

ESTUDO COMPARATIVO ENTRE UM DERIVADO DA BENZODIAPENICA (RO 5-4200) E O TIOPENTAL SÓDICO NA INDUÇÃO DE ANESTESIA (*)

DR. FAUSTO J. MOLINA
DR. JUAN V. SCALOGNA
DRA. ANA MARIA FERREIRO
DR. RAUL FERNANDEZ
DR. ROBERTO C. SANCHO

AP 2059

Foi feito um estudo comparativo entre o RO 5-4200 e o tiopental sódico como agente de indução em anestesia conjuntamente com a técnica da procaína por via venosa. Avaliou-se a ação daqueles sobre os sinais que um anestesista controla habitualmente durante seu trabalho: presença de reflexos corneano e palpebral, reação aos estímulos dolorosos, tensão arterial, pulso e frequência respiratória. Finalmente se analisou a recuperação por meio da Escala Aldrete.

Dos dados obtidos pudemos inferir que ambos agentes podem ser utilizados indistintamente com eficiência e segurança, como indutores de anestesia geral venosa.

Em 1971 Vega (5) demonstrou a ação de um novo derivado da benzodiazepina (Ro-5-4200-Flunitrazepam) (fig. 1) como agente de indução de anestesia. Posteriormente nós corroboramos algumas das conclusões a que chegou esse autor Oruguai (4).

No presente artigo nosso propósito é comparar este fármaco com o tiopental sódico mediante o estudo de suas respectivas propriedades indutoras através dos parâmetros que habitualmente utiliza o anesthesiologista: reflexos corneano e palpebral, reação a estímulos dolorosos, pulso, tensão arterial e frequência respiratória. Ambas as drogas empregaram-se em associação com uma técnica de anestesia geral que nos é amplamente familiar: a procaína por via venosa. Com o objetivo de determinar se o agente indutor utilizado modificava a

(*) Trabalho do Serviço de Anestesia do Hospital Zubizarreta, Buenos Ayres — Argentina.

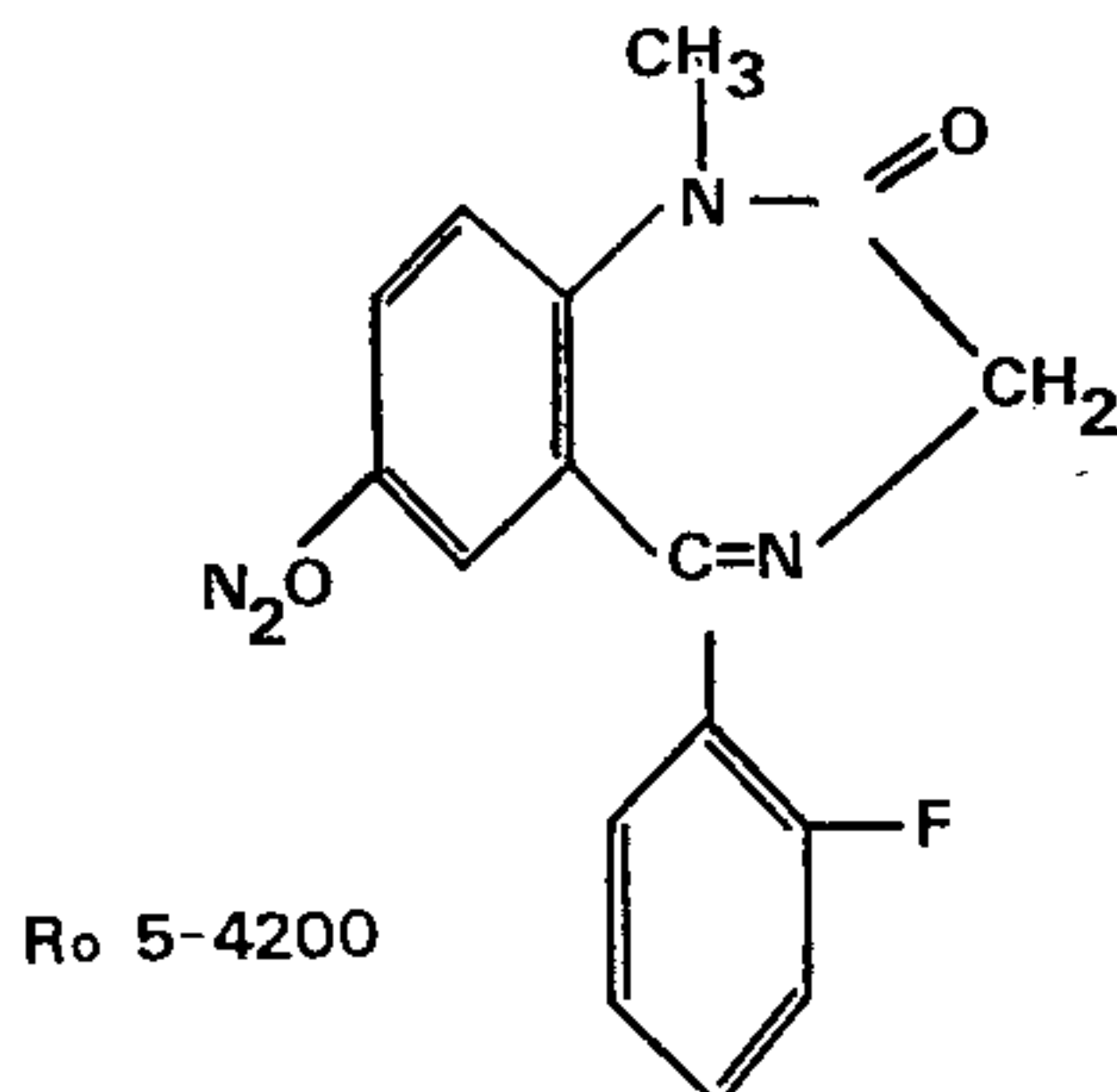


FIGURA 1

recuperação do paciente, efetuamos a avaliação final de seus sinais vitais mediante a escala Aldrete.

MATERIAL E MÉTODO

O presente estudo se realizou em sessenta pacientes de ambos os sexos que iam ser submetidos a colecistctomia e herniorrafias com um risco 1, não apresentando outra patologia senão a causa da intervenção. Suas idades e pesos acham-se na tabela I. Os pacientes foram distribuídos em

TABELA I
DISTRIBUIÇÃO POR SEXO, IDADE E PESO

Operação	Droga	Sexo		Idade entre anos	Peso entre kg
		♀	♂		
Vesícula	Ro 05-4200	12	3	27 — 50	31 — 82
	Tiopental	12	3	23 — 50	46 — 80
Hérnia	Ro 05-4200	6	9	26 — 48	52 — 92
	Tiopental	5	10	21 — 49	52 — 100

quatro grupos de quinze (quinze colecistectomia com Ro-5-4200 como indutor, quinze colesistectomia com tiopental, quinze herniorrafias com Ro 5-4200 e quinze herniorrafias com tiopental).

A técnica anestésica escolhida foi a da procaina por via venosa regulada por um de nós (2) em que variou o agente indutor (tiopental ou Ro 5-4200) de acordo com as leis do acaso (randomização). Antes disto nós efetuamos medicação pré-anestésica para evitar o maior número possível de agentes que pudessem intervir na observação das drogas ensaiadas. Para que os pacientes elaborassem sua habitual ansiedade pré-cirúrgica requereu-se a colaboração da psicóloga que integra nosso grupo.

Fixou-se como tempo de injeção trinta segundos para ambos os fármacos, empregando-se 6.5 mg/kg de tiopental em solução a 2.5 por cento (dose máxima: 500 mg) e uma dose fixa de 2 mg de Ro 5-4200, independente do peso do paciente.

As variáveis a medir em cada paciente foram:

a - Imediatamente depois de haver administrado os agentes em estudo; os reflexos corneano e palpebral, e a reação ao estímulo doloroso (este último se obteve pinçando a pele do abdomen).

b - Imediatamente antes e a três, dez, quinze, vinte e trinta minutos de finalizada a injeção; o pulso e a tensão arterial.

c - Imediatamente antes e aos três e cinco minutos; a frequência respiratória.

Uma vez efetuadas as comprovações relacionadas com a respiração e cinco minutos, depois de haver injetado o agente indutor administramos galamina (2.5 mg/kg) e, na mesma agulha, conectou-se de mediante um conjunto com um frasco contendo uma solução glicosada a 5 por cento em que se diluíram 2.5 g de cloridrato de procaina e 100 mg de meperidina, fazendo-se gotejar esta solução com um ritmo médio inicial de 150 gotas/min que depois de três a quatro minutos diminuiu a 60-80. Logo após a injeção do relaxante muscular oxigenou-se o paciente com balão e máscara, e entubação com uma sonda com manguito insuflável. Conectou-se a esta um respirador "Retec", mantendo-se o paciente com apnéia durante todo ato operatório.

Neste período procede-se a vigilância dos sinais clínicos da anestesia, a tensão artreial e o pulso, e vigiou-se constantemente o gotejamento da solução anestésica e o funcionamento do respirador automático. Com um estimulador nervoso "Wellcome" determinamos a dose de antagonistas dos relaxantes musculares a administrar ao final da intervenção.

Valcrizamos a recuperação do paciente mediante a "Escala Aldrete" da qual nos ocupamos anteriormente (3) e que nos serviu para determinar se a utilização de um ou outro indutor influiu no despertar do paciente.

Cada tipo de intervenção avaliou-se separadamente. Para os reflexos corneano e palpebral, e a reação ao estímulo doloroso se empregou o teste de Cni (2). Com respeito ao estudo estatístico da tensão arterial, o pulso e a frequência respiratória em cada patologia e para cada droga se compararam os distintos tempos contra tempo certo mediante o teste de Student e o referente a dados recolhidos na Escala Aldrete, estes trataram-se com o teste de Mann-Whitney (1).

RESULTADOS

O estudo dos reflexos corneanos e palpebral e a reação estímulo doloroso (tabela II) revelou-nos que houve maior número de casos em que o reflexo palpebral esteve conservado e a reação ao estímulo doloroso presente quando se empregou Ro 5-4200 em herniorrafias ($P < 0.01$).

No que se refere ao pulso (tabela III) pode notar-se quando se usa o tiopental nas colecistectomias que há um aumento da frequência altamente significativa ($P < 0.01$) a partir dos três minutos de haver-se efetuado sua injeção, embora com Ro 5-4200 este aumento manifestou-se a partir dos dez minutos e não chegou a alcançar significação estatística ($P = 0.05$). Na herniorrafia aparecia uma taquicardia significativa aos dez ou quinze minutos depois de haver administrado o derivado benzodiazepínico ($P < 0.01$) sendo algo menor ($P < 0.05$) com o tiopental.

Do estudo da frequência respiratória, antes de ser injetado o relaxante muscular e produzir a apnéia do paciente, não se acharam diferenças significativas relacionadas com a ação dos agentes estudados, revelando-nos a tabela IV variações mínimas entre a cifra inicial obtida com o paciente acordado e as posteriores registradas aos três e cinco minutos da administração daqueles. O mesmo pode se dizer das tensões arterial máxima e mínima (tabela V e VI).

A recuperação dos pacientes medida pela Escala Aldrete foi semelhante depois da utilização de ambos os fármacos. Nove foi a média para tiopental e 8.6 para o Ro 5-4200, e aos dez minutos depois de finalizado o ato anestésico (gráfico 1).

TABELA II

EFEITO SOBRE OS REFLEXOS
OPERADOS DE VESÍCULA

REFLEXOS		Palpebral		Corneano		Ao estímulo	
		+	-	+	-	+	-
DROGA	Tiopental	5	10	11	4	5	10
	Ro 05-4200	10	5	11	4	9	6
Chi2 =		3.33		0.00		2.14	
p		>0,05		>0,05		>0,05	

OPERADOS DE HERNIA

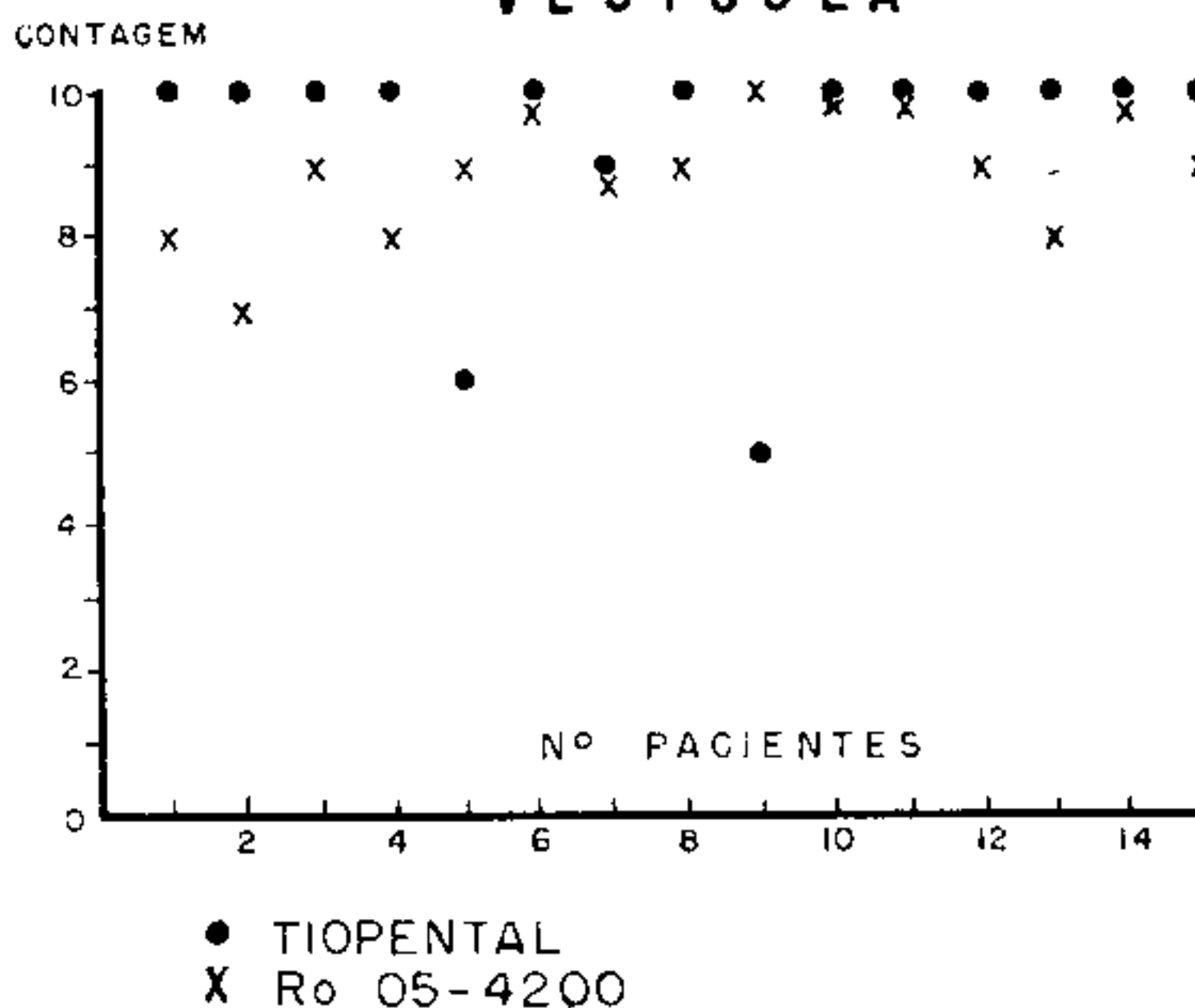
REFLEXOS		Palpebral		Corneano		Ao estímulo	
		+	-	+	-	+	-
DROGA	Tiopental	3	12	11	4	13	2
	Ro 05-4200	12	3	12	3	6	9
Chi2		10,80		0,18		7,18	
p		<0,01		>0,05		<0,01	

DISCUSSÃO

Cada vez que aparece um novo agente que na teoria pode empregar-se para induzir a anestesia geral é necessário estabelecer sua comparação com o tiopental sódico, que durante muitos anos tem sido um indutor por excelência. A isso se deve que durante nossa indagação sobre as propriedades do

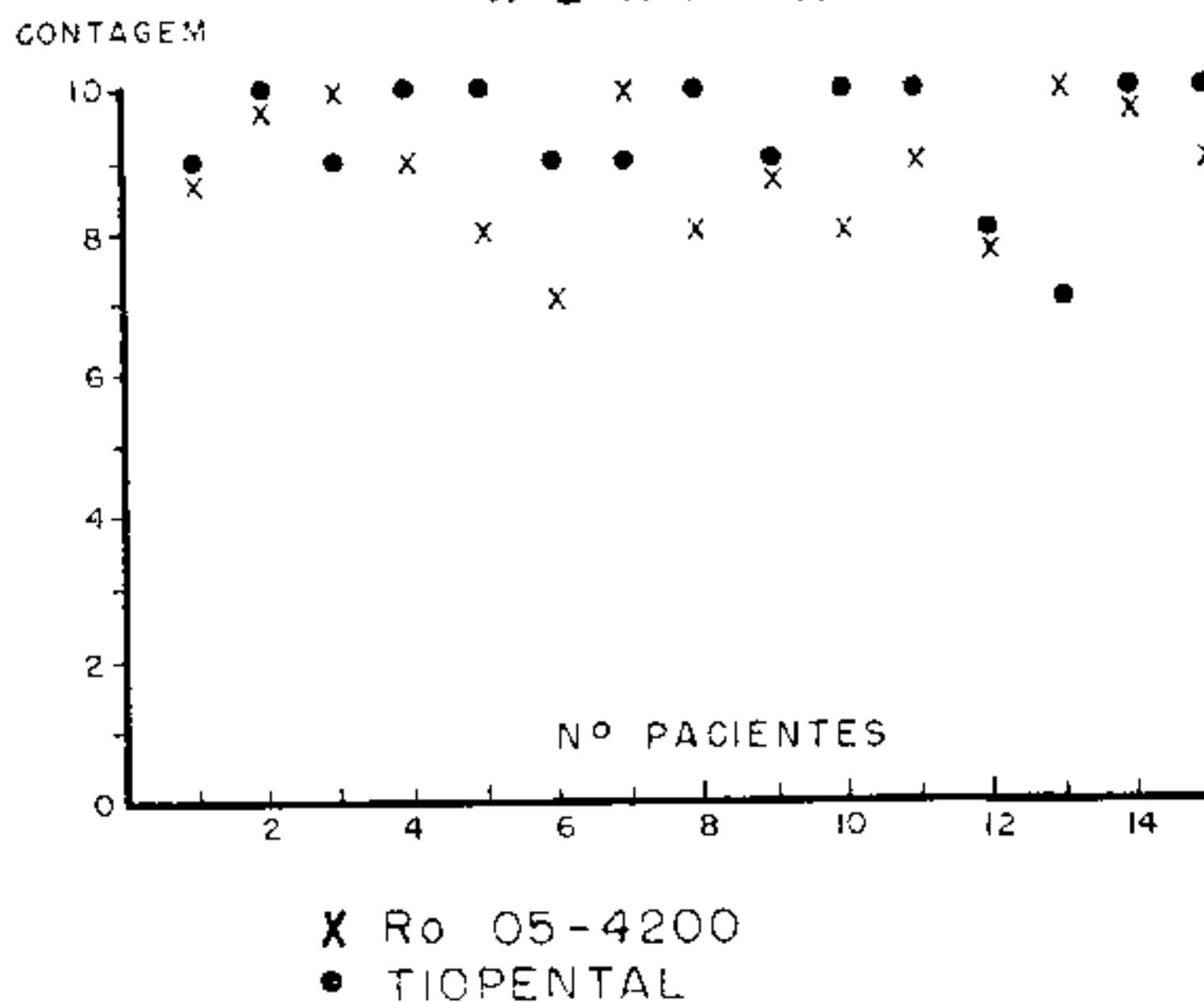
ESCALA ALDRETE

VESÍCULA



ESCALA ALDRETE

HERNIA



QUADRO I

Ro 5-4200 utilizamos aquele fármaco como ponto de referência da qualidade deste.

A escolha das intervenções sobre a vesícula biliar (colicistectomias) e de reparação plástica de hérnias (herniorrafias) se deve o que desejamos realizar nossa experiência com patologias comuns e de aparecimento freqüente em ambos os sexos.

TABELA III

EFEITO SOBRE O PULSO

Operação	Droga	Tempo de controle (minutos)					
		0	3	10	15	20	30
Vesícula	Ro 05-4200	92,4 ± 15,6	90,0 ± 12,5	104,4 ± 17,2 p = 0,05	102,0 ± 16,8	95,6 ± 13,1	96,7 ± 13,5
	Tiopental	92,5 ± 14,3	105,6 ± 12,1 p < 0,01	108,3 ± 15,6 p < 0,01	109,2 ± 16,5 p < 0,01	106,5 ± 11,2 p < 0,01	108,9 ± 12,4 p < 0,01
Hérnia	Ro 05-4200	87,2 ± 11,8	90,9 ± 13,9	109,6 ± 18,1 p < 0,01	102,4 ± 16,6 p < 0,01	97,2 ± 17,2 p = 0,05	98,4 ± 16,9 p = 0,05
	Tiopental	91,2 ± 13,0	91,1 ± 15,8	102,7 ± 12,5 p < 0,05	99,3 ± 12,6	93,9 ± 10,1	91,9 ± 9,9

Valor médio ± Desvio padrão

TABELA IV
EFEITO SOBRE A FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA

Droga	Tempo de controle (minutos)					
	0	3	5	0	3	5
Ro 05-4200	18,7 ± 4,2	19,8 ± 4,7	19,2 ± 4,5	18,5 ± 1,5	19,3 ± 2,3	19,7 ± 2,4
Tiopental	19,2 ± 4,5	19,1 ± 4,4	18,5 ± 4,6	18,4 ± 3,2	19,3 ± 3,9	19,1 ± 3,9

V E S Í C U L A

H Ê R N I A

Valor médio ± Desvio padrão

Colocando-nos em posição de um anestesista clínico buscamos dados de fácil avaliação por parte deste quando inicia a anestesia: os reflexos corneano e palpebral, a existência ou não de reações aos estímulos dolorosos, o pulso, a frequência respiratória e a tensão arterial. Também ocorreu-nos a conveniência de determinar se o despertar do paciente resultava influenciado pelo agente em estudo. A isso se deve a valorização dos dados obtidos na Escala de Aldrete.

Os resultados estatísticos nos informam da conservação do reflexo palpebral e na presença de reações da estimulação dolorosa na maioria dos casos em que se emprega o Ro 5-4200 em conjunto com herniorrafias não parece ser demasiado relevante pelo momento, porém, convém conservar esse dado prevendo uma futura maior experiência com esta droga.

A informação referente ao pulso nos apresenta a contradição à realidade estatística versus validade biológica. É certo que com a utilização do tiopental se apresente um aumento significativo da frequência do pulso, porém a magnitude do mesmo é clinicamente de ressonância (92.5 e 105.6). Enquanto as modificações da onda pulsátil depois dos dez minutos de injetados os fármacos em estudo, devem considerar-se unicamente tendo em conta que à partir dos cinco minutos se administrou galamina, agente de conhecida ação taquicardizante.

Todas essas reflexões, comprovadas pelos dados obtidos da frequência respiratória, tensão arterial e a Escala Aldrete (anteriormente mencionada por nós) levaram a assinalar que mediante técnica suficiente, não encontramos diferenças notáveis entre o efeito indutor de um ou outro fármaco.

TABELA V

EFEITO SOBRE A PRESSÃO ARTERIAL MAXIMA

Operação	Droga	Tempo de controle (minutos)					
		0	3	10	15	20	30
Vesícula	Ro 05-4200	134,7 ± 16,8	129,7 ± 17,4	131,0 ± 17,3	129,3 ± 19,4	125,0 ± 17,4	122,0 ± 16,6
	Tiopental	143,7 ± 19,5	133,3 ± 20,2	143,0 ± 22,3	134,0 ± 20,3	126,7 ± 24,0 p = 0,05	122,3 ± 24,3 p < 0,05
Hérnia	Ro 05-4200	126,7 ± 11,2	126,0 ± 15,9	133,1 ± 16,7	127,3 ± 17,1	127,3 ± 17,1	128,7 ± 14,6
	Tiopental	133,0 ± 24,2	123,0 ± 26,6	123,0 ± 26,6	120,7 ± 21,5	123,0 ± 20,5	125,0 ± 18,0

Valor médio ± Desvio padrão

TABELA VI

EFEITO SOBRE A PRESSÃO ARTERIAL MÍNIMA

Operação	Droga	Tempo de controle (minutos)					
		0	3	10	15	20	30
Vesícula	Ro 05-4200	86,8 ± 10,1	81,7 ± 10,5	85,3 ± 9,8	84,7 ± 7,2	81,7 ± 11,3	80,0 ± 11,3
	Tiopental	95,3 ± 14,7	92,0 ± 13,3	97,0 ± 14,1	90,7 ± 13,1	85,3 ± 16,3	84,3 ± 16,3
Hérnia	Ro 05-4200	84,0 ± 9,1	85,0 ± 12,1	87,7 ± 10,5	85,0 ± 10,5	85,7 ± 8,7	84,3 ± 7,8
	Tiopental	83,0 ± 9,2	79,3 ± 11,2	78,3 ± 10,5	77,0 ± 9,9	79,3 ± 7,0	80,7 ± 8,0

Valor médio ± Desvio padrão

CONCLUSÕES

O estudo comparativo entre o Ro 5-4200 e o tiopental durante a indução da anestesia geral com procaina venosa revela que não existem diferenças clínicas ou estatisticamente significativas relacionada a ambos agentes. Resulta de fundamental importância um conhecimento cabal da técnica de administração dos fármacos em estudo para chegar a esta conclusão.

SUMMARY

A CLINICAL COMPARISON OF RO 5-4200 AND THIOPENTAL
FOR THE INDUCTION OF ANESTHESIA

In this report a comparative study between thiopental and a new benzodiazepine derivative as induction agents has been carried out in conjunction with intravenous procaine anesthesia.

We have evaluated clinically and statistically their action on the usual signs that the anesthesiologist controls: corneal and eye-lid reflexes, reaction to painful stimuli, pulse, respiratory and blood pressure rates and the final anesthetic emergence.

We conclude that both agents can safely and efficaciously be used in the anesthetic induction.

REFERENCIAS

1. Mann H & Whitney D — On a test of whether one of two random variables is statistically larger than the other. *Ann Math Statist* 18:50, 1947.
2. Molina F — Anestesia general con procaina. *Prensa Med Arg* 50:3011, 1963.
3. Molina F, Allegrotti L, Tinta J & Morales B — La escala aldrete: Nuevo método para evaluar al paciente en el período post-anestésico. *Anales del XIIIº Congreso Argentino de Anestesiología*. Buenos Aires, pág. 565, 1971.
4. Molina F, Dunan G & Morales B — Investigación clínica de un nuevo derivado de las benzodiazepinas como agente de inducción anestésica. *En Prensa*. 1973.
5. Vega D — Inducción del sueño anestésico con un nuevo derivado benzodiazepínico. *Rev Uruguaya de Anest* 5:41, 1971.