

Reavaliação das Variáveis que Podem Influenciar a Dose de Indução do Tiopental*

Maria Cristina Simões de Almeida Justo da Silva, TSA¹; Danilo Freire Duarte, TSA²; Maria Anita Costa Spíndola Bez Batti³

Justo da Silva MCSA, Duarte DF, Bez Batti MACS - Reevaluation Of The Variables Which Might Influence The Induction Dose Of Thiopental

As thiopental is still the most commonly used intravenous anesthetic, it was decided to reevaluate the influence of some variables on the induction dose of this drug. This study was extended to 200 patients whose ages were between 18 and 75. The patients were divided into two groups: group A (18-59) and group B (60-75). In all patients the following laboratory tests were performed: measurement and electrophoresis of hemoglobin, electrophoresis of protein, BUN and plasma creatinine determination. The first dose of thiopental was 75 mg followed by 25 mg each 20 sec until loss of verbal contact and disappearance of the eyelash reflex. The endpoint for each of the parameters was correlated with age, sex, physical status and laboratory test results. The findings point out a negative correlation with age, and in group B, a positive correlation with proteins which allows us to suggest titrated induction dose for geriatric patients.

KEY WORDS: ANESTHETIC, Venous: thionembutal; ANESTHETIC TECHNIQUES, General: induction, venous

A indução anestésica representa a maior indicação para o uso de agentes venosos e, dentre esses, o tiopental merece ser destacado pela freqüência com que é administrado.

Do ponto de vista farmacodinâmico, além da hipnose, que é o principal efeito dos barbitúricos, o tiopental promove depressão respiratória e cardiovascular pouco pronunciada quando administrado nas doses habituais^{1,2}.

A farmacocinética dessa droga foi corretamente delineada no clássico estudo de Price em 1960³. Considerações adicionais publicadas por Saidman e Eger⁴ e por Burch e Stanski⁵ não modificaram fundamentalmente os conceitos emitidos por aquele autor. No sangue, acima de 70% do tiopental administrado liga-se às proteínas plasmáticas⁶, principalmente à

fração albumina. Em conseqüência, pode-se esperar que as entidades patológicas que provocam hipoproteïnemia intensifiquem os efeitos deste fármaco^{6,7}. Nas hipoalbuminemias intensas, observadas em casos de desnutrição, a ligação do tiopental a outras frações protéicas pode aumentar expressivamente⁸.

A possível ligação proteica do tiopental à hemoglobina também já foi relatada⁹, sinalizando a possibilidade de que nos pacientes anêmicos o efeito deste fármaco seja mais intenso. Outros fatores, como a insuficiência renal e a idade, podem reduzir a dose necessária para promover a indução^{1,10}.

Segundo Clark e cols¹¹, há dificuldade em determinar com precisão a dose mínima de indução conceituada como aquela capaz de promover um grau de depressão do SNC que se reflita num sinal facilmente identificável, tal como, a abolição do reflexo palpebral, perda do contato verbal¹², ou critérios mais sofisticados como, por exemplo, um traçado isoeletrico no eletroencefalograma com duração pré-determinada¹³.

Quando o critério aceito foi a perda do reflexo palpebral, valores oscilantes entre 3 e 6 mg.kg⁻¹ foram encontrados^{11,14,15}. Quando a perda do contato verbal foi o critério admitido, valores mais baixos, da ordem de 2,75 mg.kg⁻¹ para homens e 2,16 mg.kg⁻¹ para mulheres foram registrados⁹. Utilizando este último critério, Clark e cols¹¹ constataram que somente ad-

* Trabalho realizado no Hospital Universitário da UFSC

1 Anestesiologista do Hospital Universitário, UFSC

2 Prof Titular de Anestesiologia, UFSC

3 Chefe do Serviço de Anestesiologia do Hosp. Universitário, UFSC

Correspondência para M^a Cristina S de A Justo da Silva
R Antenor Cardoso da Silva 14 - Trindade
88036-520 Florianópolis - SC

Apresentado em 16 de outubro de 1992

Aceito para publicação em 04 de dezembro de 1992

ministrando 4,5 mg.kg⁻¹ a hipnose era obtida em 100% dos pacientes. Como se pode deduzir, há uma expressiva variação na dose de indução.

Levando em conta estes fatos e considerando que na revisão bibliográfica não foram encontrados trabalhos brasileiros que procurem identificar em nosso meio a dose de indução do tiopental, justifica-se este ensaio clínico com o objetivo de determinar essa dose em função da idade, do sexo, do estado físico do paciente, da taxa de proteínas plasmáticas e do teor de hemoglobina.

METODOLOGIA

Após a aprovação do protocolo pela Comissão de Ética do Hospital Universitário da UFSC, foram selecionados 200 pacientes ASA I, II e III a serem submetidos a cirurgias eletivas sob anestesia geral, com idades limites de 18-75 anos e que não tinham contra-indicação ao uso de tiopental.

Todos os pacientes foram submetidos a dosagem e eletroforese de hemoglobina, eletroforese de proteínas, dosagens de uréia e creatinina plasmática, em sangue colhido na manhã da cirurgia, após a medicação pré-anestésica que constou de diazepam VO nas doses habituais.

Foram eliminados do estudo as pacientes em período de gestação ou aleitamento e os que apresentavam valores de uréia ou de creatinina iguais ou maiores do que 70 mg/dl e 2 mg/dl respectivamente. Os pacientes foram divididos em dois grupos. O grupo A composto por aqueles com idades entre 18 e 59 anos e o grupo B por aqueles com idades entre 60 e 75 anos.

Após prévia oxigenação do paciente, o tiopental foi injetado em veia calibrosa da fossa antecubital da seguinte forma para ambos os grupos: dose inicial de 75 mg (solução a 2,5%) e doses subseqüentes de 25 mg da mesma solução a cada 20 segundos até a perda do contato verbal (D1) e do reflexo palpebral (D2).

A dose inicial foi injetada em 6 segundos e as doses subseqüentes em 2 segundos. As D1 e D2, em

mg.kg⁻¹, foram registradas em formulário especial e comparadas com os seguintes parâmetros: idade, sexo, estado físico, proteinemia total, fração albumina, α^1 globulina e taxa de hemoglobina.

Para avaliação estatística dos resultados foram aplicados os testes "t" de Student e o X^2 para verificar a homogeneidade da amostra, e o coeficiente de correlação para estabelecer a relação entre a dose e os diversos parâmetros que foram avaliados.

RESULTADOS

Os dados demográficos e o estado físico estão resumidos na tabela I, não tendo sido verificada diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Tabela I - Dados demográficos e classificação do estado físico nos grupos A e B.

	Grupo A	Grupo B
Idade média (anos)	42,02 ± 11,54	65,24 ± 4,04
Sexo feminino	95	24
Sexo masculino	52	29
ASA I e ASA II	123	37
ASA III	24	16

não houve diferença entre os grupos

A D1 encontrada foi de 2,746 mg.kg⁻¹ (0,984 no homem e 2,717 mg.kg⁻¹ (0,749 na mulher e a D2 foi de 3,933 (1,211 no homem e 3,748 (0,969 na mulher, ambas sem diferenças estatísticas.

A diferença da D1 entre os pacientes ASA I e II (2,747 mg.kg⁻¹ (0,795) e os pacientes ASA III (2,544 mg.kg⁻¹ (0,929) também não foi significativa.

Os diagramas de dispersão apontam correlação negativa fraca no que concerne a idade versus D1 e D2 e correlações positivas fracas em relação às outras variáveis listadas no quadro I, com exemplificação nas figuras 1 e 2. Nos demais casos o "r" (coeficiente de correlação) ficou situado entre 0,00 e + 0,100, caracterizando ausência de correlação¹⁶

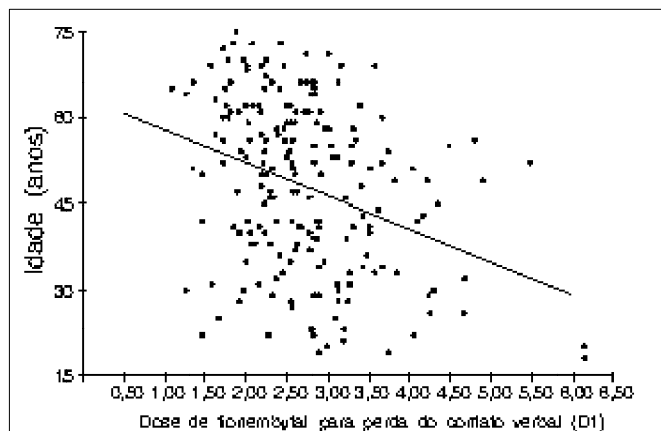
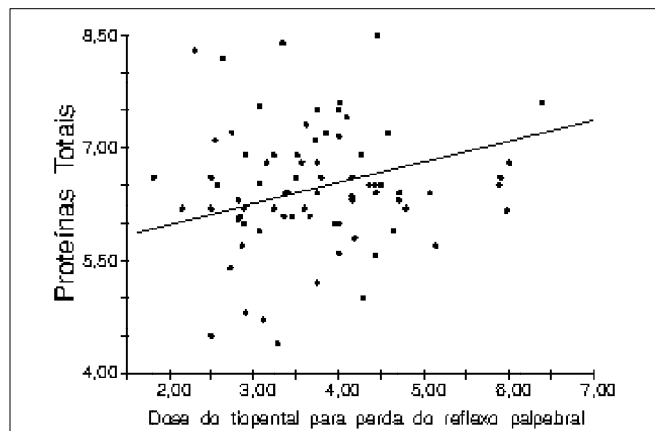
Quadro I - Resultados das correlações entre os exames laboratoriais e D1 e D2.

Todos os Pacientes	Grupo A	Grupo B
Albumina vs D1 (r= 0,1015)	Albumina vs D2 (r= 0,1018)	Proteínas vs D1 (r= 0,1301)
Albumina vs D2 (r= 0,1610)		Proteínas vs D2 (r= 0,2200)
Idade vs D1 (r= 0,3219)		Albumina vs D1 (r= 0,1822)
Idade vs D2 (r= 0,2851)		Albumina vs D2 (r= 0,1851)

r= coeficiente de correlação.

Quadro II - Resultados sem correlação entre os exames laboratoriais e D1 ou D2*

Todos os Pacientes		Grupo A		Grupo B	
Proteínas T	vs D1	Proteínas T	vs D1	Hemoglobina	vs D1
Proteínas T	vs D2	Proteínas T	vs D2	Hemoglobina	vs D2
Hemoglobina	vs D1	Albumina	vs D1	α 1 globulina	vs D1
Hemoglobina	vs D2	Hemoglobina	vs D1	α 1 globulina	vs D2
α 1 globulina	vs D1	Hemoglobina	vs D2		
α 1 globulina	vs D2	α 1 globulina	vs D1		
		α 1 globulina	vs D2		

* $r =$ entre 0,00 e + 0,10.Fig 1 - Correlação entre Idade x D1 nos grupos A e B ($r = -0,32$).Fig 2 - Correlação entre Proteínas Totais x D2 no grupo B ($r = 0,22$).

DISCUSSÃO

A importância da normalidade da função renal para o término do efeito dos barbitúricos de ação ultracurta e a necessidade de diminuir as doses desses fármacos nos pacientes com insuficiência renal crônica já haviam sido assinaladas na década de 50^{17,18}. Posteriormente, Christensen e Andreasen¹⁰ constataram diminuição de 11% nas doses de tiopental necessárias para abolir o reflexo ciliar em pacientes com valores moderadamente aumentados de creatinina. Em outro estudo, foi demonstrado que pacientes urêmicos apresentavam uma diminuição da capacidade de ligação protéica, principalmente da fração albumina, que persistia mesmo após transplante renal¹⁹. Por estas razões, os pacientes que apresentaram valores prévios de uréia e creatinina superiores a 70 mg/dl e 2,0 mg/dl, respectivamente, foram excluídos do presente estudo.

A dose média necessária para promover a perda do contato verbal neste estudo ($2,746 \text{ mg.kg}^{-1}$ (0,984 para homens e $2,717 \text{ mg.kg}^{-1}$ (0,749 para mulheres) coincide com a assinalada por Edwards e Ellis⁹, embora alguns autores relatem doses superiores que

chegam a atingir $4,42 \text{ mg.kg}^{-1}$, desde que o barbitúrico seja administrado lentamente²⁰.

A influência da idade na dose de indução apontada por vários autores^{1,2,10,13,21} foi confirmada no presente trabalho, devendo ser enfatizada sua importância já que foi a variável que apresentou as correlações mais expressivas, tanto no que concerne à dose de sono quanto àquela necessária para promover a perda do reflexo palpebral ($r = 0,2851$ e $0,3219$ respectivamente). Esta sensibilidade maior no paciente idoso não parece ser explicada por variação na farmacodinâmica da droga e sim por razões farmacocinéticas. Há autores que admitem que a concentração plasmática mais elevada no idoso em comparação com aquela encontrada no jovem é resultado de um menor volume do compartimento central¹³. Jung e cols²² não encontraram nenhuma correlação entre idade e volume do compartimento central, porém observaram um aumento significativo da meia vida de eliminação nos pacientes idosos. Homer e cols¹³, estudando a dose de indução e correlacionando-a com a supressão de ondas elétricas cerebrais, concluíram que a dose para a perda do reflexo palpebral aproxima-se muito de um traçado isoeletrico por 3 seg, denotando um

plano anestésico mais profundo. Esta dose também decresceu com a idade, e estes autores sugerem que para cada 10 anos de idade deva-se diminuir a dose de tiopental em 1 mg.kg⁻¹.

Em relação ao sexo os dados encontrados na literatura não são concordantes^{1,9,13,14,21,22}. No presente estudo tampouco a diferença de dose no que concerne ao sexo foi significativa.

Dundee e col¹ afirmam ser o estado físico a variável que mais influência exerce quanto à dose de indução. Segundo os resultados por eles apresentados, os pacientes ASA I e ASA II exigiram dose maior de tiopental que os ASA III e IV. Neste trabalho os pacientes ASA I e ASA II foram reunidos num mesmo grupo e as doses de tiopental empregadas foram comparadas com as necessárias para a indução em pacientes ASA III. Diferindo dos resultados acima referidos¹, nenhuma diferença significativa foi observada.

Já foi constatado que cerca de 28% do tiopental encontra-se livre no plasma de pacientes normais e que, em situações onde há hipoproteinemia, essa fração livre aumenta expressivamente^{6,23}. Buchanan e cols⁸, analisando *in vitro* soro de pacientes com kwashiorkor, encontraram um maior percentual desse fármaco livre no plasma e um expressivo aumento da ligação desta droga com a fração α^1 globulina, sugerindo desta forma um sítio alternativo para a ligação do barbitúrico na presença de hipoalbuminemia severa. No presente estudo, embora o número de pacientes com hipoalbuminemia severa tenha sido diminuído, não se observou correlação entre dose e as variáveis "proteinemia total" e a "fração albumina" no grupo A com exceção da D2 versus albumina. Já no grupo B, em concordância com os resultados publicados anteriormente²², estas correlações foram constatadas para ambas as doses no que concerne às variáveis em foco.

Na presente investigação não houve correlação entre D1 e D2 e as taxas de hemoglobina, sendo este resultado discordante do apresentado por Edwards e Ellis⁹. É válido enfatizar que a média das taxas de hemoglobina na amostragem deste estudo foi de 13,62 (1,91 mg/dl com extremos de 7,9 mg/dl e 18,5 mg/dl, sendo registrado um único caso de hemoglobina anormal. Já no estudo acima referido⁹ a taxa média de hemoglobina não foi assinalada, porém 15% dos pacientes eram portadores de hemoglobinas anormais. Curiosamente Christensen e Andreasen¹⁰ relatam uma correlação negativa ($r = -0,363$) entre a taxa de hemoglobina e a dose de indução quando analisaram pacientes do sexo feminino que se submeteram a procedimentos ginecológicos.

Nas demais variáveis analisadas também não fo-

ram registradas correlações com a dose de indução.

Os resultados obtidos autorizam a sugestão de prudência, tateando a dose, ao induzir pacientes geriátricos, com tiopental especialmente se eles forem portadores de hipoproteinemia.

Justo da Silva MCSA, Duarte DF, Bez Batti MACS -
Reavaliação das Variáveis que Podem Influenciar a
Dose de Indução do Tiopental

Considerando que o tiopental continua sendo o anestésico intravenoso mais utilizado, foi decidido reavaliar a influência de algumas variáveis na dose necessária para obter a indução da anestesia. Foram selecionados 200 pacientes com idades entre 18 e 75 anos, e divididos em dois grupos: grupo A (18 a 59 anos) e grupo B (60 a 75 anos). Em todos eles foram realizadas dosagem e eletroforese de hemoglobina, eletroforese de proteína, dosagem de uréia e creatinina plasmática. O tiopental foi injetado na dose de 75 mg seguido de 25 mg a cada 20 s até a perda do contato verbal e do reflexo palpebral. As doses necessárias para a obtenção de cada um destes parâmetros foram correlacionadas com a idade, o sexo, o estado físico e os resultados dos exames laboratoriais. Os resultados apontam uma correlação negativa com a idade, e no grupo B uma correlação positiva com as proteínas plasmáticas, permitindo-se sugerir cautela, tateando a dose, durante a indução de pacientes geriátricos com tiopental.

UNITERMOS: ANESTÉSICO, Venoso: tionembu
tal; TECNICA ANESTÉSICA,
Geral: indução, venosa

Justo da Silva MCSA, Duarte DF, Bez Batti MACS -
Reevaluación de las variables que pueden influir en
las dosis de inducción del tiopental

Se decidió reevaluar la influencia de algunas variables en la dosis necesaria para obtener la inducción de la anestesia, considerando que el tiopental continúa siendo el anestésico intravenoso más utilizado. Se seleccionaron 200 pacientes con edades entre 18 y 75 años y fueron divididos en dos grupos: grupo A (18 a 59 años) y grupo B (60 a 75 años). Se realizaron en todos ellos, dosificaciones de urea y creatinina plasmática. El tiopental fue inyectado en las dosis de 75 mg seguido de 25 mg cada 20 s hasta la pérdida del contacto verbal y del reflejo palpebral. Las dosis necesarias para obte-

ner cada uno de esos parámetros se correlacionaron con la edad, el sexo, el estado físico y los resultados de los exámenes de laboratorio. Los resultados concluyen una correlación negativa con la

edad y en el grupo B una correlación positiva con las proteínas plasmáticas, sugiriendo cautela, calculando la dosis durante la inducción de pacientes geriátricos con tiopental.

REFERÊNCIAS

01. Dundee JW, Hassard TH, McGowan WAW, Henshaw J - The induction dose of thiopentone. *Anaesthesia* 1982; 37: 1176-1184.
02. Becker KE, Tonne Sen AS - Cardiovascular effects of plasma levels of thiopentone necessary for anaesthesia. *Anesthesiology* 1978; 42: 197-200.
03. Price HL - A dynamic concept of the distribution of thiopental in the human body. *Anesthesiology* 1960; 21: 40-45.
04. Saidman LJ, Eger EI - The effect of thiopentone metabolism on duration of anesthesia. *Anesthesiology* 1966; 27: 118-126.
05. Burch PG, Stansky DR - Metabolism and termination of thiopental effect. *Anesthesiology* 1981; 55 (suppl) A-175.
06. Ghoneim MN, Pandya MS - Plasma Protein Binding of Thiopental in patients with impaired Renal or Hepatic function. *Anesthesiology* 1975; 42: 545-549.
07. Torri G, Stetla L, Pradilla G, Maestroni E, Maestroni C - Plasma Protein concentration and Recovery from anesthesia in man. *Br J Anaesth* 1981; 53: 1281-1284.
08. Buckanan N, Van der Walt LA - The binding of thiopentone to Kwarshiorkor serum. *Br J Anaesth* 1977; 49: 247-250.
09. Edwards R, Ellis FR - Clinical significance of thiopentone binding to haemoglobin and plasma protein. *Br J Anaesth* 1973; 45: 891-893.
10. Christensen JH, Andreasen F - Individual Variation in Response to thiopental. *Acta Anaesth Scand* 1978; 22: 303-313.
11. Clarke RSJ, Dundee JW, Barron DW, McArdle L - Clinical Studies of induction agents XXVI. The relative potencies of thiopentone, methohexitone and propanidid. *Br J anaesth* 1968; 40: 531-601.
12. Christensen JH, Andreasen F, Jansen JA - Thiopentone sensivity in young and elderly woman. *Br J Anaesth* 1983; 55: 33-40.
13. Homer TD, Stanski DR - The effect of Increasing Age on Thiopental Disposition and Anesthetic Requirement. *Anesthesiology* 1985; 62: 714-724.
14. Christensen JH, Andreasen F, Jansen JA - Influence of Age and Sex on the Pharmacokinetics of Thiopentone. *Br J Anaesth* 1981; 53: 1189-1194.
15. Henshaw JS, Dundee JW, McGowan WAW, Hassard T - A method of studying the dosage of thiopentone. *Br J Anaesth* 1980; 52: 957 P.
16. Levin J - Estatística aplicada à ciências humanas. 2ª edição. Harper e Row do Brasil. São Paulo, 1987; 276.
17. Richards RMK, Taylor JD, Kueter KE - Effect of nephrectomy on the duration of sleep following administration of thiopentone and hexobarbital. *J Pharmacol Exp Ther* 1953; 108: 461-473.
18. Dundee JW, Richards RK - Effect of azotemia upon the action of intravenous barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* 1954; 15: 333-346.
19. Dromgoole SH - The effect of uremia and kidney transplantation on the binding capacity of albumin. *Clinica Chimica Acta* 1974; 52: 301-303.
20. Csogor SI, Kerek SF - Enhancement of thiopentone anaesthesia by sulphafurazole. *Br J Anaesth* 1970; 42: 988-990.
21. Dundee JW - The influence of body weight, sex and age on the dosage of thiopentone. *Br J Anaesth* 1954; 26: 164-173.
22. Jung D, Mayersohn M, Perrier D, Calkins J, Sauders R - Thiopental Disposition as a Function of Age in Female Patients Undergoing Surgery. *Anesthesiology* 1982; 56: 263-268.
23. Burch PG, Stanski DR - Decreased protein binding and thiopental kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 32: 212-217.