

1484
**NITROPRUSSIATO DE SÓDIO COMO
AGENTE HIPOTENSOR DURANTE
A ANESTESIA GERAL (*)**

DR. RUBENS LISANDRO NICOLETTI, E.A. ()**

DR. ANTONIO ALBERTO DE FELICIO, E.A. (*)**

DRA. MARLENE PAULINO DOS REIS OLIVEIRA, E.A. (**)**

DRA. JOHANA LILIAN BROMBERG MARIN, E.A. (***)**

DRA. ANITA LEOCÁDIA DE MATTOS FERRAZ, E.A. (***)**

AP 1965
Com a finalidade de relatar a experiência clínica com o nitroprussiato de sódio (Nipride) fabricado pelo Laboratório Roche, foram estudados clinicamente 22 pacientes cirúrgicos de ambos os sexos cujas idades variaram entre 13 a 60 anos submetidos a diferentes tipos de cirurgia. Experimentalmente foram estudados 3 cães com registro direto de pressão arterial através de um transdutor de pressão.

Para a redução da pressão arterial foi utilizado 50 mg de Nipride dissolvidos em 500 ml de solução glicosada, obtendo-se uma solução a 0,01%, gotejada em velocidades variáveis até se obter uma queda dos níveis tensionais ao redor de 30 a 40% dos valores iniciais. As doses utilizadas variaram entre 5 a 150 mg.

O controle da taquicardia (> 100 b/m) que se observou em 43% dos pacientes foi obtido com doses entre 5 a 20 mg de Eraldin (practolol) por via venosa. Esta droga foi usada de rotina nos casos em que o campo operatório era infiltrado com solução de xilocaína a 0,5% com adrenalina 1:200.000.

São discutidos aspectos clínicos e farmacológicos relacionados com o emprêgo do Nipride em cirurgia concluindo-se que o nitroprussiato de sódio é um agente hipotensor seguro caracterizado por ação e reversão rápidos e ausência de efeitos colaterais marcados.

(*) Trabalho realizado pelo Serviço de Anestesiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

(**) Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia, Ortopedia e Traumatologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

(***) Médico contratado do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

(****) Professora Assistente do Departamento de Cirurgia, Ortopedia e Traumatologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

(*****) Médica contratada do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

(*****) Auxiliar de Ensino do Departamento de Cirurgia, Ortopedia e Traumatologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Em trabalho anterior ⁽¹⁴⁾ onde utilizamos o nitroprussiato de sódio para a produção de hipotensão arterial durante o ato cirúrgico, foi salientado como inconveniente o fato da droga utilizada não ser fabricada por laboratório especializado. Esse fato faz com que não se tenha um perfeito controle da qualidade e da estabilidade da droga, o que possibilita o aparecimento de acidentes principalmente por ação do cianeto e do tiocianato que podem ser encontrados como impureza em produtos não submetidos a rigoroso processo de fabricação.

A finalidade deste trabalho é a de relatar nossa experiência clínica com o nitroprussiato de sódio (Nipride) fabricado pelo Laboratório Roche.

MATERIAL E MÉTODO

O Nipride contém como substância ativa o nitroprussiato de sódio dihidratado ($\text{Na}_2 \text{Fe} (\text{C N}_5 - \text{NO} - 2\text{H}_2\text{O})$). É apresentado em ampolas de cor ambar contendo 50 mg de substância sob forma liofilizada. A solução aquosa é instável e a instabilidade é aumentada por exposição a luz. Com a decomposição a cor da solução muda de marron para vermelho escuro devido a redução do íon férrico para íon ferroso.

Foram estudados 22 pacientes cirúrgicos de ambos os sexos cujas idades variaram de 13 a 60 anos, submetidos a diferentes tipos de cirurgias (tabela I). Como medicação pré anestésica foi utilizado por via intramuscular 45 minutos antes da cirurgia a associação meperidina (100 mg) e atropina (0,25 mg). A indução da anestesia foi obtida com tiobarbitúrico 2,5% e o relaxamento muscular com brometo de pancurônio nas doses necessárias para cada caso. Durante o decorrer do ato cirúrgico foram administradas doses suplementares de tiobarbitúrico ou do relaxante muscular.

Todos os pacientes foram entubados e a ventilação pulmonar foi controlada com o Respirador de Takaoka ⁽²²⁾.

A anestesia foi mantida com halotano na concentração de 0,1 a 0,3 volumes por cento e de metoxifluorano na concentração de 0,1 a 0,15 volumes por cento ^(12, 13).

A frequência do pulso foi registrada de maneira contínua durante todo o ato anestésico cirúrgico com o Pulse Monitor II (Mie England). A pressão arterial foi obtida pelo método auscultatório com o auxílio do esfigmomanômetro de mercúrio.

Para a redução da pressão arterial foi utilizado 50 mg de Nipride dissolvidos em 500 ml de solução glicosada, obtendo-se uma solução a 0,01%. A velocidade de gotejamento variou no sentido de se obter hipotensão arterial ao redor de 30 a

TABELA I
DADOS REFERENTES A PACIENTES, IDADE, SEXO E TIPOS
DE CIRURGIA

Caso	Nome	Idade	Sexo	Cirurgia
1	W.L.	41	M	Enucleação olho D
2	C.M.	60	F	Craniotomia
3	M.C.V.G.	45	F	Ritidectomia
4	O.S.	48	F	Ritidectomia
5	M.A.C.F.	60	F	Tireoidectomia
6	E.B.A.	45	F	Mastoplastia e Rinoplastia Histerectomia abdominal + perineoplastia
7	L.G.V.	47	F	Rinoplastia
8	V.L.S.	23	F	Rinoplastia
9	J.S.	40	M	Estapedectomia
10	E.C.T.	20	F	Mastoplastia
11	E.A.C.	31	F	Ritidectomia
12	M.L.G.	16	M	Mandibuloplastia
13	A.C.P.S.	30	F	Dacriocistorrinostomia
14	G.A.S.	16	M	Trabeculectomia olho E
15	A.G.N.	46	M	Craniotomia
16	L.A.S.	17	M	Craniotomia
17	L.P.P.	51	F	Facectomia E
18	M.A.S.C.	45	F	Exploração vias biliares
19	T.F.	36	F	Histerectomia abdominal
20	A.B.	47	M	Correção Pseudomeningocele
21	M.M.G.C.	19	F	Mastoplastia
22	M.L.S.	13	M	Ritidectomia

40% dos valores iniciais. Em um caso foi associado ao nipride 2g de novocaína.

Sempre que a frequência cardíaca ultrapassava os valores de 100 batimentos por minuto foram administradas doses variáveis de eraldin (practolol) por via venosa. Essa droga foi utilizada de rotina nos casos de rinoplastia e ritidoplastia antes do cirurgião infiltrar o campo operatório com solução de xilocaína a 0,5% com adrenalina a 1:200.000.

A extubação foi realizada após descurarização com prostigmina precedida de atropina.

Foi feita também a hipotensão com o nipride em 3 cães, anestesiados com nembutal, entubados e ventilados com o respirador de Takaoka.

A pressão arterial do cão foi registrado em um fisiografo de 2 canais, modelo Grass. Foi usado um Strain-Gauge, Stathan 23 AA. A velocidade do registro foi de 5 mm/s. A frequência cardíaca foi obtida a partir do registro da pressão arterial. (Figuras 1, 2, 3).

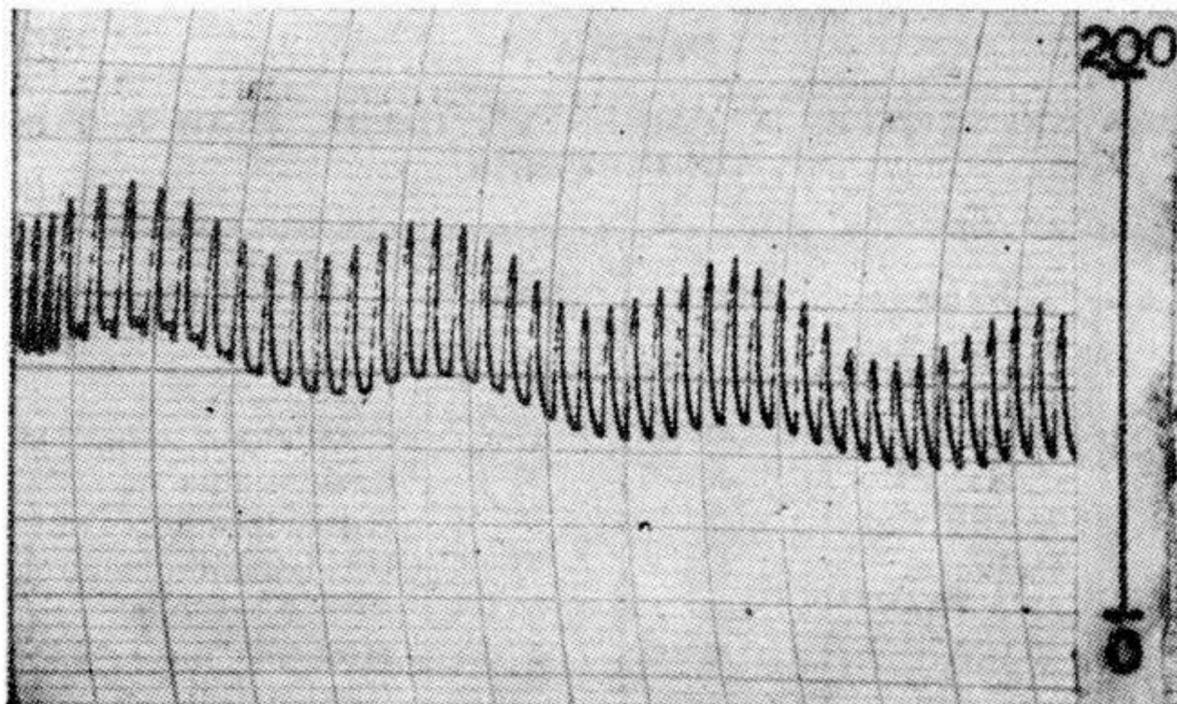


FIGURA 1

Pressão arterial do cão n.º 1 antes da infusão de Nipride.
 PA = 171/14 FC = 120

Uma solução de nipride a 0,01% foi instalada e o gotejamento regulado para que a pressão caísse a níveis de 30 a 40% do normal.

RESULTADOS

As doses de nipride necessárias para manter os valores da pressão arterial nos níveis desejados variaram de 5 a 150 mg. Suspensa a administração da droga a volta da pressão arterial aos níveis pré operatórios se fez em poucos minutos. Em nenhum caso houve necessidade da administração de droga vasopressora.

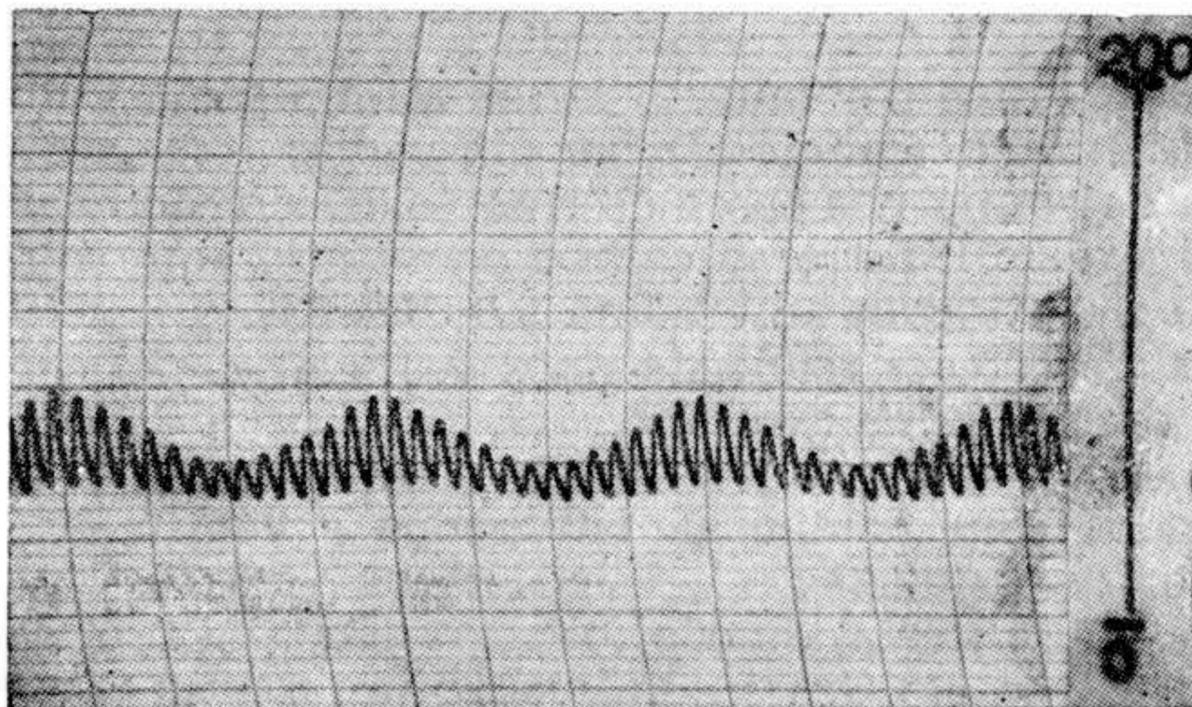


FIGURA 2

Pressão arterial do mesmo cão após 3 minutos de infusão de Nipride (solução 0,001%)
 PA = 114/57 FC = 210

TABELA II

NÚMERO DE PACIENTES, VALORES DE PRESSÃO ARTERIAL E FREQUÊNCIA CARDÍACA NO INÍCIO DA ANESTESIA (Pa_1, FC_1), COM A INFUSÃO DE NIPRIDE (Pa_2, FC_2) E APÓS ADMINISTRAÇÃO DE ERALDIN (Pa_3, FC_3). DOSE DE NITROPRUSSIATO DE SÓDIO, DOSE DE ERALDIN, DURAÇÃO DA ANESTESIA E ANESTÉSICO

Pacientes	Pa_1	FC_1	Pa_2	FC_2	Pa_3	FC_3	Nipride (mg)	Eraldin (mg)	Duração anestesia (min.)	Anestésico usado
1	140	60	60	140	70	100	50	10	80	Fluotano
2	100	80	60	120	60	100	150	10	100	Fluotano
3	120	80	70	80	70	80	30	10	240	Pentrano
4	130	80	80	80	80	80	45	10	290	Pentrano
5	200	80	140	92	—	—	15	—	110	Fluotano
6	120	100	80	120	80	100	40	20	280	Fluotano
7	180	120	120	120	100	92	10	10	90	Fluotano
8	100	100	60	120	60	108	5	10	50	Pentrano
9	120	80	80	100	—	—	15	—	110	Pentrano
10	110	88	80	120	80	100	8	5	130	Pentrano
11	130	100	70	140	70	100	40	20	190	Pentrano
12	120	100	100	140	100	96	12	5	90	Pentrano
13	140	88	100	92	—	—	11	—	205	Pentrano
14	100	100	—	—	—	—	9	5	70	Fluotano
15	140	100	90	120	100	80	36	5	240	Fluotano
16	120	88	80	92	—	—	6	—	240	Fluotano
17	140	100	90	98	—	—	12	—	85	Fluotano
18	120	80	80	80	—	—	5	—	200	Fluotano
19	120	100	80	100	—	—	25	—	140	Fluotano
20	120	84	80	100	—	—	9	—	170	Pentrano
21	120	80	70	120	—	—	5	—	240	Pentrano
22	140	88	100	120	90	100	25	5	120	Fluotano

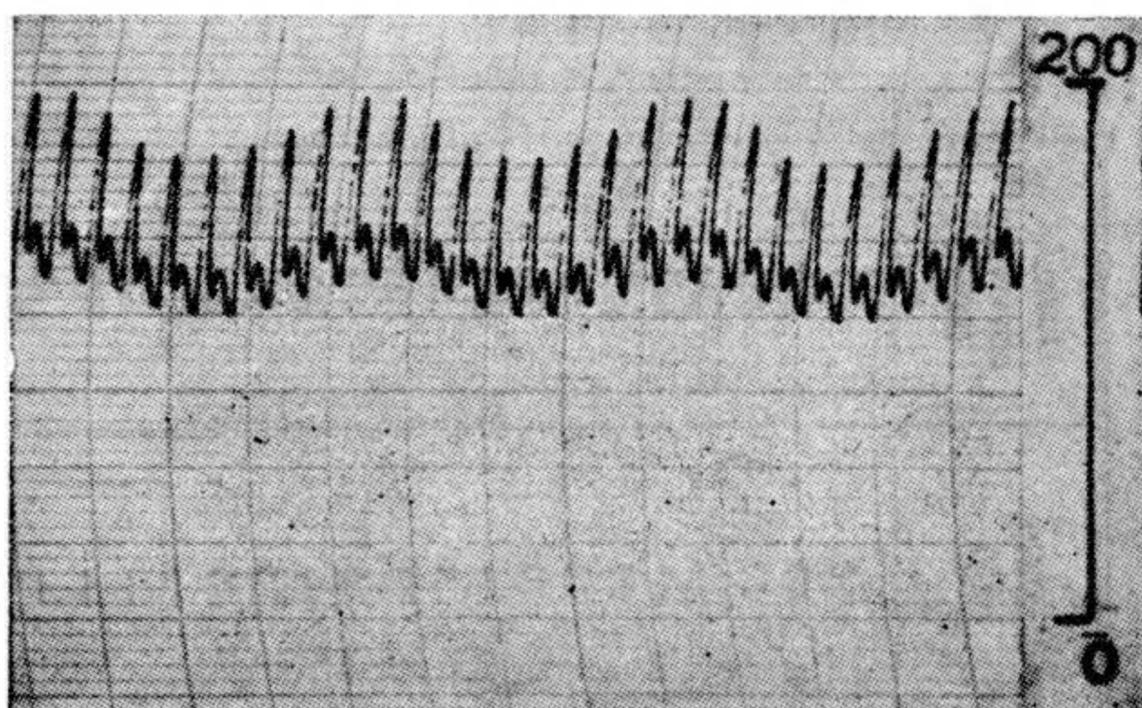


FIGURA 3

Pressão arterial do mesmo cão após 5 minutos de infusão de Nipride
 PA = 79/54 FC = 210

A frequência cardíaca ultrapassou valores de 100 batimentos por minuto em 43% dos casos, devido ao nitroprussiato de sódio. Esses pacientes, assim como os que sofreram infiltração prévia com adrenalina, receberam eraldin na dose que variou de 5 a 20 mg (tabela II).

Os valores de pressão arterial e de frequência cardíaca dos cães estudados podem ser vistos na tabela III.

Podemos observar que a pressão arterial apresentou uma diminuição em torno de 33% e a frequência cardíaca um aumento de 50-70% em relação aos valores iniciais.

TABELA III

DADOS REFERENTES A VALORES DE PRESSÃO ARTERIAL E DE FREQUÊNCIA CARDÍACA, ANTES E DEPOIS DA INFUSÃO DE NIPRIDE

Cão	INICIAL		APÓS NIPRIDE	
	FC (b/min)	Pa (torr)	FC (b/min)	Pa (torr)
1	120	171/114	210	114/57
2	105	180/115	173	126/55
3	118	165/112	177	112/50

DISCUSSÃO

O nipride é agente hipotensor potente podendo produzir hipotensão arterial quase que imediatamente após a administração venosa. A ação hipotensora da droga é conhecida há muito tempo, mas só nos últimos anos é que tem sido utilizada amplamente como agente hipotensor. A ação hipotensora da droga segundo Johnson (6) é devido ao grupo NO nitroso. Após a suspensão da administração venosa a ação hipotensora desaparece também em poucos minutos. Esse fato faz com que seja necessário a infusão contínua da droga para que seja mantido o nível desejado de hipotensão arterial. Ainda que essas particularidades de início imediato e efeito fugaz, possam limitar o uso do nipride para o tratamento clínico da hipertensão arterial, torna-se ideal o seu uso pelos anestesistas durante a anestesia geral. Deve ser salientado que a hipotensão arterial produzida pelo nipride guarda íntima relação com a velocidade da infusão, podendo ser assim obtidas quedas da pressão arterial nos valores desejados. Devido a íntima relação entre a queda da pressão arterial e a velocidade da infusão do nipride o controle do gotejamento durante a anestesia é da maior importância. As doses necessárias para produzir a resposta hipotensora são variáveis: dependem principalmente da idade do paciente, sendo os idosos mais sensíveis; do grau de hipotensão desejado; e do tempo de duração da hipotensão. As doses utilizadas pelos diferentes autores variam muito entre si. As doses utilizadas por Schiffman e Fuchs (18) variaram de 25 a 100 mg, as de Siegel e col. (20) variaram de 10 a 250 mg e as de Taylor e col. (21) de 2,5 a 160 mg. Em nossos pacientes as doses variaram de 5 a 150 mg.

A ação hipotensora de nipride se faz por redução da resistência periférica, por ação direta da droga sobre as fibras musculares lisas das paredes vasculares independente da sua inervação Schlant e col. (1,16,19). Moraca e col. (11) e Taylor e col. (21) salientaram que uma das vantagens apresentadas pelo nitroprussiato de sódio é a de produzir hipotensão arterial através da vasodilatação periférica sem ter ação cardíaca ou sobre o sistema nervoso. Quando a hipotensão arterial é induzida por drogas bloqueadoras ganglionares, anestesia espinal ou anestesia profunda pelo halotano há constantemente diminuição do débito cardíaco. (5,7,17). O efeito hipotensor do nitroprussiato de sódio é constante e na literatura não é relatado caso de paciente completamente refratário à infusão venosa da droga. Page e col. (16) relatam um caso de tolerância à droga no qual houve necessidade de associar hexametônio para obter adequado nível de hipotensão.

Loggie ⁽¹⁰⁾, Moraca e col., ⁽¹¹⁾ e Schiffman e col., ⁽¹⁸⁾ salientam o fato de os pacientes que recebem drogas hipotensoras serem mais sensíveis ao efeito hipotensor do nitroprussiato de sódio.

A nossa conduta nos pacientes mais resistentes ao invés de aumentarmos a dose de nipride ou a concentração do agente anestésico inalado, preferimos associar novocaína (1 a 2g) no soro contendo o nipride. Achamos que o aumento na concentração do anestésico inalado pelo paciente pode fazer com que a pressão arterial no término da anestesia não volte rapidamente aos níveis iniciais tirando assim uma das vantagens do nipride. Por outro lado o aumento na quantidade do nitroprussiato administrado pode resultar em concentrações sanguíneas maiores de um metabolito, o tiocianato de sódio. No sangue o nitroprussiato de sódio é metabolizado lentamente em cianogênio por interação do seu átomo de ferro com grupo sulfidrilas das hemáceas. O cianogênio é convertido em tiocianato no sangue ⁽²³⁾. Assim, embora na literatura encontrem-se descritos casos de pacientes que receberam nitroprussiato de sódio por vários dias ^(3,15,16) existe também o relato de Davies e col., ⁽²⁾ de um caso fatal de paciente jovem que recebeu durante o ato cirúrgico 400 mg da droga.

Como efeito colateral relacionado com o nipride deve ser salientado o aumento da frequência cardíaca que acompanha a queda da pressão arterial salientado por vários autores ^(8,9,11,14,16). Para que este efeito taquicardizante fosse melhor avaliado, registramos a pressão arterial de cães em aparelhos de alta precisão e constatamos um aumento de frequência cardíaca de 50 a 70% dos valores iniciais. Também nessa série de casos, observamos em 43 por cento, aumento da frequência cardíaca. Nos casos em que a frequência cardíaca ultrapassou os valores de 100 b/min e que poderia provocar aumento do sangramento no campo operatório administramos eraldin por via venosa. A dose de eraldin variou de 5 a 20 mg. O eraldin por sua ação bloqueadora beta previne a atividade cardíaca exagerada quer quando ela é conseqüente a hipotensão arterial ou à adrenalina utilizada para a infiltração do campo operatório. Nos casos em que estava programada a utilização de infiltração com solução contendo adrenalina o eraldin foi administrado alguns minutos antes. É sabido que os anestésicos halogenados utilizados podem determinar graves alterações do ritmo cardíaco por interação com a adrenalina. A impressão que temos atualmente é a de que as drogas bloqueadores adrenérgicas ⁽⁴⁾ e a hiperventilação pulmonar possibilitam a resolução prática do problema.

Com base nesse trabalho e no anterior (4) consideramos o nitroprussiato de sódio como agente hipotensor seguro caracterizado por ter ação e reversão rápidos e ausência de efeitos colaterais marcados.

SUMMARY

SODIUM NITROPRUSSATE AS HYPOTENSIVE AGENT DURING GENERAL ANESTHESIA:

Clinical study of 22 patients and animal study in three dogs with the use of sodium nitroprussiate during general anesthesia are presented. Patients were between 13 and 60 years of age. Very light anesthesia was maintained with 0,1 to 0,3% halothane or 0,1 to 0,15% methoxyflurane anesthesia after a barbiturate induction and curarisation. Liophilised sodium nitroprussiate (50 mg) was dissolved in 500 cc of glucose solution, and a 30 to 40% reduction of blood pressure was obtained with total doses of 5 to 150 mg.

Tachycardia (above 100 b/min) was seen in 43% of the patients and could be controlled with 5 to 20 mg of practolol IV. This drug was used routinely when the operative field was infiltrated with 0,5 lidocaine and 1:200.000 adrenaline. Clinical and pharmacological aspects of the use of sodium nitroprussiate during surgery are discussed. This agent is apparently safe and with fast recovery and little collateral effects.

REFERÊNCIAS

1. Blatia S K and Frohsin D E — Hemodynamic comparison of agents useful in hypertensive emergencies. *Amer Heart J* 85:367, 1973.
2. Dacies D W, Kadar D, Steward D J and Munro I R — A sudden death associated with the use of sodium nitroprusside for induction of hypotension during anesthesia. *Canad Anesth Soc J* 22:547, 1975.
3. De Cunto J J, Biagini J A, Mele R R e Ursolino G L — Nitroprussiato de sódio no combate a crise hipertensiva. *Rev Bras Anest* 25:453, 1975.
4. De Freitas A A F, Vianna A e Ramalho A — Efeito do propranolol sobre o limiar de fibrilação ventricular provocado pela adrenalina em cães anestesiados com halotano. *Rev Bras Anest* 19:432, 1969.
5. Didier E O, Glacet O T and Theye R A — Cardiac performance during controlled hypotension. *Anesth Analg* 44:379, 1965.
6. Johnson C C — Mechanism of action and toxicity of nitroprusside. *Proc Soc Exper Biol Med* 26:102, 1928.
7. Jordan N S, Graves C L and Boylen W A — Cardiovascular effects of three techniques for inducing hypotension during anaesthesia. *Anest Anal* 50:1059, 1971.
8. Joves G O M and Cole P — Sodium nitroprusside as a hypotensive agent. *Brit J Anaesth* 40:804, 1968.
9. Korstein J, Rech S e Malinsky — O emprego do nitroprussiato de sódio na hipotensão controlada. *Rev Ass Med Bras* 21:333, 1975.
10. Loggie J M H — Hypertension in children and adolescent — *J Pediat* 74:640, 1969.
11. Moraca P P, Bitte E M, Hale D E, Wasmuth C E and Poutasse E F — Clinical evaluation of sodium nitroprusside agent. *Anesthesiology*, 23:193, 1962.
12. Nicoletti R L, Soares P M, Sato M, Lourenço C F S e Elias L — Analgesia pelo metoxifluorano com o emprego do vaporizador de Takaoka. *Rev Bras Anest* 14:128, 1964.
13. Nicoletti R L, Soares P M, Curti C J, Sato M e Medeiros J R — Analgesia pelo fluotano. *Rev Bras Anest* 12:125, 1962.

14. Nicoletti R L, de Felicio A A, Reis Oliveira M P, Marin J L B e Ferraz A M L — Nitroprussiato de sódio para produzir hipotensão arterial durante o ato cirúrgico. *Rev Bras Anest* 25:344, 1975.
15. Nourok D S, Glasscock R J, Solomon D H and Maxwell M A — Hypothyroidism following prolonged sodium nitroprusside therapy. *Amer J Med Sci* 248, 129, 1964.
16. Page I G, Corcoran A C, Dustan H P and Koppanyi T — Cardiovascular action of sodium nitroprusside in animals and hypertensive patients. *Circulation*, 11:188, 1955.
17. Sancetta S M, Lynn R B and Simone F A — Studies of hemodynamic changes in humans following induction of low and high spinal anesthesia. *Circulation*, 6:559, 1952.
18. Schiffmann I L and Fuchs P — Controlled hypotension effected by sodium nitroprusside. *Acta Anest Scand* 23:704, 1966.
19. Schlant R C, Tsagaris T S and Robertson R J — Studies on the acute cardiovascular effects of intravenous sodium nitroprusside. *Amer J Cardiol* 9:51, 1962.
20. Siegel P, Moraca P P and Green J R — Sodium nitroprusside in the surgical treatment of cerebral aneurysm and arteriovenous malformations. *Brit J Anaest* 43:790, 1971.
21. Taylor T H, Styles M and Lumming A J — Sodium nitroprusside as a hypotensive agent in general anaesthesia. *Brit J Anaesth* 42:859, 1970.
22. Takaoka K — Respirador automático de Takaoka. *Rev Bras Anest* 4:430, 1962.
23. Tuzel I H — Sodium nitroprusside. A review of its clinical effectiveness as a hypotensive agent. *J Clin Pharm* 14:494, 1974.

RELAÇÃO DOS LIVROS-TEXTO MAIS UTILIZADOS COMO REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS PELA COMISSÃO DO T.E.A. NA PROVA ESCRITA DO CONCURSO DE 1976

- Goodman LS & Gilman, A — *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 5th. ed., Macmillan Publishing Co., Inc., New York, 1975.
- Wylie WD & Churchill-Davidson, HC — *Anesthesiologia*, 3ª ed., Guanabara Koogan S.A., Rio de Janeiro, 1974.
- Guyton, AC — *Tratado de Fisiologia Médica*, 4ª ed., Guanabara Koogan S.A., Rio de Janeiro, 1973.
- Lee, JA — *Manual de Anesthesiologia*, 7ª ed., Livraria Ateneu S.A., 1976.
- Jong, RH — *Physiology and Pharmacology of Local Anesthesia*. Charles C. Thomas, Springfield, USA, 1970.
- Goldberger, E — *A Primer of Water, Electrolyte and Acid-base Syndromes*, 4th. ed., 1973.
- Mushin, WW — *Thoracic Anaesthesia*, Blackwell Scient. Publishing, Oxford, 1963.
- Bonica, JJ — *Principles and Practice of Obstetric Analgesia and Anesthesia*, F.A. Davis Co., Philadelphia, 1967.