

## ASPECTOS RELEVANTES DO USO DO REMIMAZOLAN DURANTE A PRÁTICA ANESTÉSICA

Thiago Augusto Pereira de Moraes<sup>1</sup>, thiagomoraes2001@bol.com.br;  
Nathalia Santos Pereira<sup>2</sup>, nathaliapereira@live.com;  
Victor Machado Guimarães Santos<sup>3</sup>, vict.msg@gmail.com  
Artur Linnieker Silva Lima<sup>4</sup>, [arthurlinnieker@gmail.com](mailto:arthurlinnieker@gmail.com)  
João Rafael Pinheiro de Andrade<sup>5</sup>, rafanp2@hotmail.com  
Rafael Martins da Cunha<sup>6</sup>, (Orientador), [liben2472@yahoo.com.br](mailto:liben2472@yahoo.com.br)

Centro Universitário Tiradentes<sup>1</sup>/Medicina/Alagoas, AL.

4.01.02.00-9 Cirurgia - 4.01.02.13-0 Anestesiologia

### RESUMO

**INTRODUÇÃO:** Os sedativos mais frequentemente utilizados na prática da anestesia são o Midazolam, fentanil e propofol. Tais agentes possuem características farmacológicas que fornecem resultados relativamente seguros e efetivos. Por outro lado, os referidos agentes apresentam algumas desvantagens na prática clínica. Em função disso, o Remimazolam (CNS-7056), um novo membro da classe de drogas benzodiazepínicas, é um sedativo e hipnótico intravenoso que vem sendo investigado em ensaios clínicos. Este composto é um resultado de uma combinação de propriedades de dois fármacos bem conhecidos: Midazolam e Remifentanil. O mesmo atua sobre os receptores GABA -alfa e sua via de metabolização ocorre a cargo das esterases tisulares. Sua primeira via de metabolização não se realiza mediante citocromo P-450, visto que o mesmo não está sujeito a interações farmacológicas excessivas. Estudos pré-clínicos demonstraram que o remimazolam produziu um início de ação mais rápido e uma menor duração da ação. Em um ensaio clínico de fase IIa que avaliou o remimazolam como sedativo para endoscopia gastrointestinal superior em pacientes, o tempo de recuperação da sedação foi menor e mais consistente com o remimazolam, em comparação com o midazolam. Devido ao seu metabolismo independente e ao início e recuperação rápidos e previsíveis, o remimazolam parece ter vantagens em relação a outros sedativos de curta ação. **METODOLOGIA:** Nesta revisão, avaliamos a literatura recente sobre o uso de remimazolam em comparação com os atuais agentes sedativos, e descrevemos suas potenciais funções para uso em sedação. Para tal, foi realizado um levantamento bibliográfico no banco de dados Medline, sendo Avaliados estudos de pré-mercado envolvendo remimazolam como o principal fármaco. Além disso, foi incluída a literatura que descreve a sua farmacocinética e a farmacodinâmica. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Estudos de Fase I e II nos Estados Unidos mostraram remimazolam como uma opção segura e efetiva para sedação processual. Ao contrário do midazolam e do propofol, o remimazolam sofre metabolismo independente de órgãos para um metabolito inativo. Em virtude do remimazolam seguir a farmacocinética de primeira ordem, infusões prolongadas ou doses mais elevadas provavelmente não resultarão acúmulo e efeito prolongado, tornando-o eficiente para o uso como anestesia intravenosa com efeito sedativo e hipnótico. **CONCLUSÃO:** Com isso, acredita-se que os ensaios de fase III descrevam ainda mais o nicho que o remimazolam pode ocupar na prática clínica. É importante ressaltar a necessidade de realizações de análises custo-benefício da referida droga. Espera-se que o surgimento desta nova droga, ainda não disponível no mercado, favoreça o paciente, pois os dois pilares da anestesia, hipnose e analgesia, estão contemplados neste fármaco.

**Palavras-chave:** analgesia<sup>1</sup>, benzodiazepínico<sup>2</sup>, hipnótico<sup>3</sup>

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** The sedatives most frequently used in the practice of anesthesia are Midazolam, Fentanyl and Propofol. Such agents have pharmacological characteristics that provide relatively safe and effective results. On the other hand, said agents have some disadvantages in clinical practice. Because of this, Remimazolam (CNS-7056), a new member of the benzodiazepine class of drugs, is an intravenous sedative and hypnotic that has been investigated in clinical trials. This compound is a result of a combination of properties of two well known drugs: midazolam and remifentanyl. The same acts on GABA alpha receptors and its pathway of metabolization occurs through the tissue esterases. Its first route of metabolization is by cytochrome P-450, since it is not subject to excessive pharmacological interactions. Preclinical studies have shown that remimazolam produced a faster onset of action and shorter duration of action. In a phase IIa trial evaluating remimazolam as a sedative for upper gastrointestinal endoscopy in patients, the recovery time of sedation was lower and more consistent with remimazolam compared to midazolam. Because of its independent metabolism and rapid and predictable onset and recovery, remimazolam appears to have advantages over other short-acting sedatives. **METHODOLOGY:** In this review, we evaluated the recent literature on the use of remimazolam in comparison with current sedative agents, and described its potential roles for use in sedation. For this, a bibliographic survey was carried out in the Medline database, being evaluated premarket studies involving remimazolam as the main drug. In addition, the literature describing its pharmacokinetics and pharmacodynamics has been included. **RESULTS AND DISCUSSION:** Phase I and II studies in the United States have shown remimazolam as a safe and effective option for procedural sedation. Unlike midazolam and propofol, remimazolam undergoes organ-independent metabolism to an inactive metabolite. Because remimazolam follows first-order pharmacokinetics, prolonged infusions or higher doses are unlikely to result in accumulation and prolonged effect, making it effective for use as intravenous anesthesia with a sedative and hypnotic effect. **CONCLUSION:** Thus, it is believed that phase III trials further describe the niche that remimazolam may occupy in clinical practice. It is important to emphasize the need for cost-benefit analyzes of this drug. It is expected that the appearance of this new drug, not yet available in the market, favors the patient, since the two pillars of anesthesia, hypnosis and analgesia, are contemplated in this drug.

**Keywords:** analgesia<sup>1</sup>, benzodiazepine<sup>2</sup>, hypnotic<sup>3</sup>

#### Referências/references:

- Antonik LJ, Goldwater DR, Kilpatrick GJ, Tilbrook GS, Borkett KM. A **placebo-** and midazolam-controlled phase I single ascending dose study evaluating the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of **remimazolam (CNS 7056)**: Part I. Safety, efficacy, and basic pharmacokinetics. *Anesth Analg.* 2012 Aug;115(2):274-83. doi: 10.1213/ANE.0b013e31823f0c28. Epub 2011 Dec 20.
- Buchwald, R.; Bodor, N. **Recent advances in the design and development of soft drugs** PHARMAZIE Volume: 69 Edição: 6 Páginas: 403-413 Publicado: JUN 2014
- Borkett KM, Riff DS, Schwartz HI, Winkle PJ, Pambianco DJ, Lees JP, Wilhelm-Ogunbiyi & K. A Phase IIa, **randomized**, double-blind study of **remimazolam (CNS 7056)** versus midazolam for sedation in upper gastrointestinal endoscopy. *Anesth Analg.* 2015 Apr;120(4):771-80. doi: 10.1213/ANE.0000000000000548.
- Liu, Yan; Xu, Xiangqing; Xie, Jianyong; et al. **Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Novel CNS 7056 Derivatives as Sedatives in Rats and Rabbits.** CHEMICAL BIOLOGY & DRUG DESIGN Volume: 88 Edição: 1 Páginas: 38-42 Publicado: JUL 2016.
- Pambianco DJ, Borkett KM, Riff DS, Winkle PJ, Schwartz HI, Melson TI, Wilhelm Ogunbiyi K.; A phase IIb study comparing the safety and efficacy of **remimazolam** and midazolam in patients undergoing colonoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2016 May;83(5):984-92. doi: 10.1016/j.gie.2015.08.062. Epub 2015 Sep 9.
- Pambianco, Daniel J.; Borkett, Keith M.; Riff, Dennis S.; et al. **A phase IIb study comparing the safety and efficacy of remimazolam and midazolam in patients undergoing c**

**Colonoscopy.** GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY Volume: 83 Edição: 5 Páginas: 984-992 Publicado: MAY 2016

- Rogers WK, McDowell TS. Remimazolam, a short-acting GABA(A) receptor agonist for intravenous sedation and/or anesthesia in day-case surgical and non-surgical procedures. *Drugs*. 2010 Dec;13(12):929-37. Review.
- Wiltshire HR, Kilpatrick GJ, Tilbrook GS, Borkett KM. *Anesth Analg*. 2012 Aug;115(2):284-96. doi: 10.1213/ANE.0b013e318241f68a. Epub 2012 Jan 16.
- Worthington MT, Antonik LJ, Goldwater DR, Lees JP, Wilhelm-Ogunbiyi K, Borkett KM, Mitchell MC. A phase Ib, dose-finding study of multiple doses of **remimazolam (CNS 7056)** in volunteers undergoing colonoscopy. *Anesth Analg*. 2013 Nov;117(5):1093-100. doi: 10.1213/ANE.0b013e3182a705ae.
- Zhou Y, Hu P, Jiang J. *J Pharm Biomed Anal*. 2017 Apr 15;137:78-83. doi: 10.1016/j.jpba.2017.01.016. Epub 2017 Jan 12.