

Artigo Científico

Reavaliação das Variáveis que podem Interferir com Dose de Indução de Propofol *

Maria Cristina Simões de Almeida, TSA¹, Sérgio Galluf Pederneiras, TSA²,
Federico Latorre³

Almeida MCS, Pederneiras SG, Latorre F - Reevaluation of Variables which Might Influence the Induction Dose of Propofol

Background and Objectives - The purpose of this study is to reevaluate the doses of propofol which induce loss of verbal contact and eyelid reflex, as a function of age, sex, physical status, serum protein and hemoglobin levels.

Methods - Increasing doses of propofol were administered to 91 Physical Status ASA I-III patients (18-75 yr) of both genders, until loss of verbal contact (D1) and loss of eyelid reflex (D2). Doses were correlated with the following variables: age, gender, ASA Physical Status, hemoglobin concentration, serum protein levels.

Results - A negative correlation was found between age and D2. A difference in mean doses was found when comparing patients with hypoalbuminemia to normal ones. All other variables showed no statistical differences.

Conclusions - We suggest that propofol should be administered with caution to elderly patients and to those with low plasma albumin levels.

KEY WORDS - ANESTHETIC TECHNIQUES: General, Venous, induction; HIPNOTICS: propofol

O propofol (2,6 diisopropilfenol), o mais novo agente disponível para anestesia venosa¹, produz uma indução suave com poucos fenômenos excitatórios centrais^{2,3}. Como efeitos indesejáveis cita-se a presença de dor à injeção², alto percentual de apnéia⁴, quedas tensionais superiores às relatadas com o tiopental^{5,6} e eventuais casos de bradicardias, por vezes intensas⁷.

A administração em *bolus*, da dose de 2 a 2,5 mg.kg⁻¹ produz perda do reflexo palpebral

em cerca de 87 a 100% dos pacientes^{2,6,8-10}. No entanto, doses menores, de 1,25 a 1,7 mg.kg⁻¹ tem sido recomendadas para pacientes idosos^{2,10-13}. Em relação ao sexo não tem sido descritas diferenças quanto às doses^{2,7,13-15}.

O propofol liga-se fortemente às proteínas plasmáticas^{2,12,16} e, como consequência, pode-se esperar uma intensificação do efeito dessa droga em casos de hipoproteïnemias graves. Paralelamente à ligação à albumina, tem sido sugerido que esse hipnótico também possa ligar-se aos eritrócitos¹⁷.

Este estudo tem por objetivo reavaliar as doses de propofol que promovem perda do contato verbal e do reflexo palpebral em função da idade, do sexo, do estado físico segundo a classificação da ASA, das taxas séricas de proteínas suas frações e da hemoglobina.

MÉTODO

Após a aprovação do protocolo pela Comissão de Ética do Hospital Universitário e a obtenção do consentimento dos pacientes, foram analisados 91 pacientes de ambos os

Trabalho realizado no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC

1 Anestesiologista do Hospital Universitário

2 Anestesiologista do Hospital Governador Celso Ramos

3 Anestesiologista das Clínicas da Universidade Johannes Gutenberg - Mainz, Alemanha

Correspondência para Maria Cristina Simões de Almeida
Rua Bocaiúva 2040/401
88015-702 Florianópolis - SC

Apresentado em 19 de setembro de 1996

Aceito para publicação em 19 de novembro de 1996

© 1997, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

sexos, com idades entre 18 e 75 anos, estado físico ASA I a III, que se submeteram a cirurgias eletivas sob anestesia geral. Não foram incluídos no estudo mulheres grávidas ou no período de aleitamento ou pacientes com história de hipersensibilidade ao propofol.

Todos os pacientes receberam de 5 a 15 mg de diazepam como medicação pré-anestésica por via oral, uma hora antes da cirurgia. Ao chegarem à sala de operações, imediatamente antes da indução da anestesia, foi colhida uma amostra de sangue venoso para a realização dos seguintes exames: hemoglobina, uréia, creatinina, TGO e TGP, dosagem e eletroforese de proteínas. Foram excluídos da amostra os pacientes que apresentaram uma ou mais das seguintes alterações: uréia acima de 70 mg/dl, creatinina acima de 2 mg/dl, TGP acima de 46 U/L.

Para todos os pacientes utilizou-se a monitorização rotineira que constou de ECG em D_{II} e de oximetria de pulso. A aferição da pressão arterial e da frequência cardíaca foi realizada por método automático não invasivo antes do início da anestesia (controle), 2 e 4 minutos após o início da injeção do propofol.

Após oxigenação por três minutos, todos os pacientes receberam atropina na dose fixa de 0,5 mg por via venosa. Em seguida o propofol foi injetado em dose inicial e em doses subsequentes de 0,5 mg.kg⁻¹, numa velocidade de 5 mg/seg, com 20 seg de intervalo entre as doses, até um máximo de 3 mg.kg⁻¹. Foi considerada D₁ a dose total necessária para determinar a perda do contato verbal e como D₂ aquela necessária para determinar a perda do reflexo palpebral. Em alguns casos, quando a D₂ já tinha sido alcançada, foi injetado fentanil em doses de até 5 µg.kg⁻¹ entre o 2º e o 4º minuto.

A D₁ e a D₂ foram relacionadas com os seguintes parâmetros: idade, sexo, estado físico (ASA), proteínas totais e frações albumina, α₁, α₂, β e γ globulina, e hemoglobina.

Para a análise estatística foram utilizados a ANOVA para as diferenças entre as doses, entre os sexos e entre as concentrações

de albumina. O coeficiente de Pearson foi empregado para correlacionar doses e idade e para os valores laboratoriais. O X² foi empregado para as diferenças entre o estado físico (ASA) e para as doses. As alterações tensionais e do pulso foram analisados com o teste MANOVA. Foram considerados significantes os valores de p<0,05.

RESULTADOS

Os dados demográficos e o estado físico (ASA) estão resumidos na tabela I. A amostra não foi homogênea, havendo um predomínio do sexo feminino.

Tabela I - Dados Demográficos (média ± DP) e Estado Físico (ASA) de acordo com o Sexo

	Masculino (n=37)	Feminino (n=54)
Idade (anos)	44,9±15,3	45,0±15,0
Peso (kg)	70,2±14,0	65,5±10,7
Altura (m)	1,64±0,9	1,50±0,1
ASA I e II	31	48
ASA III	6	6

As médias de D₁ e D₂ em relação ao sexo estão apresentadas na tabela II, não tendo sido constatadas diferenças estatisticamente significativas.

Tabela II - D₁ e D₂ (mg.kg⁻¹) (média ± DP) em relação ao sexo

	Masculino	Femenino
D ₁	1,64±0,45	1,50±0,31
D ₂	2,06±0,45	2,01±0,38

Quanto a idade, houve uma fraca correlação negativa com D₂ (r=0,25, p=0,04) (figura 1).

Com a ressalva de que o número de pacientes ASA III foi pequeno para uma conclusão estatística (n=11), não foi constatada relação entre a dose e o estado físico.

Com as variáveis de laboratório foi apenas observada uma diferença estatisticamente significativa entre D₁ e albumina (p=0,04),

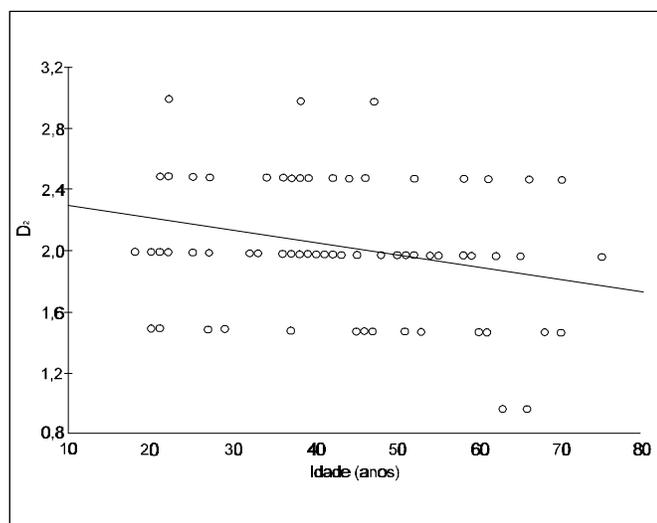


Fig 1 - Correlação entre D_2 (mg.kg^{-1}) e idade (anos) ($r=0,26$, $p=0,04$)

quando a média das doses entre pacientes hipoalbuminêmicos ($n=41$) ($D_1=1,47 + 0,35 \text{ mg.kg}^{-1}$) e pacientes normais ($n=50$) ($D_1=1,64 + 0,39 \text{ mg.kg}^{-1}$) foi comparada (Tabela III). As demais variáveis laboratoriais não apresentaram correlações.

Tabela III - D_1 e D_2 (mg.kg^{-1}) em relação à albuminemia (média \pm DP)

	D_1	D_2
... 3,8 g/dl	$1,47 \pm 0,35^*$	$2,06 \pm 0,46$
> 3,8 g/dl	$1,64 \pm 0,39$	$2,02 \pm 0,38$

* $p=0,04$

Quanto à pressão arterial sistólica, foi constatada uma queda de 11% entre o valor controle e o quarto minuto de observação; a frequência cardíaca e a pressão diastólica não mostraram diferenças significativas entre os tempos registrados.

DISCUSSÃO

Cerca de 97 a 99% do propofol liga-se às proteínas plasmáticas ^{2,1,16} e como é um ácido fraco, provavelmente liga-se à fração albumina ¹⁷. Em estudo anterior ¹⁸ foi demonstrado

que pacientes urêmicos apresentaram uma diminuição da capacidade de ligação protéica, especialmente da fração albumina. Por isso, neste estudo foram excluídos os pacientes com altos valores de uréia e de creatinina, embora com o propofol não tenham sido relatadas alterações farmacocinéticas em pacientes com doenças renais ^{11,19}. Distúrbios das aminotransferases não são patognomônicos de doenças hepáticas, mas taxas sensivelmente elevadas dessas enzimas sugerem um comprometimento do fígado ²⁰. Neste estudo, pacientes com valores séricos de TGP superiores a 46 U/L igualmente não participaram da amostra.

O emprego de benzodiazepínico na medicação pré-anestésica, administrado isoladamente ou associados a anticolinérgicos e opióides, parece não interferir com a dose de indução do propofol ^{9,21-23}. Com base nesses resultados, a medicação pré-anestésica não foi levada em conta como um fator capaz de interferir na dose de indução.

A perda do reflexo palpebral foi considerada por alguns autores como um sinal pouco confiável como critério de indução com propofol ²⁴. Após a perda do reflexo palpebral, em alguns casos observou-se um intenso piscar de olhos. Nesses casos, doses adicionais foram injetadas conforme o método, até que a perda do reflexo palpebral se mantivesse por 20 seg. Esse *retorno modificado* do reflexo palpebral não foi considerado como um despertar, tendo em vista que o tempo de sono com o propofol, quando administrado em *bolus*, é em média de 7,6 min ²⁵.

As médias encontradas para D_2 estão de acordo com resultados publicados ^{6,8-10,24}. Outros autores, que administraram o propofol sob forma de infusão contínua, encontraram doses ainda mais baixas, tanto para jovens quanto para idosos ¹¹. A necessidade de doses menores para pacientes idosos parece ser explicada por fatores farmacocinéticos ²⁶. Já foi observada uma concentração plasmática inicialmente mais alta em idosos quando comparados aos jovens, conseqüente a um menor

volume de distribuição inicial ¹².

Nessa pesquisa não foi encontrada correlação entre sexo e dose, a exemplo de resultados já publicados ^{2,14}.

Em trabalho anterior, realizado com tiopental, o estado físico foi assinalado como a variável de maior influência sobre a dose de indução ²⁷. Na presente investigação, pacientes com estado físico ASA I e II foram agrupados e as médias das doses de indução do propofol foram comparadas às dos pacientes ASA III. Nenhuma diferença significativa foi constatada, ainda que apenas um pequeno número de pacientes tenha sido classificado como ASA III (n=11).

Não foram observadas alterações circulatórias significativas entre o controle, 2º e o 4º minutos após o início da indução, corroborando com o conceito de que a injeção lenta e com baixas doses é seguida de boa estabilidade circulatória ^{4,29}.

Tem sido descritas que drogas com ligação protéica acima de 90% tem seus efeitos modificados quando ocorrem pequenas variações da proteinemia ²⁸. Esse fato já foi claramente demonstrado em relação ao tiopental ^{30,31}. Neste estudo, 45% dos pacientes apresentaram taxas de albumina inferiores a 3,8 g/dl, e foi observado uma diferença estatisticamente significativa quando as médias de D₂ em pacientes hipoalbuminêmicos foram comparadas com as médias de D₂ em pacientes normais. Recentemente foi encontrado, em estudo *in vitro*, uma significativa fração livre de propofol em soros de pacientes albuminêmicos ³². No entanto, estudos clínicos correlacionando dose de indução de propofol e proteinemia não foram encontrados na literatura consultada. Numerosos fatores podem influenciar as concentrações plasmáticas de albumina, e dentre estes pode-se citar estados de carências nutricionais, bem como doenças agudas e crônicas. Em outro estudo, baixa concentração de albumina também foi associada com o processo de envelhecimento ³³. Esse conceito é importante, pois paralelamente às deficiências alimentares há um número cres-

cente de pacientes idosos e com doenças consumptivas, que se submetem a procedimentos cirúrgicos ³⁴.

Os resultados obtidos neste estudo confirmam a dose de indução recomendada por outros autores para uso clínico e permitem sugerir cautela na administração de propofol a pacientes idosos e hipoalbuminêmicos.

Almeida MCS, Pederneiras SG, Latorre F
- Reavaliação das Variáveis que podem Interferir com Dose de Indução de Propofol

Justificativa e Objetivos - *O objetivo deste estudo foi reavaliar as doses de propofol que promovem perda do contato verbal e do reflexo palpebral em função da idade, do sexo, do estado físico segundo a classificação da ASA, das taxas séricas de proteínas e suas frações e da hemoglobina.*

Método - *Doses crescentes de propofol foram administradas a 91 pacientes de ambos os sexos, estado físico ASA I-III (18-75 anos), até a perda do contato verbal (D₁) e a perda do reflexo palpebral (D₂). As doses foram correlacionadas com as seguintes variáveis: idade, sexo, estado físico (ASA), concentração de hemoglobina, proteínas totais e frações.*

Resultados - *Foi observada uma correlação negativa entre idade e D₂. Entre as variáveis laboratoriais foi apenas registrada uma diferença entre D₂ e albumina quando a média das doses dos pacientes hipoalbuminêmicos foi comparada à dos pacientes normoalbuminêmicos. Todas as outras variáveis não mostraram diferenças estatisticamente significativas.*

Conclusões - *A partir dos dados dessa pesquisa, os autores sugerem que o propofol deva ser administrado com cautela a pacientes idosos e hipoalbuminêmicos.*

UNITERMOS - HIPNÓTICOS: propofol; TÉCNICAS ANESTÉSICAS: Geral, Venosa, indução

Almeida MCS, Pederneiras SG, Latorre F
- Reevaluación de las Variables que
pueden Interferir con Dosis de Inducción
de Propofol

Justificativa y Objetivos - *El objetivo de este estudio fue reevaluar las dosis de propofol que promueven pérdida de contacto verbal y del reflejo palpebral en función de la edad, del sexo, del estado físico según la clasificación de la ASA, de las tasas séricas de proteínas y sus fracciones y de la hemoglobina.*

Método - *Dosis crecientes de propofol fueron administradas a 91 pacientes de ambos sexos, estado físico ASA I-III (18-75 años), hasta la pérdida del contacto verbal (D₁) y la pérdida del reflejo palpebral (D₂). Las dosis fueron correlacionadas con las siguientes variables: edad, sexo, estado físico (ASA), concentración de hemoglobina, proteínas totales y fracciones.*

Resultados - *Fue observada una correlación negativa entre edad y D₂. Entre las variables laboratoriales fue apenas registrada una diferencia entre D₂ y albumina cuando la media de las dosis de los pacientes hipoalbuminémicos fue comparada a la de los pacientes normoalbuminémicos. Todas las otras variables no mostraron diferencias estadísticamente significativas.*

Conclusiones - *A partir de los datos de esa pesquisa, los autores sugieren que el propofol debe ser administrado con cautela a pacientes geriátricos y hipoalbuminémicos.*

REFERÊNCIAS

- Langley MS, Heel RC - Propofol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and use as an intravenous anesthetic. *Drugs* 1988;35:334-372.
- Scheepstra GL, Booij LHDJ, Rutten CLG et al - Propofol for induction and maintenance of anaesthesia: comparison between younger and older patients. *Br J Anaesth*, 1989;62:54-60.
- Nocite JR, Serzedo PSMM, Zuculotto EB et al - Características clínicas da indução anestésica e da intubação traqueal com propofol. *Rev Bras Anesthesiol*, 1990;40:385-390.
- Peacock JE, Lewis RP, Reilly CS et al - Effect of different rates of infusion of propofol for induction of anesthesia in elderly patients. *Br J Anaesth*, 1990;65:346-352.
- Claeys MA, Gepte E, Camu F - Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol. *Br J Anaesth*, 1988;60:3-9.
- McCullum JDS, Dundee JW et al - Comparison of induction characteristics of four intravenous anaesthetic agents. *Anaesthesia*, 1986;41:995-1000.
- Thompson SJ - Bradycardia after propofol infusion. *Anaesthesia*, 1987;42:430
- Kay NH, Uppington J, Sear JW et al - Use of an emulsion of ICI 35.868 (propofol) for the induction and maintenance of anesthesia. *Br J Anaesth*, 1985;57:736-742.
- McCullun JDS, Dundee JW, Carlishe RJT et al - Premedication: effect of induction of anaesthesia with propofol. *Br J Anaesth*, 1986;58:1330P.
- McCullum JSC, Dundee JW, Halliday NJ et al - Dose response studies with propofol ("Diprivan") in unpremedicated patients. *Postgrad Med J*, 1985; 61 (suppl 3):85-87.
- Peacock JE, Spiers SPW, McLauchlan GA et al - Infusion of propofol to identify smallest effective doses for induction of anaesthesia in young and elderly patients. *Br J Anaesth*, 1992;69: 363-367.
- Kirkpatrick T, Cockshott ID, Douglas EJ et al - Pharmacokinetics of propofol (Diprivan) in elderly patients. *Br J Anaesth* 1988;60:146-150.
- Dundee JW, Robinson FP, McCullun JSC et al - Sensivity to propofol in the elderly. *Anaesthesia*, 1986;41:482-485.
- Cockshott ID, Briggs LP, Douglas EJ et al - Pharmacokinetics of propofol in female patients. *Br J Anaesth*, 1987;59:1103-1110.
- Kay NH, Sear JW, Uppington J et al - Disposition of propofol in patients undergoing surgery. *Br J Anaesth*, 1986;58:1075-1079.
- Drader KS, Tam YK, Finegan BA et al - Propofol and thiopental: an in vitro protein binding interaction study. *Anesth Analg*, 1995;80:S108.
- Servin F, Cockshott ID, Farinotti R et al - Pharmacokinetics of propofol infusions in patients with cirrhosis. *Br J Anaesth*, 1990;65:177-183.
- Wood M - Plasma drug binding: implications for anesthesiologists. *Anesth Analg*, 1986;65:786-804.
- Morcos WE, Payne JP - The induction of anaesthesia with propofol (Diprivan) compared in normal and renal failure patients. *Postgrad Med J*, 1985; 61 (suppl 3):62-63.

20. Hultcrantz R, Glaumann H, Lindberg G et al - Liver investigation in 149 asymptomatic patients with moderately elevated activities of serum aminotransferases. *Scand J Gastroenterol*, 1986;21:109-113.
21. Schaer H - Disoprivan zum Einleitung und Unterhaltung von Kurzmarkosen. *Anaesthesist*, 1986;35:531-534.
22. Bilaine J, Desmots JM - Effect of premedication with atropine or hydroxyzine on induction and maintenance of anaesthesia with propofol ('Diprivan') (Abstract). *Postgrad Med J*, 1985;61(suppl 3):38-39.
23. Briggs LP, White M - The effect of premedication on anaesthesia with propofol ('Diprivan'). *Postgrad Med J*, 1985;61(suppl 3):35-37.
24. Cummings GC, Dixon J, Kay NH et al - Dose requirements of ICI 35.868 (propofol, "Diprivan") in a new formulation for induction of anaesthesia. *Anaesthesia*, 1984;39:1168-1171.
25. Logan MR, Duggan JE, Levack ID et al - Single-shot IV anaesthesia for outpatient dental surgery. *Br J Anaesth*, 1987;59:179-183.
26. Dyck JB, Shafer SL - Effects of age on propofol pharmacokinetics. *Seminars in Anesthesia*, 1992;12(suppl 1):2-4.
27. Dundee JW, Hassard TH, McGowan WAW et al - The induction dose of thiopentone. *Anaesthesia*, 1982;37:1176-1184.
28. Chan VWS, Chung FF - Propofol infusion for induction and maintenance of anaesthesia in elderly patients: recovery and hemodynamic profiles. *J Clin Anesth*, 1996;8:317-323.
29. Scavone JM - Pharmacotherapy in the elderly, em: *The Pharmacologic Approach to the Critically Ill Patient*. Bart Chernow, 3rd Edition. Baltimore, William & Wilkins, 1994;202-219.
30. Silva MCSA, Duarte DF, Batti MACSB - Reevaluation of variables which might influence the induction dose of thiopental. *Braz J Anesthesiol Int Issue*, 1994;5:1-4.
31. Ghoneim MN, Pandya MS - Plasma protein binding of thiopental in patients with impaired renal or hepatic function. *Anesthesiology*, 1975;42:545-549.
32. Aguilera L, Zamacona MK, Suárez E et al - Serum protein binding of propofol in patients with severe hypoalbuminaemia. *Br J Anaesth*, 1995;74 (Suppl): A266
33. Greenblatt DJ - Reduced serum albumin concentration in the elderly: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *J Am Geriatr Soc* 1979;27:20:22
34. McLeskey CH - *Anesthesia for the Geriatric Patient*, em: Barash BG, Cullen BF, Stoelting RK. *Clinical Anesthesia*. Philadelphia, Lippincott, 1992:1353-1387.