etomidate injection, letter. *Anaesthesia*, 1982;37:352-353.
34. Zacharias M, Dundee JW, Clarke RS et al - Effect of preanesthetic medication on etomidate. *Br J Anaesth*, 1979; 51:127-133.
35. Korttila K, Aromaa U - Venous complications after intravenous injection of diazepam, flumitrazepam, thiopentone and etomidate. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1980;24:227-230.
36. Vale NB, Magalhães E - A Anestesia e o Tempo, em: Silva Neto JD, Vale NB - *Controvérsias em Anestesiologia* Livraria Editora Atheneu, Rio de Janeiro, 1990.
37. Vale NB, Silva Neto JD Magalhães F<sup>o</sup> E et al - Anestesia subaracnóidea com bupivacaína 0,5% e lidocaína 2,0% isentas de glicose em dose fixa - Da eficácia/toxicidade matutina e vespertina. *Rev Bras Anesthesiol*, 1995;45:301-307.
38. Reinberg A, Reinberg MA - Circadian changes of the duration of action of local anesthetic agents. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 1977;297:149-152.
39. Ledingham IM, Watt I - Influence of sedation on mortality in critically ill multiple trauma patients (letter). *Lancet*, 1983;1:1270.
40. Fragen RJ, Shanks CA, Molteni A et al - Effects of etomidate on hormonal response to surgical stress. *Anesthesiology*, 1984; 61:652-656.
41. Allolio B, Stuttmann R, Knorr D et al - Effect of a single bolus dose of etomidate upon eight major corticosteroid hormones and plasma ACTH. *Clin Endocrinol*, 1985;22:281-286.