

## ESTUDO COMPARATIVO DOS BARBITURATOS

DR. JACYR LIMA PEREIRA, E. A., S.B.A. (\*)

Inicialmente quero justificar o emprêgo do termo barbituratos e não-barbitúricos como habitualmente são chamados.

Acontece que os produtos que utilizamos são sais solúveis de sódio e quando dizemos barbitúricos nos referimos ao ácido barbitúrico que é um ácido insolúvel, não-hipnótico, e apenas uma das substâncias que entram na composição dos barbituratos.

### Considerações Gerais

Todos os barbituratos por nós utilizados por via intravenosa como hipnóticos, são derivados do ácido barbitúrico e além disso, todos êles contêm um radical sódio em sua molécula que transforma o ácido barbitúrico (insolúvel) em barbiturato de sódio (solúvel), bastante alcalino.

O ácido barbitúrico é constituído pela combinação duma molécula de ácido malônico ( $\text{COOH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ ) e uréia ( $\text{NH}_2-\text{CO}-\text{NH}_2$ ).

A presença do radical carboxila destrói o poder hipnótico e por isso os ácidos orgânicos não são hipnóticos.

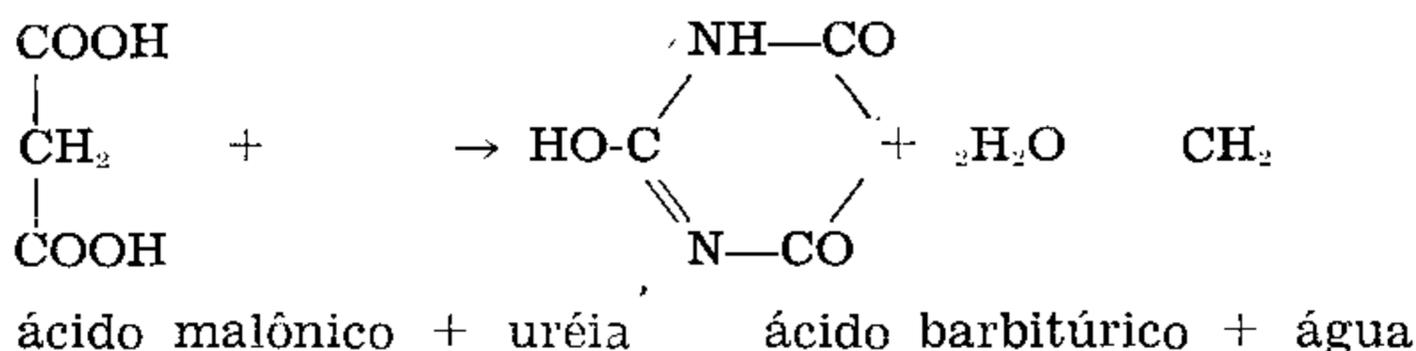
Por outro lado, a uréia deriva da combinação do ácido carbônico com a amônia, e a presença do radical amida ( $-\text{CO}-\text{NH}_2$ ) destrói o poder hipnótico dessa substância.

Assim duas substâncias não-hipnóticas (ácido malônico e uréia) unem-se para dar uma terceira (ácido barbitúrico) que também não é hipnótica e além disso é insolúvel.

---

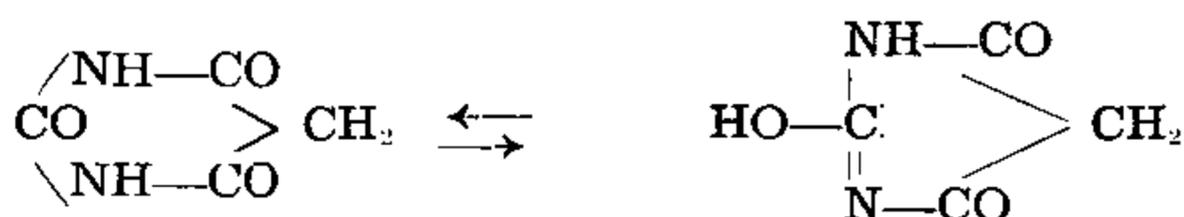
(\*) *Anestesiologista do Serviço Médico de Anestesia, Pôrto Alegre R.G.S., Brasil.*

AP 3128



Apesar do ácido barbitúrico não conter um grupo carboxila em sua molécula tem propriedades ácidas, devido ao fato que a forma lactâmica (—CO—NH—) está em equilíbrio

com a forma lactímica ( $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{—C=N—} \end{array}$ ), cujo hidrogênio é facilmente dissociado, permitindo a formação de sais com os álcalis.



forma lactâmica

forma lactímica.

A substituição do oxigênio do radical carboxila por um íon de enxofre aumenta a potência hipnótica do ácido tiobarbitúrico resultante.

Todos os barbitúricos ora em foco têm uma constituição molecular similar e em consequência possuem ação hipnótica semelhante.

O que variam nêles são os radicais de substituição dos íons hidrogênios ligados ao carbono 5, que são radicais orgânicos acíclicos (saturados ou não) ou cíclicos (aromáticos e alicíclicos), e disto irá depender a maior ou menor potência hipnótica e a maior ou menor velocidade de decomposição e portanto inativação dos barbituratos.

Quanto às substâncias com radicais acíclicos (alifáticos) sabe-se que a potência e a toxidez variam, até certo ponto, na razão direta do número de átomos de carbono e além disso em igualdade de número de átomos de carbono quanto menos saturado o radical maior a potência; mas, por outro lado, os radicais não-saturados são mas rapidamente decompostos.

Quanto aos radicais cíclicos sabe-se que, em igualdade de número de átomos de carbono, os radicais cíclicos são mais potentes, sob o ponto de vista hipnótico, que os acíclicos.

Atualmente sabe-se que os barbituratos são rapidamente distribuídos no organismo e atingem a concentração tecidual máxima (exceto nos músculos e tecido gorduroso) um minuto

após uma injeção intravenosa simples e essa concentração tecidual declina numa velocidade paralela à do plasma.

O equilíbrio no tecido muscular atinge-se  $\frac{1}{4}$  de hora após a injeção e no tecido gorduroso ocorre dentro de  $1\frac{1}{2}$  —  $2\frac{1}{2}$  horas. Os barbituratos cruzam rapidamente a barreira cérebro-sangue e a relação da concentração do plasma para o cérebro é a mesma a partir de um minuto após a injeção intravenosa.

Uma vez atingido o equilíbrio, o movimento dos barbituratos se processa em sentido inverso ou seja do tecido gorduroso ao sangue e este movimento vai depender diretamente da velocidade do metabolismo, que varia segundo o barbiturato utilizado, como veremos.

Por outro lado, sabe-se que os barbituratos deprimem todos os tecidos indistintamente e entre estes se encontra o fígado, que é o principal órgão metabolizador dos barbituratos.

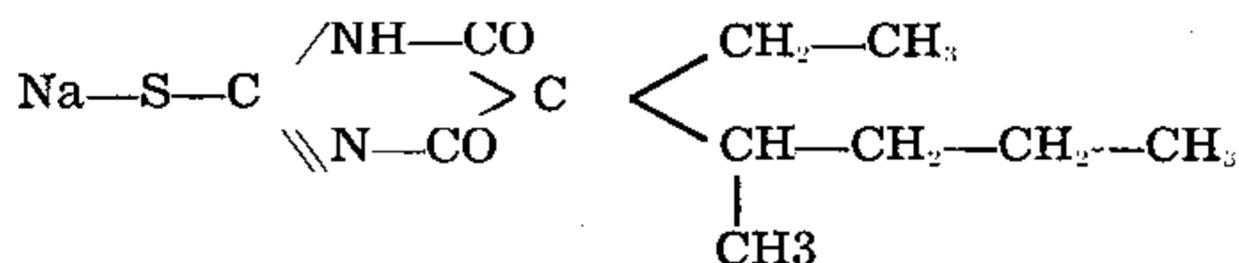
Aí então cria-se um círculo vicioso, ou seja, o barbiturato quanto mais hipnótico mais deprime o fígado e quanto mais deprime o fígado mais potente se torna pela diminuição do seu metabolismo e manutenção de uma taxa maior na corrente sangüínea.

Por outro lado quanto mais lento o metabolismo do barbiturato mais prolongado e mais potente o seu efeito depressor sobre o fígado e quanto maior este efeito depressor tanto mais lento o metabolismo do barbiturato e maior seu efeito cumulativo.

### Estudo Comparativo

Feitas estas considerações de ordem genérica passemos ao estudo comparativo de cada um dos barbituratos, mais comumente usados por nós, por via intravenosa, como hipnóticos.

Tomemos, como padrão, o tiopental (\*) (etila 5 — metila 1 butila 5' — tiobarbiturato de sódio) cuja fórmula estrutural é:



(\*) *Tiopental: Tionembutal M. R. Abbot Lab.*

Se o compararmos com o tioamilal (\*\*) (alila 5 — metila 1 butila 5' — tiobarbiturato de sódio) observamos que a única diferença estrutural entre os dois é que o tioamilal em vez de um radical etila ( $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—}$ ) contém um radical alila ( $\text{CH}_2=\text{CH—CH}_2\text{—}$ ) e que aconteceu? Houve apenas o aumento de um átomo de carbono na cadeia, em consequência, houve aumento da potência hipnótica e interposição de uma liga dupla com também aumento da potência hipnótica, mas por outro lado aumento da velocidade de metabolismo, e por isso menor efeito cumulativo.

O tiobutilal (\*\*\*) (alila 5 — isobutila 5' — tiobarbiturato de sódio) possui os dois radicais que substituem os radicais hidrogênios ligados ao carbono 5 diferente dos do tiopental.

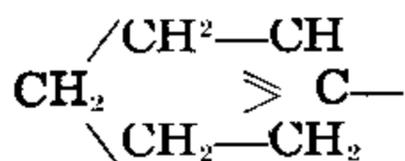
O radical alila como já vimos aumenta a potência hipnótica mas também aumenta a velocidade metabólica e o radical isobutila diminui a potência hipnótica (menor número de átomos de carbono), aumenta a toxidez (convulsões) e a velocidade metabólica. Daí ser o tiobutilal menos potente e mais rapidamente oxidado no organismo que o tiopental.

Devido ao seu radical isobutila ( $\text{CH}_3\text{—CH—CH}_2\text{—}$ )



maior número de radicais metila ( $\text{CH}_3\text{—}$ ) o tiobutilal pode apresentar, ao ser administrado, efeitos convulsivos que se combatem com o uso de pequenas doses de curare.

O Tialbarbital (\*\*\*\*) (alila 5 — ciclohexenila 5' — tiobarbiturato de sódio) possui além do radical alila um radical ciclohexenila



que como vemos é um radical cíclico (maior potência hipnótica e metabolismo mais rápido) com uma ligadura dupla que também aumenta a potência e a velocidade de oxidação.

Em resultado temos que tiabarbital tem maior potência hipnótica inicial e é mais rapidamente metabolizado que o tiopental.

O tiogenal (\*) (metilatioetila 5 — metila 1 butila 5' — tiobarbiturato de sódio) possui um radical metilatioetila

(\*\*) *Tioamilal: Surital M.R. Parke Davis Lab.*

(\*\*\*) *Tiobutilal: Baitinal M.R. Bayer Lab.*

(\*\*\*\*) *Tialbarbital: Kemithal M.R. Imperial Chemical Lab.*

(\*) *Tiogenal: Neraval M.R. Schering Corporation.*

que o distingue do tiopental. Devido êsse radical metilatioetila ( $\text{CH}_3\text{—S—CH}_2\text{—CH}_2\text{—}$ ) o tiogenal é o único tio-barbiturato, que se conhece até agora, com dois radicais enxôfre em sua molécula e devido a semelhança dêste radical com a metionina, possui um certo efeito protetor do fígado.

Possui maior potência hipnótica inicial (radical S e maior número de átomos de carbono) e é mais rapidamente metabolizado no organismo (devido a presença do radical  $\text{CH}_3\text{—S—}$  e devido o efeito hepatoprotetor) que o tiopental.

O inactin (etila 5 — metila 1 propila 5' — tiobarbiturato de sódio) distingue-se do tiopental porque possui um radical metila 1 propila 5' ( $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—CH—}$ ) que contém



menos números de átomos de carbono por isso é menos potente.

O hexobarbital (\*\*) (metila 5 — ciclohexenila 5' — metila 3 — barbiturato de sódio) é um barbiturato pois não contém enxôfre em sua molécula.

Possui um radical ciclohexenila que o torna mais rapidamente metabolizado que o tiopental e além disso é menos potente.

Um barbiturato quando é mais rapidamente metabolizado no organismo, como é por exemplo o caso do tioamilal em relação ao tiopental, embora seu efeito hipnótico inicial seja maior, no fim de um certo tempo, à medida que êle vai sendo metabolizado, sua concentração no plasma vai diminuindo e o seu efeito hipnótico será menor.

Assim, por exemplo, suponhamos que injetamos 400 mg de tiopental, numa única vez, intravenoso, num cão e noutro cão nas mesmas condições (pêso, metabolismo, funcionamento do organismo, etc.) injetamos 400 mg de tioamilal, também numa única dose intravenosa.

No fim de certo tempo, 30 minutos por exemplo, o cão que recebeu tiopental estará mais deprimido que o que recebeu tioamilal porque, embora o tioamilal tenha maior efeito hipnótico inicial, devido seu metabolismo mais rápido a taxa de tioamilal no plasma será menor que a de tiopental. Por outro lado, a maior velocidade de metabolismo de um barbiturato tende a contrariar a saturação do tecido gorduroso porque, como vimos êste processo é lento e devido

---

(\*\*) *Hexobarbital: Evipan M.R. Bayer.*

a isto há uma baixa na concentração sangüínea devido o próprio metabolismo.

Assim no exemplo anterior, no fim dos mesmos trinta minutos, se dosarmos a quantidade de barbiturato no tecido gorduroso dos 2 cães vamos achar uma quantidade  $x$  para tiopental e  $x-y$  para o tioamilal, sendo  $y$  a quantia já metabolizada, devido sua maior velocidade de metabolismo.

### Bibliografia Consultada

- Dundee, John W.* — Thiopentone and other thiobarbiturates — E. & S. Livingstone Ltd., London — 1956.
- Cristol, P.* — Précis de Chimie Biologique Médicale — Masson et Cie. Éditeurs, Paris — 1948.
- Harris, T.A.B.* — The mode of action of anaesthetics — E. & S. Livingstone Ltd., London — 1951.
- Goodman, L. e Gilman, A.* — As bases farmacológicas da terapêutica — Waissman Koogan Ltda., Rio de Janeiro, 1949.

### Resumo

O A. tece considerações gerais sôbre os barbiburatos, conceituando o termo e estudando a composição química dos medicamentos dêste grupo mais utilizados pelos anesthesiologistas, isto é, os tio-barbituratos.

Tomando como padrão o tiopental sódico o A. mostra as diferenças estruturais e correspondentes modos de ação do tioamilal, tiobutilal, tiogenal, tialbarbital e hexobarbital.

### Summary

#### COMPARATIVE STUDY OF THE BARBITURATES

The A. reviews basic knowledge on barbiturates establishing the correlation between structural changes and mode of action of the commonly employed thiobarbiturates.

Taking sodium thiopental as standard the A. explains the different mode of action of thioamylal, thiobutylal, thiogenal, thialbarbital and hexobarbital.

---

Para facilitar a intubação

# Nupercainal

Pomada analgsica

a 1% de Nupercaina "Ciba",  
anestésico local de ação prolongada

A aplicação de Nupercainal às cânulas e sondas, além de facilitar a manobra do anestesista previne, pela supressão de reflexos faringo laríngeos, a tendência para expulsão dos instrumentos.

## Ciba

PRODUTOS QUÍMICOS CIBA S. A. — RIO DE JANEIRO

CURARIZANTE  
DE  
SÍNTESE

# FLAXEDIL

2559 F - 3697 RP



CIRURGIA

ABDOMINOPELVIANA, TORÁCICA, PULMONAR

ANESTESIA ENDOTRAQUEAL  
CONVULSOTERAPIA



ATIVIDADE DO CURARE NATURAL  
LARGA MARGEM DE SEGURANÇA  
SEM EFEITOS HISTAMÍNICOS



Caixa de 25 ampolas de 2 cm<sup>3</sup> a 40 mg



*A marca de confiança*

## RHODIA

Caixa Postal 8095 - São Paulo, SP



ANESTESIA ENDOVENOSA

com

# KEMITHAL

(Tialbarbitona Sódica)

- indução suave e rápida.
- complicações, tais como espirros, tosse, laringospasmo, excitação e tremores, são raras.
- o despertar é rápido e não se observam inconvenientes pós-anestésicos.

*(Lancet, 1946, 1, 768)*

Ampolas de 1 g e 2 g, acompanhadas de  
ampolas de água bidestilada.



**COMPANHIA IMPERIAL DE INDÚSTRIAS  
QUÍMICAS DO BRASIL**

**Rio de Janeiro - S. Paulo - P. Alegre - Bahia - Recife**

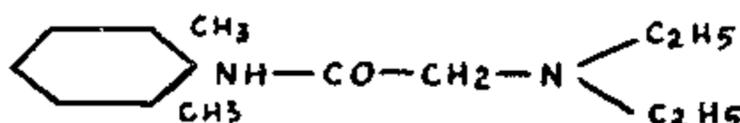
*Agora no Brasil*

O ANESTÉSICO LAUREADO PELA PREFERÊNCIA ABSOLUTA DO MUNDO MÉDICO

# Xylocaína®



PAT. BRAS. N<sup>os</sup> 42.007 E 44.164



*Nova Base*



CONCENTRAÇÕES DE  
1/2, 1 E 2%  
SEM VASOCONSTRITOR



CONCENTRAÇÕES DE  
1/2, 1 E 2%  
COM ADRENALINA  
1:80.000 E 1:100.000



CONCENTRAÇÕES DE  
2%  
SEM VASOCONSTRITOR  
COM ADRENALINA  
1:80.000  
E  
COM ADRENALINA  
1:50.000  
(Xylocaína especial)

#### POTÊNCIA:

2 a 4 vezes maior que a da Procaina.

#### DURAÇÃO DE EFEITO:

2 a 3 vezes maior que a da Procaina.

#### FATORES DE SEGURANÇA:

2 a 3 vezes maior que os da Procaina  
(porque é empregado em concentrações e doses menores.)

#### SENSIBILIZAÇÃO:

Não produz reações alérgicas ou sensitivas.

#### INIBIÇÃO DE SULFAS E ANTIBIÓTICOS:

Nenhuma.

#### CAMPO DE AÇÃO:

Efetiva em anestesia por infiltração; por condução; em bloqueio terapêutico temporário para alívio de dores; em anestesia tópica.

®

marca registrada

**ASTRA DO BRASIL**  
**PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.**

RUA SENADOR QUEIROZ, 96 - 8.<sup>o</sup> - S. 811-813 - TELEFONE 33-9483  
CAIXA POSTAL 1697 - END. TELEGR. "ASTRABRAS" - SÃO PAULO

MATRIZ: A. B. ASTRA - SÖDERTÄLJE - SUÉCIA

*astfa*