

*Etomidato: Uma Nova Opção na Indução Anestésica.*

O artigo de Castiglia Y M M e col "Efeitos hemodinâmicos do etomidato, tiopental sódico e Alfatesin® durante indução anestésica e pós-intubação traqueal"<sup>1</sup> introduz, em nosso meio, uma droga hipnótica, possibilitando nova opção nas induções anestésicas.

O etomidato, sintetizado em 1972<sup>2</sup>, de acordo com os protocolos universalmente seguidos, foi testado durante quatro anos em diferentes espécies animais, e passando a seguir, para os primeiros ensaios no homem.

Alguns autores estudaram os seus efeitos cardiocirculatórios e respiratórios no homem<sup>2,3,4</sup>, verificando efeitos benéficos e indesejáveis, comparando-os aos do tiopental sódico. Ao tiopental sódico se fazem algumas restrições pela depressão cardiorrespiratória que produz, além de ser contra-indicado nos portadores de porfíria e deve ser usado com muita cautela em pacientes com Doença de Addison, distrofias miotônicas e mixedematosos<sup>5</sup>. Até o presente não existe uma contra-indicação formal do etomidato no homem.

O etomidato é apresentado como um sal ácido (sulfato), liofilizado, com pH = 3,4<sup>2</sup> ou 3,0<sup>4</sup> e produz em doses clínicas de 3 mg. kg<sup>-1</sup> rápida hipnose, semelhante à do tiopental (um tempo circulatório) e maior estabilidade cardiocirculatória.

Quanto a depressão respiratória, parece ser semelhante, alguns encontraram alta incidência de apnéia, transitória. Este fato exige cautela quando se deseja manter a ventilação do paciente espontânea. A semelhança do tiopental, o etomidato não tem qualquer propriedade analgésica.

O etomidato, na dose acima, produz um período de sono muito curto (entre 5 - 6 min), semelhante ao tiopental sódico, porém, por mecanismos distintos. O tiopental deve sua curta ação à redistribuição que sofre na economia e, em seguida é metabolizado pelo fígado e parte dele e seus metabolitos são excretados, essencialmente, pela via renal. Durante o despertar, o nível sanguíneo ainda é significativo, porém, pela redistribuição, a concentração cerebral é baixa. O etomidato, por seu

turno, é hidrolizado rapidamente pelas esterases plasmáticas e hepáticas, e os metabolitos inertes atingem um pico sanguíneo em torno de sete minutos<sup>3,4</sup>.

Estes mecanismos de inativação merecem considerações. Qual seria o menos lesivo ao organismo? Qual o mecanismo que devemos adotar filosoficamente? Haverá vantagem na escolha de drogas que são facilmente hidrolizadas pelas esterases sobre aquelas que sofrem outro tipo de metabolismo? Associado a esta diferença farmacocinética fundamental, há que se meditar sobre as outras propriedades desta nova droga.

Ambas as drogas ou seus metabolitos, são essencialmente excretadas por via renal. 70% do etomidato são recuperados pela via urinária nas primeiras 24 horas, 18% nas fezes e um pequeno percentual por outras vias<sup>4</sup>.

O tipo de sono, estudado em animais de experimentação, mostrou ser muito semelhante ao do metohexital sódico, mesmo quando infundidos continuamente por via venosa. As alterações no comportamento e o retorno dos padrões EEG ocorreram após três horas, em média, sem nenhuma alteração significativa<sup>6</sup>.

A ocorrência de mioclonia, é um inconveniente relatado; em neurocirurgia desencadeia aumento da pressão intracraniana<sup>7</sup> e movimentos coreiformes, euforia e hiperatividade já foram descritos<sup>8</sup>.

Castiglia e col utilizaram meperidina por via venosa antes da indução pacientes, com o objetivo de diminuir ou eliminar as mioclonias<sup>1</sup>, o que torna difícil a análise comparativa dos resultados com relação ao tiopental. As associações com outras drogas propostas, além da meperidina, como o diazepam e/ou fentanil, podem prejudicar eventual caráter ambulatorial do paciente, cuja deambulação precoce é requerida. Mais recentemente, descreveu-se o uso de tiopental sódico em pequenas doses, imediatamente antes da injeção do etomidato, como um artifício para diminuir o aparecimento das mioclonias<sup>7</sup>.

Outro efeito colateral é a dor à injeção, especialmente em veias de pequeno diâmetro. A dor tem sido atribuída ao baixo pH da solução e, portanto, pode ser superado.

Entretanto, a injeção obrigatória em veias de grande diâmetro, restringirá, com certeza, o seu uso, especialmente em pacientes pediátricos. As substâncias dolorosas à injeção venosa, freqüentemente, são associadas a formação de flebites e tromboflebites no pós-operatório, e felizmente, a incidência relatada é muito pequena<sup>3</sup>.

Demonstrou-se em várias espécies animais, que o etomidato é capaz de prevenir convulsões provocadas eletricamente, tendo sido recomendada para tratamento de estatus epilepticus<sup>6</sup>.

Por outro lado, ambas as drogas ou seus metabolitos, são essencialmente excretadas por via renal. 70% do etomidato são recuperados pela via urinária nas primeiras 24 horas, 18% nas fezes e um pequeno percentual por outras vias<sup>4</sup>.

Do ponto de vista hormonal, o etomidato libera menor quantidade de hormônios da adrenal ante um estresse<sup>10</sup>, quando comparado ao tiopental e, tem sido enaltecida a propriedade de proporcionar menor depressão no sistema cardiocirculatório de animais com hipovolemia provocada ou em choque<sup>6</sup>.

Um aspecto importante foi a procura da liberação de histamina. Normalmente as drogas de indução rápida liberam histamina em maior ou menor grau. A ausência desta liberação consitui um ponto muito favorável ao seu uso<sup>11</sup>, pois, inúmeros insucessos têm sido atribuído a liberação da histamina. Caso isto seja realmente constatado, estamos diante de uma grande aquisição farmacológica.

A dose clínica recomendada pelos autores é de 3,0 mg. kg<sup>-1</sup>, porém, há que se preocupar com a dose de acordo com a idade do paciente e, obviamente as condições gerais. Há relato de diferenças na ligação com proteínas de acordo com a idade. Por mecanismos desconhecidos, há forte tendência a se aceitar que com o envelhecimento, as proteínas perdem a capacidade ligante com drogas, especialmente as bases<sup>12</sup>. O etomidato é uma base, e o grau de ligação com proteínas plasmáticas de algumas bases tem sido correlacionado, mesmo em indivíduos normais, com os níveis de  $\alpha^1$  glicoproteína, a principal proteína envolvida na ligação destas drogas<sup>13</sup>. Estes trabalhos sugerem que alguma alteração ocorre nas albuminas plasmáticas dos pacientes mais idosos, diminuindo a ligação com o etomidato e, conseqüentemente, as doses devem ser menores. Infelizmente, não se encontrou ainda uma correlação entre a idade e a dose.

O trabalho em pauta, de Castiglia e col, compara os efeitos hemodinâmicos rotineiramente alterados pelo tiopental; mostra que o etomidato provoca menores alterações cardiocirculatórias durante a indução do sono, porém, não impede o aparecimento das alterações hemodinâmicas do ato da intubação traqueal, que é rica em reflexos.

Do ponto de vista experimental, ressalte-se os trabalhos no campo da reanimação cardiorrespiratória e cerebral. O efeito "protetor" cerebral tem sido estudado em macacos<sup>6</sup> por assemelhar-se ao do tiopental, porém com a vantagem de exigir menores doses que não induzem a perda da consciência. Entretanto, os cuidados nas conclusões são imperativos, por tratar-se da espécie humana, em campo ainda pouco esclarecido, onde os mecanismos de proteção cerebral têm sido contestados<sup>15,16</sup> e continuam obscuros.

As vantagens e desvantagens devem ser analisadas, pois uma indução rápida, com segurança e mínimo de efeitos colaterais, é o que desejamos. Esperamos que esta droga não tenha o mesmo destino de como foi comentada por Oliveira<sup>14</sup>.

O etomidato não é analgésico e tem curta duração de ação, o que não permite comparação com o Alfatesin®, mas, seguramente, pode ser comparado com o tiopental e isto deve ser considerado. Seus efeitos, vantagens e desvantagens devem discutidos amplamente, para que se encontre o seu lugar dentro da anestesiologia brasileira, a fim de que seja, realmente, mais uma opção para as induções de anestesia.

M. Katayama, TSA  
Caixa Postal 6598  
13100 - Campinas, SP

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castiglia Y M M, Vianna P T G, Lemonica L, Curi P R – Efeitos hemodinâmicos do etomidato, tiopental sódico e Alfatesin® durante indução anestésica e pós-intubação traqueal. *Rev Bras Anest*, 1984; 6: 275 - 277.
2. Fragen R J, Caldwell N C, Brunner E A – Clinical use of etomidate for anaesthesia induction: A preliminary report. *Anesth Analg*, 1976; 55: 730 - 733.
3. Gooding J M, Corssen G – Etomidate: an ultrashort-acting nonbarbiturate agent for anesthesia induction. *Anesth Analg*, 1976; 55: 286 - 289.
4. Morgan M, Lumley J, Whitwan J G – Etomidate, a new-water soluble non barbiturate intravenous induction agent. *Lancet*, 1975; april 26: 955 - 956.
5. Wylie W D, Churchill-Davidson H C – *A Practile of Anaesthesia*. 5th Ed. London, W B Saunders Co. 1978; 763 - 940.
6. Wauquier A – Profile of etomidate: A hypnotic, anticonvulsant and brain protective action. *Anaesthesia*, 1983; 38: 26 - 33.
7. Sear J W, Walters J M, Wilkins D G, Willatts S M – Etomidate by infusion for neuroanesthesia. Kinetic and dynamic with nitrous oxide. *Anaesthesia*, 1984; 39: 12 - 18.
8. Stanely O H, Madden A P – A late side effect of the infusion of etomidate. (Correspondence). *Anaesthesia*, 1983; 38: 809 - 810.
9. Lowe S S – The prevention of etomidate-induced myoclonus. *Anesthesia*, 1984; 39: 70 - 71.
10. Preziosi P – Etomidate, sedatives, and neuroendocrine changes. *Lancet*, 1983; july 30: 276.
11. Walkins J – Etomidate: an "immunologically safe" anaesthetic agent. *Anesthesia*, 1983; 38: 34 - 38.
12. Carlos R, Calvo R, Erill S – Plasma protein binding of etomidate in different age groups and in patients with chronic respiratory insufficiency. *Int J Clin Pharmacol, Ther Toxicol*, 1981; 19: 171 - 174.
13. Plafsky K M, Borga O, Odar-Cederlof et al: Increased plasma protein binding of propranolol and chlorpromazine mediated by disease-induced elevations of plasma alfa acid glycoprotein. *N Engl J Med*, 1975; 299: 1435 - 1436.
14. Oliveira L F – Anestésicos de curta duração. Uma curta história. *Editorial. Rev Bras Anest*, 1984; 5: 273 - 274.
15. Shapiro H M – Brain resuscitation. The chicken should come before the egg. *Editorial. Anesthesiology*, 1984; 2: 85 - 87.
16. Gisvold S E, Safar P, Hendrickx H H L et al – Thiopental treatment after global brain ischemia in pigtailed monkeys. *Anesthesiology*, 1984; 2: 88 - 96.