

COMPARAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL ENTRE O METOXIFLUORANO E O COMPOSTO 347 PARA GRANDE CIRURGIA (*)

DR. ALLEN B. DOBKIN (**)

AP 2104

Um novo éter, líquido, fluorinado, não explosivo, denominado composto 347 para fins de pesquisa, foi administrado a 100 pacientes para grandes operações abdominais, eletivas, por meio de um vaporizador Fluotec recalibrado, usando-se 0,5 a 3% associado ao N²O-O₂ (6:4) em um sistema com reinalação parcial, após a indução da anestesia com Tiopental e Galamina. Esse grupo foi comparado a um grupo semelhante que recebeu metóxifluorano. A respiração foi controlada durante cada procedimento por meio de um respirador mecânico. O novo agente permitiu uma indução rápida e agradável, bem como um despertar adequado, hipnose e analgesia com relaxamento muscular e alterações mínimas nos sinais vitais. Não houve acidose metabólica; a dinâmica circulatória e o ritmo cardíaco permaneceram relativamente estáveis; a respiração se normalizou prontamente durante a recuperação, sem que houvesse agitação. A incidência de tremores, náuseas ou vômitos foi a mesma que com metoxifluorano. A aceitação deste agente pelo paciente foi excelente.

Estudos laboratoriais no sangue mostraram que não houve alteração do sódio ou cloretos do soro, uma leve diminuição do potássio e do fósforo inorgânico, uma elevação marcante na glicose sanguínea e no cortisol plasmático, nenhuma alteração na histamina nem na serotonina no sangue, e um aumento nas catecolaminas plasmáticas devido a uma elevação na nor-adrenalina.

As transaminases glutâmico pirúvica e oxalacética, elevaram-se levemente, enquanto que não houve alterações na uréia sanguínea, nitrogênio, e creatinina.

Recentemente, um novo líquido, halogenado, foi desenvolvido e denominado composto 347 pelos Produtos Médicos Ohio (CHF₂-O-CH-FCL).

(*) Apresentado no II Congresso Luso-Brasileiro de Anestesiologia, setembro de 1968, Lisboa, Portugal.

(**) Chefe do Departamento de Anestesiologia S.U.N.Y., Upstate Medical Center Syracuse, Nova York, E.U.A.

Verificou-se que este composto era um anestésico potente, bastante seguro ao ser administrado a animais e não explosivo em concentrações anestésicas. Virtue e col. verificaram as propriedades anestésicas deste composto em animais, mas acharam-no incompatível com a adrenalina e que ele parecia excitar o sistema neuro-muscular durante a anestesia profunda. Seu relato também continha testes preliminares em pacientes e voluntários não operados. Eles acharam que o composto 347 era digno de uma avaliação clínica.

O composto 347 (*) é de interesse, já que é aparentado tanto ao fluotano, um hidrocarboneto, quanto ao metóxifluorano, um éter, embora sendo mais estável que ambos. Apresenta uma solubilidade baixa no sangue e nas gorduras. Suas outras propriedades físicas são muito semelhantes às do fluotano. Este trabalho diz respeito a uma avaliação clínica e laboratorial do composto 347 em 100 pacientes que se submeteram a operações abdominais eletivas. Um estudo paralelo com metóxifluorano foi levado a efeito afim de comparar os dois anestésicos.

MATERIAL E METODOS

Um consentimento assinado foi obtido de cada paciente. A anestesia foi conduzida do seguinte modo:

Indução com tiopental e galamina, seguindo-se entubação traqueal e manutenção com protóxido de azoto e oxigênio (3:2) e composto 347 (<3%) em um sistema semi-fechado, por meio de um vaporizador Fluotec recalibrado. A ventilação pulmonar foi controlada por um ventilador mecânico. Os fluídos, como a solução de Ringer-Lactato, soro fisiológico e sangue total foram administrados sempre que necessário; somente nos primeiros 20 casos foi administrado soro glicosado a 5%, de modo a não interferir nos testes laboratoriais.

A derivação 2 do Eletrocardiograma foi controlada por meio de um osciloscópio e foram feitos traçados seriados em papel apropriado. A frequência respiratória e o volume minuto foram medidos pós-operatòriamente com um respirador de Wright em intervalos acima de uma hora. A recuperação da sonolência foi determinada pela anotação dos tempos em que o paciente, quando solicitado, abria primeiro os olhos e mostrava a língua. Amostras de sangue arterial foram recolhidas e analisadas no dia antes da cirurgia, e em série, durante e após a operação, afim de se medirem os gases sanguíneos, a hemoglobina e hematócrito e a saturação de oxigênio.

(*) Genericamente designado «Etrano».

TABELA I

EFEITOS SÓBRE A RESPIRAÇÃO DURANTE E APÓS A ANESTESIA COM O COMPOSTO 347 (100 PACIENTES)

	Volume minuto previsto por Nomograma Radford	Final da Anestesia		30 min. após Anestesia		60 min. após Anestesia	
		Frequência Minuto	Vol. min. (1)	Frequência Minuto	Vol. min. (1)	Frequência Minuto	Vol. min. (1)
Média	6.50	22	5.93	23	8.05	23	7.85
D. P.	1.15	5	3.74	6	3.71	5	2.82
E. P. M.	0.11	0.5	0.38	0.6	0.37	0.5	0.28

D.P. = Desvio Padrão

E.P.M. = Erro Padrão da Média

TABELA II

MODIFICAÇÕES DA PRESSÃO ARTERIAL (MÉTODO DE ASCULTA) E FREQUÊNCIA DO PULSO (MÉTODO PALPATÓRIO) COM O COMPOSTO 347 *

	Antes da Indução			20 minutos depois			Final da Anestesia			30 min. após Anestesia			60 min. após Anestesia		
	P.S.	P.D.	F.P.R.	P.S.	P.D.	F.P.R.	P.S.	P.D.	F.P.R.	P.S.	P.D.	F.P.R.	P.S.	P.D.	F.P.R.
Média	147	90	93	123	81	89	139	90	88	150	90	89	148	85	89
D. P.	26	14	14	21	15	10	21	14	12	32	16	13	30	16	14
E. P. M.	3	2	1	2	2	1	2	2	1	4	2	1	3	2	2

P.S. = Pressão Sistólica

P.D. = Pressão Diastólica

F.P.R. = Frequência de Pulso Radial

D.P. = Desvio Padrão

E.P.M. = Erro Padrão da Média

* = Nenhum Tomou Vasopressor.

gênio. O débito cardíaco foi medido duas vezes, em 11 pacientes antes da anestesia, e em série durante e após a mesma, com um densímetro e Verde Indociânico. Pressões sistêmicas, na artéria pulmonar e pressão venosa central foram observadas com transformadores de energia padrões (Manômetros Transdutores). Nos momentos correspondentes ao débito cardíaco seriado, foram feitas avaliações do índice cardíaco, volume sistólico, índice sistólico, resistência periférica total e trabalho do ventrículo esquerdo. Testes laboratoriais foram efetuados, em dobro, em 75 pacientes antes e após a anestesia.

O volume líquido do composto 347 foi registrado, a fim de se determinar o gasto médio de utilização por minuto. Na avaliação comparativa do metóxifluorano, a anestesia foi conduzida da mesma maneira, exceto que o metóxifluorano foi administrado por meio de um vaporizador Pentec: A concentração máxima liberada foi de 1,5% e o vaporizador foi desligado quando a aponeurose abdominal estava sendo fechada. Todos os dados foram catalogados, transferidos para fichas IBM e analisados estatisticamente.

RESULTADOS

A — OBSERVAÇÕES CLÍNICAS

A idade média dos pacientes em ambos os grupos foi de 54 anos, variando de 20 à 87. Houve um pouco mais de mulheres do que de homens, em cada grupo. O estado físico médio dos pacientes estava classificado em 3. Após à indução com galamina e tiopental, conseguiu-se um plano satisfatório com o composto 347 em uma concentração de vapor de 0,5 à 3% associado a 60% de protóxido de azoto. Com metóxifluorano usou-se geralmente 0,5 a 1%. Com ambos os agentes, o faringe e as vias aéreas permaneceram secos e os pulmões fáceis de serem insuflados.

A pele permaneceu quente e seca, com boa coloração. As pupilas estavam contraídas após a indução e permaneceram fixas e pequenas durante o procedimento. A conjuntiva tornou-se moderadamente injetada, retornando ao normal, na recuperação. Não houve sangramento excessivo durante a cirurgia, bem como sangramento "em lençol". Não se observaram fasciculações musculares ou outros sinais de irritabilidade neuro-muscular. Foi essencial administrar-se o composto 347 continuamente, pois, senão a anestesia se superficializava rapidamente. Nenhum dos pacientes teve inquietação ou delírio durante a recuperação. Embora os re-

TABELA III
EFEITO DA ANESTESIA COM COMPOSTO 347 SOBRE A GASOMETRIA SANGUÍNEA

		pH	PaCO ₂ mmHg	HCO ₃ ⁻ mM/l	Hct. %	PaO ₂ mmHg	SaO ₂ %
Controle (dia anterior)	Média	7.448	38.5	26.0	40	72	97
	D.P.	0.036	5.2		5	11	2
	E.P.M.	0.004	0.6		0.6	1	0.2
Após Premedicação	Média	7.445	36.6	24.2	40	70	97
	D.P.	0.038	4.1		5	20	2
	E.P.M.	0.004	0.5		0.6	2	0.3
Durante Anestesia (Média de Amostra por hora *)	Média	7.509	30.1	23.1	38	112	98
	D.P.	0.074	6.6		4	38	2
	E.P.M.	0.008	0.7		0.5	4	0.2
Final da Anestesia (100% Oxigênio)	Média	7.362	43.8	23.5	39	251	99
	D.P.	0.051	7.4		4	99	1
	E.P.M.	0.006	0.8		0.5	11	0.1
30 Minutos após a Anestesia	Média	7.382	42.3	23.9	39	80	96
	D.P.	0.039	5.6		4	26	3
	E.P.M.	0.004	0.6		0.5	3	0.3
60 minutos após Anestesia	Média	7.392	41.3	23.8	39	80	96
	D.P.	0.048	6.3		4	30	3
	E.P.M.	0.005	0.7		0.5	3	0.3
24 horas após Anestesia	Média	7.456	37.0	24.2	38	65	94
	D.P.	0.034	4.6		5	15	6
	E.P.M.	0.004	0.5		0.6	2	0.7

* = Mínimo de duas amostras

D.P. = Desvio Padrão

E.P.M. = Erro Padrão da Média

flexos respiratórios estivessem completamente bloqueados, a circulação permaneceu sensível a alterações no volume sanguíneo circulante e às trações viscerais. A pressão arterial e a frequência do pulso permaneceram bastante estáveis, mesmo após oito horas, aproximadamente, de anestesia; o débito urinário durante a maioria das operações excedeu a 50 mililitros por hora, embora, somente, volumes moderados de soluções intravenosas tivessem sido administradas.

Ventilação pulmonar e recuperação pós-anestésica — A ventilação pulmonar foi prontamente restaurada no fim da anestesia. O volume minuto sempre excedeu ao previsto por Radford, 30 a 60 minutos após a anestesia a maioria dos pacientes apresentavam-se completamente acordados e sem qualquer espécie de tonteados, durante os 30 minutos imediatos ao término da anestesia. (Tab. I). Com metóxifluorano, a recuperação foi mais demorada. O despertar foi 3 vezes mais rápido com o composto 347.

A incidência de náuseas e vômitos foi aproximadamente a mesma com o composto 347 e com o metóxifluorano.

Os sinais circulatórios permaneceram estáveis no pós-operatório, na ausência de sangramento cirúrgico inadvertido. A pressão arterial retornou aos níveis pré-operatórios durante os 30 minutos após a anestesia. Observou-se o mesmo com o metóxifluorano.

Dor pós-anestésica — O despertar da anestesia com o composto 347 foi acompanhado por dor precoce e necessidade de medicação analgésica. Isto foi substancialmente diferente do efeito obtido com metóxifluorano.

Gasto do Composto 347 e de Metóxifluorano — a quantidade de composto 347 utilizado foi de 0.5 mililitro por minuto. A quantidade de metóxifluorano utilizado foi levemente menor do que 0.25 mililitros por minuto.

B — OBSERVAÇÕES LABORATORIAIS

Gasometria sanguínea: (Tab. III) — No fim da anestesia com o paciente respirante espontaneamente 100% de oxigênio, o pH e a PaCO₂ refletiram depressão respiratória, não muito intensa, recuperando-se rapidamente.

Nenhum dos pacientes apresentou acidose metabólica durante ou após a anestesia. A única alteração aparente no dia após o procedimento foi uma diminuição moderada da tensão do oxigênio. Como nos pacientes que receberam o composto 347, também, praticamente, não houve nenhuma diferença nos pacientes que receberam metóxifluorano.

TABELA IV

ALTERAÇÕES METABÓLICAS OBSERVADAS DURANTE ANESTESIA COM O COMPOSTO 347

		Temperatura Retal °C	Contagem das Cé- lulas Brancas x 1000	Polimorfonu- nuclear	Leucitos %	Potássio mEq/1	CO ₂ mEq/1
Antes Anestesia	Média	37.0	9.7	67	18.4	3.8	23.7
	E.P.M. ±	0.1	0.3	1	—	<.1	0.4
30 Minutos depois da Anestesia	Média	36.2	16.3	82	17.8	3.5	21.0
	E.P.M. ±	0.1	0.7	1	—	<.1	0.3

E.P.M. == Erro Padrão da Média

TABELA V

ALTERAÇÕES METABÓLICAS OBSERVADAS DURANTE ANESTESIA COM O COMPOSTO 347

		Glicemia mg %	Fósforo Inorgâ- nico mEq/1	T.O. (*Unidades)	T.G.P. (**Unidades)	Cortisol Plasmático	Adrenalina	Noradrena- lina
Antes Anestesia	108	Média	4.0	23.5	24.6	31.6	0.68	0.94
	5	E.P.M. ±	< 0.1	1.7	2.5	1.3	0.15	0.12
30 minutos depois da Anestesia	161	Média	3.2	38.3	33.7	69.9	0.49	1.27
	7	E.P.M. ±	0.1	4.6	3.9	2.7	0.09	0.20

T.O. = Transaminase Oxalacética

T.G.P. = Transaminase Glutâmico Pirúvica

E.P.M. = Erro Padrão da Média

Alterações no índice cardíaco foram de certo modo maiores com o composto 347 do que poderiam ser lidas nos registros de pressão arterial; contudo, as alterações nos parâmetros cardio-vasculares foram tôdas, relativamente, de menor importância, e desapareceram, praticamente, dentro dos 30 minutos após a suspensão da anestesia. Nenhuma alteração foi observada na pressão venosa central. (Fig. 1 e Tab. II).

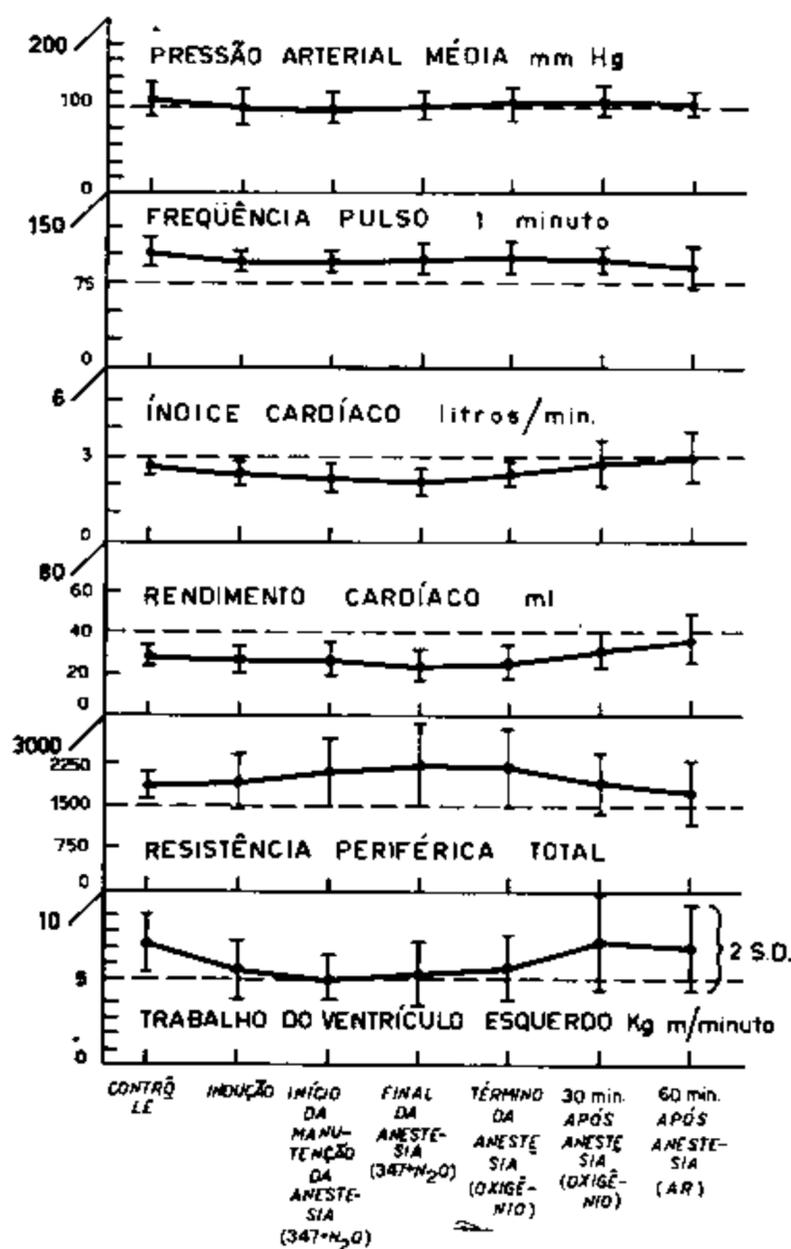


FIG. 1

Elementos do Sangue e Química Sanguínea — Na quase totalidade dos pacientes houve um aumento substancial na contagem dos glóbulos brancos, acompanhado por um aumento significativo nos leucócitos polimorfonucleares. (Tab. IV).

Na maioria dos casos, as transaminases do sôro, elevaram-se, mas a elevação não excedeu, geralmente, a taxa normal. (Tab. V).

A glicose sanguínea aumentou 50%, aproximadamente na maioria dos pacientes. A cortisona plasmática aumentou mais de 2 vezes do nível de controle. Não ocorreram altera-

ções significativas na histamina e serotonina. A alteração total na prova das catecolaminas mostrou um aumento na maioria dos casos. (Tab. V).

DISCUSSÃO

Em 100 operações de cirurgia grande, abdominal, foi efetuada uma avaliação clínica e laboratorial de um novo líquido volátil, potente, não explosivo, éter anestésico fluorinado, de odor agradável, conhecido como Composto 347. Este anestésico não tem propriedades físicas indesejáveis e parece ser compatível com as drogas auxiliares usadas em anestesia.

Baseados neste estudo, consideramos que o Composto 347 merece uma avaliação clínica para determinar claramente se ele é na verdade seguro, livre de efeitos colaterais e tão útil como pareceu neste estudo.

SUMMARY

CLINICAL AND LABORATORY COMPARISON OF METHOXYFLURANE AND COMPOUND 347 ($\text{CHF}_2\text{-O-CF}_2\text{-CHF Cl}$) FOR MAJOR SURGERY

An initial comprehensive clinical and laboratory evaluation of a new, potent, non-explosive, volatile, fluorinated ether anesthetic liquid with a pleasant odor, known as Compound 347, was carried out during 100 major abdominal operations in man. This anesthetic has no undesirable physical properties and it appears to be compatible with ancillary drugs used for anesthesia.

On the basis of this report, we consider Compound 347 deserves comprehensive clinical evaluation to determine clearly whether it is indeed as safe, as free from side-effects and as useful as it appeared in this study.