

Difenil - Hidantoina na Reversão de Lesão Neurológica Após Parada Cardíaca ‡

J Antonio Aldrete, MD ¶, Francisco Romo - Salas, MD §, Valentino D B Mazzia, MD † & Shirley Tan, MD ‡

Aldrete J A, Romo - Salas F, Mazzia V D B, Tan S: Difenilhidantoina na reversão de lesão neurológica após parada cardíaca. Rev Bras Anest 30:4: 263 - 267, 1980

Seis pacientes que tiveram parada cardíaca durante anestesia e foram ressuscitados aparentemente bem do ponto de vista hemodinâmico mas, com algumas evidências de seqüelas neurológicas, receberam de 4 a 7 mg/kg de difenilhidantoina por via venosa. Todos se recuperaram com um mínimo ou nenhuma complicação neurológica e tiveram alta hospitalar. Os efeitos protetores que a difenilhidantoina possa ter contra lesão cerebral por hipoxia ou hipoperfusão são discutidos.

Unitermos: REANIMAÇÃO; parada cardíaca, difenilhidantoina, ANESTESIA, parada cardíaca, FUNÇÃO CEREBRAL; tiopental, difenilhidantoina.

ASSIM QUE O diagnóstico de parada cardíaca é feito, o imediato estabelecimento da reanimação cardiopulmonar muitas vezes resulta na restauração da função hemodinâmica sem haver recuperação da consciência e, eventualmente, de definida lesão cerebral irreversível.

As manobras de reanimação devidamente executadas têm demonstrado serem efetivos mesmo que demorem algumas horas¹, embora a perfusão tecidual esteja sendo mantida, freqüentemente, em níveis inferiores aos do normal, resultando, não raramente, em seqüelas cerebral, renal ou miocárdica.

Indubitavelmente, o período crítico se inicia quando a oxigenação cerebral começa a ser insuficiente, seja pela inadequada perfusão ou por suprimento deficiente de oxigênio, e se estende até o momento em que a reanimação é iniciada, embora freqüentemente este tempo não seja claramente demarcado.

Esforços para reverter qualquer lesão cerebral resultante do período de inadequada perfusão ou de anoxia, têm sido feitos através de uma imediata correção das duas deficiências: ou seja, diminuição da necessidade de oxigênio pelo cérebro (VO_2), como também do tratamento do edema cerebral que freqüentemente acompanha estes eventos^{2, 3, 4}.

Após restauração da pressão de perfusão e oxigenação, o valor do consumo de oxigênio metabólico cerebral ($CMRO_2$) pode ser diminuído pela hipotermia^{5, 6} e/ou por meios farmacológicos⁷. Os barbituratos, especificamente o tiopental sódico, têm mostrado diminuir o $CMRO_2$ em 21%, nas doses hipnóticas, enquanto que doses anestésicas podem diminuir mais, chegando a 36%⁸. Os cães submetidos a isquemia cerebral controlada, por oclusão arterial aguda e 56 mg/kg de tiopental, foram protegidos contra os efeitos histológicos e metabólicos dessa lesão⁹.

Embora estas observações sejam promissoras, as doses de barbituratos administradas são muito altas para serem indicadas em pacientes que se recuperam de parada cardíaca. Primeiro, porque o tiopental sódico produz depressão do sistema cardiovascular reduzindo em 35% o débito cardíaco¹⁰. Segundo, porque a resistência vascular cerebral está aumentada e o fluxo sanguíneo cerebral (FSC) reduzido¹¹. Terceiro, porque a administração desta dose de tiopental provoca inconsciência por várias horas, período em que a avaliação neurológica e eletroencefalográfica certamente estariam prejudicadas¹².

Temos tratado pacientes que se recuperam de parada cardiopulmonar com difenilhidantoina, por via venosa, logo após a restauração da função cardiovascular, mesmo na presença de aparente lesão neurológica.

METODOLOGIA

Esta série, de quatro anos de nossa experiência clínica, compreende seis pacientes adultos que tiveram parada cardíaca de diversas causas durante anestesia, como mostra a Tabela I. Em todos os casos a função cardíaca estava sendo monitorizada por estetoscópio no pré - córdio, eletrocardiografia e medida da pressão arterial. No caso 6, havia registro contínuo da pressão arterial média e, assim o diagnóstico da parada foi imediato, a reanimação cardiopulmonar (RCP) iniciando-se imediatamente (Tabela I e II).

Os batimentos cardíacos efetivos foram restaurados em todos os pacientes, embora com variação do tempo para cada caso. As manobras de reanimação foram mantidas até que a pressão arterial sistólica, pela ausculta, palpação ou registro direto, atingisse 11,97 kPa (90 mm Hg). Com exceção do caso 6, todos receberam um vaso-

‡ Trabalho realizado no Departamento de Anestesiologia da Escola de Medicina da Universidade de Colorado, Denver, Colorado, USA

¶ Professor Titular do Departamento de Anestesiologia da Escola de Medicina da Universidade de Colorado

§ Médico Residente do Departamento de Anestesiologia

† Professor Doutor do Departamento de Anestesiologia

‡ Professor Assistente do Departamento de Anestesiologia

Correspondência para J Antonio Aldrete

Department of Anesthesiology, University of Colorado Medical School - 4200 - East Ninth Avenue, Denver, Colorado, 80262, USA

Recebido em 28 de fevereiro de 1980

Aceito para publicação em 25 de março de 1980

Direitos Reservados à Sociedade Brasileira de Anestesiologia

TABELA I

CASO	IDADE SEXO	DOENÇA PROCEDIMENTO	CONCOMITANTE MEDICAÇÃO PRÉ - ANESTÉSICA	ANESTESIA INDUÇÃO	MANUTENÇÃO
1	31/F	Obesidade Salpingectomia	meperidina 50 mg atropina 0,4 mg	oxigênio tiopental 3 mg/kg succinilcolina, 1 mg/kg	N ₂ O, O ₂ halotano
2	34/F	Obesidade Histerectomia	morfina 10 mg atropina 0,6 mg	oxigênio tiopental 4 mg/kg succinilcolina, 1 mg/kg	N ₂ O, O ₂ etranol
3	46/M	Hérnia de hiato	diazepam 10 mg atropina, 0,6 mg	oxigênio tiopental 4 mg/kg succinilcolina, 1 mg/kg	N ₂ O, O ₂ d - tubocurarina fentanil
4	36/M	Múltiplos traumas torácicos e abdominais	---	100% O ₂ antes do procedimento	---
5	38/M	Depressão maníaca Eletoconvulsoterapia	---	oxigênio tiopental 3 mg/kg succinilcolina, 1 mg/kg	oxigênio
6	27/F	Sem problemas	diazepam 10 mg atropina 0,4 mg	oxigênio tiopental 4 mg/kg succinilcolina, 1 mg/kg	N ₂ O, O ₂ halotano

pressor com propriedades estimulantes β (efedrina ou adrenalina) durante a RCP.

Os agentes anestésicos foram suspensos no momento da parada, sendo administrado oxigênio a 100%, e outras medidas foram executadas enquanto o procedimento cirúrgico prosseguia. A condição fundamental para inclusão neste estudo era a presença de midríase paralítica, apesar de haver batimentos cardíacos espontâneos e a obtenção de pressão acima de 11,97 kPa (90 mm Hg). Difenhidantoína (4 a 7 mg/kg) foi administrada na velocidade de 1,5 mg/kg/mim após vários intervalos como indicado na Tabela II. Durante todos estes intervalos, os sinais vitais e as pupilas dilatadas permaneceram relativamente constantes.

RESULTADOS

A monitorização contínua dos sinais vitais não revelaram nenhum efeito prejudicial da difenhidantoína sobre a circulação. Evidências de recuperação neurológica eram observadas pelas pupilas mióticas e reativas, presença de reflexos palpebrais, respostas a comando ou estí-

mulos dolorosos, e abertura espontânea dos olhos. Estas reações foram observadas de 8 a 52 minutos após a administração da difenhidantoína. Estas respostas foram aparentes no paciente 6, que estava sendo submetido a transplante hepático; depois, a anestesia foi re-estabelecida prontamente (Tabela II).

Uniformemente, dentro de vinte e quatro horas após a parada cardíaca, a função neurológica apresentava-se normal em todos os casos, com exceção do paciente 2, que continuou a ter vertigens durante os seguintes três meses. Os pacientes 3 e 4 desenvolveram pneumotórax e fraturas de costelas, consequência das manobras de reanimação. O paciente 6 apresentou somente fraturas de costelas (Tabela II). Todos deixaram o hospital deambulando, sem nenhuma deficiência neurológica.

DISCUSSÃO

A parada cardíaca durante anestesia em pacientes sadios, possivelmente evitável em dois terços dos casos^{1,3}, é uma complicação lamentável que continua a ocorrer. Em re-

TABELA II

CASO	Tempo da Indução (minutos)	PARADA CARDÍACA		REANIMAÇÃO			Tempo decorrido da parada a injeção venosa de difenilhidantoína	COMPLICAÇÕES
		Causa Possível	Tratamento	RC (min)	FR (min)	PA (min)		
1	2	Sobredose Anestésica	RCP, O ₂ Retirada anestésico bicarbonato de sódio adrenalina difenilhidantoína esteróides	2	22	26	25	NENHUMA
2	6	hipoxia intubação difícil	RCP, O ₂ Retirada anestésico bicarbonato de sódio defibrilação adrenalina difenilhidantoína	4	16	18	16	TONTURAS
3	4	hipoxia ventilador quebrado	RCP, O ₂ defibrilação bicarbonato de sódio adrenalina difenilhidantoína esteróides	12	32	45	33	PNEUMONIA
4	3	hipoxia remoção do tubo traqueal	traqueostomia RCP, O ₂ bicarbonato de sódio adrenalina defibrilação difenilhidantoína esteróides	14	19	120	25	PNEUMOTORAX
5	4	obstrução vias aéreas hipoxia sobredose	RCP, O ₂ defibrilação bicarbonato de sódio difenilhidantoína	3	4	7	8	PNEUMOTORAX
6	25	adrenalina sobredose em presença de halotano	Retirada anestésico RCP, O ₂ bicarbonato de sódio difenilhidantoína	2	3	8	6	NENHUMA

cente revisão de paradas cardíacas em pacientes pediátricos anestesiados, concluiu-se que a maior parte poderia ter sido evitada. Do total, 50,6% foram devidas a problemas de vias aéreas¹⁴.

A série de seis pacientes aqui relatada inclui vários fatores sem controle, tais como a variação dos períodos da ocorrência da parada cardíaca até o momento em que a RCP foi instituída, a administração prévia de tiopental na maioria e a injeção de difenilhidantoína. Além disso, este trabalho deixa de satisfazer um bom método experimental, pois faltam casos controles, que preferimos omitir, por ser antiético sonegar um agente terapêutico, po-

tencialmente benéfico, para qualquer paciente nestas circunstâncias. Entretanto, com base na evidência experimental da proteção neurológica e da relativa impraticabilidade de administrar doses elevadas de tiopental em pacientes recém-reanimados de parada cardíaca, observamos que a difenilhidantoína é uma alternativa satisfatória contra possível lesão cerebral irreversível, desde que haja um rápido e eficiente tratamento. Além do mais, em pelo menos dois casos (1 e 5), o tiopental pode ter contribuído para a parada cardíaca; sua administração teria sido uma temeridade.

Outras evidências de proteção neuronal da difenilhi-

dantoína foram demonstrados em estudos laboratoriais preliminares¹⁵ em coelhos, alguns dos quais receberam difenilhidantoína após colocação de manguito pneumático cervical inflado a 26,6 kPa (200 mm Hg) por 15 minutos. O grupo tratado com difenilhidantoína demonstrou nenhuma ou mínimas lesões cerebrais "post-mortem", em oposição aos dois outros grupos. Um deles recebeu tiopental e o outro nenhum tratamento; ambos apresentaram de moderada a avançada necrose neuronal.

Com pré-tratamento, Aldrete e col¹⁶ demonstraram que coelhos submetidos a isquemia cerebral por 20 minutos apresentaram menores deficiência neurológica e modificações cerebrais "post-mortem" com fentoína, do que administrando tiopental ou placebo.

Indubitavelmente, muitos pacientes que receberam pronta e efetiva RCP recuperaram-se completamente da parada cardíaca das mais diferentes etiologias. Em contrapartida, muitos outros recuperaram-se em parte, transformando-se em preparações "coração-pulmão" sem nenhuma função cerebral, ou com parcial recuperação do SNC sem capacidade de reassumir suas funções intelectuais anteriores.

Tem sido demonstrado que a difenilhidantoína estabiliza as membranas neuronais¹⁷ e diminui a CMRO₂ em 40 a 60%, assim como aumenta a concentração da "energia de reserva" do cérebro, isto é, da fosfocreatina, da glicose e glicogênio sérico e cerebral¹⁸.

A difenilhidantoína também diminui a utilização de oxigênio pelo cérebro¹⁹ e aumenta levemente o FSC²⁰. Visto que lesões neuronais semelhantes são encontradas em óbitos por hipoxia, intoxicação por monóxido de carbono e hipoglicemia, é cogitável o seu uso^{22, 22, 23}. Além disso, tem sido proposto que a difenilhidantoína

prolonga a função normal das células nervosas, em particular aquelas dos centros respiratórios e cardíaco, sob condições de anoxia²².

Entretanto, certas precauções devem ser tomadas quando doses elevadas de difenilhidantoína são administrados por via venosa. O grau de depressão cardíaca e a hipotensão produzidas pela difenilhidantoína parecem estar relacionados à dose e velocidade de injeção²⁴. Nas doses clínicas usuais, estudos no homem sugerem que estes efeitos devam ter limitado significado prático²⁵. A solução para uso clínico é composta de 40% de propilenoglicol, 10% de álcool etílico e o pH ajustado a 12²⁶. Dados conflitantes concernentes a efeitos eletrofisiológicos e tóxicos da difenilhidantoína podem estar relacionados a estes solventes, como foi observado por Louis e col²⁷. Talvez soluções sem os solventes de difenilhidantoína devam ser usadas, com este propósito. O cuidado na administração venosa da difenilhidantoína, limitando a sua velocidade a 2 mg/kg/minuto, tende a evitar todo efeito depressor sobre o sistema cardiovascular. O fato de não alterar significativamente a consciência torna o seu uso compatível com as avaliações neurológicas repetidas.

Concluindo, os seis pacientes que sofreram parada cardiopulmonar e foram aparentemente ressuscitados, porque tiveram a restauração dos batimentos cardíacos e da pressão arterial, mas apresentaram midríase e receberam difenilhidantoína. Todos foram recuperados com nenhuma ou mínimas complicações neurológicas e deixaram o hospital deambulando. Os possíveis efeitos protetores da difenilhidantoína contra lesão cerebral resultante de anoxia e hipoperfusão certamente merecem posteriores investigações.

Aldrete J A, Romo - Salas F, Mazzia V D B, Tan S: Diphenylhydantoin for reversal of neurological injury after cardiac arrest. Rev Bras Anest 30: 4: 263 - 267, 1980

Six patients who had just suffered cardiopulmonary arrest during anesthesia, and had apparently been hemodynamically resuscitated but had some evidence of neurological sequelae, received 4 to 7 mg/kg of diphenylhydantoin (DPH) intravenously. All of them recovered with minimal or absent neurological complications and left the hospital. The protective effects that diphenylhydantoin may have against CNS damage from cerebral hypoxia and/or hypoperfusion are discussed.

Key - Words: RESSUSCITATION; cardiac arrest, diphenylhydantoin, ANESTESIA, cardiac arrest, CEREBRAL FUNCTION; thiopental, diphenylhydantoin.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hossman K A, Kleihues P - Reversibility of ischemic brain damage. Arch Neurol, 1973, 29: 375.
- Bakay L, Lee J C - Effect of acute hypoxia and hypercapnia on the ultrastructure of the cerebral nervous system. Brain, 1968, 91 - 697.
- Miller J R, Myers R E - Neuropathology of systemic circulatory arrest in adult monkeys. Neurology, 1972, 22: 888.
- Stanley M, Aronson M - Hypoxic encephalopathy. In Clinical Anesthesia, Neurologic Considerations, edited by M H Harmel. Philadelphia: F A Davis Co, 1967.
- Negovskii V A - Resuscitation and Artificial Hypothermia. New York: Consultant's Bureau, 1962.
- Tentler R L, Sadove M, Bewa D R, Taulor R C - Electroencephalographic evidence of cortical "death" followed by full recovery. Protective action of hypothermia. JAMA, 1957, 164: 1667.
- Secher O, Wilhelm B - The protective action of anesthetics against hypoxia. Canad Anaes Soc J, 1968, 15: 423.
- Himwich H E - Brain Metabolism and Cerebral Disorders. Baltimore: The Williams and Wilkins Co, 1951.
- Smith L A, Hoff J T, Nielsen S L, Larson C P - Barbiturate protection in acute focal cerebral ischemia. Stroke, 1974, 5: 1.
- Johnson S R - Effect of some anesthetics on circulation in man. Acta Chir Scand Suppl, 1951, p 158.
- McCall J - Barbiturates in toxemias of pregnancy. JAMA, 1952, 149: 51.
- Bird T D, Plum F - Recovery from barbiturate overdose coma with a prolonged isoelectric electroencephalogram. Neurology, 1968, 18: 456.
- Marx G F, Mateo C V, Orkin L R - Computer analysis of post anesthetic deaths. Anesthesiology, 1973, 39: 54.

14. Salem M R, Bennett E J, Schweiss J F, Baraka A, Dalal F V, Collins V J – Cardiac arrest related to anesthesia contribution factors in infants and children. JAMA, 1975, 223: 238.
15. Cullen J P, Aldrete J A, Jankovsky L, Romo - Salas F – Protective action of phenytoin in cerebral ischemia. Anesth Analg 58: 165 – 169, 1979.
16. Aldrete J A, Romo - Salas F, Jankovsky L, Franatovic Y – Effect of pretreatment with thiopental and phenytoin on post ischemic brain damage in rabbits. Crit Care Med 7: 466 – 470, 1979.
17. Pincus J H, Grove I, Marino D B, Glaser G E – Studies on the mechanisms of action of diphenylhydantoin. Arch Neurol, 1970, 22: 556.
18. Brodie W D, Nelson S R – The effect of diphenylhydantoin on energy reserve levels in the brain. Fed Proc, 1968, 27: 751.
19. Spector R G – Effects of formyltetrahydrofolic acid and noradrenaline on the oxygen consumption of rat brain synaptosome - mitochondrial preparations. Brit J Pharmacol, 1972, 44: 279.
20. Kennedy C, Grave G D, Jehle J W, Kupferberg H J – The effect of diphenylhydantoin on local cerebral blood flow. Neurology, 1972, 22: 451.
21. Balady - Moulinier M – Cerebral blood flow and membrane ionic pump. Europ Neurol, 1971/72, 6: 107.
22. Hoff E C, Yahn C – The effect of sodium 5,5 - diphenylhydantoinate (Dilantin Sodium) upon the tolerance of rats and mice to decompression. Amer J Physiol, 1944, 141: 7.
23. Naiman J G, Williams H L – Effects of DPH on the duration of respiratory activity during anoxia. J Pharm Exp Ther, 1964, 145: 34.
24. Rowe G G, McKenna D H, Sailer S, Corliss R J – Systemic and coronary hemodynamic effects of diphenylhydantoin. Am J M Sc, 1967, 254: 534.
25. Conn, R D, Kennedy J W, Blackmon J R – Hemodynamic effects of diphenylhydantoin. Amer Heart J, 1967, 73: 500.
26. Physician's Desk Reference. 3rd Edition. Litton Industries, Inc Medical Economics Co. 1976, p 1153.
27. Louis S Kutt H, Mc Dowell F – The cardiocirculatory changes caused by intravenous dilantin and its solvent. Am Heart J, 1967, 74: 523.

Resumo de Literatura

MECANISMO DA TAQUIPNÉIA INDUZIDA PELO HALOTANO

Os autores examinaram em gatos os componentes vagal e central do mecanismo da taquipnéia induzida pelo halotano em concentrações de 1,2 a 3,0%. Foram medidas duas variáveis: a - frequência respiratória subsequente à oclusão das vias aéreas ao final da expiração, índice do controle central da respiração; b - alteração da pressão desenvolvida nas vias aéreas durante o esforço inspiratório subsequente à oclusão das mesmas, índice do débito respiratório.

O aumento da concentração de halotano desde 1,2 até 3,0%, em condições de isocapnia ($P_A CO_2 = 6,0$ kPa ou 45 mm Hg), provocou elevação da frequência respiratória pós-occlusão e diminuição da pressão nas vias aéreas pós-occlusão. Em outros termos, a respiração tornou-se mais rápida e superficial.

Em qualquer das concentrações de halotano, a vagotomia ou o bloqueio vagal completo pelo frio não modificaram o comportamento das variáveis respiratórias acima.

Os resultados sugerem que a taquipnéia determinada pelo halotano, bem como o efeito inibidor do débito respiratório, são de origem central e não mediados pelo nervo vago.

(Mazzarelli M, Haberer J P, Jaspar N, Miserocchi G - Mechanism of halothane-induced tachypnea in cats. Anesthesiology 51: 522 - 527, 1979).

COMENTÁRIO: A respiração rápida e superficial que acompanha a administração de halotano em pacientes sem pré-medicação não parece ter relação com descargas vagais aferentes, um dos mecanismos aventados. O mecanismo mais provável parece ser o da estimulação de estruturas bulbares ou pontinas, conforme já foi sugerido por Ngai e col em trabalho anterior. (Nocite J R)

EPIDURAL EM CESARIANA: ESTUDO COMPARATIVO SOBRE BUPIVACAÍNA, CLOROPROCAÍNA E ETIDOCAÍNA

Foram estudadas as características da analgesia epidural para cesariana eletiva em três grupos de parturientes que receberam bupivacaína 0,75% ou cloroprocaína 3% ou etidocaína 1%. Em todas, inseriu-se um catéter em L₂ - L₃ em sentido caudal, injetando-se volume da solução suficiente para proporcionar nível de analgesia T₄ - T₆, levando-se em consideração a altura da paciente.

As doses médias dos três anestésicos foram: bupivacaína 128 mg, cloroprocaína 480 mg, etidocaína 220 mg. Foram obtidas excelentes condições de bloqueio motor e sensorial com bupivacaína e cloroprocaína em todas as pacientes. O bloqueio sensorial com a etidocaína foi inadequado em grande parte das pacientes. A latência e o tempo de permanência na Sala de Recuperação foram mais elevados com a bupivacaína do que com a cloroprocaína. Em 50% das pacientes que receberam etidocaína, houve necessidade de anestesia geral logo após a extração da criança.

Obteve-se relaxamento muscular excelente para todas as pacientes nos três grupos. As condições de vitalidade dos recém-nascidos, avaliadas pelo método de Apgar, pelo estado ácido-básico e pelas características de comportamento neurológico, foram igualmente boas nos três grupos. No nascimento, a relação entre as concentrações fetal e materna da bupivacaína (0,31) foi ligeiramente superior à da etidocaína (0,25).

Os autores concluem que se pode obter bons resultados com a analgesia epidural para cesariana quando se utilizam bupivacaína ou cloroprocaína.

(Datta S, Corke B C, Alper M H, Brown W V, Ostheimer G W, Weiss J B - Epidural anesthesia for cesarian section: a comparison of bupivacaine, chloroprocaine, and etidocaine. Anesthesiology 52: 48 - 51, 1980).

COMENTÁRIO: Resultados semelhantes foram obtidos para a etidocaína por outros autores, utilizando doses próximas de 200 mg. O aumento do volume da solução de etidocaína a 1%, para valores de 25 a 30 ml (correspondendo a doses de 250 - 300 mg), parece oferecer melhores resultados em analgesia epidural para cesariana, sem colocar em risco o binômio materno-fetal. (Nocite J R)