

Etomidato: Relação Dose-Efeito Clínico no Homem

M. C. S.A.J Silva, TSA¹, D. F. Duarte, TSA²F.W. Knabben³, M. A.C.S. B Batti, TSA³ &
D. Oczarzak Júnior⁴

Silva M C S A J, Duarte D F, Knabben F W, Batti M A C S B, Oczarzak Júnior D – Etomidate: dose-clinical effect relations in man.

Increasing doses of etomidate from 0.10 mg.kg⁻¹ to 0.35 mg.kg⁻¹ were used to induce sleep in 90 patients divided into 6 groups of 15 patients each, for DE₅₀ and DE₉₅ evaluation. All the patients were premedicated with oral diazepam (10 to 15 mg) 90 min prior the anesthetic induction and received iv atropine (0.5 mg) just before the induction. The correlation coefficients between etomidate dose (mg.kg⁻¹) and the requirement to abolishment of verbal Contact ($r = 0.85$; $p < 0.001$), eyelash reflex loss ($r = 0.80$; $p < 0.001$), incidence of myoclonia ($r = 0.91$; $p < 0.001$) and pain on injection ($r = 0.70$; $p < 0.02$) were positive and significant. The ED₅₀ and the ED₉₅ to abolish verbal contact were 0.12 mg.kg⁻¹ and 0.28 mg.kg⁻¹ respectively. There were no differences in the studied cardiovascular parameters within and among the groups. There was however a remarkable incidence of bradycardia. It is suggested that 0.3 mg.kg⁻¹ of etomidate is the appropriate dose for anesthetic induction.

Key Words: ANESTHETIC, Intravenous: etomidate; INDUCTION: anesthesia; POTENCY, Anesthetic: D E₅₀ D E₉₅

O etomidato é um agente hipnótico empregado para a indução da anestesia. Vem sendo estudado, do ponto de vista clínico, desde a década de 70^{1,2,3} e apresenta a vantagem de não exercer, quando administrada isoladamente, efeito expressivo sobre o aparelho cardiovascular no homem^{4,5}.

Contudo, promove depressão respiratória dose-dependente, que é potencializada pelo uso prévio de opióides^{5,6}.

O etomidato tem como principais efeitos colaterais dor à injeção e movimentos involuntários⁷.

As doses utilizadas para indução anestésica variam de 0,2 a 0,45 mg.kg⁻¹ sendo 0,3 mg.kg⁻¹ a dose mais habitual^{2,4,6,8}. Contudo, na literatura médica pesquisada não foram encontradas referências a qualquer estudo visando especificamente determinar, no homem, a dose efetiva DE₅₀ DE₉₅. Considerando o uso crescente desse fármaco parece váli-

do realizar um ensaio clínico para determinar essas doses e para avaliar as reações dose-efeito concernentes a alguns parâmetros fisiológicos e a algumas reações adversas.

METODOLOGIA

Após a aprovação do protocolo pela Comissão de Ética do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, foram selecionados 90 pacientes de ambos os sexos, estado físico ASA I ou II com idades extremas de 18 e 65 anos. Nenhum deles era portador de doença cardiovascular, hepática, renal e neuroendócrina clinicamente detetável, e todos deveriam ser submetidos a cirurgia eletiva sob anestesia geral. O consentimento consciente foi julgado dispensável por se tratar de droga em uso rotineiro no hospital, a ser empregada dentro da faixa de doses recomendadas, pela via habitualmente utilizada.

Os pacientes receberam, como pré-medicação, diazepam por via oral na dose de 10 mg até 70 mg, e na dose de 15 mg acima desse peso.

Ao chegarem à Sala de Operações, após a canulação de veia de grosso calibre, na fossa antecubital, para infusão contínua de glicose a 5%, e através da qual foi administrada 0,5 mg de atropina, foram registradas para controle: a pressão arterial sistólica e diastólica (PAS e PAD) e a frequência cardíaca (FC). O ECG em D II passou a ser observado continuamente em cardioscópio. Antes de injetar a do

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

1 Chefe do setor de Anestesiologia do HU

2 Professor Titular de Anestesiologia

3 Anestesiologista do HU

4 Anestesiologista do H. G. Celso Ramos, Florianópolis, SC

Correspondência para Danilo Freire Duarte
Rua Luís Delfino, 15
88015 - Florianópolis - SC

Recebido em 27 de março de 1989

Aceito para publicação em 12 de abril de 1989

© 1989, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

se preestabelecida de etomidato, um esfigmomanômetro foi insuflado até uma pressão acima de 220 mm Hg durante 150 seg. com o objetivo de obstruir a circulação do sangue, conforme o método descrito por Clark e Col¹. Passados 29 seg da desinsuflação do manqueto o etomidato foi administrado também em 20 seg nas seguintes doses, em mg.kg⁻¹.

- Grupo I - 0,10
- Grupo II - 0,15
- Grupo III - 0,20
- Grupo IV - 0,25
- Grupo V - 0,30
- Grupo VI - 0,35

Cada grupo era constituído por 15 pacientes. Concluída a injeção observava-se durante um máximo de 90 seg a perda do contato verbal (o paciente parava de contar e de obedecer a comandos simples), a perda do reflexo palpebral, o aparecimento de mioclonias e de outros eventuais parafeitos. O paciente era também indagado se havia sentido dor à injeção. A PAS, a PAD e a FC eram verificadas e anotadas nos seguintes tempos: imediatamente após o término da injeção do etomidato, aos 60 e aos 90 seg.

No tratamento estatístico foi utilizado o coeficiente de correlação para estabelecer o relacionamento entre doses e abributos ligados à indução, calculando-se o p de acordo com a fórmula proposta por Swinscow¹⁰. Para a avaliação dos dados circulatórios foi utilizada a análise de variância (ANOVA) e para a determinação da DE₅₀ e DE₉₅ foi empregado o método de Litchfield e Wilcoxon¹¹.

RESULTADOS

Os gráficos apresentados nas Figuras 1 e 2 revelam uma correlação positiva altamente significati-

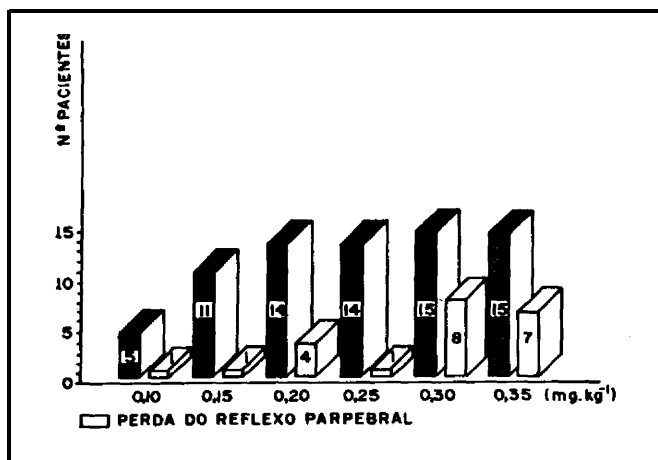


Figura 1 Relação dose-efeito Hipnose: $r = 0,85$; erro padrão = 2,259; $p < 0,001$.
Perda do reflexo palpebral; $r = 0,80$; erro padrão = 22,4; $p < 0,001$.

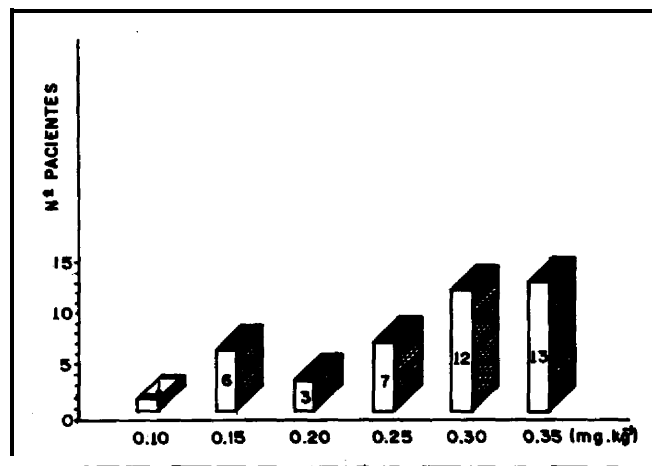


Figura 2 Relação dose-efeito - Mioclonias
 $r = 0,91$; erro padrão = 2,117; $p < 0,001$.

va do ponto de vista estatístico ($p < 0,001$), no que concerne à hipnose, perda do reflexo palpebral e ao aparecimento de mioclonias. No que se refere ao aparecimento de dor no local da injeção a significação estatística foi menos pronunciada, ($p < 0,02$) (Figura 3).

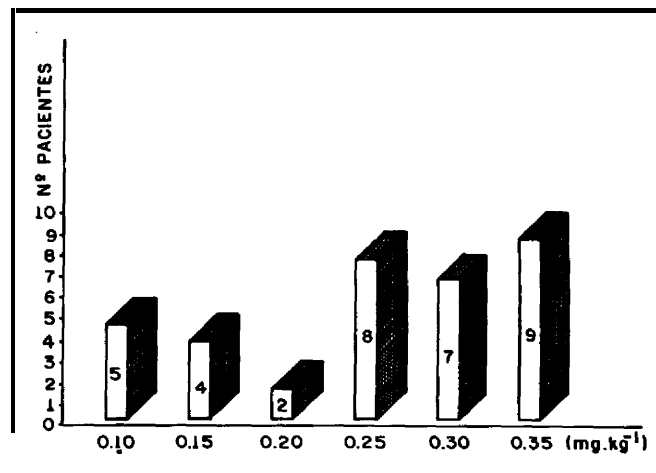


Figura 3 Relação dose-efeito - Dor no local da injeção
 $r = 0,70$; erro padrão = 2,000; $p < 0,02$.

A DE₅₀ e a DE₉₅ para hipnose foram 0,12 mg.kg⁻¹ e 0,028 mg.kg⁻¹, respectivamente.

No que diz respeito à PAS pode-se observar uma concentração de valores menores nos pacientes que receberam doses mais elevadas (Figura 4). Os valores de PAD se distribuíram mais uniformemente nos diversos grupos (Figura 5). Nos grupos I e II houve uma tendência para elevação tensional tanto da PAS quanto da PAD.

Observando-se a Figura 6 verifica-se que houve uma variação expressiva da FC em todos os grupos.

A Figura 7 mostra o número de pacientes que apresentaram aumento ou diminuição da frequência cardíaca, superior a 5 bpm, em cada grupo.

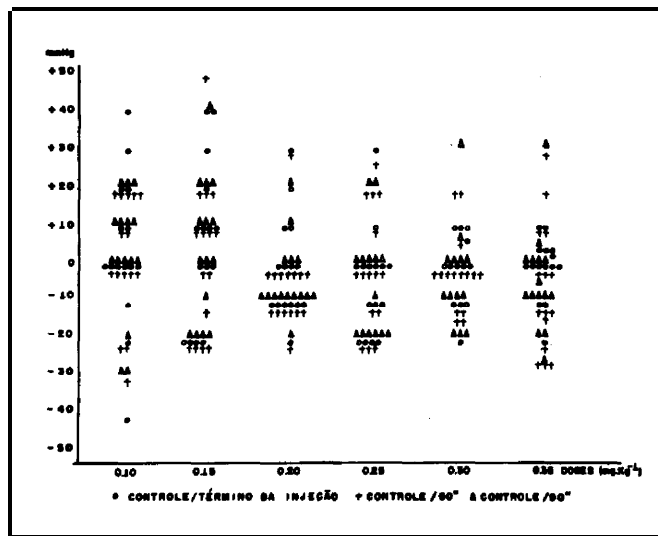


Figura 4 Variações da PA S.

ANOVA (Variação intragrupos)

G I : F = 0,361 - NS G IV : F = 0,033 - NS

G II : F = 0,275 - NS G V : F = 0,060 - NS

G III : F = 0,425 - NS G VI : F = 0,459 - NS

Variação intergrupos - ΔP (controle x 90 seg)

F = 1,636 - NS

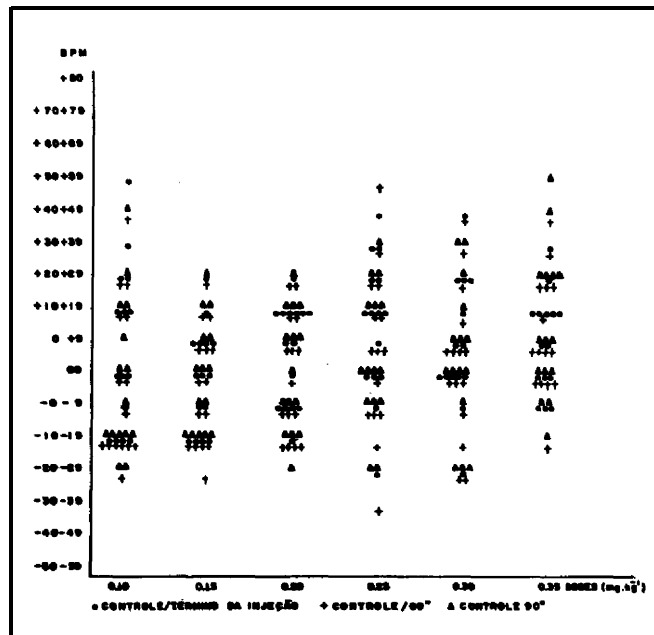


Figura 6 Variações da FC

ANOVA (Variação intragrupos)

G I : F = 0,198 - NS G IV : F = 0,447 - NS

G II : F = 0,017 - NS G V : F = 1,026 - NS

G III : F = 0,605 - NS G VI : F = 0,756 - NS

Variação intergrupos) - ΔP (Controle x 90 seg)

F = 1,132 - NS

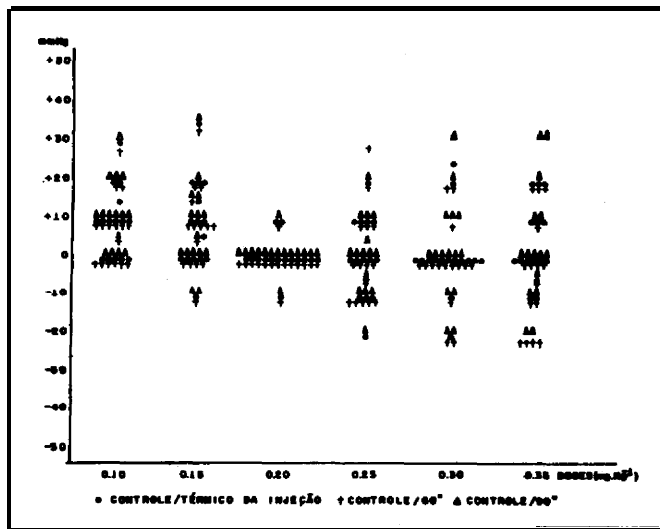


Figura 5 Variações da PAD

ANOVA (Variação intragrupos)

G I : F = 2,096 - NS G IV : F = 0,94 - NS

G II : F = 1,214 - NS G V : F = 0,071 - NS

G III : médias iguais G VI : F = 0,197 - NS

Variação intergrupos) - ΔP (controle x 90 seg)

F = 1,971 - NS

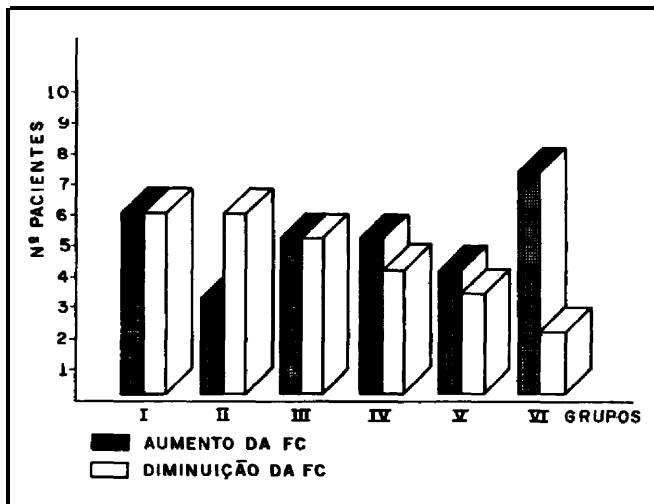


Figura 7 Distribuição dos pacientes que apresentarem aumento ou diminuição da FC, nos diversos grupos. Não estão incluídos os que apresentaram variações entre +5 e -5 bpm.

DISCUSSÃO

Do ponto de vista estatístico, nem as variações intragrupais dos três parâmetros circulatórios avaliados nem as diferenças da PAS da PAD e da FC (Δ PAS . Δ PAD e Δ FC) entre o controle e as mensurações feitas aos 90 seg se mostraram significativas (Figuras 4, 5 e 6).

A perda do contato verbal e a perda do reflexo palpebral são os efeitos mais freqüentemente escolhidos para quantificar um grau de depressão do Sistema Nervoso Central (SNC) adequado a indução anestésica^{12,13}. Por outro lado, a hipnose, requisito básico da indução, pode ser identificada sem maiores dificuldades pela perda do contato

verbal. A perda do reflexo palpebral reflete um piano mais profundo de depressão do SNC e, obviamente, exige doses maiores que aquelas necessárias para promover hipnose. Contudo, conforme foi demonstrado por Edwads e Ellis¹⁴, essas duas doses se correlacionam positivamente ($r = 0,82$).

Se é relativamente fácil encontrar critérios que identifiquem um grau desejado de depressão do SNC, mais difícil é contornar as variações do tempo de circulação braço-cérebro que ocorrem em função de diversos fatores. Visando à uniformização máxima desse tempo, foi utilizado o método proposto por Clarke cols⁹.

No presente trabalho, para identificar a dose de etomidato capaz de promover hipnose e perda do reflexo palpebral, procurou-se determinar a DE₅₀ e a DE₉₅ da droga em relação a esses efeitos. A DE₅₀ foi inicialmente utilizada em ensaios clínicos¹⁵ e consolidou-se como um índice de potência anestésica, não só para substâncias administradas por via venosa como para agentes inalatórios^{16,17,18}. Para hipnose a DE₅₀ foi 0,12 mg.kg⁻¹ e a DE₉₅ 0,28 mg.kg⁻¹. Esses resultados ratificam a dose de 0,3 mg.kg⁻¹ recomendada pela maioria dos autores para indução anestésica^{7,8}. Não foi possível determinar a DE₅₀ e a DE₉₅ para a perda do reflexo palpebral porque em nenhum dos grupos a perda desse reflexo ocorreu em todos os pacientes. Pode-se determinar, por conseqüência, que elas sejam superiores a 0,3 mg.kg⁻¹. Contudo, doses mais elevadas não foram administradas pelo receio do aparecimento ou do agravamento de efeitos colaterais.

O coeficiente de correlação, no que diz respeito à hipnose e perda do reflexo palpebral, por ser altamente significativo ($p < 0,001$), aponta uma nítida relação dose-efeito. Essa relação, no que concerne à duração da hipnose, já havia sido demonstrada por Kay³ ao comprovar que a duração média desse efeito era de 10,02 min. para uma dose de 0,2 mg.kg⁻¹, em pacientes sem pré-medicação. Uma correlação também altamente significativa para o aparecimento de mioclônias sugere, igualmente, uma pronunciada dose-dependência. Já em relação à queixa de dor no local da injeção o coeficiente de correlação foi mais baixo, embora com significância estatística ($r = 0,70$; $P < 0,02$).

A estabilidade circulatória com o uso do etomidato, já estabelecida em trabalhos anteriores^{4,5,7,11}, foi confirmada. Neste estudo, as oscilações tensio-

Silva M C S A J, Duarte D F, Knabben F W, Batti M A C S B, Oczarzak Júnior D – Etomidato: relação dose-efeito no homem.

Etomidato, em doses crescentes de 0,10 mg.kg⁻¹, foi administrada para induzir sono em 90 pacientes

nais foram discretas e não alcançaram significância estatística. Contudo, a bradicardia apontada por alguns autores^{6,8} foi detectada, principalmente nos pacientes dos três primeiros grupos, que receberam doses mais baixas de etomidato. A Figura 7 aponta um escalonamento progressivo decrescente da incidência de bradicardia, entre o 1º e o 6º grupo. O aumento da FC ficou concentrado no 1º e no 6º grupos, embora se perceba uma ascensão, ainda que menos uniforme, entre o 2º e o 6º grupos. Vale ressaltar que todos os pacientes haviam sido atropinizados. Ainda assim, não se pode excluir um efeito colinérgico já que a dose de 0,5 mg de atropina não assegura um bloqueio muscarínico completo. Novos estudos tornam-se necessários para esclarecer a bradicardia que vem sendo observada em muitos pacientes quando da administração de etomidato. No grupo 1, 5H dos pacientes apresentaram taquicardia, coincidindo com o fato de que nesse grupo 10 pacientes permaneceram acordados e conseqüentemente, mais propensos ao estresse do ambiente cirúrgico. A predominância dos pacientes com aumento da FC torna-se máxima no grupo VI quando se manifesta uma tendência para o declínio da PAS. Uma possível explicação seria um mecanismo reflexo, através de baro-receptores. Em estudo realizado por Criado e cols⁴ ocorreu taquicardia que os autores procuraram explicar como um mecanismo de compensação à queda significativa do débito sistólico e da pressão arterial, por eles também constatada. Todavia, no presente estudo, não houve hipotensão significativa, e a tendência para que da tensional foi pouco consistente. As Δ PAS e Δ PAD não foram estatisticamente significativas. Deve também ser considerado que no trabalho de Criado e cols⁴ foi usada uma dose elevada (0,45 mg.kg⁻¹) e que as primeiras medidas pós controle foram praticadas 3 min depois da administração da droga.

Embora alguns tópicos devam ser melhor esclarecidos, pode-se admitir que, em pacientes pré-medificados com diazepam, o etomidato, na dose de 0,3 mg.kg⁻¹, promove uma hipnose que se instala rapidamente em todos os pacientes sem comprometer, de modo expressivo, a estabilidade da função circulatória e que pode provocar dor no local da injeção e o aparecimento dose-dependente de mioclônias.

Silva M C S A J, Duarte D F, Knabben F W, Batti M A C S B, Oczarzak Júnior D – Etomidato: relación dosis - efecto clínico en humanos.

Etomidato, en dosis crescentes de 0,10 mg.kg⁻¹ a 0,35 mg.kg⁻¹ fué administrada para. inducir sueño

divididos em seis grupos de 15 pacientes cada no intuito de estabelecer a DE₅₀ e DE₉₅ do agente. Todos os pacientes haviam sido pré-medicados com diazepam (10 a 15 mg), vo, 90 min antes da indução e receberam atropina (0,5 mg) IV imediatamente antes do início da anestesia. Os coeficientes de correlação entre a dose de etomidato e a hipnose, identificado pela abolição do contato verbal ($r = 0,85$; $p < 0,001$), a Perda do reflexo Palpebral ($r = 0,80$; $p < 0,001$), o aparecimento de mioclônias ($r = 0,91$; $p < 0,001$) e a dor no local da injeção ($r = 0,70$; $p < 0,02$) foram positivos e estatisticamente significativos. A DE₅₀ e a DE₉₅ para abolição do contato verbal foram 0,12 mg.kg⁻¹ e 0,28 mg.kg⁻¹, respectivamente. Não foram encontradas diferenças significativas nos parâmetros cardiovasculares estudados, quer intragrupos, quer entre grupos. Contudo, houve uma incidência expressiva de bradicardia. E sugerido que a dose de 0,3 mg.kg⁻¹ de etomidato é a mais apropriada para indução da anestesia.

em 90 pacientes divididos em 6 grupos de 15 pacientes cada uno para avaliar la DE₅₀ e la DE₉₅ del agente. Todos habian sido pré medicados con diazepam (10-15 mg) VO 90 minutos antes de la inducción y recibieron atropina (0,5 mg) IV inmediatamente antes del inicio de la anestesia. El coeficiente de correlación entre la dosis de etomidato y la hipnosis, identificada por la abolición del contacto verbal ($r = 0,85$; $p < 0,001$), la pérdida del reflejo palpebral ($r = 0,80$; $p < 0,001$), el aparecimiento de mioclônias ($r = 0,91$; $p < 0,001$) y dolor en el local de la inyección ($r = 0,70$; $p < 0,02$) fué positivo y estadísticamente significativo. La DE₅₀ y la DE₉₅ para abolición del contato verbal fueron 0,12 mg.kg⁻¹ y 0,28 mg.kg⁻¹ respectivamente. No encontramos diferencias en los parámetros cardiovasculares estudiados, ya sea intragrupo, o entre grupos. Pero hubo una incidencia expresiva de bradicardia. Sugerimos la dosis de 0,3 mg.kg⁻¹ de etomidato como la más apropiada para la inducción anestésica.

Unitermos: ANESTÉSICO, Venoso: etomidato;
INDUÇÃO: anestesia; POTÊNCIA,
Anestésica: DE₅₀, DE₉₅

REFERÊNCIAS

1. Famewo G E, Odugbesan C O – Clinical trial of Etomidate. *Canad Anaesth Soc J* 1977; 24:35-38.
2. Gooding J M, Corsen G: Etomidate – an ultra short-acting non-barbiturate agent for anesthesia induction. *Anesth Analg* 1976; 55:286-289.
3. Kay B – A dose-response relationship for Etomidate with some observation on cumulation. *Dr. J Anaesth* 1976; 48:213-216.
4. Criado A, Maseda J, Navarro E, Escarpa A, Avello F: Induction of anaesthesia with Etomidate: Hemodynamic study fo 36 patients. *Br J Anaesth* 1980; 52:803-806.
5. Pederneiras S G, Linhares S F, Teixeira Filho N, Duarte D F: Estudo comparativo do Etomidato com o Tiopental como agente de indução anestésica. *Rev. Bras Aneste* 1987; 37:311-319.
6. Dachlin, L, Gran AL – Etomidate and Thiopentone - A comparative study of their respiratory effects. *Current Therapeutic Research* 1980; 27: 706-713.
7. Viana P T G, Castiglia M M Y, Lemonica L, Reis G F F, Rebel H K, Vaz J L M, Charneca MS, Binda Neto J, Vas A C M, Gereto P, Gozzani J L: Estudo multicêntrico aberto, não comparativo, com Etomidato, em procedimentos cirúrgicos de curta duração. *Rev Bras Anest* 1986; 36:26-31.
8. Shuermans V, Don J, Scheiyground H, Brumas J: Multinational evaluation fo Etomidate for anesthesia induction. *Anesthesist* 1978; 27: 52-59.
9. Clark R S J, Dundes J W, Barren D W, MacArdle L: Clinical Studies fo induction agents - XXVI: The relative potencies of Thiopentone, Methohexitone and Propanidid. *Br J Anaesth* 1968;40:593-601.
10. Swinscow T D U: Estatística – um ao quadrado. S Paulo, Manole LTDA, 1988:92-96.
11. Litchfield J T, Wilcoxon F: A simplifield method of evaluation dose-effect experiments. *J Pharmacol Exper Ther*, 1949; 96:99-113.
12. Dundee J W, Hassard T H, MacGowan W A W, Hanshaw J: The induction dose of thiopentone. *Anesthesia*, 1982; 37:1176-1184.
13. Cerchiari E L, Carugo D, Della Puppa T, Ravizza A: Reability of the vestibulo-ocular reflex es an index of the effect of hypnotic drugs on the central nervous system. *Br J Anesth*, 1984; 56:325-331.
14. Edwards R, Ellis R R: Clinical significance of Thiopentone binding to hemoglobin end plasma protein. *Br J Anesth*, 1973; 45:891-893.
15. Thomas E T: The relative potencies of Methohexitone and Thiopentone. a statistical study in man. *Anesthesia*, 1967; 22:16-22.
16. Sear J W: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic aspects of continous infusion anesthesia - Concept of minimum infusion rate as an index of equipotency for intravenous agents. *Clinics in Anesthesiology*, 1984; 2:223-242.
17. Dolon J V, Savarase J J, Hassan H A, Teplek R S: Human dose-response curves for neuromuscular blocking dregs – A comparison of two methods of construction and analysis *Anesthesiology*, 1980; 53:161-166.
18. Quasha A L, Eger E I, Timber J H: Determination and application of MAC. *Anesthesiology*, 1980;53:315334.
19. Gooding J M, Weng J T, Smith R A, Bersinger G T, Kirby R R: Cardiovascular and pulmonary response following Etomidate induction of anesthesia in patients with cardiac disease. *Anesth Analg*, 1979; 58:40-41.