

Estudo Clínico Não Comparativo do Alfentanil

J.L. Gozzani, TSA¹, M.A. Tardelli, TSA², A.M. Tarifa³
& T.N.S. Bezerra³

Gozzani J L, Tardelli M A, Tarifa A M, Bezerra T N S – Alfentanil non comparative clinical evaluation

In this study alfentanil's actions on hemodynamic and respiratory parameters and its efficiency on nociceptive block were evaluated in ASA I and II patients, undergoing medium and minor surgical procedures.

A good hemodynamic stability and nociceptive block with a good mental recovery, associated with severe respiratory depression which needed ventilatory support were noted.

Key - Words: ANALGESICS, NARCOTIC: alfentanil; HEART: function; RESPIRATION: function

Alfentanil é um novo opióide sintético de ação ultracurta, com uma potência entre 1/5 e 1/3 do fentanil, sendo utilizado como um analgésico suplementar ou como um anestésico único¹.

Apesar do alfentanil se relacionar quimicamente com o fentanil, difere deste em importantes aspectos: possui maior grau de ligação protéica o que o torna menos pH dependente, além de menor lipossolubilidade limitando sua penetração nos tecidos e células. A combinação destas propriedades bioquímicas auxilia na explicação de seu pequeno volume de distribuição o qual é aproximadamente quatro vezes menor que do fentanil².

As características farmacocinéticas que relacionam a rápida dissociação do alfentanil dos recep-

tores opiáceos do Sistema Nervoso Central associada a grande depuração plasmática através do metabolismo hepático, que além de ser não fluxo-dependente também é facilitado pelo pequeno volume de distribuição, confere à droga uma vida média mais curta que a do fentanil, 90 e 200 min, respectivamente. Esta propriedade permite ao alfentanil curta duração de ação, cerca de 1/3 do fentanil em dose equianalgésicas, sendo nitidamente dose-dependente³.

Como seu início de ação é rápido alcançando efeito máximo em 90 s, ou seja, quatro vezes mais rápido que o fentanil, aliado à boa estabilidade cardiovascular e efeitos depressores sobre a ventilação alveolar menos duradouros, estas características tornam a droga adequada para procedimentos de qualquer duração^{4, 5}.

A partir desses dados farmacocinéticos, foi elaborado um estudo multicêntrico, do qual este trabalho faz parte, para ser avaliada a perspectiva do perfil terapêutico do alfentanil na prática anestésica.

METODOLOGIA

Foram estudados 15 pacientes com idade variando de 16 a 40 anos, de ambos os sexos, ASA I e II oriundos da Disciplina de Otorrinolaringologia e Ginecologia, que foram submetidos a procedimentos cirúrgicos de até 90 min de duração,

Trabalho realizado na Disciplina de Anestesiologia do Departamento de Cirurgia da Escola Paulista de Medicina

1 Professor Adjunto e Chefe da Disciplina

2 Professor Adjunto e Mestre da Disciplina

3 Médica Anestesiologista

Correspondência para Judymara Lauzi Gozzani
Rua Abílio Soares, 330/11
04005 – São Paulo, SP

Recebido em 12 de janeiro de 1987

Aceito para publicação em 18 de junho de 1987

© 1987, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

nos quais estava indicada anestesia geral com intubação orotraqueal

Os seguintes parâmetros foram monitorizados:

- Pressão arterial sistólica e diastólica
- Frequência cardíaca
- Ritmo cardíaco
- Frequência respiratória

— Volume corrente, Volume minuto e Gasometria: antes da indução (T_0), 15 min após indução (T_1) e 30 min após extubação (T_2).

A medicação pré-anestésica seguiu a rotina da Disciplina de Anestesiologia do Departamento de Cirurgia da Escola Paulista de Medicina.

A indução foi realizada com tiopental sódico na dose de 4 mg.kg^{-1} e alfentanil $30 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$ em dose única.

Foi realizada intubação orotraqueal com 1 mg/kg de succinilcolina seguindo-se a manutenção da anestesia com infusão de alfentanil na velocidade de $1-3 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$.

A ventilação espontânea ou assistida manual foi efetuada com óxido nitroso a 50%.

A avaliação do bloqueio nociceptivo baseou-se nos critérios hemodinâmicos de PA e FC, no momento da laringoscopia, intubação orotraqueal

e incisão cirúrgica, associados à impressão do observador, onde eram consideradas reações passíveis de serem desencadeadas por dor.

Dessa maneira foi considerada eficácia:

Ótima — Quando os parâmetros se mantinham estáveis e o paciente não esboçou nenhuma reação aos estímulos supracitados com a dose mínima preconizada (indução $30 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$ + infusão de $1 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ de alfentanil).

Boa — Quando os parâmetros mostravam tendência a se alterarem e foram facilmente controlados com o aumento da dose de infusão.

Regular — Quando apesar do aumento de dose os parâmetros mantiveram-se instáveis, necessitando por vezes associação de outras drogas (doses suplementares de tiopental sódico) ou elevação da dose de infusão acima de $3 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ de alfentanil.

Insatisfatório — Quando além da instabilidade havia sinais de ausência de hipnose.

A análise estatística foi feita pelo teste de Wilcoxon para variáveis não independentes e não paramétricas com níveis de significância 95% ($\alpha \leq 0,05$)⁶.

Tabela I — Efeitos do alfentanil sobre as variáveis hemodinâmicas.

Pacientes	Pressão arterial sistólica (mm Hg)			Pressão arterial diastólica (mm Hg)			Frequência cardíaca (bat./min)		
	Controle (T_0)	15' após indução (T_1)	30' após extubação (T_2)	Controle (T_0)	15' após indução (T_1)	30' após extubação (T_2)	Controle (T_0)	15' após indução (T_1)	30' após extubação (T_2)
1	130	160	130	80	120	90	88	80	80
2	130	115		80	70		91	90	90
3	140	140	150	90	90	110	110	100	104
4	120	100	140	90	70	90	84	100	84
5	120	100	110	80	70	70	72	100	100
6	110	100		70	60		80	120	100
7	110	110	130	60	70	80	68	88	92
8	120	100	75	70	80	50	64	96	88
9	150	130	125	100	100	90	80	120	100
10	120	100	120	90	70	80	76	84	76
11	120	150	120	80	90	70	76	104	80
12	120	115	130	70	80	85	76	86	92
13	130	130	120	80	90	80	68	66	88
14	140	110		80	80		96	72	
15	130	110	130	80	70	85	88	108	120

Comparação entre os tempos	$T_1 - T_0$		$T_2 - T_0$		$T_1 - T_0$		$T_2 - T_0$	
Significância	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

Nota: multiplique os valores por 0,133 para obter as pressões em kPa

ESTUDO CLÍNICO NÃO COMPARATIVO DO ALFENTANIL

Tabela II - Efeitos do alfentanil sobre as variáveis respiratórias

Pacientes	Frequência respiratória (insp/min)			Volume corrente (ml)			Volume minuto (l)		
	Controle (T ₀)	15' após indução (T ₁)	30' após extubação (T ₂)	Controle (T ₀)	15' após indução (T ₁)	30' após extubação (T ₂)	Controle (T ₀)	15' após indução (T ₁)	30' após extubação (T ₂)
1	16	12	20	400	200	300	6,4	2,40	6,00
2	28	20	12	330	350	300	9,24	7,00	3,60
3	20	14	32	350	385	300	7,0	5,40	9,60
4	20	10	18	550	300	300	11,0	3,00	3,00
5	20	10	20	500	200	400	10,0	2,00	8,00
6	15	8	12	250	100	300	3,75	0,80	3,60
7	20	-	20	400	-	300	9,0	-	6,00
8	11	2	12	500	210	350	5,5	4,2	4,20
9	20	-	18	400	-	400	8,0	-	7,50
10	12	-	12	450	-	600	5,5	-	7,00
11	2	-	20	350	-	350	7,0	-	7,00
12	✓	-	15	800	-	800	9,0	-	12,00
13	16	-	12	200	-	200	3,2	-	2,40
14	24	-	20	500	-	500	12,0	-	10,0
15	16	2	8	600	560	700	9,6	1,12	4,80

Comparação entre os tempos	T ₁ - T ₀	T ₂ - T ₀	T ₁ - T ₀	T ₂ - T ₀	T ₁ - T ₀	T ₂ - T ₀
Significância	α = 0,05	N.S.	α = 0,05	N.S.	α = 0,05	N.S.

Tabela III - Alterações gasométricas observadas nos pacientes submetidos a anestesia com alfentanil

Pacientes	pH			(mm Hg)			PCO ₂ (mm Hg)			HCO ₃		
	Controle	15' após indução	30' após extubação	Controle	15' após indução	30' após extubação	Controle	15' após indução	30' após extubação	Controle	15' após indução	30' após extubação
1		7,27	7,43		50	33		154	91		22	21
2		7,27	7,40		50	36		51	68		22,1	21,5
3		7,24	7,26		48	32		196	56		19,8	24,3
4		7,27	7,36		64	56		118	231		28,2	25,7
5		7,30	7,38		48	32		186	109		22,9	18,1
6		7,13	7,36		70	40		322	74		22,5	21,7
7	7,47	7,34	7,42	29	32	31	99	193	103	20,5	16,6	19,4
8	7,44	7,26	7,33	35	55	48	74	304	73	23,0	24,0	24,5
9	7,48	7,08	7,37	22	70	33	74	88	82	15,7	20,0	19,4
10	7,43	7,20	7,36	26	59	39	80	182	70	16,6	23,0	21,2
11	7,46	7,24	7,28	28	54	43	76	96	110	19,2	22,5	19,4
12	7,38	7,21	7,37	39	63	33	79	212	135	22,5	24,0	18,2
13		7,18	7,36		63	36		129	71		22,5	19,6
14	7,46	7,36	7,41	31	39	37	79	173	79	21,3	21,3	24,0
15		7,22	7,34		59	44		312	122		23,0	23,0

Comparação entre os tempos	T ₁ - T ₀	T ₂ - T ₀	T ₁ -T ₀	T ₂ -T ₀	T ₁ -T ₀	T ₂ - T ₀	T ₁ - T ₀	T ₂ - T ₀
Significância	α = 0,05	α = 0,05	α = 0,05	N.S.	α = 0,05	N.S.	N.S.	N.S.

Nota: multiplique os valores de PCO₂ e PO₂ por 0,133 para se obter as pressões em kPa

RESULTADOS

A análise estatística das alterações nas variáveis hemodinâmicas mostrou que não há diferença significativa destes parâmetros, quando comparados os tempos T_1 e T_2 com os valores controle (Tabela I).

A frequência ventilatória e o volume corrente foram significativamente deprimidos 15 min após a indução da anestesia, entretanto, não houve diferença significativa quando comparados os valores de T_2 com T_0 , conforme Tabela II.

Na Tabela III observou-se que essas modificações da mecânica ventilatória resultaram em alterações na gasometria com retenção de CO_2 , queda no pH e P_aO_2 em T_1 ; com normalização destes valores em T_2 , quando comparados com o controle.

A avaliação de eficácia do bloqueio nociceptivo mostra através da Tabela 4 que foi efetivo

Tabela IV – Avaliação do bloqueio nociceptivo

Eficácia em bloquear estímulos nociceptivos	Nº de pacientes	%
Ótima	7	46,7
Boa	5	33,3
Regular	2	13,3
Insatisfatória	1	6,7

Tabela V – Tempo de recuperação da consciência

Tempo (min)	Grau			
	I	II	III	IV
Não corrigido	12,5	14,9	18,9	27,5
Corrigido	4,8	7,3	11,7	18,75

Estágios de recuperação da consciência⁷

Grau I – Responde a estímulo doloroso produzido na região anterior do antebraço.

Grau II – Obedece a comando: abrir os olhos e boca quando solicitado.

Grau III – Responde a perguntas simples.

Grau IV – Bem orientado no tempo e no espaço.

Tabela VI – Incidência de efeitos colaterais

Efeitos colaterais	Nº de pacientes	%
Rigidez muscular torácica	2	13,3
Depressão respiratória pós-operatória	1	6,7
Náuseas e vômitos	2	13,3

em 80% dos pacientes, com rápida recuperação da consciência (Tabela V).

A Tabela VI mostra a incidência dos efeitos colaterais manifestados por quatro pacientes. Em um deles tanto a rigidez muscular torácica como a depressão respiratória pós-operatória foram observadas.

DISCUSSÃO

A escolha de pacientes jovens, estado físico ASA I e II que se submeteram a cirurgias com mínimas repercussões gerais visou o estudo de uma droga com a qual os autores não tinham experiência no uso clínico diário; portanto excluindo que as possíveis alterações observadas fossem relacionadas com quaisquer outros fatores que não as inerentes à droga.

De acordo com a literatura o alfentanil é uma droga que mantém boa estabilidade cardiovascular e depressão respiratória de curta duração com bloqueio nociceptivo eficiente e mínima incidência de efeitos colaterais. Baseados nessas propriedades a monitorização foi dirigida para o sistema cardiorrespiratório iniciando-se com a observação 15 min antes da indução da anestesia e prolongando-a por 2 h no período pós-operatório.

Os resultados evidenciam que com a técnica de indução em "bolus" seguida de infusão contínua, nas doses empregadas de alfentanil, há estabilidade hemodinâmica satisfatória, durante todo ato anestésico cirúrgico. Em relação aos parâmetros ventilatórios observou-se depressão intensa e duradoura tanto da frequência respiratória como do volume corrente com importantes repercussões gasométricas no período de infusão do alfentanil. Esses efeitos eram rapidamente revertidos e observou-se que após 30 minutos de suspensão da droga, os níveis destes parâmetros estavam próximos dos de controle, sem diferença estatisticamente significativa entre eles.

A apresentação de dois valores para um mesmo grau no tempo de recuperação da consciência segundo critérios de Saraiva⁷ resultou da existência de um paciente que apresentou uma evolução atípica no período de recuperação quando comparado com os outros que fizeram parte do estudo. Deste modo, os valores não corrigidos representam as médias que incluem este paciente, e os corrigidos são aqueles onde o mesmo foi excluído.

Concluimos que:

1. – Nas condições deste estudo, o alfentanil apresentou boa estabilidade cardiovascular.

2 — A depressão respiratória é intensa, necessitando de assistência ventilatória.

3 — Na maioria dos casos promove bom

Gozzani J L, Tardelli M A, Tarifa A M, Bezerra T N S — Estudo clínico não comparativo do alfentanil.

Os autores avaliaram as repercussões cardiorrespiratórias e a eficácia do bloqueio nociceptivo do alfentanil em pacientes ASA I e II, submetidos a cirurgias de pequeno e médio porte. Nas condições deste estudo, foi observada estabilidade cardiovascular com bloqueio nociceptivo e tempo da recuperação da consciência satisfatória, associados a intensa depressão respiratória, necessitando de assistência ventilatória.

Unitermos: CORAÇÃO: função; HIPNOANALGÉSICOS: alfentanil; RESPIRAÇÃO: função

bloqueio nociceptivo com tempo de recuperação da consciência satisfatório.

Gozzani J L, Tardelli M A, Tarifa A M, Bezerra T N S — Estudio clínico no comparativo del alfentanil.

Evaluaron los autores, las repercusiones cardiorrespiratorias y la eficacia del bloqueo nociceptivo del alfentanil en pacientes ASA I y II, sometidos a cirugías de pequeño y medio porte. En las condiciones de este estudio, fue observada estabilidad cardiovascular con bloqueo nociceptivo y tiempo de recuperación de la conciencia satisfactoria, asociada a intensa depresión respiratoria, necesitando de asistencia ventilatoria.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kay B, Stephenson D K — Alfentanyl (R39209): initial clinical experience with a new narcotic analgesic. *Anaesthesia*, 1980; 35: 1197-201.
2. Bower S, Hull C J — Comparative pharmacokinetics of fentanyl and alfentanyl. *Br J Anaesth* 1982; 54: 871-7.
3. Bovill J G, Sebel P S, Blackburn C L, Heykants J — The pharmacokinetics of alfentanyl (R39209): a new opioid analgesic. *Anesthesiology*, 1982; 57: 439-43.
4. Hull C J, Jacobson L — A clinical trial of alfentanyl as adjuvant for short anaesthetic procedures. *Br J Anaesth* 1983; 55: 1735-85.
5. Collins K M, Plantevin O M — Use of alfentanyl in short anaesthetic procedures. *J Royal Med* 1985; 78: 456-8.
6. Siegel S — *Estadística no paramétrica aplicadas a las ciencias de la conducta*. Editora Trillas México, 1975, p. 256.
7. Saraiva R A — Estágios clínicos da regressão da anestesia. *Rev Bras Anest* 1987; 1: 37-43.

2nd International Symposium Regional Anesthesia

Advances in Regional Anesthesia & Analgesia

Presented by the American Society of Regional Anesthesia
in cooperation with the European Society of Regional Anesthesia

Regional Anesthesia Symposium following 9th World Congress of
Anesthesiologists, Washington, DC, USA, May 22-28, 1988.

include Free Papers, posters,
panels. For information write:

ASRA, P.O. Box 11086
Richmond, VA 23230, USA

Roberto S. Mathias
Al Campinas 139/41
01404 São Paulo, SP
Brazil

**Williamsburg, Virginia, USA
May 28-30, 1988**

SATURDAY, MAY 28, 1988

- A - Rebirth of Spinal Anesthesia
- B - Epidural Opiates in Obstetrics
- C - Recent Physiological Advances

SUNDAY, MAY 29, 1988

- A - Post-Operative Analgesia
- B - Controversies in Regional Anesthesia
- C - Pediatric Regional Anesthesia
- D - Free Papers and Poster Session

MONDAY, MAY 30, 1988

- A - Future Perspectives in Regional Anesthesia and Analgesia
- B - Concluding Remarks