

RO 5-4200 — SEUS EFEITOS SOBRE A DINÂMICA CIRCULATÓRIA E CONDUÇÃO CARDÍACA

DR. RUY DE OLIVEIRA (*)

DR. ALVARO TEIXEIRA LOPES (*)

O RO 5-4200 foi usado como agente de indução em cinquenta doentes, e foram selecionados aleatoriamente para efeito de observações, um grupo de vinte, de ambos os sexos e de vários grupos etários; alguns deles portadores de graves afecções cardiocirculatórias.

A técnica de anestesia utilizada, foi do tipo balanceada, tendo sido usada a succinilcolina para entubação traqueal e a manutenção feita com protóxido de azoto e fentanil e quando necessário o relaxamento muscular era conseguido com a aloferina.

Para melhor observação das possíveis alterações do RO 5-4200 sobre a dinâmica circulatória e condução cardíaca quando administrado isoladamente ou em associação com as outras drogas empregadas na anestesia, omitiu-se deliberadamente qualquer medicação pré anestésica.

Verificou-se que isoladamente o RO 5-4200 produziu na maioria dos doentes, hipotensão arterial moderada e bradicardia sem alteração da condução cardíaca. Em associação com a succinilcolina, não houve alterações daqueles parâmetros verificados logo após a indução; entretanto, durante a entubação traqueal, houve hipertensão arterial acentuada com taquicardia, evidenciando ausência de qualquer proteção neurovegetativa.

Durante a manutenção da anestesia, observou-se uma queda mais acentuada da tensão arterial e pulso para valores abaixo daqueles alcançados após a indução.

É indiscutível que atravessamos uma época em terapêutica, na qual os tranquilizantes ocupam um dos mais notáveis lugares. A angústia e a ansiedade são dois dos estados de alma que vêm dominando, cronicamente, todo o ser pensante

(*) - Do Serviço de Anestesia e Reanimação do Hospital Escolar de São João, Porto, Portugal.

AP 2050

e daí o recurso quase natural a drogas ansiolíticas ou tranquilizantes capazes de criarem ou ajudarem a manter um "statu quo" psíquico, susceptível de permitir ao indivíduo que delas se utilizou a sua normal ou pseudo-normal integração na sociedade.

Entre os variados grupos de fármacos com qualidades estabilizadoras ou compensadoras da atividade psíquica existe um, que há longo tempo vem interessando os anesthesiologistas-reanimadores de um modo muito especial, o das benzodiazepinas. Tal se deve à circunstâncias de serem notáveis ansiolíticos, de possuírem apreciáveis qualidades hipnógenas e mioresolutivas quando utilizadas em dose adequada, satisfazendo, portanto, algumas das qualidades primordiais que deve possuir um fármaco para ter utilidade em anestesia. Neste grupo tem-se dado, até ao momento, preferência ao diazepam (Valium^(R)), porquanto demonstrou possuir um conjunto de requisitos mais notórios e ações secundárias menores.

O diazepam tem uma ação hipnógena mais efetiva do que qualquer dos outros derivados deste grupo, nomeadamente o clordiazepoxido, o oxazepam e o nitrazepam, e, ao contrário deles é positivamente efetivo quando utilizado em pacientes alcoólicos, mesmo que estejam em estado de etilismo agudo ou de carência. Foram estas duas características que o impuseram entre os demais, sendo hoje o seu campo de ação vasto e bastante bem codificado. Porém, quando é utilizado como indutor anestésico, ou o administramos com o fim de obter um estado de hipnose profunda, nomeadamente para a execução de eletrochoques ou desfibrilações cardíacas, provoca, com frequência, alterações dinâmicas cárdio-respiratórias, caracterizadas por hipotensão, que pode ser acentuada, e bradicardia, a par duma vasodilatação periférica pronunciada e, ainda, depressão respiratória ou até apnéia.

Tais situações anômalas, que se podem verificar quando o diazepam é administrado por via venosa em doses médias de 0.4 a 0.6 mg/kg, podem atingir elevadas proporções em pacientes hipertensos e em insuficientes respiratórios agudos ou crônicos.

O aparecimento, para ensaio, de mais um derivado das benzodiazepinas — o Ro 5-4200 — desde logo nos interessou vivamente, porquanto ansiávamos por um que não tivesse ação depressiva cárdio-respiratória, quando utilizado em doses francamente hipnógenas.

O Ro 5-4200 tem uma fórmula muito semelhante à do nitrazepam, sendo o 5 (0-fluorofenil)-L-3-dihidro-1-metil-2-H-1.4 benzodiazepina 2-ona. (Figura 1)

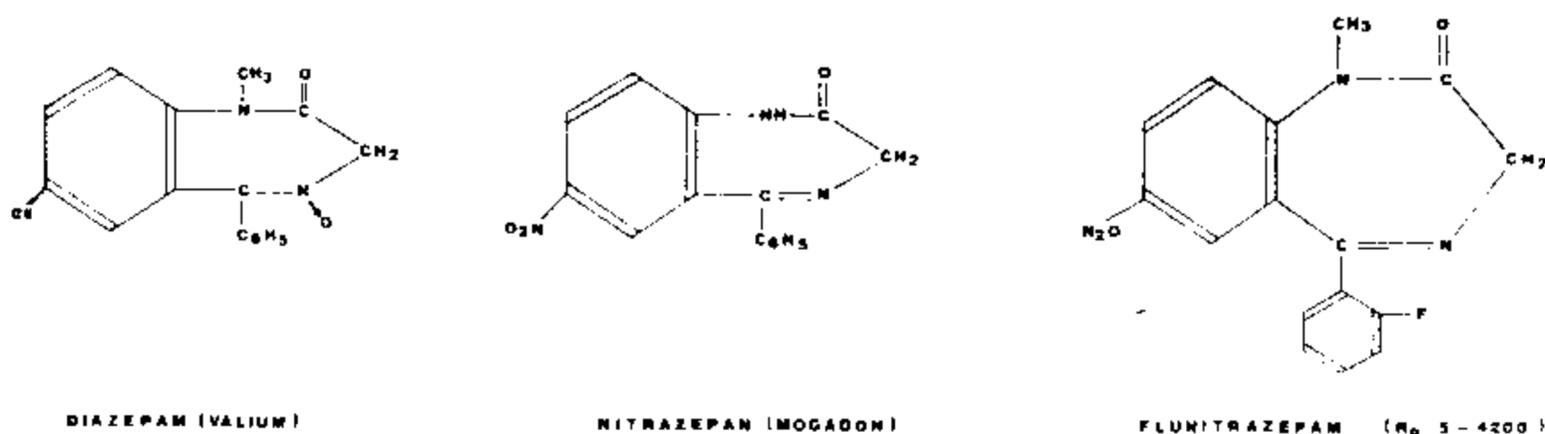


FIGURA 1

A exemplo dos outros derivados das benzodiazepinas, consideradas como tranqüilizantes menores possui, igualmente, qualidades ansiolíticas, miorelaxantes, anticonvulsivantes e, mais ainda, hipnógenas.

Parece atuar ao nível do sistema límbico, sem afetar o córtex, e nos neurônios espinais internunciais. Possui uma ação hipnógena mais poderosa do que a do nitrazepam (Mogadan^(R)), que era tido como a benzodiazépina mais potente, e a sua ação mioresolutiva não é inferior à do diazepam. As suas atividades ansiolíticas e anticonvulsivantes são mais prolongadas, nomeadamente a primeira que toma uma forma sub-hipnótica, o que limita o seu emprego em pacientes ambulatorios.

Neste trabalho procuramos avaliar as suas ações sobre a dinâmica cardiocirculatória e condução cardíaca, quando o administramos isoladamente, ou lhe associamos outros fármacos de utilidade corrente na execução de uma anestesia do tipo balanceada.

METODOLOGIA

Fizemos o nosso estudo no decurso de uma série de 50 anestésias do tipo balanceada, nas quais utilizamos o Ro 5.4200 como indutor e succinilcolina, relaxante despolarizante, para a entubação orotraqueal, dando seguidamente oxigênio e protóxido de azoto por via inalatória, mais fentanil, poderoso narcótico, e alloferina, relaxante do tipo competitivo, para a manutenção.

A fim de melhor apreciar as qualidades hipnógenas da droga e as suas próprias ações cárdio-vasculares, não administramos, previamente, qualquer fármaco com efeito sedativo, analgésico ou vagolítico.

Os resultados que se seguem, referem-se a 20 pacientes escolhidos segundo um critério cego. Foi em 4 homens e dezesseis mulheres, entre 14 e 74 anos, com idade média de 45 anos, que fizemos o nosso estudo.

Todos os pacientes deste grupo foram operados a cirurgia maior, de risco operatório médio ou grave e, estavam corretamente estudados e compensados sob o ponto de vista hemático, hídrico ou iônico.

Se bem que não hajam recebido, previamente, qualquer medicação, tiveram uma adequada preparação psicológica, sendo mantidos afastados do ambiente do bloco operatório, onde sempre reina um clima de ação e tensão emocional, até ao último momento.

Assim, graças a um sumário inquérito feito pouco antes da entrada dos pacientes na sala de operações, verificamos que, um estava moderadamente e dois outros um pouco apáticos; um estava deprimido, mas correspondia a todas as solicitações que lhe eram feitas; um estava moderado e cinco francamente tensos; cinco mostravam-se ansiosos e dois bastante inquietos; finalmente dois estavam excitados e um excitadíssimo.

Colocados já na mesa de operações, em todos se fizeram determinações das pressões arteriais, da frequência cardíaca e se efetuou um registro electrocardiográfico; em doze procedeu-se à determinação da pressão venosa paracentral, por intermédio dum catéter introduzido ao nível da prega do cotovelo na veia cefálica, e levado até às proximidades da aurícula direita.

Seguidamente, administrou-se o Ro 5-4200 por via venosa, sempre no ritmo de 2 ml/min, na dose média de 0.595 mg/10 kg, sendo a mínima de 0.543 mg/10 kg e a máxima de 1.00 mg/10 kg.

Administraram-se doses tão diversas, visto que entre os vários pacientes houve diferenças marcadas quanto ao momento em que se observaram sinais de desconexão psíquica, o que nos indicava estar a iniciar-se a hipnose.

Em alguns doentes, passados 2 minutos sobre a administração de uma dose inicial de 0.5 mg/kg, não se verificando sinais de sonolência e disartria, houve necessidade de injetar maior quantidade do produto, para se obter o estado de hipnose desejada.

Estando os pacientes em estado de hipnose, de profundidade adequada a podermos manuseá-los sem qualquer resposta motora, voltamos a determinar as pressões arteriais e venosa, frequência cardíaca e a registrar os seus traçados electrocardiográficos. Seguidamente, injetamos succinilcolina na dose de 1 mg/kg, por via venosa, ao mesmo tempo que iniciamos a administração de oxigênio, começando lentamente a passar da respiração automática para ventilação controlada manual. Após o termo das fasciculações, quando as houve, ou quando ficamos seguros de que era máxima a

ação do relaxante, fizemos nova escolha dos valores das pressões arteriais e venosa, da frequência cardíaca e registramos o traçado eletrocardiográfico.

Procedemos, seguidamente, a entubação orotraqueal, verificando-se em todos os casos um perfeito relaxamento dos músculos da face, que as cordas vocais estavam bem abduzidas e que houve ausência de qualquer reação de defesa do paciente durante a passagem do tubo através da laringe e no seu percurso ao longo da traquéia. Terminada a manobra, recolhemos novamente os valores das pressões arteriais e venosa, da frequência cardíaca e, em alguns casos, registramos o traçado eletrocardiográfico.

Seguidamente administrou-se aos pacientes, por via inalatória, oxigênio e protóxido de azoto, na relação de 1/2, e alloferina + fentanil, por via venosa, nas doses iniciais de 10 mg e 0.1 mg. respectivamente.

Cinco minutos decorridos sobre o termo da injeção do relaxante muscular e do narcótico, momento em que qualquer deles atingiu o seu ponto de ação máximo, determinamos novamente as pressões arteriais e venosa e a frequência cardíaca.

Procurou-se, com base neste protocolo, verificar os efeitos cardiovasculares da droga, quando administrada isoladamente: associada à succinilcolina; durante a entubação e, quando associada a um relaxante muscular do tipo competitivo e a um narcótico.

RESULTADOS

1.º — QUANDO ADMINISTRADO ISOLADAMENTE

a - *Pressões arteriais* — Verificamos que, numa porcentagem elevada de pacientes, a pressão sistólica baixou. Em 16 doentes desceu, em média, 28.75 mmHg, sendo a menor baixa de 20 mmHg e a maior de 50 mmHg; a pressão diastólica somente desceu em 8 pacientes, em média, 28 mmHg, sendo a maior queda de 30 mmHg e a menor de 20mmHg.

Em 2 pacientes não se verificaram modificações na pressão sistólica e, em 9, a pressão diastólica manteve-se inalterável. Somente num pacientes se registrou dupla subida tensional — 20 mmHg na sistólica e 10 mmHg na diastólica. Noutro a pressão sistólica elevou-se 10 mmHg.

Globalmente, verificou-se que a descida média da pressão sistólica foi de 16 mmHg e da diastólica de 4,5 mmHg.

Saliente-se que, as duas maiores baixas da pressão sistólica se verificaram, como é óbvio, em doentes hipertensos, e sem que nesses casos a pressão diastólica sofresse alterações, no mesmo sentido, dignas de nota.

QUADRO I
RESULTADOS GERAIS

DOENTE	SEXO	PESO, Kg	DOSE, mg	TENSÕES mm Hg					FREQUENCIA CARDIACA b/min					VENOSA cm/s				E.C.G.			
				Pre operatória	Após indução	Após escalas	Após tubulação	Manutenção após 5 min	Pre operatória	Após indução	Após escalas	Após tubulação	Manutenção após 5 min	Pre operatória	Após indução	Após escalas	Manutenção após 5 min	PRÉ-OPERATÓRIO	APÓS INDUÇÃO	APÓS ESCALAS	APÓS TUBULAÇÃO
1-MAPS	O	51	4	150/90	130/80	130/80	180/90	130/90	98	108	108	120	100	13	11	11	10	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
2-MMR	O	60	3	220/120	170/120	170/120	170/120	110/70	98	86	86	94	75	12	10	10	7	Extrasístoles supra-ventriculares. Extrasístoles ventriculares (multifocais). Hemibloqueio anterior.	Extrasístoles supra-ventriculares. Hemibloqueio anterior. Ligeira alteração da repolarização ventricular em A V F com planificação de S T		—
3-FPL	O	58	4	150/90	140/90	140/90	130/90	110/70	63	74	70	80	80					NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
4-CFM	O	68	4	210/120	210/120	200/120	230/160	160/110	64	57	54	60	60					Hemibloqueio anterior	Hemibloqueio anterior	Hemibloqueio anterior	Hemibloqueio anterior
5-RFA	O	65	3	160/100	140/100	140/100	150/105	160/100	81	80	76	94	80	9	8	8	10	NORMAL	Ligeira diminuição de amplitude da onda T sem significado		—
6-MPS	O	72	3	140/100	140/100	140/100	140/100	140/100	70	80	80	90	74					Extrasístoles supra-ventriculares frequentes.	NORMAL	NORMAL	—
7-CCP	O	62	3	240/120	190/100	180/100	210/115	180/110	100	100	90	90	100	12	10	10	9	Extrasístoles supra-ventriculares e alterações da repolarização ventricular			—
8-MFFR	O	73.5	4	130/70	120/70	110/70	130/80	100/60	115	84	80	100	80					Taquicardia sinusal	Ligeira desvial de S.T. em D II, D III e A.V.F. sem significado	NORMAL	—
9-CJR	O	52	3	160/100	130/70	120/70	160/110	120/70	90	90	86	84	84	10	9	9	9	ventriculares. Hipertrofia ventricular esquerda com strain (sobrecarga sistólica)	Arritmia por fibrilação auricular. Extrasístoles esquerda com strain (sobrecarga sistólica)		—
10-ABE	O	63	3.5	150/80	125/70	120/70	160/100	140/90	65	70	70	94	84	7	8	8	8	Extrasístoles supra-ventriculares	NORMAL	NORMAL	—
11-MGAFM	O	83	4	170/90	140/90	160/100	220/130	170/105	82	90	90	112	76	9	7	7.5	8	NORMAL	NORMAL	NORMAL	Taquicardia sinusal
12-FSDJ	O	49	3	140/90	120/80	130/80	180/100	120/80	80	90	82	90	80	7	7	7	8	Hipertrofia ventricular esquerda	Hipertrofia ventricular esquerda	Hipertrofia ventricular esquerda	Hipertrofia ventricular esquerda. Extrasístoles ventriculares p. frequentes
13-CLCFF	O	65	3	190/120	200/120	190/125	230/130	140/100	86	80	86	100	78	11	10	10	8	Alterações da repolarização ventricular sugestivas de isquemia	Ligeira melhoria das alterações da repolarização ventricular com achatamento de ondas T nas pré-cordiais		—
14-MAJFA	O	56	2	140/80	110/70	105/60	140/90	110/80	116	98	98	98	90					Perturbações focais da condutibilidade intraventricular em A.V.F. Inespecificas da repolarização ventricular. Hemibloqueio anterior - 3 E.C.G.	Ligeiras alterações		—
15-FFP	O	56	3	150/95	120/90	130/100	160/120	140/80	86	94	90	88	90	8	6	6	7	NORMAL	NORMAL	NORMAL	—
16-APS	O	64	4	120/70	140/80	120/80	120/90	130/100	78	82	80	80	100					NORMAL	NORMAL	NORMAL	—
17-MJRG	O	64	4	130/100	100/70	140/90	190/120	100/70	72	80	90	112	88	7	7	8	8	NORMAL	NORMAL	NORMAL	—
18-MIQM	O	65	3.5	130/70	120/90	120/90	150/100	110/80	88	80	80	90	76	8	8	8	8	NORMAL	NORMAL	NORMAL	—
19-ANFA	O	40	3	150/70	140/80	140/80	200/120	100/60	100	86	80	126	84					NORMAL	NORMAL	NORMAL	Taquicardia sinusal.
20-MASF	O	60	3	140/80	130/80	130/80	150/100	130/80	92	90	92	110	100					NORMAL	NORMAL	NORMAL	—

b - *Pressão venosa* — Procedemos à sua determinação em 12 pacientes e verificamos que: havia baixado em 8 deles — 2 cm H₂O em 4 e 1 cm H₂O nos restantes; em 3 permaneceu inalterável e em outro aumentou 1 cm H₂O.

A descida de 2 cm H₂O observou-se em dois dos doentes hipertensos, nos quais houve uma pronunciada queda da pressão arterial sistólica — 50 mmHg, e, em outros 2 com pressão arterial sistólica, inicialmente, no limite fisiológico — 150 mmHg, a qual sofreu uma baixa igual ou superior a 20 mmHg.

c - *Frequência cardíaca* — Foi o menos constante de todos os elementos recolhidos, pois que só não sofreu modificações em 2 pacientes (10%). Em 9, observamos bradicardia que, só uma vez, foi inferior a 20% do valor inicial, sendo a média de decréscimo 16,4%.

Em 9 pacientes verificamos um aumento da frequência em média de 14,25%, em relação à primeira determinação. Todavia só em um doente este aumento ultrapassou os 20% (de 63 para 73 p.p.m.), alteração que consideramos pouco importante.

As modificações que as pressões e a frequência cardíaca sofreram não foram, em regra, do mesmo sinal em cada um dos doentes.

d) *Registro eletrocardiográfico* — Eletrocardiografamos todos os pacientes no pré-operatório e logo após a indução. Em 10, os eletrocardiogramas realizados previamente eram normais e, somente num deles, se encontraram modificações após a indução, mas sem significado especial. Nos restantes, executados no pré-operatório, verificamos a existência de alterações, mais ou menos pronunciadas, da condução cardíaca e, em alguns, da estrutura do músculo cardíaco.

Dois traçados efetuados após a indução foram perfeitamente normais os referentes aos pacientes n.ºs 6 e 10 — quando, anteriormente, evidenciavam a existência de extrasístoles supra-ventriculares frequentes. Também no paciente n.º 13, se verificaram diferenças entre os traçados executados pré e pós-indução, com melhoria do segundo em relação ao primeiro; neste havia sinais francos de alteração da repolarização ventricular, sugestivos de isquemia miocárdica, com planificação da onda T nas derivações pré-cordiais, reaparecendo esta, no segundo eletrocardiograma, em V₁, V₂ e V₃, como sinal de melhoria da repolarização.

Assim como o pacientes n.º 8, em que no primeiro ECG havia sinais de taquicardia sinusal, teve melhoria franca porquanto, no segundo traçado, esta aparece reduzida, se bem que haja surgido uma ligeira depressão do segmento ST, em várias derivações, sem qualquer significado patológico especial.

Em 6 casos, após a administração da droga, verificou-se persistência das alterações da condução cardíaca mas, em nenhum deles, tanto pela avaliação clínica como pela eletrologia, se observou agravamento do estado inicial.

2.º — RESPOSTA À SUA ASSOCIAÇÃO À SUCCINILCOLINA

a - *Pressões arteriais* — Verificamos que, em 8 pacientes, as pressões sistólicas se mantiveram inalteráveis, em relação aos níveis atingidos após a indução. Em 8, 40% dos casos, as pressões sistólicas baixaram entre 10 e 20 mmHg.

Em 4, elas aumentaram de 10 a 40 mmHg.

A pressão diastólica manteve-se ainda mais estável, porquanto em 15 doentes, 75% dos casos, não se verificaram alterações. Num houve uma descida de 5 mmHg da pressão sistólica, que não valorizamos e, em 4, a subida média foi de 8,75 mmHg, a qual correspondeu a um aumento médio de 11,6%.

b - *Pressões venosas* — Mantiveram-se estáveis em 10 pacientes. Somente em dois, 16,6% dos casos, verificamos um aumento médio de 0,75 cmOH₂.

c - *Frequência cardíaca* — Manteve-se inalterável em 35% dos doentes, portanto, verificamos uma estabilidade superior à do grupo anterior.

Em 10 doentes, observou-se uma tendência bradicardizante. No entanto, somente em um houve uma frequência inferior a 60 p.p.m. a qual regrediu espontaneamente, voltando a valores próximos dos normais.

Nestes pacientes, a redução da frequência nunca foi superior a 10% e, mesmo na maioria, não atingiu os 5%.

Nos 3 doentes restantes observamos um aumento da frequência, que nunca atingiu valores capazes de a classificarmos como taquicardia, sendo num caso de 2 p.p.m., noutra de 6 p.p.m. e no último de 10 p.p.m. Porém, só neste caso houve um simultâneo e apreciável aumento das pressões arteriais.

d - *Registro eletrocardiográfico* — Não se verificaram quaisquer alterações em relação aos traçados obtidos após a indução.

3.º — RESPOSTA À MANOBRA DE ENTUBAÇÃO

a - *Pressões arteriais* — Em 2 pacientes, as pressões sistólicas mantiveram-se estáveis, em relação aos valores obtidos na indução, o mesmo acontecendo em 3 doentes em relação às pressões diastólicas.

Em 16 doentes, verificou-se uma marcada subida da pressão sistólica, a qual oscilou entre 20 mmHg e 60 mmHg, sendo a sua ascensão média de 37.6 mmHg, correspondendo a 26,6%. A pressão diastólica também se modificou em 17 casos, sendo a sua subida média de 17.5 mmHg — 27.35% — variando entre 10 e 40 mmHg.

Em 2 pacientes houve descida tensional, de 20 mmHg e de 10 mmHg.

c - *Frequência cardíaca* — Em 2 pacientes não houve modificações.

Em 4 verificou-se bradicardização, mas sem significado especial, pois que a média desta foi de 6 p.p.m.

Em 14 pacientes, a frequência cardíaca aumentou, e destes, em 7, atingiu ou ultrapassou as 100 p.p.m. Esta alteração foi em média de 21,1%, correspondendo a um aumento médio da frequência de 22 p.p.m., a qual oscilou entre 12 p.p.m. e 46 p.p.m.

d - *Registro eletrocardiográfico* — Somente registramos os traçados de 6 pacientes. Verificamos que em 2 não houve qualquer modificação.

Em 2, que tinham anteriormente ECG normais após a entubação observou-se taquicardia sinusal.

Nos dois restantes, que tinham ECG anterior com traçado anômalo, verificamos que num persistiram os sinais de hemibloqueio anterior e, noutro, cujos três traçados anteriores mostravam unicamente sinais de hipertrofia ventricular esquerda, apareciam extrassístoles ventriculares pouco frequentes, as quais desapareceram com o início do período de manutenção.

4.º — RESPOSTA À SUA ASSOCIAÇÃO A UM RELAXANTE MUSCULAR DO TIPO COMPETITIVO E A UM NARCÓTICO

a - *Pressões arteriais* — Em 17 pacientes, as pressões sistólicas baixaram, notoriamente, em relação às que havíamos determinado após a tubulação oro-traqueal, o mesmo acontecendo em 12, quanto à pressão diastólica. No primeiro grupo a média de descida foi de 47 mmHg e, no segundo, de 35,4 mmHg.

Porém, em relação aos valores das mesmas pressões obtidas após a administração de Ro 5-4200, observamos em 10 pacientes uma descida média da pressão sistólica de 30 mmHg, sendo a maior queda de 60 mmHg, em 2 casos.

De igual modo, a pressão diastólica só baixou em 8 pacientes, sendo a descida média de 18,75 mmHg, prejudicada por uma queda de 50 mmHg num só caso.

Os valores da pressão sistólica foram sobreponíveis aos do período de indução em 6 pacientes e os da pressão diastólica em 5.

Somente, num caso, observamos inalterabilidade dos valores tensionais sistólicos e diastólicos, em todas as determinações.

Em 2 casos, a pressão sistólica aumentou em relação à determinada no momento da entubação, subida sem grande significado, pois cifrou-se em 10 mmHg. A diastólica aumentou uma única vez e, também 10 mmHg. No entanto, em relação ao momento de ação máxima do hipnógeno, na indução, verificamos que a pressão sistólica aumentou em 4 casos, média de 20,25 mmHg e, a diastólica em 7 casos, na média de 13,5 mmHg.

b - *Pressão venosa* — Voltamos a determiná-la em 12 pacientes, como anteriormente, verificando que em 4 baixou em relação à determinação feita durante a indução, oscilando a descida entre 1 e 3 cm OH₂; em 3 não houve alterações em relação aos valores obtidos nesse período e, em 5 doentes subiu, elevação esta que só num caso foi de 2 cm OH₂, visto que nos restantes foi de 1 cm OH₂.

c - *Frequência cardíaca* — Manteve-se inalterável, em relação à determinação feita após a tubulação, unicamente em 4 casos.

Em 14, baixou francamente em relação aos valores obtidos após a colocação do tubo oro-traqueal. Pacientes houve em que se verificaram alterações de 42 p.p.m., 36 e 34 p.p.m., sendo a média de 10 p.p.m.

Comparando as determinações feitas no início do período de manutenção com as realizadas no momento ótimo da indução, verificamos que houve redução da frequência em 12 enfermos, sendo a diferença menos pronunciada do que na situação anterior, já que a maior foi de 14 p.p.m., sendo a média de 7,5 p.p.m.

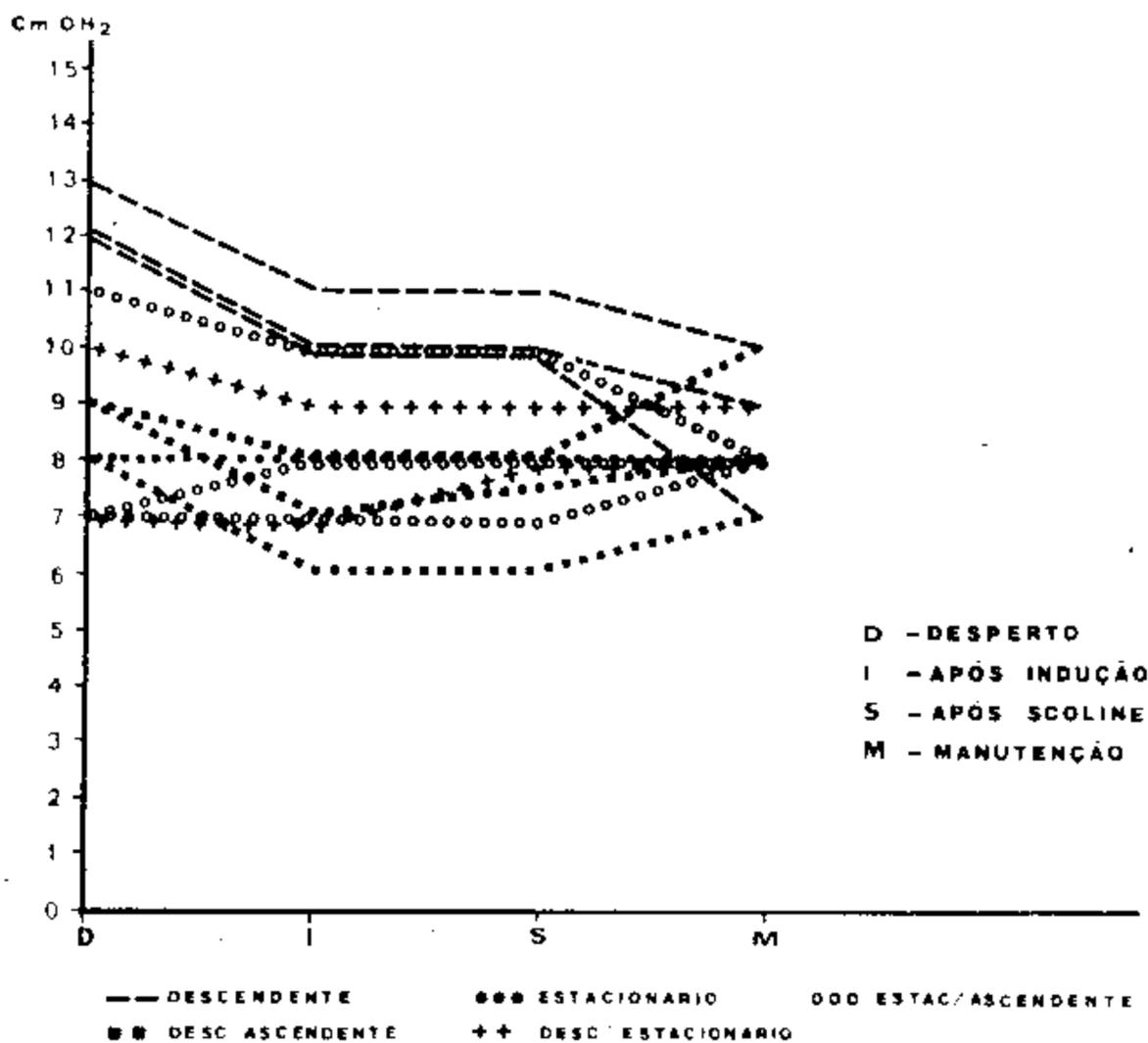
Somente em 2 pacientes houve aumento de frequência durante o início da manutenção. No entanto, comparando tais valores com os registrados no período de indução, verificamos um aumento médio de 12,9%, em 6 doentes, tendo este aumento a sua máxima expressão em 2 casos, de 18 e 14 p.p.m. Porém, a média não atingiu 10 p.p.m.

d - *Registro eletrocardiográfico* — Não tivemos oportunidade de o fazer durante este período. Todavia, pela palpação frequente do pulso radial e pela auscultação pré-cordial, não notamos a existência de qualquer anomalia em relação ao ritmo original.

DISCUSSÃO

Porque temos tido problemas com alguns hipnógenos, quando os administramos por via venosa, em virtude das alterações hemodinâmicas que por vezes provocam, nomeadamente em doentes hipertensos, em lábeis neuro-vegetativos, em velhos e até em normotensos, com condições físicas aparentemente normais, rodeamo-nos de uma certa expectativa no estudo do Ro 5-4200 e das suas presumíveis ações sobre a dinâmica circulatória e condução cardíaca.

Quando o administramos isoladamente, ao atingir o estado de hipnose, provocou, em 80% dos pacientes, uma descida média da tensão arterial sistólica de 28,75 mmHg — sendo que a maior baixa foi de 50 mmHg, em dois casos, e a menor de 20 mmHg, na grande maioria dos restantes. A pressão diastólica baixou, somente, em 8 doentes, 40% dos casos, sendo a maior baixa de 30 mmHg, a qual se verificou nos enfermos em que houve, igualmente, acentuada descida da pressão sistólica. Porém, na grande maioria dos doentes não sofreu alterações apreciáveis. As subidas, tanto da tensão sistólica como da diastólica, simultânea ou isoladamente, verificaram-se num número reduzido de pacientes, e os valores alcançados não têm significado estatístico ou clínico.



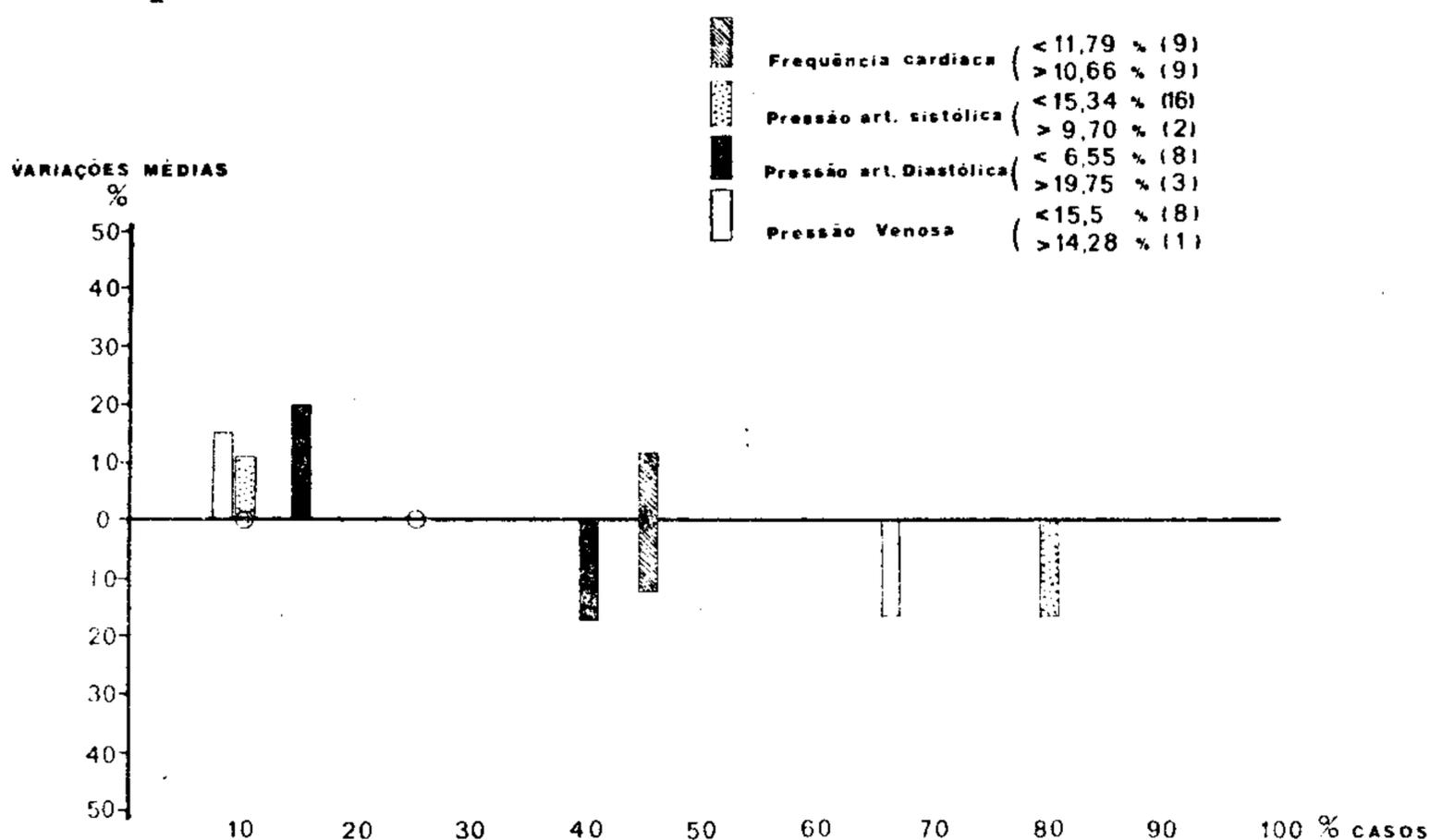
Variações da pressão venosa com o uso do RO 5-4200

FIGURA 2

A pressão venosa desceu em 60% dos doentes, sendo pouco acentuada a amplitude da variação, já que o maior desvio foi de 2 cm OH₂. Em 25% dos pacientes manteve-se estável, e, só num aumentou 1 cm OH₂, o que não tem significado.

A frequência cardíaca sofreu alterações em 90% dos pacientes, sendo de igual pendor a tendência bradi ou taquicardizante. Todavia, as alterações médias em qualquer dos sentidos não foram apreciáveis, porquanto nem sequer atingiram os 20%, em relação aos valores médios iniciais.

No entanto, note-se que em cada um dos pacientes, na quase totalidade, não foram do mesmo sinal as alterações dos vários parâmetros.



QUADRO 15

FIGURA 3

Variações após injeção de RO 5-4200 isoladamente

Não observamos modificações nos traçados eletrocardiográficos em 16 pacientes e, nos restantes 4, obtivemos registros que mostravam sinais francos de melhoria da condução cardíaca.

Jamais se verificaram modificações pronunciadas dos vários parâmetros, em qualquer dos doentes, que nos fizemos supor da existência de uma ação lesiva da droga sobre qualquer compartimento do aparelho em foco neste trabalho. As maiores alterações observaram-se em pacientes hipertensos, habitualmente lábeis, e naqueles que estavam já no pré-operatório, em estado de ânsia ou angústia. Por estas razões se verificaram descidas tensionais, tanto arteriais como venosas, redução da frequência cardíaca e modificações dos tra-

çados eletrocardiográficos, mas todas no sentido de uma normalização da função.

Como em grande número de doentes as modificações dos vários parâmetros nem sempre foram do mesmo sinal e amplitude, é de admitir que o produto não tem qualquer ação específica, quer sobre o centro vaso-motor e, até, sobre a fibra cardíaca.

Supomos até que a exemplo do que sucede com outras benzodiazepinas, as alterações hemodinâmicas provocadas são resultantes das suas ações ansiolítica e miorelaxante, que diminuindo indiretamente as descargas alrenérgicas, atuando de uma forma direta sobre a musculatura lisa dos vasos e relaxando concomitantemente a musculatura esquelética, aumenta a capacidade de reserva do seu leito vascular. A melhoria na condução cardíaca que se observou em quatro casos, e a identidade absoluta entre os traçados eletrocardiográficos dos restantes, realizados antes e depois da administração da droga, permitem-nos ter, como certo, que o produto não atua especificamente sobre a enervação autônoma do coração e, que por via indireta, ao eliminar ou reduzir a intensidade de certos estímulos, cria condições que permitem uma atividade adrenérgica normal, a qual é susceptível de contribuir para uma normalização ou melhoria da condução cardíaca.

Após a administração de succinilcolina, verificou-se que a sua ação cumulativa com a do Ro 5-4200 é pouco acentuada sobre o aparelho cárdio-vascular, pois, na grande maioria dos doentes, os vários parâmetros se mantiveram estáveis, e quando tal não aconteceu, a hipotensão e a bradicardia que originaram foram moderadas, decréscimo que em ambas oscilou, em média entre 5 e 10%, o que não tem significado especial.

Em quatro pacientes, as tensões arteriais sistólicas tiveram um aumento médio de 16,6%, e as diastólicas de 11,6%, ao mesmo tempo que a frequência cardíaca aumentou em quatro deles, e só num de modo significativo 10 p.p.m. Nestes quatro pacientes, a causa de tais alterações no sentido ascendente deve ter sido uma retenção de anidrido carbônico, motivada por uma depressão respiratória mais pronunciada e prolongada após a administração do Ro 5-4200.

As modificações na pressão venosa verificadas, unicamente, em dois doentes, não têm significado especial, pois devem resultar de um ligeiro aumento da pressão média na aurícula direita, para compensar os efeitos que, transitoriamente, a hipotensão arterial e a bradicardia tiveram sobre o débito cardíaco.

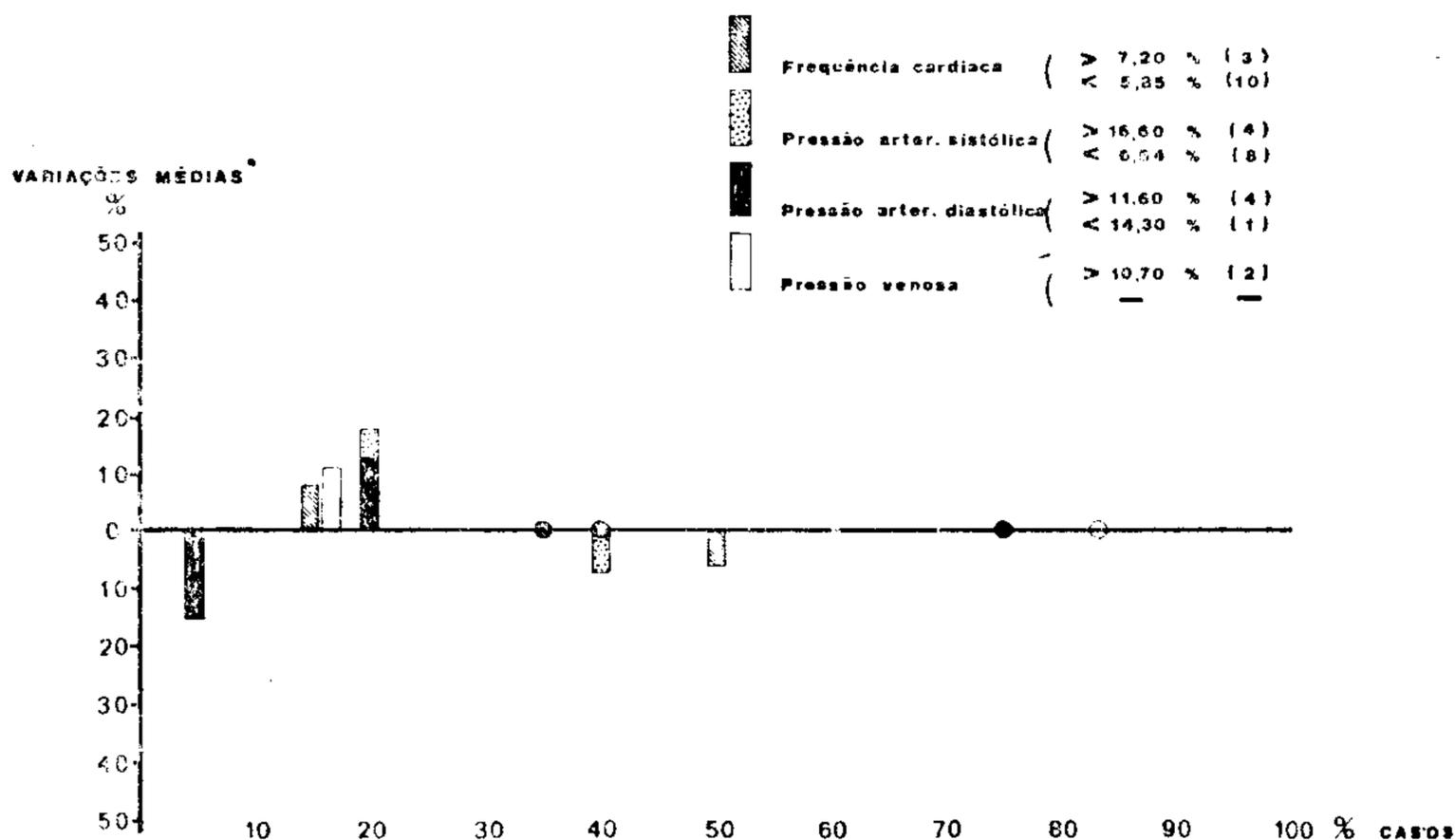


FIGURA 4

Variações pela injeção de RO 5-4200. Associada a succinilcolina

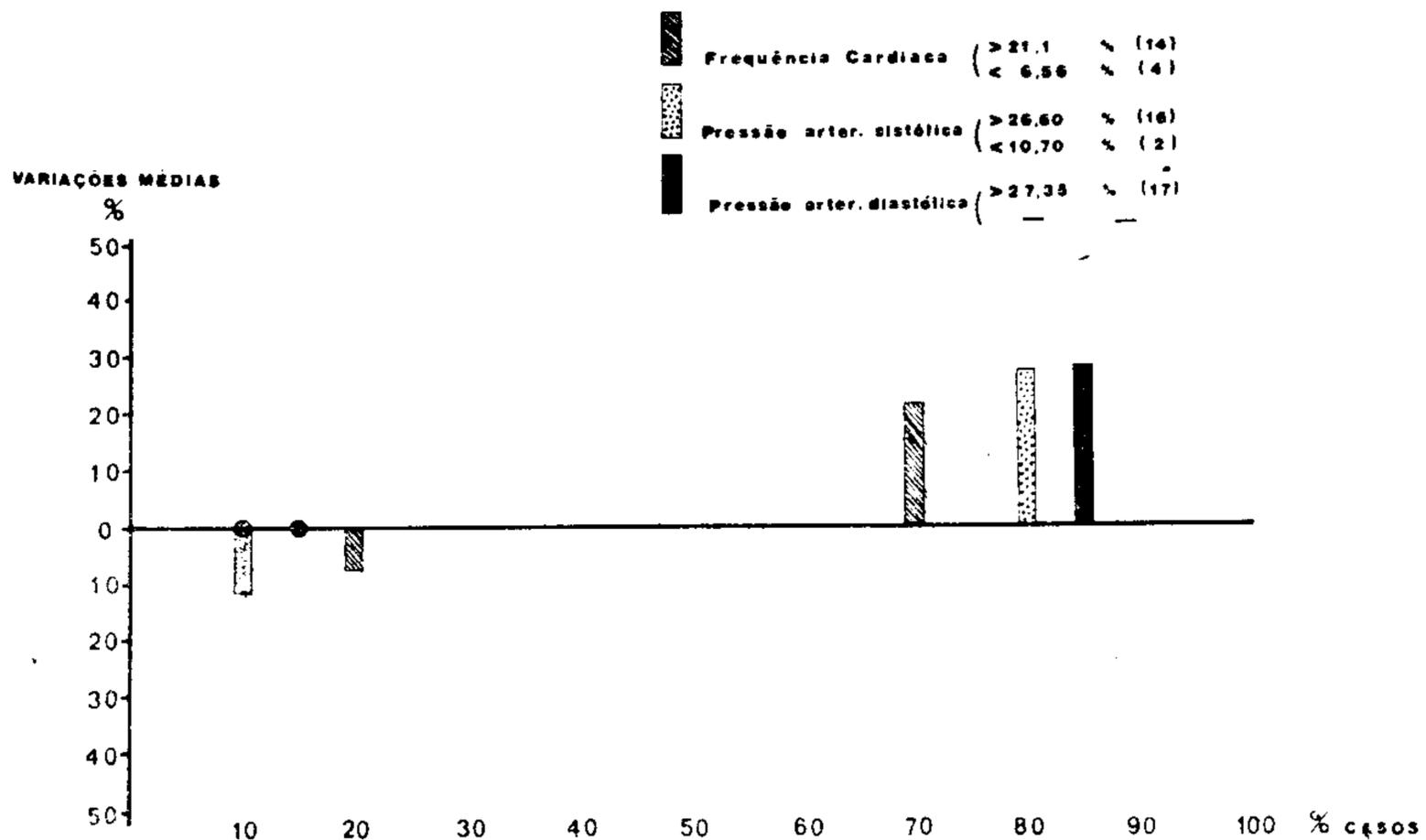
Em qualquer dos grupos de pacientes acima mencionados, não se observaram alterações dos traçados eletrocardiográficos dignas de registro, o que demonstra a inexistência de interação dos dois produtos sobre a condução cardíaca.

Se bem que no pós-operatório os pacientes não hajam recordado qualquer momento do ato anestésico, e apesar de no decurso da intubação não ter havido reação motora, tradução duma suficiente hipnose e de um relaxamento muscular adequado, é de considerar, graças às pronunciadas alterações dos diferentes parâmetros, que a proteção neuro-vegetativa, especialmente a simpática, não se fez, convenientemente, na grande maioria deles.

Verificamos um aumento acentuado das tensões arteriais sistólica e diastólica, assim como uma notória aceleração da frequência cardíaca.

Embora esta observação tenha um significado estatístico e patológico muito relativo, temos que referir o aparecimento, nesta fase, de extrasístoles ventriculares no traçado eletrocardiográfico de um paciente, o qual anteriormente nada mais evidenciava do que uma hipertrofia ventricular esquerda.

Pelos resultados obtidos nos demais doentes, é de admitir que um aumento de doses possa produzir uma proteção mais adequada, frenando uma atividade adrenérgica intensa, susceptível e produzir efeitos imprevisíveis, especialmente sobre a condução cardíaca.



QUADRO 17

FIGURA 5

Variações observadas com injeção de RO 5-4200 após entubação traqueal

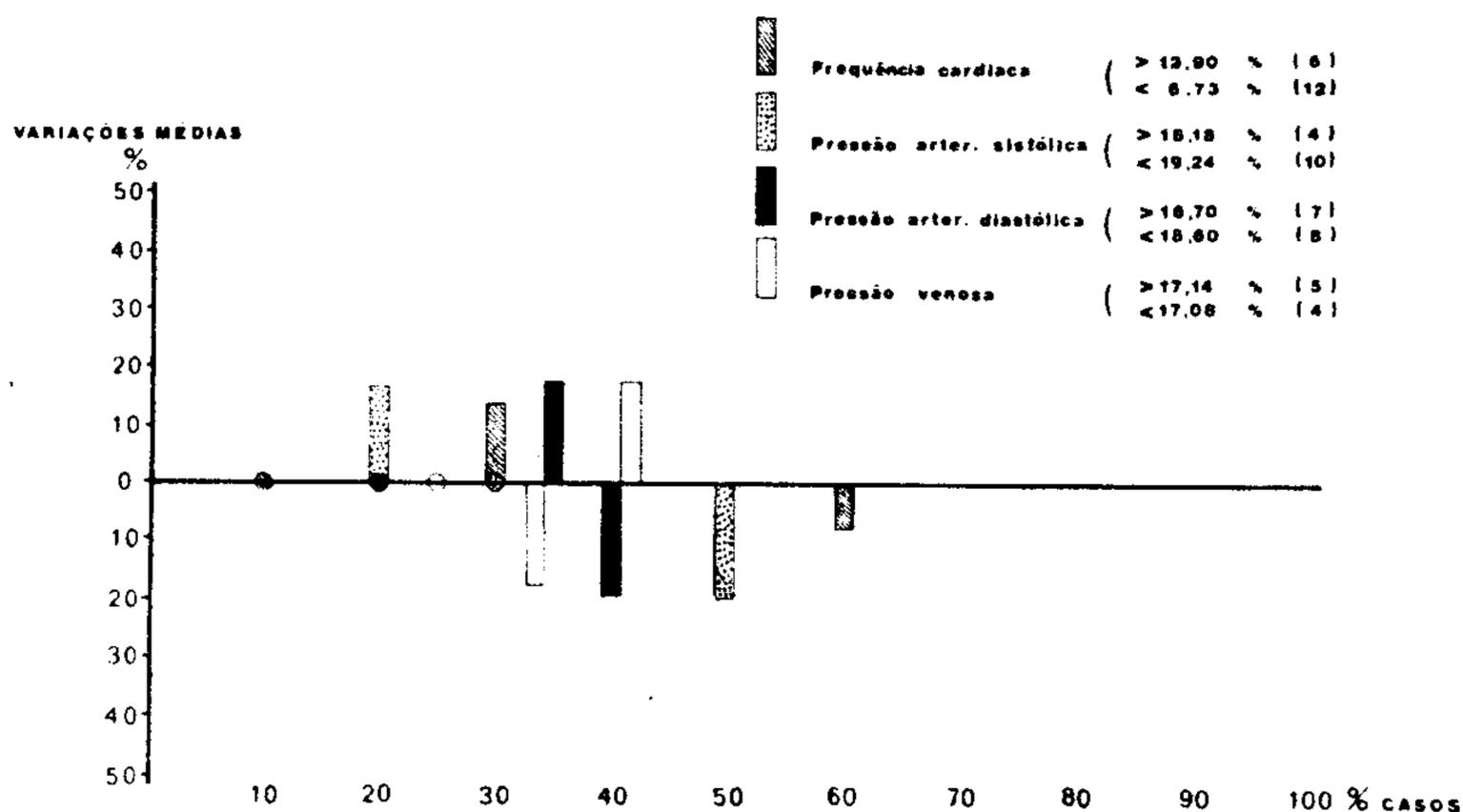
Algum tempo depois da entubação e passada a ação da succinilcolina, administramos aos doentes, por via venosa, um relaxante muscular do tipo competitivo, a aloferina, e um narcótico poderoso, o fentanil.

Cinco minutos após a sua entrada na circulação, verificamos que a tensão arterial sistólica havia baixado na grande maioria dos pacientes, tanto em relação ao período de tubulação como ao de ação máxima do Ro 5-4200, na indução. De um modo quase idêntico se comportou a tensão arterial diastólica, e até em relação ao momento de ação máxima da droga, foi menor o número de casos em que se observaram alterações, sendo estas de menor grandeza.

A pressão venosa sofreu modificações em 75% dos pacientes. No entanto, saliente-se que, não se observou a existência de qualquer tendência num ou no outro sentido. Por tal fato é de admitir que estas alterações, que jamais foram pronunciadas, se ficaram a dever à modificação das pressões intratorácicas, como resultado de uma insuficiente adaptação doente-máquina, no período inicial da ventilação mecânica.

A frequência cardíaca diminuiu acentuadamente, na maior parte dos doentes, em relação à determinação feita após a entubação, e de um modo mais moderado em relação à que medimos na indução. O seu aumento em seis dos doentes foi em média de 12,9%, o que consideramos de signi-

ficado relativo. Porém, em dois pacientes, este aumento tomou uma expressão maior, pois foi superior a 10 p.p.m., sendo num caso, uma forma de compensação a um estado hipotensivo mais acentuado e, noutro, acompanhando a subida tensional, deve ter sido uma consequência do plano superficial em que se encontrava a anestesia.



QUADRO 18

FIGURA 6

Variações pela injeção de RO 5-4200 em associação com fentanil aloferina

Estes dados permitem-nos afirmar que a associação do Ro 5-4200 à aloferina e ao fentanil causa, regra geral, uma hipotensão e bradicardia moderadas. Tal tendência está, em parte, em relação com as características farmacológicas quer do relaxante muscular quer do narcótico. O primeiro, ao produzir um bloqueio simpático ganglionar, causa uma baixa tensional habitualmente moderada e o segundo, o fentanil não produz na dose utilizada depressão circulatória, mas, possui ação parasimpaticomimética e por conseguinte tem efeito bradicardizante, além de poder potencializar as ações colinérgicas da aloferina e as residuais do Ro 5-4200.

CONCLUSÕES

Todas as benzodiazepinas possuem qualidades ansiolíticas e microrrelaxantes de maior ou menor intensidade. Como consequência dessas características, empregamo-las, geralmente, em pacientes com um pronunciado tono simpático, resultante das instabilidades psico-somática e neuro-vegeta-

tiva de que são dotados. Não admira, pois, que diazepam, nitrazepam ou flunitrazepam, quando administrados em dose terapêutica efetiva, por via venosa, produzem num elevado número de pacientes hipotensão e bradicardia.

É de admitir que em doentes convenientemente medicados, no pré-operatório, de tal modo que se neutralize qualquer estado de ansiedade ou angústia ou os efeitos vagais de determinadas drogas, os resultados obtidos após a sua administração, sejam bem diferentes, não havendo uma tão pronunciada hipotensão, sendo, praticamente, inexistente a bradicardia.

A circunstância de ser um hipnógeno mais potente do que as outras benzodiazepinas parece não dotar o Ro 5-4200 de ação depressora cárdio-circulatória mais intensa. Servindo-nos das nossas casuística e experiência pessoal, verificamos que, administrado isoladamente, o Ro 5-4200 não tem efeitos hemodinâmicos tão acentuados como o diazepam, na dose equivalente.

Podemos concluir que não existe risco, sobre o ponto de vista cárdio-circulatório, na associação do Ro 5-4200 à succinilcolina, à aloferina e ao fentanil e que, até observamos uma maior estabilidade hemodinâmica, em relação à associação do diazepam, em doses equivalentes, a estes fármacos.

Salientamos, uma vez mais, que os resultados por nós obtidos se verificaram em pacientes, aos quais jamais havíamos administrado qualquer vagolítico.

Sem procurarmos tirar conclusões categóricas, consideramos o Ro 5-4200 uma droga mais segura, em idênticas circunstâncias e em doses equivalentes, do que o tiopental, o propanidid, o hidroxibutirato de sódio e a ketamina, pois os seus efeitos hemodinâmicos são mais moderados e fugazes, sendo nula a sua ação sobre a condução cardíaca, qualquer que seja o estado prévio do músculo cardíaco e do seu sistema nervoso autônomo.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a imprescindível e valiosa colaboração material dos Laboratórios Roche e Serviço de Fisiopatologia do Hospital Escolar de S. João, sem a qual este trabalho jamais se poderia realizar.

SUMMARY

RO 5-4200 — ITS EFFECTS ON CIRCULATION AND CARDIAC CONDUCTION MECHANISMS

A new benzodiazepine derivative Ro 5-4200 has been used as the induction agent in 50 patients, some with severe circulatory derangements.

Balanced anesthesia was always used including succinylcholine for intubation, nitrous oxide and oxygen, phentanyl and Alcuronium when necessary. No pre-operative medication was administered.

Ro 5-4200 will cause in the majority of patients a moderate decrease of blood pressure and bradycardia without unwanted E.C.G. side-effects. Followed by succinylcholine the E.C.G. still did not show any undesirable trend but on intubation there was always an increase in blood pressure and heart rate.

During maintenance of anesthesia there was a trend for hypotension and the heart rate also was lower then during induction.

