

Anestesia venosa: combinar medicamentos em uma mesma seringa é uma prática segura?

Venous anesthesia: is combining different drugs in the same syringe a safe practice?

Fernanda Vilela Dias¹, Fernando Hernandes de Meneses¹, Marina Ferreira Guimarães², Cynthia Beatriz Tostes Ferreira³, Raphael Faria-Silva⁴

DOI: 10.5935/2238-3182.20160066

RESUMO

A anestesia venosa se popularizou e, com ela, a adoção de práticas como a utilização de fármacos na mesma seringa ou bolsa de polivinilcloro. Com o objetivo de avaliar se essa seria uma conduta segura, realizou-se busca por estudos sobre o método nas bases de dados Dynamed, Pubmed, biblioteca da SBA e bibliotecas eletrônicas de indústrias farmacêuticas e órgãos regulamentadores. Apesar dos poucos dados disponíveis, concluiu-se que muitas misturas são instáveis, geram produtos não uniformes e com possíveis alterações físico-químicas de cada droga. Tal decisão interfere na qualidade da anestesia e coloca em risco a segurança do paciente.

Palavras-chave: Anestesia Intravenosa; Anestesia Intravenosa/instrumentação; Seringas/utilização; Anestésicos Intravenosos/administração & dosagem.

ABSTRACT

Venous anesthesia became more popular due to the adoption of some practices, such as using different drugs in the same syringe or polyvinyl chloride bags. In order to evaluate if this routine is secure, we searched different databases (Pubmed, Dynamed, Brazilian Society of Anesthesiology library, pharmaceutical industries and regulatory agencies libraries) for studies that evaluated this practice. Despite few data available, we concluded that mixing drugs is usually not safe, because it generates an unstable product with possible modifications in the original physicochemical characteristics of each drug. This routine interferes in anesthesia quality and may be considered a hazard intervention.

Key words: Anesthesia, Intravenous; Anesthesia, Intravenous/instrumentation; Syringes/ utilization; Anesthetics, Intravenous/administration & dosage.

INTRODUÇÃO

A ideia de administrar medicamentos diretamente na corrente sanguínea teve início em meados do século XVII, logo após a descrição do sistema circulatório por Harvey. Em 1656, Christopher Wren e Daniel Johann Major dissolveram ópio em água e injetaram a solução em um cachorro utilizando uma pena. Em 1845, Francis Rynd inventou a agulha e, em 1853, a seringa foi desenvolvida por Charles Gabriel Pravz. Essas ferramentas abriram caminho para Pierre-Cyprien Oré que, em 1875, descreveu 36 casos envolvendo o uso de hidrato de cloral por via venosa. Estava descrito então o primeiro relato de anestesia venosa.^{1,2} No entanto, esse método anestésico só se tornou popular a partir de 1927, com a síntese do ácido barbitúrico.³ Desde en-

Instituição:
Hospital Felício Rocho
Belo Horizonte, MG – Brasil

Autor correspondente:
Fernanda Vilela Dias
E-mail: nandavd@gmail.com

tão, várias formulações para uso intravenoso foram desenvolvidas e conhecimentos sobre farmacocinética e farmacodinâmica mais bem compreendidos.

A anestesia venosa total (AVT) é hoje uma técnica anestésica bem estabelecida. Ela se baseia na administração de múltiplos agentes com diferentes mecanismos de ação por via endovenosa durante todo o período operatório. Sua popularização foi possível devido ao desenvolvimento de agentes endovenosos de curta ação e evolução na monitoração da profundidade anestésica. Os fármacos mais comumente utilizados em nossa prática diária são: propofol, cetamina, dexmedetomidina, remifentanil, sufentanil e lidocaína.

A AVT possui inúmeras indicações, como: pacientes sob risco de hipertermia maligna; portadores de síndrome do QT longo; história de náuseas e vômitos no período pós-operatório (NVPO); cirurgias otorrinolaringológicas e torácicas “sem tubo”; neurocirurgias;⁴ cirurgias com monitoração eletrofisiológica; síndromes neuromusculares; transferência de pacientes anestesiados entre diferentes setores do hospital ou escolha do próprio paciente.⁵

A AVT evita a poluição do ambiente cirúrgico.⁶ Isso é importante, uma vez que agentes anestésicos inalatórios presentes no ar do centro cirúrgico afetam a saúde ocupacional e o desempenho intelectual dos profissionais expostos.^{1,4}

Os agentes venosos reduzem a reatividade das vias aéreas, possuem efeitos broncodilatadores, reduzem a incidência de laringo e broncoespasmo, melhoram a atividade ciliar e preservam a vasoconstrição pulmonar hipóxica.¹

Além desses benefícios já estabelecidos, outros têm sido sugeridos. Em estudo de coorte retrospectivo realizado no Reino Unido entre 2010 e 2013, envolvendo mais de 7.000 pacientes, Wigmore *et al.*⁷ investigaram a associação entre a técnica anestésica utilizada e a sobrevida a longo prazo de pacientes oncológicos submetidos à cirurgia eletiva para ressecção tumoral. Entre os resultados encontrados, os autores observaram que os pacientes que receberam anestesia inalatória apresentaram pior desfecho clínico quando comparados à AVT, independentemente da classificação da ASA, complexidade cirúrgica ou metástase documentada no momento do procedimento. Na anestesia pediátrica, até então dominada pela anestesia inalatória, a introdução de drogas como propofol, opioides de curta ação, midazolam e dexmedetomidina tem gerado mudanças. Em artigo de revisão, Lauder *et al.*¹ chamaram a atenção para a aplicabilidade e

vantagens da anestesia venosa na maioria das áreas da anestesia pediátrica, seja para a realização de cirurgias, procedimentos intervencionistas ou sedação para procedimentos fora do bloco cirúrgico.

Entretanto, a anestesia venosa possui algumas desvantagens, entre as quais se podem ressaltar: dor secundária à administração das drogas; risco de flebite e trombose;⁸ necessidade de uso de bombas de infusão e monitoração da profundidade anestésica (no caso de AVT) e risco de perda acidental e não percebida do acesso venoso.⁹⁻¹⁵

Dor à administração endovenosa é observada com propofol, etomidato e diazepam.¹⁵ A dor é uma experiência desagradável, estando associada a pior qualidade da anestesia.¹⁶

A necessidade de bombas de infusão é fator negativo na anestesia venosa total. Primeiramente, acarreta alto custo, pois são necessárias bombas, extensores, torneiras e perfusores.^{13,14} Em segundo lugar, nem mesmo as bombas que possuem modelos farmacocinéticos que estimam a concentração da droga no plasma ou no sítio efetor (bombas de infusão “alvo-controladas”) garantem que essas concentrações estejam, de fato, sendo alcançadas e sejam adequadas ao paciente. Isso porque há grande variabilidade individual em relação à farmacocinética e à farmacodinâmica das drogas.^{11,12} Além disso, os modelos farmacocinéticos incorporados às bombas de infusão alvo-controladas são complexos, sendo necessário conhecimento teórico específico para sua correta manipulação.¹³

Outra questão diz respeito à segurança durante a administração da anestesia venosa total. Recomenda-se boa fixação do acesso venoso, com adaptação firme e segura entre os componentes de infusão, preferencialmente com conectores tipo *luer-lock*¹⁴. Deve haver visualização contínua das conexões para o pronto reconhecimento de desconexões involuntárias durante o ato cirúrgico.¹⁴

Visando minimizar a ocorrência de consciência intraoperatória, o Consenso Brasileiro sobre Monitoração da Profundidade Anestésica, publicado em 2015¹⁷, recomenda o acompanhamento da atividade elétrica cerebral de pacientes submetidos à AVT (grau de recomendação IA) a partir do índice bispectral (*Bispectral Index* - BIS). Assim como o despertar intraoperatório é deletério, níveis muito profundos de anestesia (traduzidos por valores baixos de BIS) associados à hipotensão e uso de baixas concentrações de agentes inalatórios (*triple low*) poderia estar associado a maior morbimortalidade.¹⁸

Apesar dessas considerações, cabe ressaltar que a Resolução 1.802/2006 do Conselho Federal de Medicina, que regulamenta o ato anestésico, não inclui a monitoração da atividade elétrica cerebral como uma das condições mínimas de segurança para a prática da anestesia.¹⁹

MISTURA DE DROGAS EM ANESTESIA VENOSA

A administração de anestésicos por via venosa é segura, desde que sejam seguidos alguns cuidados, como, por exemplo, checar o acesso venoso e utilizar o BIS (na AVT). Entretanto, faltam dados em relação à forma como os fármacos devem ser administrados. A mistura de drogas na mesma seringa é prática comum, sendo feita com o intuito de reduzir gastos e/ou facilitar o trabalho do anestesiológico. Apesar do uso rotineiro, a literatura disponível sobre a qualidade e segurança dessa conduta ainda é escassa.

A administração das drogas em seringas separadas facilita a titulação das mesmas e impede que doses excessivas ou subdoses sejam administradas.²⁰ Os opioides, utilizados com a finalidade de produzir analgesia, devem ter sua taxa de infusão baseada na atividade simpática e na intensidade que se espera do estímulo cirúrgico. Já o ajuste da infusão dos hipnóticos deve ser feito idealmente com base nos parâmetros do BIS.⁹ Sendo assim, o ajuste dessas drogas pertencentes a classes distintas deve ser feito separadamente. Dependendo do momento cirúrgico, a necessidade de hipnose pode ser maior do que a necessidade de analgesia, ou vice-versa.

Entre as inúmeras combinações possíveis de fármacos, as mais comumente encontradas são: propofol + remifentanil e propofol + cetamina (para AVT) e propofol + lidocaína na fase de indução.

Propofol e remifentanil

Em relação à mistura remifentanil + propofol, O'Connor *et al.*²¹ demonstraram que as duas drogas são imiscíveis quando combinadas em uma mesma seringa. As propriedades físicas distintas da emulsão de propofol e da solução de remifentanil resultam na separação das duas substâncias em camadas dentro da seringa, com concentrações maiores de remifenta-

nil nas partes superiores e de propofol nas inferiores. Conseqüentemente, as concentrações de cada droga na via de saída da seringa e ofertadas ao paciente não são conhecidas.

Em outro estudo, Stewart *et al.*²² objetivaram determinar se a mistura propofol e remifentanil mantinha sua estabilidade em bolsas de polivinilcloreto (Baxter Healthcare®, 100 mL) e em seringas de polipropileno (Becton Dickinson®, 20 mL) por até 36h sob temperaturas de 22-24°C. Foi demonstrado que, na concentração de 50 µg/mL de remifentanil (Ultiva®) com propofol 10 mg/mL (Diprivan®), as drogas mantiveram-se estáveis na mistura nas seringas pelo tempo máximo analisado. Entretanto, a mesma mistura contida em bolsas de polivinilcloreto pode ser usada por até três horas após a preparação. Já na concentração de remifentanil 5 µg/mL e de propofol 10 mg/mL a mistura não se mostrou suficientemente estável logo na primeira hora após o preparo. Segundo os autores, a instabilidade do propofol nas bolsas de polivinilcloreto deve-se, provavelmente, à interação deste com a bolsa. A instabilidade do remifentanil em concentração mais baixa na mistura é atribuída à hidrólise do grupo éster devido à alteração do pH nessas condições. A própria indústria responsável pela fabricação do remifentanil (Ultiva®) não recomenda sua mistura na emulsão de propofol.²³

A solução de propofol é considerada meio de cultura para o crescimento bacteriano, podendo ser responsável por infecções pós-operatórias graves com grande repercussão clínica.²⁴ Os principais responsáveis pela contaminação são o descuido na desinfecção das ampolas e a contaminação de seringas durante seu manuseio.²⁵ Nesse contexto, a lavagem das mãos e a desinfecção das ampolas com álcool antes de abri-las mostraram-se essenciais para reduzir a contaminação das soluções. Como fator protetor ao crescimento bacteriano, a mistura de propofol e remifentanil (em determinadas concentrações) reduziu o crescimento bacteriano *in vitro*. O remifentanil possui efeito bacteriostático dose-dependente contra diversos microrganismos patogênicos, como *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*.²⁵ As seringas devem ser utilizadas uma única vez, não devendo ser reabastecidas. Essa recomendação pode ser encontrada nas instruções de uso das bombas de *target controlled infusion* (TCI) *Perfusor Space* da BBraun®.²⁶

O propofol é uma droga amplamente utilizada também na indução da anestesia. Sua principal desvantagem quando administrada nessa fase é a dor intensa causada por irritação de veias de pequeno calibre,

como as da mão. O controle da dor é importante, pois sua ocorrência pode tornar a anestesia uma experiência desagradável.^{10,16,27} Com esse objetivo, inúmeras condutas têm sido propostas, como a administração prévia ou simultânea de lidocaína,¹⁶ uso prévio de alfentanil²⁸ e até mesmo a aplicação de calor local.²⁹

Propofol e lidocaína

A mistura do propofol com lidocaína na mesma seringa pode alterar as propriedades físico-químicas da emulsão do propofol de modo que o tamanho dos glóbulos seja alterado.³⁰ As emulsões parenterais possuem glóbulos com diâmetros variando de 0,2-0,3 µm, tamanho similar aos quilomícrons naturalmente encontrados no organismo. O tamanho dos glóbulos deve ser garantido a despeito da associação de aditivos, uma vez que diâmetros maiores que 5 µm têm sido associados à embolia pulmonar fatal. Em estudo publicado em 2003, Park *et al.*⁸ revelaram, por meio da técnica de difração a *laser*, que o tamanho dos glóbulos da emulsão de propofol (Diprivan® 1%) superou esse limite duas horas após a adição de 30 mg de lidocaína (Litaine® 4%), sugerindo que essa mistura se mantém estável por apenas duas horas após a preparação, o que limita seu uso em infusão contínua prolongada.

O órgão de regulamentação de fármacos norte-americano (*Food and Drug Administration* - FDA) recomenda que a lidocaína seja utilizada antes da injeção do propofol.³¹ Caso sejam associadas em uma mesma seringa, a dose da mistura não deve ultrapassar 20 mg de lidocaína para 200 mg de propofol, devendo ser prontamente administrada.³¹ Revisão recente da Cochrane evidenciou grande efeito benéfico da administração de lidocaína para reduzir a dor à injeção do propofol, seja ela feita antes ou durante a injeção do mesmo.¹⁶

Em recente estudo prospectivo realizado na Coreia do Sul²⁹, os autores concluíram que a aplicação de calor (42°-43°C) no local do acesso venoso foi ligeiramente mais eficaz na redução da dor se comparada à pré-administração de lidocaína. Trata-se de conduta com melhor perfil de segurança quando comparada à administração de lidocaína, visto que esta última pode cursar com toxicidade cardiovascular e neurológica. Outra opção é a pré-administração de alfentanil na dose de 15 mcg/kg, descrita em anestesia pediátrica.²⁸

Propofol e cetamina

A combinação de cetamina com propofol é amplamente utilizada e possui a vantagem de manter eficácia sedativa e minimizar os efeitos adversos de cada droga, uma vez que permite a utilização de doses menores das mesmas. Os efeitos cardiovasculares e respiratórios de cada uma são antagônicos, podendo ser contrabalanceados quando é utilizada a mistura.³² Apesar da suposição de que esses dois fármacos também se separam quando misturados em uma mesma seringa (o propofol é emulsão e a cetamina solução), tem sido demonstrado que essa combinação (referida como “ketofol”) é fisicamente compatível por até uma hora a 23°C na concentração de 1:1 (10 mg/mL de cetamina em 10 mg/mL de propofol).^{33,34} Também já foi observado efeito bacteriostático *in vitro* da adição de cetamina ao propofol, podendo reduzir o risco de contaminação da solução utilizada.³⁵

CONCLUSÃO

É comum que o anestesiológista opte por misturar anestésicos em uma mesma seringa visando reduzir custos, facilitar a execução da anestesia ou mesmo viabilizar a mesma quando não há bombas de infusão em quantidade suficiente no seu serviço, quando se considera a realidade de algumas instituições do nosso país.

Encontramos poucas evidências que analisam a segurança para o paciente quando, durante a execução da anestesia venosa, medicamentos são misturados em uma mesma seringa (em especial na combinação entre propofol e remifentanil). Os poucos disponíveis não oferecem subsídios para que essa prática seja adotada.

A combinação de drogas em uma mesma seringa não é prática autorizada pela FDA. A combinação de emulsões intravenosas com outras substâncias pode induzir instabilidade química, cursando com mudanças em sua formulação farmacêutica original.³⁶

REFERÊNCIAS

1. Lauder GR. Total intravenous anesthesia will supercede inhalational anesthesia in pediatric anesthetic practice. *Ped Anesth.* 2015;25(1):52-64.
2. Nora FS. Anestesia venosa total em regime de infusão alvo-controlada: uma análise evolutiva. *Rev Bras Anesthesiol.* 2008;58(2):179-92.

3. Bagatini A. A história da anestesia venosa total. Em: Duarte NM, Pires OC, Nunes CE. *Anestesia Venosa Total*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Anestesiologia; 2011.
4. Albuquerque MA, Auler Junior JO, Bagatini A. Anestesia venosa total em procedimentos neurocirúrgicos. Em: Duarte NM, Pires OC. *Diretrizes da sociedade brasileira de anestesiologia: Projeto diretrizes AMB-CFM*. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Anestesiologia; 2011.
5. Nora FS, Aguzzoli M, Oliveira Filho GR. Atitudes atuais de anesthesiologistas e médicos em especialização com relação à anestesia venosa total. *Rev Bras Anesthesiol*. 2006;56(4):362-9.
6. Oliveira CR. Exposição ocupacional a resíduos de gases anestésicos. *Rev Bras Anesthesiol*. 2009;59(1):110-24.
7. Wigmore TJ, Mohammed K, Jhanji S. Long-term survival for patients undergoing volatile versus IV anesthesia for cancer surgery: a retrospective analysis. *Anesthesiology*. 2016;124(1):69-79.
8. Park JW, Park ES, Chi SC. The effect of lidocaine on the globule size distribution of propofol emulsions. *Anesth Analg*. 2003;97(3):769-71.
9. Al-Rifai Z, Mulvey D. Principles of total intravenous anaesthesia: basic pharmacokinetics and model descriptions. *Br J Anaesth*. 2016;16(3):92-7.
10. Tan CH, Onsieng MK. Pain on injection of propofol. *Anesthesia*. 1998;53(1):468-76.
11. Egan TD. Advances in intravenous anesthesia. 58th Annual Refresher Course in Anesthesiology. Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists; 2007.
12. White PF. Farmacocinética e farmacodinâmica dos sedativos-hipnóticos. Em: White PF. *Tratado de anestesia venosa*. 1ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2001.
13. Nora FS, Aguzzoli M. Sistemas de Perfusão. In: Duarte NM, Pires OC, Nunes CE. *Anestesia venosa total*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Anestesiologia; 2011.
14. Morton N. Total intravenous anaesthesia (TIVA) in paediatrics: advantages and disadvantages. *Paediatr Anaesth*. 1998;8(1):189-94.
15. Vuyk J, Sitsen E, Reekers M. Intravenous Anesthetics. In: Miller RD. *Miller's Anesthesia*. 8ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2015.
16. Euasobhon P, Dej-Arkon S, Siriuasawakul A. Lidocaine for reducing propofol-induced pain on induction of anaesthesia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:CD007874.
17. Nunes RR, Fonseca NM, Simões CM. Consenso brasileiro sobre monitoração da profundidade anestésica. *Rev Bras Anesthesiol*. 2015;65(6):427-36.
18. Willingham MD, Karren E, Shanks AM. Concurrence of intraoperative hypotension, low minimum alveolar concentration and low bispectral index is associated with postoperative death. *Anesthesiology*. 2015;123(1):775-85.
19. Conselho Federal de Medicina (BR). Dispões sobre a prática do ato anestésico. Revoga a resolução CFM n.1363/1993. Resolução 1802/2006. [Citado em 2016 Nov 15]. Disponível em: http://portalmedico.org.br/resolucoes/cfm/2006/1802_2006.htm.
20. Pandit JJ, Andrade J, Bogod DG. Total intravenous anesthesia. IN: 5th National Audit Project (NAP5). Accidental awareness during general anesthesia in the United Kingdom and Ireland Report and findings. *Br J Anaesth*. 2014; 113(4):549-59.
21. O'Connor S, Zhang YL, Christians U. Remifentanyl and propofol undergo separation and layering when mixed in the same syringe for total intravenous anesthesia. *Ped Anesth*. 2016;23(7):703-9.
22. Stewart JT, Warren FW, Maddox FC. The stability of remifentanyl hydrochloride and propofol mixtures in polypropylene syringes and polyvinylchloride bags at 22°-24°C. *Anesth Analg*. 2000;90(6):1450-1.
23. GlaxoSmithKline Brasil Ltda. Ultiva®. [Citado em 2016 out. 01] Disponível em http://br.gsk.com/media/536026/rec_1501220211106398811_bl_ultiva_po_liof_inj_gds16_ipi04_10422.pdf.
24. Bennet SN, McNeil MM, Bland LA. Postoperative infections traced to contamination of intravenous anesthetic propofol. *N Engl J Med*. 1995;333:147-54.
25. Apan TZ, Apan A, Sahin S. Antibacterial activity of remifentanyl and mixtures of remifentanyl and propofol. *J Clin Anesth*. 2007;19:346-50.
26. Bbraun Brasil. Perfusor® Space e acessórios. Citado em 2016 nov. 15]. Disponível em: <http://www.bbraun.com.br/cps/rde/xchg/cw-bbraun-pt-br/hs.xml/products.html?id=0002074169000000286&prid=PRID00001226>.
27. Picard P, Tramer MR. Prevention of pain on the injection with propofol: a quantitative systemic review. *Anesth Analg*. 2000;90(4):963-9.
28. Chidambaran V, Costandi A, D'Mello A. Propofol: a review of its role in pediatric anesthesia and sedation. *CNS Drugs*. 2015;29(7):453-563.
29. Jeong M, Yoon H. Comparison of the effects of lidocaine pre-administration and local warming of the intravenous access site on propofol injection pain: randomized, double blind controlled trial. *Int J Nurs Studies*. 2016;61:209-18.
30. Masaki Y, Tanaka M, Nishikawa T. Physicochemical compatibility of propofol-lidocaine mixture. *Anesth Analg*. 2003;97:1646-51.
31. Fresenius Kabi USA, LLC. Diprivan® (Propofol) Injectable emulsion. February 2014. [Citado em 2016 out. 15]. Disponível em: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/019627s0621bl.pdf
32. Arora S. Combining Ketamine and Propofol ("Ketofol") for Emergency Department Procedural Sedation and Analgesia: a review. *West J Emerg Med*. 2008;9(1):20-3.
33. Daabiss M, Elsherbiny M, Rashed A. Assessment of different concentration of Ketofol in procedural operation. *Brit J Med Practition*. 2009;2(1):27-31.
34. Willman EV, Andolfatto G. A prospective evaluation of "ketofol" (ketamine/propofol combination) for procedural sedation and analgesia in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 2007;49(1):23-30.
35. Begeg Z, Yucel A, Yakupogullari Y. The antimicrobial effects of ketamine combined with propofol: an in vitro study. *Rev Bras Anesthesiol*. 2013; 63(6):461-5.
36. Nemeck K, Kopelent-Frank H, Greif R. Standardization of infusion solutions to reduce the risk of incompatibility. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;65(17):1648-54.