

A PROSTIGMINE EM ANESTESIA *

Estudo sôbre suas aplicações práticas

JORGE G. BRÄUNIGER

Embora não se encontre entre as substâncias anestésicas, de sua aplicação depende, muitas vêzes, o bom andamento de uma anestesia e, também, seu término. Antes de tratar, pròpriamente, de sua aplicação clínica, convém, para maior compreensão, que se faça um pequeno estudo de sua química e de sua atuação no organismo.

A Prostigmine é um derivado artificial do grupo farmacológico da Eserina, da qual tem muitas das propriedades. E' apresentada sob duas formas, a saber: o *brometo* e o *metil-sulfato*. O brometo para a via oral e o metil-sulfato quando é indicada a via parenteral.

A Prostigmine ou Neostigmine é o ester dimetil carbamídico do monometil-sulfato de trimetil-3-oxifenilamônio ou, então, o ester dimetilcarbamídico do brometo de trimetil-3-oxifenilamônio. E' menos tóxica do que a Eserina, bem como seus efeitos mais duradouros, muito embora sua intensidade de ação seja bem menor do que a daquela. E' um alcalóide artificial, obtido em 1931, por Stedman e investigada, farmacològicamente, por Aeschlimann e Reinert e, ensaiado clinicamente por Weigant e por Carmichael e colaboradores, em 1934. Datam do mesmo ano as observações de Mary Walker, a respeito de sua ação benéfica nos portadores de Myastenia Gravis. Sua ação é grande sôbre o sistema neuro-vegetativo, devido à inibição da colinesterase nos tecidos e nos líquidos do organismo. E' ela, assim, protetora da acetilcolina contra a ação de hidrólise enzimática tanto da acetilcolina formada como mediador químico, como da usada medicamentosamente. Existe, pois, um sinergismo por potenciação, entre ela e a acetilcolina e, também, com os demais derivados da colina. Sua aplicação se faz, assim, sentir em tôdas as estruturas inervadas pelos nervos colinér-

* Trabalho apresentado à Assembléia Anual da Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Belo Horizonte, novembro de 1953.

AP3210

gicos e é, completamente, inativa onde não existe a acetilcolina. Tõdas as ações peculiares à acetilcolina, quer dizer, a nicotínica e a muscarínica, são acentuadas por seu intermédio, quer nos neuro-efetadores, inervados pelas fibras pós-ganglionares colinérgicas, simpáticas e parassimpáticas, nos gânglios vegetativos, na medula supra-renal e nos neuro-efetadores somáticos (musculatura estriada).

Para que haja passagem do influxo nervoso da fibra pré-ganglionar para a pós-ganglionar, há necessidade de um mediador químico; êste é a acetilcolina, que tanto é liberada nas sinapses do lado simpático como nas do parassimpático. Nesse ponto, pois, pode a acetilcolina ser considerada, quer parassimpaticomimética, quer simpaticomimética, por excelência. Como, nesse ponto, a acetilcolina representa efeitos semelhantes à da Nicotina, esta ação denomina-se de *Ação Nicotínica* da acetilcolina.

No neuro-efetador simpático o mediador químico liberado pela fibra simpática é uma substância que apresenta características e ações que lembram a da Adrenalina. Autores há, que acham ser a própria Adrenalina; outros, que é uma substância afim; há outros, ainda, que acham ser uma substância que nada tem de comum com a Adrenalina e, então, a denominam de Simpatina. A Adrenalina, porém, aplicada em animal de laboratório reproduz, com exatidão, os efeitos da excitação simpática.

No neuro-efetador parassimpático o mediador químico das fibras pós-ganglionares é a acetilcolina. Tanto a acetilcolina aplicada no animal, como aquela que é liberada fisiològicamente, atuam da mesma forma; penetrando na célula, combina-se com a substância receptora desta e, assim, dá origem à resposta específica. A acetilcolina é, pois, um parassimpaticomimético de ação, também, no neuro-efetador. A Muscarina produz efeitos semelhantes à da acetilcolina, no neuro-efetador parassimpático e, por isso, resolveu-se denominar essa ação da acetilcolina, de *Ação Muscarínica*. Além dessas, mencionaremos a ação como mediador químico na placa mio-neural, facilitando a passagem do influxo nervoso dos nervos somáticos; melhor, dos nervos motores da vida de relação. Facilita, dessa forma, a transmissão do influxo nervoso da fibra nervosa ao músculo estriado.

A ação Nicotínica da acetilcolina é antagonizada pelos curares e pelos amoniacais quaternários; a ação Muscarínica, pela Atropina e pela Escopolamina.

Fica assim, em resumo, explanada a farmacodinâmica da acetilcolina que, como dissemos, é destruída rapidamente por uma enzima: a colinesterase. A Prostigmine inibe a ação da colinesterase, e dessa forma, impede de maneira indireta a rápida destruição da acetilcolina, por hidrólise.

Como acabamos de ver, de maneira muito resumida, a acetilcolina tanto tem ação na esfera simpática, bem como na parassim-

pática. Essas ações são aumentadas pela Prostigmine, dependendo, todavia, seus efeitos gerais, da soma dos componentes ganglionares e periféricos, de sua ação. Às vezes, conforme a preponderância de uma ação ou de outra, as respostas podem ser opostas. Vejamos: sobre os gânglios; os efeitos podem antagonizar ou, mesmo, suplantar, ocasionalmente, aqueles sobre os efetores mais periféricos. Isto pode ser evidenciado nas respostas cárdio-vasculares à Prostigmine. Perifêricamente, nas terminações colinérgicas, no coração e nos músculos lisos dos vasos sanguíneos, tenderá a produzir: bradicardia, vasodilatação com conseqüente abaixamento da pressão sanguínea; enquanto a ação sobre os gânglios simpáticos se evidencia por: taquicardia, vasoconstrição e hipertensão. Devemos acrescentar, ainda, a ação sobre a medula da suprarrenal, por intermédio dos nervos esplâncnicos, o que causará uma descarga subsequente de Adrenalina que, por sua vez, antagonizará os efeitos muscarínicos da Prostigmine.

O efeito sobre o tubo digestivo é muito marcante, do que se tira partido, muitas vezes, como medicação obrigatória do pós-operatório. O peristaltismo é aumentado e, também, o tonus intestinal. Há incremento da secreção glandular, e com isso, aumento das evacuações, quando é indicada como terapêutica do íleo paralítico. No aparelho respiratório, nota-se diminuição do volume respiratório-minuto, por constrição brônquica. Há diminuição, também, do volume circulatório na área da pequena circulação.

Assim, estaremos aptos a interpretar certas ocorrências, algumas desagradáveis, que têm, como ponto de partida, a aplicação da Prostigmine. Vejamos, pois, por partes: Em pacientes com estado geral bom, sem perturbações quer respiratórias, quer circulatórias, nada há a temer da aplicação dessa substância; quando se quer abreviar ou, mesmo, anular, a curarização. A principal aplicação da Prostigmine, em anestesia, está em sua ação anti-curarizante; ou, por outras palavras, em sua ação no neuro-efetuador somático, na placa motora, na terminação mio-neural. Mas em pacientes vagotônicos, há necessidade de certa cautela pois, como ficou dito anteriormente, um excesso de Prostigmine pode acarretar um exa-gêro das respostas muscarínicas da acetilcolina, o que poderá provocar manifestações indesejáveis, tanto para o lado do aparelho circulatório, como para o do respiratório. Podem surgir, no aparelho circulatório, além de hipopiese acentuada, bradicardia, não raro intensa, perturbações do ritmo cardíaco, com aparecimento de extrassístoles que surgem, às vezes, em verdadeiras, salvas: sinal prodrômico da tão temível fibrilação ventricular. No aparelho respiratório, laringo-espasmos, às vezes de grande intensidade, podem chegar à cianose; espasmos bronquiolares por constrição da musculatura de Reisseissen. Esses espasmos podem chegar a simular uma verdadeira crise asmática; mas, mesmo que sua intensidade não vá chegar a tanto, deve-se evitar a restrição do volume do ar corrente,

por compensação, pois que se verifica uma diminuição do calibre da árvore brônquica, em consequência de espasmo de quase todo o tracto respiratório. As cianoses que, às vôzes ocorrem no final de anestésias que seguiram normalmente, encontram explicação, de sua eclosão, nessa ocorrência. Para debelar-se tais efeitos, tem-se de recorrer a um medicamento que vá contrariar a ação muscarínica da acetilcolina: a Atropina. Quando há necessidade de um efeito rápido, pode aplicar-se por via venosa, quer $\frac{1}{4}$, quer até 1 mg, dependendo do talhe do paciente e da intensidade dos fenômenos. Nos doentes portadores de bócios quando êstes são tóxicos, há necessidade da restrição da aplicação da Prostigmine, por duas razões: 1.º) por causa de sua ação desencadeadora de espasmos das vias respiratórias; 2.º) por sua ação sôbre a medula da suprarrenal, com aumento, por conseguinte, da liberação de Adrenalina, com efeitos danosos sôbre o coração, nesse caso, já de si sobrecarregado. Muito embora os efeitos dessa excreção adrenalínica sejam passageiros, não impedem um acidente cárdio-vascular agudo, nem sempre livre de consequências funestas pois, nesses doentes, os processos de destruição da Adrenalina, se apresentam retardados, em contra-posição com os indivíduos normais, que o fazem com rapidez, às expensas de uma oxidase polifenólica (tirosinase) que é a responsável por essa inativação da Adrenalina, transformando-a em uma Quinona, substância esta destituída de ação simpaticomimética. Na cirurgia do tubo digestivo, não existindo lesões outras, nada há que temer da aplicação da Prostigmine mas, pelo contrário, sômente benefícios podem advir, ao doente, no pós-operatório, em vista de seu efeito sôbre a musculatura lisa do intestino, como já foi visto anteriormente. Na cirurgia torácica, seu emprêgo também, requer algum cuidado, notadamente nos doentes portadores de "pulmão úmido", naqueles com bronquiectasia acentuada e outras lesões em que há aumento das secreções brônquicas, melhor, traqueobrônquicas. Como vimos, a Prostigmine vem acentuar a quantidade de secreções que, podem levar o paciente a apresentar um quadro de anoxia-anóxica, por embaraço mecânico da respiração. A mesma coisa deve ser dita quando nos deparamos com doentes portadores de "cor pulmonale" crônico. Nesses doentes, pela restrição da árvore brônquica e, também, da circulação sanguínea, no território da pequena circulação (circulação direita) deve temer-se a eclosão de um quadro agudo de insuficiência cardíaca ventricular que pode levar a edema agudo do pulmão. Na cirurgia de urgência, em anestésias de curta duração, quando há necessidade de relaxamento para redução de fraturas e de luxações, utiliza-se a curarização dos pacientes e necessário se torna a administração da Prostigmine para a descurarização pronta dos mesmos. Nesse tipo de anestesia é conveniente a prévia atropinização, para que fiquem bloqueadas as ações muscarínicas já mencionadas. Evitam-se, dessa fôrma, os efeitos colaterais indesejáveis, que obrigariam reter êstes doentes,

por tempo maior, do que o necessário, no hospital. Na cirurgia cardíaca é, da mesma forma, necessário cautela na administração da Prostigmine, principalmente no final das anestésias, por causa dos efeitos muscarínicos. Em se tratando de crianças que têm, do lado clínico, maior propensão vagal, as respostas, nesse terreno, são mais acentuadas do que no simpático: existe, pois, razão, para seu emprego discreto, nesses casos. A não observância pode trazer, não raro, conseqüências irreparáveis. Disso, tivemos que nos penitenciar em um caso de cirurgia da estenose mitral. Houve necessidade de curarizar o doente, para conservá-lo em apnéia, a pedido do cirurgião. No final da anestesia, que fôra mantida com doses fracionadas de Thionembutal e Protóxido de Azoto a 50 %, houve necessidade da aplicação de Prostigmine na dose de 2,5 mg com prévia atropinização, com $\frac{1}{4}$ mg de sulfato do alcalóide, pois tratava-se de um paciente de 10 anos. Ele respondia bem às perguntas, mas apresentava dificuldade nos movimentos voluntários que eram lentos e incoordenados. Foi, por esta razão, que resolvemos aplicar a Prostigmine, pois êsses sinais eram evidentes de curarização. Meia hora depois, notamos a presença de secreção, à ausculta, que foi prontament removida, por aspiração. Oxigênio sob máscara. Pressão arterial normal, em tórno de 105 x 60 e o pulso com 90 batimentos por minuto. Êsse quadro ficou estacionário durante 40 minutos, quando notamos, novamente, a presença de secreção que se tornava cada vez mais abundante, não obstante a aspiração intensa que estava sendo feita. Aventamos a hipótese de tratar-se de edema agudo do pulmão, aliás corroborada pela ausculta (chuva de estertores) e pelo aumento da pressão sanguínea, nessa ocasião 170 x 100 e o pulso 140/minuto. Fêz-se tôda a medicação de urgência que o caso exigia, como: sangria, ouabaína, oxigênio sob pressão, etc. Mas, apesar de todos os esforços, o doente sucumbiu uma hora depois, por parada cardíaca que não cedeu nem com a massagem direta sôbre o miocárdio. Não houve razão, nem por parte da anestesia, nem tampouco, da cirurgia, para êsse desenlace tão súbito. A única coisa que nos veio à mente para explicar êsses fatos, foi uma reação de hipersensibilidade à Prostigmine, com resposta exagerada da ação muscarínica da acetilcolina, responsável por êsse quadro agudo circulatório. E' possível que essa interpretação seja errônea mas, na falta de explicação mais convincente, ficamos com a mesma.

Prosseguindo e, para finalizar, devemos lembrar que, quando se efetuam atos cirúrgicos nos quais se necessitam pacientes curarizados que, conseqüentemente, terão de receber doses de Prostigmine, impõe-se se faça no pós-operatório imediato, parcimônia da Morfina, tendo em fista que a Prostigmine potencia a ação da Morfina. Nos doentes portadores de reações alérgicas, com respostas exageradas, de caráter histamínico, a Prostigmine deve ser manuseada com cuidado, discernimento, pois como ficou dito, esta subs-

tância exagera tôdas as respostas em que interfere a acetilcolina. Muita cautela quando se está diante de um asmático, pois a aplicação intempestiva dessa substância pode acarretar, melhor, desencadear crise de conseqüências imprevisíveis, mesmo complicações tais como edema agudo do pulmão capaz de levar à morte.

Em resumo: Sempre que se tiver necessidade da aplicação de Prostigmine, no final de qualquer anestesia, é de bom aviso, o uso de dose adequada de atropina, pelo menos 10 minutos antes. Com essa providência, evitam-se acidentes cujas causas foram, de forma sucinta, explanadas, há pouco.

E' o que tínhamos a relatar.



**PROTÓXIDO DE AZOTO E OXIGÊNIO
MEDICINAL E INDUSTRIAL, DA MAIS
ALTA QUALIDADE E PUREZA**

ESTOQUE PERMANENTE

CIA. AGA DO BRASIL DE GÁS ACUMULADO

AV. BRASIL 8201

Caixa Postal 1823 — Fone 300256

RIO DE JANEIRO

CIA. AGA PAULISTA DE GÁS ACUMULADO

AV. PRES. WILSON 1716

Caixa Postal 3190 — Fone 320169

SÃO PAULO

Demerol

MARCA REGISTRADA

ANALGÉSICO - ESPASMOLÍTICO - SEDATIVO

para as Dores de Qualquer Etiologia

OBSTETRÍCIA

Diminui o espasmo cervical acelerando o curso do trabalho de parto.

Não produz depressão respiratória nem retenção urinária.

Não acarreta perigo algum para a mãe ou para o filho.

Não traz complicações post-partum.

CIRURGIA

No **pré-operatório** contribui para a sedação psíquica do paciente; facilita a anestesia e permite menor quantidade de anestésico.

No **pós-operatório** proporciona analgesia intensa e, sendo de grande tolerabilidade, contribui para melhorar as condições do paciente.

MEDICINA

Indicado nas cólicas hepáticas, renais e intestinais; na dor pleurítica de qualquer etiologia; nos espasmos cardiovasculares dolorosos; na cefaléia hipertensiva; nas dores articulares e em várias condições neurológicas — ciática, tabes dorsal e radiculites; na asma brônquica.

USO PARENTERAL: ampolas de 2 cm³ (100 mg) em caixas de 5 ou 50.

USO ORAL: Tubos de 10 comprimidos de 50 mg.

DEMEROL é um produto WINTHROP

Demerol só pode ser prescrito em formulário especial do S.N.F.M.
(tabela B)

DISTRIBUIDORES:

The Sydney Ross Company, Rio de Janeiro, Brasil



ANESTESIA ENDOVENOSA

com

KEMITHAL

Sempre que haja indicação para o uso de uma anestesia endovenosa, pode recorrer-se com proveito ao "KEMITHAL". Tanto para a anestesia de base como para a anestesia cirúrgica rápida ou prolongada, "KEMITHAL" tem provado ser altamente eficiente e satisfatório.

Ampôlas de 1 g.

Ampôlas de 2 g.

IMPERIAL CHEMICAL (PHARMACEUTICALS) LTD.

Manchester

Inglaterra

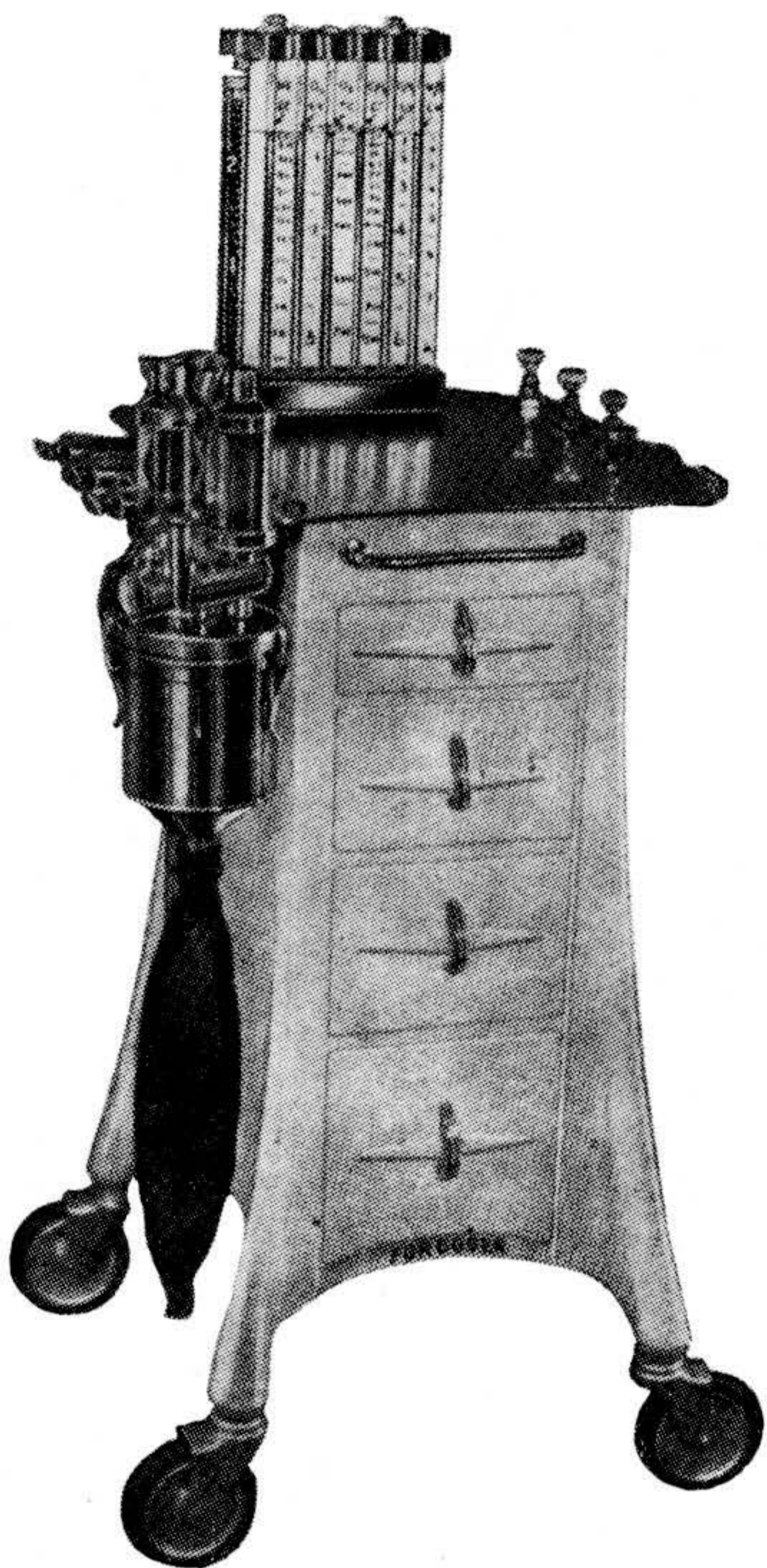
Distribuidores

LABORATÓRIO FARMACÊUTICO IMPERIAL S. A.

Caixa Postal, 953 — Rio de Janeiro

Caixa Postal, 6980 — São Paulo

FOREGGER



Aparelhos de
Anestesia
e todos
acessórios
Intubação
endotraqueal
Gases e
Cal Sodada

DISTRIBUIDORES EXCLUSIVOS PARA O BRASIL

SOCIEDADE IMPORTADORA GRASSI LTDA.

Rua Senador Dantas, 76 - Sobreloja

Tel. 22-1731 - Rio de Janeiro