

NOVOS AGENTES USADOS EM ANESTESIOLOGIA

DR. E. LOPES SOARES, F.F.A.R.C.S. (England) (*)

APB 370

O avanço da pesquisa farmacológica, propiciou o aparecimento de uma série de compostos que por suas propriedades apresentam largo campo de ação na anestesiologia.

Sob o título "novos agentes", é feita uma revisão de algumas destas drogas sintetizadas. Assim é que selecionou-se um analgésico, um anestésico venoso, um anestésico volátil, em relaxantes, um anticolinesterágico e um estimulante respiratório.

Destacam-se neste artigo, a revisão das propriedades e indicação da Ketamina, do Etrano, do Brometo de Pancurônio, e do Doxapran, como os mais conhecidos.

A finalidade principal do artigo é, além da divulgação destes agentes, uma sucinta revisão de suas propriedades, acrescentando-se a isto, uma bibliografia selecionada.

I — KETAMINA

Em 1966 Corssen ⁽¹⁾ introduziu na prática clínica um novo anestésico: o CI-581 ou ketamina (Ketalar, Parke Davis, U.S.A.). Anteriormente dois outros compostos do grupo da fenciclohexamina tinham sido investigados: a fenciclidina (CI-395 ou Sernyl) e a ciclohexamina (CI-400). Estas drogas produziam analgesia profunda e perda da consciência, mas provocaram também alterações psíquicas graves (reações do tipo esquizofrênico e alucinações) pelo que não tiveram aplicação clínica. Uma investigação farmacológica seriada levou à preparação de um outro derivado da fenciclidina, a ketamina, anestésico geral não barbitúrico cujas características fundamentais são as seguintes: produz intensa analgesia, perda de consciência ou um estado de total alheamento e indiferença (conforme a dose administrada) não acompanhando de depressão cárdio-respiratória como é habitual com outros anestésicos. As alterações psíquicas verificadas com os outros compostos deste grupo são muito menos frequentes e muito atenuadas nas suas manifestações.

(*) Director do Serviço de Anestesia dos Hospitais Cíveis de Lisboa.

Desde os primeiros trabalhos farmacológicos e clínicos (2,3,4,5) se reconheceu que a acção da ketamina sobre o S.N.C. é diferente da de todos os outros anestésicos. Em vez de provocar uma progressiva e ordenada depressão do S.N.C. a ketamina actua selectivamente sobre determinadas áreas.

Assim enquanto deprime regiões do neocortex e estruturas sub-corticais, como o tálamo, excita simultaneamente partes do sistema límbico, como o hipocampo. Daqui dizer-se que a ketamina tem um efeito dissociativo" e denominar-se de "anestesia dissociativa" o tipo particular de anestesia provocada pela ketamina.

Mesmo no neocortex a acção da ketamina produz ondas delta na área de associação somatossensorial não tendo praticamente acção nas zonas auditiva e visual do cortex.

Corssen e col em 1969, confirmaram, através de estudos EEG que a ketamina desencadei ondas teta que aparecem primeiro e mais intensamente nas áreas frontais.

Parece até que existe uma relação entre a actividade teta e analgesia. Na realidade anestésicos com fortes propriedades analgésicas, como a C_3H_6 e N_2O , provocam no ECG ondas teta.

A ketamina é, quimicamente, a 2-orto-cloro-fenil-2-metilamino ciclohexanona. É um pó branco, solúvel na água e estável à temperatura ambiente. É apresentada em solução aquosa em concentrações de 1 e 5%, sendo bem tolerada tanto por via venosa como intramuscular.

A solução a 1% (10 mg/ml) é utilizada em injeção intravenosa. A solução a 5% (50 mg/ml) é usada de preferência por via intramuscular.

Injectada por via parenquimatosa a ketamina distribui-se rapidamente pelos tecidos. Estudos feitos com Tritium 90 (?) mostraram que 90 a 96% da dose injectada é encontrada na urina sob a forma de metabólitos inactivos, tendo já sido identificados 4 metabólitos. A fracção restante é eliminada directamente pela urina sem alterações.

As principais características farmaco-dinâmicas da ketamina são as seguintes:

1 — tem um efeito analgésico imediato, extremamente potente, com completa ausência de reacção aos estímulos dolorosos (com excepção da dor visceral);

2 — aumenta o débito cardíaco;

3 — diminui as resistências periféricas de 30 a 40%;

4 — tem um efeito inotrópico negativo;

5 — diminui a irritabilidade cardíaca à epinefrina;

6 — aumenta o consumo de O_2 .

Tem sobre a função respiratória uma acção depressora fugaz e pouco marcada. No recém-nascido pode causar uma

respiração a ventilação de forma muito intensa. Os reflexos laríngeos e faríngeos protectores das vias aéreas superiores são conservados.

A ketamina quando injectada por via i.v. produz muito frequentemente aumentos da T.A. e da frequência cardíaca. A T.A. (tanto a sistólica, como a diastólica) aumenta, em média, de 20 a 25% em relação aos valores iniciais. A frequência cardíaca aumetna também, em média, cêrca de 30%. Igualmente se assinalam aumentos da pressão venosa da ordem dos 35%.

Estes aumentos verificam-se a partir dos 120 seg e persistem entre 15 a 20 min. As reinjeções não têm, em regra, efeitos nem sobre a T.A., nem sobre a frequência cardíaca. Quando a ketamina é injetada por via i.m. estes efeitos embora existam são menos marcados e menos duradouros. As alterações cárdio-vasculares provocados pela Ketamina nas crianças são menos intensas e mais fugazes.

A taquicardia e a subida da T.A. verificam-se após o aparecimento das alterações no EEG, sugerindo assim que a resposta é de origem central. No entanto o atrazo na elevação da T.A. pode ser o resultado da libertação periférica de catecolaminas e/ou função do aumento da frequência cardíaca juntamente com o aumento do débito cardíaco.

Aplicações clínicas — Embora tenha sido usada em doentes de todas as idades, nós, (⁸) como muitos outros AA. consideramos a ketamina um anestésico (^{5,9,10,11,12}) essencialmente pediátrico. Queremos dizer com isto que cada vez mais encontramos razões para usar a ketamina em anestesia pediátrica, tanto como anestésico único, como em pré-medicação e como agente de indução. Nos adultos pelo facto de provocar com frequência surtos hipertensivos e taquicardia e poder desencadear no período de despertar uma fase de sonhos e alucinações acompanhada ou não de intensa actividade psico-motora, as indicações são mais restrictas e condicionadas às possibilidades oferecidas pelos anestésicos convencionais.

Só no caso destes serem contra-indicados, por qualquer razão de ordem técnica, é que se deve optar pela ketamina.

Vias de administração e doses — A ketamina apresenta a vantagem de poder ser administrada tanto por via venosa, como por via i.m., podendo as duas vias ser usadas no decurso da mesma anestesia. Por via i.v. usa-se na dose média de 2 mg/kg de peso.

Quando injectada por via i.v. a ketamina provoca perda da consciência e analgesia entre 45 e 60 s., sendo o efeito da dose inicial de 10 a 15 m. Podem repetir-se injeções de

doses correspondentes a 1-1,5 mg/kg sempre que o doente mostre sinais de anestesia superficial.

Utilizando esta via os doentes acordam, em regra, entre 20 a 30 m. após a última injeção.

Por via i.m. usam-se doses de 10 mg/kg de peso se a ketamina é empregada como anestésico único. A perda de consciência aparece entre 3 e 5 m. e o período de anestesia prolonga-se por cerca de 30 m. ao fim deste tempo pode repetir-se a injeção em doses sucessivamente menores. Quando se utiliza a via i.m. os doentes só despertam, em regra, 4 a 5 horas depois de terminada a operação.

Quando a ketamina é usada não como anestésico único mas como agente de indução ou na pré-medicação devem empregar-se doses da ordem dos 7 ou 5 mg/kg peso.

Quando usada como anestésico único ou associada a outros anestésicos a ketamina deve ser precedida duma pré-medicação. Esta inclui obrigatoriamente um anti-sialogogo para impedir a excessiva secreção salivar desmadeada pela ketamina.

A atropina têm sido associada a várias drogas, umas com o objectivo de provocar uma certa sedação (morfinomiméticos); outras com o objectivo de reduzir os efeitos cardio-vasculares (droperidol) ou psicomiméticos (prometozina e diazepam).

Na nossa experiência e de outros o diazepam faz reduzir consideravelmente a intensidade dos surtos hipertensivos e das reacções psicomiméticas, pelo que sempre recomendamos o seu uso.

A via i.m. é a via de eleição nas crianças. Nos adultos também se recorre a esta via quando há dificuldades na punção venosa, como nos queimados dos membros.

Os efeitos cardiovasculares e as reacções psíquicas da ketamina são menos marcadas e menos frequentes quando se usa a intramuscular

Características da anestesia — Como já dissemos os doentes perdem a consciência cerca de 45 a 60 s. após a injeção i.v. e 3 a 5 m. após a injeção i.m. de ketamina, ficando em geral com um aspecto típico:

- olhos abertos, húmidos e com uma expressão fixa; é frequente haver nistagmo bilateral horizontal ou vertical.
- movimentos de deglutição e movimentos da língua, bôca aberta, deixando escorrer a saliva.
- um certo grau de hipertonicidade muscular.

Ao mesmo tempo verifica-se a persistência de reflexos faríngeos e laríngeos; de taquicardia, de subida da T.A.,

tanto sistólica, como diastólica. Se a injeção i.v. é feita rapidamente pode ver-se diminuição da amplitude dos movimentos respiratórios

A anestesia produzida pela ketamina é perfeitamente adaptada a cirurgia das extremidades e das paredes abdominal e torácica. O aumento do tonus muscular torna a ketamina imprópria para a cirurgia intracavitária, a não ser que se associe aos anestésicos convencionais, o que lhe faz perder muitas das suas características próprias. A cirurgia dos queimados, a cirurgia plástica, a cirurgia pediátrica (com exceção da cirurgia intracavitária) exames de diagnóstico (neuro-radiologia, cateterismos cardíacos, exames urológicos) etc. são outras tantas indicações para a ketamina.

O despertar dos doentes pode ter características especiais.

Nas crianças o despertar é calmo e progressivo. É raro haver agitação, ou alucinações, bem como lembrança de sonhos.

Nos adultos, pelo contrário, pode haver períodos de agitação psico-motora acompanhados por sonhos e/u alucinações.

Os sonhos podem ser agradáveis ou desagradáveis e são muitas vezes acompanhados por vocalização. Por vezes verifica-se que os doentes têm dificuldade na escolha das palavras e de frases.

Estas manifestações psíquicas do despertar podem ser desencadeadas se os doentes são estimulados precocemente, são frequentes nos alcoólicos e podem ser minimizados com o emprego de uma premedicação apropriada. O droperidol é aconselhado por alguns AA. (13). Outros, como Nalda (14) e nós próprios usamos o diazepam.

A nossa estatística não registra nenhum caso de alucinações ou sonhos em crianças. Em adultos tivemos um caso de alucinações num alcoólico crônico e cerca de 20% de sonhos em grande parte descritos como "não desagradáveis".

Indicações — Julgamos que a anestesia pediátrica constitui a grande indicação para o emprego da ketamina (8). Em anestesia pediátrica a ketamina pode empregar-se:

a — como premedicação e agente de indução (15)

b — como anestésico único.

Na pré-medicação usamos a ketamina por via intramuscular, na dose de 7 mg/kg peso, em crianças de qualquer idade. Empregamos sempre a ketamina associada a atropina, em dose apropriada. Com a dose de 7 mg/kg peso há sempre perda de consciência. Com doses de 5 mg/kg há total indiferença e alheamento. Em 75 casos tivemos 4 insucessos: Consideramos a mistura ketamina-atropina uma pré-medicação superior a qualquer outro tipo anteriormente usada.

Permite-nos adormecer as crianças, com a maior simplicidade e sem qualquer perigo, fora do bloco operatório, evitando às crianças a desagradável impressão de entrarem acordadas na sala de operações. Por outro lado o movimento cirúrgico não é perturbado pela agitação das crianças.

A esta pré-medicação segue-se uma anestesia com qualquer anestésico. Em regra usamos N_2O , O_2 , halotano. A entubação traqueal, quando necessária, é feita sob succilolina, sem barbitúrico.

Quando usada como anestésico único, empregamos a ketamina por via intramuscular, na dose de 10 mg/kg peso, misturada com atropina. Raramente utilizamos a via venosa.

Como anestésico único temos usado a ketamina no tratamento de queimados (mudanças de pensos e enxertos) na cirurgia da extremidade cefálica quando a entubação traqueal não é exequível (casos, por ex.: de enxertos braço-nariz) em pequenas intervenções, para exames de diagnóstico, etc.

Ae indicações da ketamina nos adultos são muito mais limitadas.

São os seus efeitos cardio-vasculares e as alterações psíquicas (agitação psico-motora, sonhos e alucinações) que limitam o seu emprêgo e que o devem reduzir aquelas situações que não se podem resolver satisfatoriamente com os anestésicos convencionais.

Também se pode usar por via intravenosa ou intramuscular, e tanto como fármaco de pré-medicação e indução, como anestésico único. As doses são as mesmas que em pediatria.

Repetindo o que já dissemos atrás julgamos que as indicações da ketamina nos adultos devem ficar confinadas, em princípio, só aquelas situações em que este anestésico tem vantagens reais em relação aos anestésicos convencionais.

Em primeiro lugar na anestesia dos queimados que necessitem vários pensos sob anestesia ou repetidas sessões cirúrgicas para enxertos. Como diz Voure'h⁽¹⁶⁾ isto é o triunfo da ketamina.

Em seguida colocamos um grupo de doentes em que a entubação traqueal seria mandatária se se empregassem os anestésicos digamos clássicos, mas em que a entubação é impossível por razões de ordem anatómica (grandes anomalias maxilo-faciais) ou de ordem cirúrgica (enxertos braço-nariz, fixações inter-maxilares em doentes com fracturas dos ossos do nariz, etc.).

Doentes com o estômago cheio em que seja necessário uma intervenção de urgência (por ex. para fazer uma hemostase) os doentes hipotensos e em que seja de temer o efeito

hipotensor de outros anestésicos, também justificam o emprego da ketamina.

Para anestésias em exames neuroradiológicos também a ketamina tem provado ser um bom anestésico, permitindo realizar simplesmente anestésias que de outro modo seriam complicadas.

Alguns AA. têm usado a ketamina com bons resultados em doentes geriátricos (17,18,19).

Pianelia Riera (20) e col. num trabalho recente (1971) chamam a atenção para as possibilidades do emprego da ketamina em obstetricia, particularmente em doentes com hipotensão por hemorragia ou shock, em doentes obesos com capacidade pulmonar diminuída e nos doentes com o "estômago cheio".

Não consideramos a ketamina um bom anestésico para pequenas intervenções cirúrgicas. Os seus efeitos são inconstantes e, por vezes, os doentes têm prolongados sonos pós-operatórios ou ficam, pelo menos, num estado de indiferença e alheamento que se pode prolongar sem nenhuma vantagem. Julgamos que, nestas situações um barbitúrico de acção breve como o metohexital (Brietal), o propanidid (Epontol) ou mesmo o halotano são nitidamente superiores pela sua mais fácil adaptação e brevidade de efeitos.

Os principais inconvenientes da ketamina são:

- possibilidade de ocasionar surtos hipertensivos e taquicardia;
- possibilidade de provocar intensas sialorreias, apesar da administração de atropina.
- poder desencadear, durante o período de despertar crises de excitação psico-motora que ocasionalmente se podem acompanhar de sonhos e alucinações;
- o período de recuperação pode ser demorado, quando se emprega a via intramuscular.

As principais indicações da ketamina são:

1 — Em anestesia pediátrica:

- a) como premedicação e agente de indução;
- b) como anestésico único para pequenas intervenções extracavitárias, nos queimados e em exames com fins de diagnóstico.

2 — No adulto:

- a) cirurgia dos queimados (pensos e enxertos);
- b) exames de neuroradiologia;
- c) doentes com grande risco, com hipotensões (por hemorragia ou shock).

São discutíveis as indicações da ketamina nas pequenas intervenções e na cirurgia intracavitária.

Também não vemos razão para usar a ketamina como agente de indução no adulto, nem em doentes ambulatorios (salvo nos casos de estômago cheio, em que não seja possível o adiamento da operação).

As principais contra-indicações são: doentes hipertensos ou com história de acidente vascular cerebral; doentes com insuficiência cardíaca; doentes alcoólicos e doentes do foro neurológico sujeitos a crises de agitação psico-motora; intervenções sobre a faringe, laringe ou brônquios.

Factores muito positivos da anestesia com ketamina são: a facilidade de aplicação que de modo algum exclui a absoluta necessidade de dispor de toda a aparelhagem necessária a uma anestesia geral e da presença de um anestesista; a ausência de reacção das veias ou dos tecidos onde é injectado; a pouca frequência com que desencadeia estados nauseosos ou provoca vômitos.

II — C.T. 1341

As primeiras referências a propriedades narcóticas de certos esteroides encontram-se nos trabalhos de H. Selye (¹) a partir de 1941. Este investigador verificou que, particularmente a desoxicorticosterona, a progesterona e a pregnandiona eram dotadas de acção narcótica quando injectadas em ratos e peixes. Todavia como todos estes produtos possuíam uma marca de actividade hormonal, nenhum deles pode ser utilizado como anestésico.

Foi só em 1954 que Laupach, P'an e Rudel (²) retomando os trabalhos de Selye verificaram que o succinato de 21 hidroxipregnadiona, P 55, Hidroxidiona a par de possuir notáveis propriedades anestésicas era totalmente desprovido de actividade hormonal. Logo se seguiram numerosos ensaios clínicos (^{3,4,5,6,7,8,9}) que provaram que a hidroxidiona era, na realidade, um excelente anestésico. Alguns factos contudo limitaram muito a sua aplicação clínica: o prolongado período de latência (entre 5 e 20 min) a frequência das reacções dolorosas ao longo do tracto venoso durante a injeção. a percentagem das flebotromboses post-anestésicas 4% na nossa série (⁸) — e o prolongado período de recuperação.

Podemos dizer que os esteroides acabaram por cair completamente em desuso.

Muito recentemente em Inglaterra foi investigado um novo esteroide, o C.T. 1341, que é uma mistura de 3 hidroxí-5-pregnanediona e de 21 acetoxi-hidroxí-pregnanediona. Ensaiado primeiro em animais ⁽¹⁰⁾ provou ser um anestésico de acção breve, com um período de indução curto e rápida recuperação. É compatível com tôdas as drogas usadas correntemente em pré-anestesia e anestesia.

Um primeiro ensaio clínico ⁽¹¹⁾ em voluntários confirmou que o C.T. 1341 é um potente anestésico geral que administrado por via intravenosa produz rapidamente perda da consciência, embora o período de indução (tempo médio, 52 seg.) seja ligeiramente superior ao do tiopental, do metohexital ou do propanidid. O período de recuperação médio após uma dose única de 0,15 ml/kg peso e medido até ao doente ter possibilidade de se aguentar de pé sem sinal de Romber, é de 24,3 min, isto é, sensivelmente igual ao dos outros anestésicos intravenoso citados anteriormente.

Durante a anestesia verifica-se ligeira hiperpneia; taquicardia e discreta descida da T.A. (cerca de 20%) tal como foi também verificado com o tiopental e com o propanidid.

Durante a recuperação os doentes mostram-se em regra eufóricos. Não se observaram casos de dor durante a injeccção intravenosa, nem de flebotromboses pós-anestésicas.

O C.T. 1341 é usado na dose de 0,15 ml/kg peso como agente de indução, sendo depois a anestesia mantida com uma mistura de N₂O — O₂ (70 — 30%) em circuito semi-fechado.

Assim, o C.T. 1341 conservando as características fundamentais da hidroxidiona (indução e recuperação fáceis e agradáveis para os doentes e efeitos mínimos sobre os diferentes órgãos e sistemas) perdeu os seus inconvenientes (indução demorada, recuperação prolongada, elevada percentagem de fenómenos irritativos nas veias onde era injectado).

Por estas razões julgamos que o C.T. 1341, novo esteroide anestésico intravenoso, poderá vir a ter larga applicação clínica.

III — ETRANO

A anestesia por inalação conservou sempre uma posição importante dentro das técnicas de anestesia geral. Embora em certo momento parecesse estar a perder terreno em relação à anestesia geral por via intravenosa, a introdução do

halotano na prática clínica veio repor a anestesia por inalação no primeiro plano.

O Fluroxene sintetizado em 1951 e experimentado clinicamente por Krantz (1) em 1953 não teve sucesso por ser inflamável, mas quando o halotano sintetizado por Suckling e logo ensaiado em 1956 no animal por Raventos (2) e no homem por Michael Johnstone (3) começou a ser usado na clínica, o seu sucesso foi imediato e espectacular. Este sucesso decorreu das seguintes características: ser um anestésico que serve, praticamente, para todos os doentes, não ser inflamável, ter um período de indução e de recuperação muito rápidos, ser facilmente administrado, ter pouco efeitos colaterais.

Mas cedo se reconheceu que o halotano tinha também alguns inconvenientes: é depressor da respiração e da circulação, sensibiliza o miocárdio para a epineferina e para o isoproterenol, provoca relaxamento uterino e pode ocasionalmente dar necroses hepáticas.

A necessidade de se encontrar um melhor anestésico de inalação e os consideráveis progressos da técnica química desencadeados pela preparação da bomba atómica levaram a uma técnica de preparação de compostos de fluor, que veio a servir como ponto de partida para a síntese de vários compostos halogenados. Já citamos o fluroxene (Fluoromar) e o halotano. Larsen em 1957 sintetizou o teflurano em 1958 o metoxiflurano. Estes dois últimos halogenados foram introduzidos na prática clínica por Artusio e Van Poznak (4) respectivamente em 1959 e 1960.

Deve dizer-se em abono da verdade que nenhum destes anestésicos conseguiu suplantá-lo.

Entretanto continuavam as pesquisas para se encontrar o "anestésico ideal".

Mas que características deve ter esse *anestésico ideal*?

Apontemos algumas:

1 — Deve ter grande estabilidade química, para não ser metabolizado e não originar metabólitos tóxicos.

2 — Deve ser um gás para permitir uma medição mais rigorosa, mas, se o seu estado físico for líquido o seu transporte e armazenamento são mais fáceis.

Neste aspecto dizem Artusio e Van Poznak que o anestésico ideal deve apresentar-se sob a forma de gás à temperatura ambiente e deve produzir anestesia em concentrações não superiores a 40 vol.% na mistura inspirada, para que nessa mistura possa haver sempre 60 vol.% de O₂. Poderia falar-se, então, de um *super* — N₂O.

3 — Deve ter um ponto de ebulição alto, visto que ponto de ebulição e potência variam em razão directa.

4 — Deve ter baixa pressão de vapor de saturação, para oferecer grande segurança.

Como se sabe se a pressão do vapor saturado for baixa há poucas moléculas de vapor à superfície do líquido num dado momento. Assim sendo é impossível introduzir uma quantidade grande de anestésico na mistura inspirada.

Anestésicos com grandes pressões de vapor de saturação têm grande número de moléculas de vapor sobre a superfície líquida o que torna possível a inalação de uma dose elevada.

Mas, anestésicos com baixas pressões de vapor de saturação (cação do metoxiflurano) têm pequena velocidade de indução.

5 — Deve ter uma alta solubilidade nos lipoides para que a sua potência anestésica seja elevada (Lei de Meyer — Overton).

6 — Deve ser tanto quanto possível inodoro e não deve ser irritante das vias aéreas. Contudo as propriedades irritantes constituem, de algum modo, um mecanismo de defesa.

7 — Do ponto de vista clínico, deve produzir um mínimo de depressão respiratória e circulatória, deve produzir rápida indução e recuperação, deve produzir bom relaxamento muscular, não deve sensibilizar o miocárdio para as catecolaminas, não deve ser tóxico celular e o seu processo de preparação industrial deve ser económico.

Como facilmente se depreende deste enunciado nenhum dos anestésicos actualmente existentes possui estas propriedades. Daí a legitimidade da procura incessante de anestésicos novos e melhores.

Ainda no grupo dos halogenados, o halopropano, o teflurano e norflurano, não tiveram aceitação na clínica, pela alta incidência de arritmias que ocasionam.

Os éteres halogenados parecem oferecer boas perspectivas, estando em período de intensa investigação clínica e laboratorial dois deles:

— O composto 347 ou enflurano (Etrano) e o composto 469 ou forano.

Ambos são metil-etil-éteres. O forano é o cloro-fluor-etil-difluorometil eter. O enflurano é o cloro-trifluoretíl-difluorometil eter.

O enflurano é mais simples de sintetisar e de purificar. Por isso foi entregue mais rapidamente para investigação clínica. Nos EE.UU. uma investigação em larga escala foi iniciada por cinco grupos diferentes chefiados por Dobkin, ⁽⁵⁾ Eckenhoff ⁽⁶⁾, Fabian, Heirich ⁽⁷⁾ e C.R. Stephen ⁽⁸⁾. Na Europa, neste momento, vários grupos, entre eles o nosso em Lisboa, iniciaram também uma investigação clínica em grande proporção.

Do ponto de vista puramente clínico o etrano parece-nos inteiramente sobreponível ao halotano. Pode ser usado com qualquer técnica de inalação, não é irritante para as vias aéreas, é quasi inodoro, tem um período de indução muito curto e é muito facilmente manejável. A recuperação também é muito rápida. Alguns dos nossos doentes ao sair da sala de operações são capazes de falar, respondendo acertadamente a perguntas. Mas, o tempo médio de recuperação é de 15 a 20 minutos.

O relaxamento da musculatura abdominal é superior ao proporcionado pelo halotano, permitindo a realização de operações intraperitoniais (apendicectomias, por ex:) sem o recurso dos relaxantes musculares, com concentração da ordem dos 2%. No entanto sendo necessário um bom relaxamento impõe-se o emprego de bloqueadores neuro-musculares.

Até o momento presente, na nossa ainda curta experiência, não observamos alterações significativas, nem da T.A. nem da frequência cardíaca, nem da ventilação. Tão pouco detectamos arritmias.

No período de indução temos usado concentração até 4% e na manutenção entre 1 e 2%.

Estudos bioquímicos das funções hepáticas e renal não revelaram até agora alterações importantes.

Os traçados EEG têm mostrado algumas anormalidades reveladoras de excitabilidade dos SNE (2% dos casos, segundo Eckenhoff) (6) ao que parece coincidentes com períodos de hiperventilação. Têm-se notado traçados com alta voltagem e alta frequência acompanhando-se, ou não, de movimentos convulsivos.

Nos doentes que apresentaram estas alterações do EEG não se observaram quaisquer sequelas.

Em conclusão: o enflurano, anestésico geral de inalação pertencendo ao grupo dos éteres halogenados comporta-se na clínica de maneira idêntica ao halotano de que não se pode distinguir. Contudo parece ter, em relação ao halotano, as seguintes vantagens: produz menor depressão de volume-corrente, da T.A. e do débito cardíaco; produz melhor relaxamento muscular e as alterações das funções renal e hepática avaliadas através dos dados laboratoriais são menores. Estes últimos aspectos necessitam evidentemente de ser melhor esclarecidos. O mesmo acontece às alterações do EEG cujo verdadeiro significado ainda se ignora.

Quanto ao forano que é como dissemos o outro novo éter halogenado ainda em investigação clínica, tem também um período de indução muito curto, provando rapidamente um estado de anestesia cirúrgica.

A recuperação é muito rápida. Diminui mais fortemente o volume corrente do que o halotano. A T.A. baixa, mas o débito cardíaco sofre pouca alteração e não se têm registrado arritmias.

Ignora-se ainda como é fixado, distribuindo e eliminando.

Também não se sabe ainda se é ou não metabolizado e se tem efeitos teratogêneos.

Em consequência podemos dizer que são anestésicos ainda em activo período de investigação clínica e laboratorial e que embora se apresentem com boas perspectivas não podemos ter ainda sobre eles uma opinião definitiva.

IV — PANCURÔNIO

O emprego de relaxantes musculares do tipo não despolarizante em anestesiologia fez aparecer sucessivamente vários fármacos, dos quais a d-tubocurarina, a galamina e a dialil-nortoxiferina ou alcurónio encontraram um lugar definitivo na prática clínica corrente. Contudo, pelo facto de todos apresentaram alguns efeitos colaterais indesejáveis, tem-se processado uma contínua pesquisa de novos produtos pertencentes aquele grupo farmacológico. O R.M. não despolarizante de mais recente introdução na clínica é o brometo de pancurónio sintetizado em 1964 nos laboratórios Organon e descrito em 1967 por Buckett, Hewett e Savage (1). As investigações experimentais de Buckett e Col. (2) e de Bonta e Col. (3,4,5) seguiram-se vários estudos clínicos, o primeiro dos quais publicados em 1967 por Baird e Reid (6) sobre um estudo piloto em 6 doentes.

O brometo de pancurónio é um amino-esteróide com 2 grupos de amónio quaternário na sua molécula, como é próprio dos R.M.

Não tem actividade hormonal.

Qualidade e características do bloqueio produzido pelo pancurónio — As características do bloqueio neuro-muscular produzido pelo pancurónio no homem foram descritas em primeiro lugar por Baird e Reid (6). É um bloqueio do tipo não despolarizante com uma duração idêntica à da d.T.C. mas com um período de latência menor (7).

Nos nossos doentes, em regra, ao fim de 60 segundos tivemos relaxamento muscular que permitiu a laringoscopia e entubação traqueal em boas condições. O relaxamento dos músculos abdominais é comparável ao conseguido com a d.T.C. desde que se empreguem doses equipotentes.

Cruil (8) estudando a acção do pancurónio em gatos mostrou, no entanto, que esta droga tem uma posição média entre os R.M. despolarizantes e não despolarizantes, aproximando-se mais a sua acção dos primeiros.

Doses — O pancurónio administra-se por via intravenosa em doses que diversos AA. procuram relacionar com o peso corporal.

Dick e Droh (7) 0,02 a 0,05 mg/kg, Komesaroff (10) e Castro (11) 0,1 mg/kg, Grau Real (12) 0,065 mg/kg. Outros como Baird (13), Stojanov (14) e Vourc'h não têm esta preocupação e dão a mesma dose a doentes com pesos muito variáveis.

Usamos doses compreendidas entre 0,05 mg a 0,11 mg/kg de peso. Para fins práticos seguimos a regra de administrar uma dose inicial de 4 mg. a doentes com pesos entre 50 a 70 kgs. Salvo raras excepções sempre conseguimos bom relaxamento muscular com esta dose.

A duração do relaxamento muscular obtido com esta dose varia entre 35 a 50 minutos. O bloqueio cessa de um modo mais brusco do que o produzido pela d.T.C., aproximando-se mais, neste aspecto, da succinilcolina. É necessário estar com atenção pois os doentes podem readquirir súbitamente o tónus muscular e começar com movimentos respiratórios amplos e a exteriorizar as vísceras abdominais.

As doses de repetição devem ser sucessivamente menores: cerca de metade da dose anterior. A dose máxima de pancurónio que empregámos foi 12 mg. Vourc'h (15) cita um caso de 14 horas de duração em que empregou 25 mg de pancurónio.

Entubação traqueal — Alguns autores AA. afirmam que é preferível entubar sob succinilcolina pois as condições obtidas com o pancurónio são inferiores (7,13,15). Só posteriormente usam o pancurónio, no período de manutenção.

Stojanov (14) entuba após uma dose inicial de 3 a 5 mg. de pancurónio, mas diz que anestesiastas inexperientes podem ter dificuldades com esta técnica.

Komesaroff e Field (10) usam uma dose inicial de 0,1 mg/kg, com um tempo médio de entubação de 2 minutos e 48 segundos em 31 casos.

Castro (11) entuba, também, com uma dose inicial de pancurónio de 0,1 mg/kg.

Todos os nossos doentes foram entubados usando exclusivamente pancurónio. Em nenhum caso recorreremos à succinilcolina para a entubação. Aliás, a nossa posição doutrinária é contrária ao emprêgo sequencial de R.M. com modos de acção diferentes.

Conseguimos em quasi todos os casos bom relaxamento dos músculos da mandíbula e fácil visualização das cordas sob laringoscopia directa. As dificuldades que por vezes tivemos resultaram de anomalias de ordem anatómica apresentadas pelos doentes.

Na maioria dos doentes conseguimos visualizar as cordas e fazer a entubação traqueal num tempo muito curto: entre 60 a 70 segundos após a injeção intra-venosa do pancurónio.

Este tempo é consideravelmente inferior ao dos outros R.M. não despolarizantes e aproxima-se muito do tempo da succinilcolina.

Consideramos completamente desnecessário o uso de succinilcolina para a entubação dos doentes, mesmo quando esta tem que ser feita rapidamente, como é o caso dos doentes operados de urgência com suspeita de "estômago cheio". Esta possibilidade constitui, quando a nós, uma das grandes vantagens do pancurónio.

Reversibilidade da acção — Sendo o pancurónio um R.M. do tipo não despolarizante, a sua acção é antagonizada pelos anticolinérgicos. Destes, a neostigmina é citada por todos os AA. com excepção de Stojanov ⁽¹⁴⁾ que utilizou a galantamina (Nivaline).

Na nossa série só tivemos que usar neostigmina no fim das anestésias para inverter uma curarização residual em 19 doentes. Julgamos que o facto de termos tão poucos casos em que foi necessário recorrer a anticolinérgicos foi devido aosarmos doses relativamente pequenas.

Nas vezes em que usámos neostigmina o seu efeito foi imediato e duradouro. Só em dois casos foi necessário repetir a dose de neostigmina.

Não tivemos nenhum caso de recurarização. A propósito deste problema Vourc'h ⁽¹⁶⁾ chama a atenção para o uso do pancurónio em doentes com insuficiência renal. Dado que tem sido difícil esclarecer o problema da eliminação renal do pancurónio, Vourc'h aconselha a não usar esta droga nos casos de transplantações renais ou de nefrectomias bilaterais. De 5 doentes em que empregou pancurónio 2 tiveram que ficar ligados a ventiladores durante algumas horas. Baird ⁽¹⁶⁾ contudo, empregando pancurónio em 13 doentes com compromisso renal não teve qualquer problema.

A nossa impressão é que, empregando pancurónio em 13 doentes com compromisso renal não teve qualquer problema.

A nossa impressão é que, empregando o pancurónio, desde que a intervenção dure mais de 30 minutos raramente é necessário recorrer à neostigmina para inverter o efeito bloqueador e que, quando isto é necessário, o efeito do antico-

linesterásico é rápido e duradouro, não se observando casos de resistência ou de recurarização.

Baird (17) pensa também que os casos descritos de bloqueio prolongado são devidos ao emprego de doses desnecessariamente elevadas.

Efeitos circulatórios — Baird e Reid (6), Medowell e Clarke (18), Stojanov (14), Vourc'e e Col. (15), Crul (9) e Grau Real (12) afirmam não haver ou haver mínimos efeitos circulatórios produzidos pelo pancurônio quando utilizado no homem em doses clínicas.

Kelman e Kennedy (20) num bem documentado estudo mostram que há um aumento com significado estatístico da frequência cardíaca ($\pm 25\%$). O efeito sobre o débito cardíaco (estudado pela primeira vez por estes AA.) e sobre a pressão arterial média é menor, mas ainda significativa.

Em mais de 50% dos nossos casos não verificámos alterações nos valores da T.A. (21). Em alguns casos houve descidas de 20 a 30 mm de Hg. Descidas maiores foram poucas e o significado difícil de avaliar dada a administração simultânea de anestésicos cuja acção hipotensora se potencializa, como é o caso do droperidol, do fentanil e do tiopental.

As variações que registámos dizem mais respeito à tensão sistólica do que à diastólica.

64% dos casos controlados não tiveram variações de frequência cardíaca. Em 16% dos doentes houve subidas da frequência da ordem das 20 pulsações/minuto.

Julgamos na realidade que as alterações circulatórias imputáveis ao pancurônio são mínimas, o que representa também uma vantagem em comparação com os outros R.M.

Acidentes e complicações — Não observámos nenhuma complicação local ou geral. O pancurônio é bem tolerado nas veias e em alguns casos em que houve acidentalmente injeção fora das veias não houve nenhum sinal local de intolerância, particularmente qualquer reacção de tipo alérgico.

Não observámos broncospasmos, nem tivemos casos de curarização prolongada e resistente aos anticolinesterásicos. Não verificámos, em nenhum caso, sinais de recurarização.

O relaxamento muscular obtido foi sempre bom.

Não observámos nenhum caso de ausência de efeito bloqueador. Grau Real (12) cita um caso.

Conclusão — O estudo clínico feito em 200 doentes (22) provou-nos que o brometo de pancurônio produz um excelente relaxamento muscular, em tudo comparável ao produzido pela d.T.C. (em doses equipotentes), com a vantagem de ter um início de acção muito mais precoce, o que permite uma rápida entubação traqueal (sem necessidade de recorrer

à succinilcolina), não ter praticamente acção hipotensora, nem quaisquer efeitos secundários.

A duração da sua acção é igual ou ligeiramente superior à da d.T.C.

O bloqueio produzido pelo pancurónio é fácil e rapidamente revertido pelos anticolinesterásicos.

Pode ser usado em qualquer tipo de anestésicos e para qualquer tipo de cirurgia.

V — GALANTAMINA—NIVALINE

A introdução na prática clínica de bloqueadores neuromusculares do tipo não despolarizante acarretou a consequente utilização de drogas antagonistas, ou seja, de anticolinesterásicos.

Os anticolinesterásicos existentes são poucos e todos provocam efeitos colaterais indesejáveis que, nalguns casos tornam perigoso o sem emprego clínico. Não são de modo algum antagonistas silenciosos”.

Os anticolinesterásicos actuam inactivando as colinesterases que normalmente hidrolizam a acetilcolina e, assim fazem subir a sua concentração e a sua duração em todos os pontos onde é libertada.

Podem dividir-se em dois grupos: os anticolinesterásicos de acção reversível e os anticolinesterásicos que inactivam permanentemente a colinesterase (composto orgânico de fósforo).

Dos anticolinesterásicos o Edrofonio (Tensilon), a neostigmina (Prostigmine), fisostigmina (Eserina) e Piridostigmina (Mestinon), o mais utilizado em anestesia, como antagonista dos bloqueadores neuro-musculares não despolarizantes, é a neostigmina. Todos os anticolinérgicos são drogas potentes e perigosas por poderem desencadear respostas colinérgicas. A neostigmine pode provocar laringospasmo e broncospasmo e aumentar consideravelmente as secreções salivares. As acções cardiovasculares da neostigmine são importantes: bradicardia, diminuição do débito cardíaco, hipotensão e vários tipos de alterações de ritmo.

Apesar dos reconhecidos inconvenientes dos anticolinesterásicos mencionados não têm aparecido outros fármacos deste grupo, com excepção da Galantamina.

A Galantamina (Nivaline, Pharmachim-Bulgária) extraída da planta *Galantus Nivalis*, var. *gratilis*, é um derivado fenantrénico com acção anti-colinesterásica estudada em primeiro lugar por investigadores búlgaros^(1,2,3,4).

Mayrhofer em 1965⁽⁵⁾ apresentou os resultados obtidos em 650 casos de emprego da Nivaline como antagonista do

bloqueio neuro-muscular produzido pela d-tubocurarina e dialiltoxiferina.

Resumidamente podemos dizer que a galantamina é um inibidor reversível da colinesterase e que comparado com a neostigmine e eserine tem uma acção inibidora menos potente, mas que a sua toxicidade é muito menor.

A sua acção é menos rápida, mas mais duradoura, podendo prolongar-se por 2 horas.

Tem um efeito muscarínico muito menor de modo que não é obrigatório o uso combinado de atropina, como sucede com os outros anticolinesterásicos.

A galantamina actua provocando uma acumulação de acetilcolina endógena nas áreas das terminações dos nervos motores somáticos. A acetilcolina pode então competir com os bloqueadores neuro-musculares não despolarizantes, substituí-los e restaurar a condução neuro-muscular.

A galantamina antagonisa a acção de todos os bloqueadores neuro-musculares não despolarizantes: d-tubocurarina, golumina, dialil-nor-toxiferina e pancurónio.

Uma outra propriedade interessante da galantamina é a sua acção estimulante sobre o S.N.C. Assim junta à sua acção estimulante sobre o S.N.C. Assim junta a sua acção antagonista dos bloqueadores neuro-musculares um efeito estimulante usados.

Na clínica usa-se no adulto uma dose inicial de 10 mg por via intravenosa, podendo repetir-se, se necessário 5 a 10 minutos depois. Doses de 20 mg são suficientes para antagonizar de forma persistente qualquer paralisa residual.

VI — DOXAPRAM

Embora seja discutível a validade da aplicação de analépticos no final das anestésias a verdade é que, por vezes, nos encontramos com doentes deprimidos, num plano relativamente profundo de anestesia e sem reflexos. Podemos dizer que os anestesistas sempre sentiram a necessidade de poder dispor de uma droga capaz de fazer cessar ou atenuar os efeitos dos anestésicos.

Para que um analéptico possa ser aceite deve ter um efeito ventilatório, sem ter acção convulsivante e sem produzir aumento do consumo O_2 .

Um novo analéptico, o cloridrato de doxapram (etil-morfolinil-etil-difenil-pirrolidinona monohidratada) foi recentemente introduzido na prática clínica (1,2,3).

Num trabalho recente (4) apontamos como principais as seguintes características do doxapram:

1.º — Tem uma acção que se poderá dizer de “despertar” porque provoca uma rápida superficialização da anestesia com recuperação da consciência, chegando os doentes a abrir os olhos, ter movimentos e falar. Por outras palavras: os doentes acordam. Esta acção, em regra, é duradoura.

2.º — Tem um efeito *estimulante respiratório*, por vezes fugaz. No entanto passada a fase de hiperventilação os doentes ficam a ventilar dentro de parâmetros normais.

3.º — Tem um efeito estimulante circulatório discreto, larga margem terapêutica, é bem tolerado localmente e tem efeitos colaterais mínimos.

O doxapram pode também empregar-se como test de diagnóstico diferencial nas apnéias pós-anestésicas (5).

Quando no fim de uma anestesia em que se usaram R.M. o doente está em apneia ou com grande depressão respiratória, é difícil, só com meios clínicos, fazer o diagnóstico diferencial da causa da apneia. A técnica de Churchill-Davidson (6) de observação da contracção muscular à estimulação de um nervo motor é fácil de executar, mas difícil de interpretar. O test do doxapram é muito mais fácil.

Se se injectar doxapram e a resposta ventilatória for positiva e imediata a depressão é devida aos narcóticos. Os doentes superficializam-se, recobram os reflexos, acordam e passam a ventilar normalmente logo após a 1.ª injeção de doxapram ou com uma dose de repetição.

Se a resposta ventilatória é negativa trata-se de uma apneia por persistência do bloqueio neuro-muscular e a terapêutica será, então, obviamente, a administração de anti-colinesterásicos (se o R.M. empregado for do tipo não des-polarizante).

Devemos acrescentar que a resposta ventilatória também pode ser negativa no caso da apneia ser devida a morfínomiméticos. Nestes casos a indicação será para o emprego de antagonistas do tipo da alil-nor-morfina.

A dose empregada foi de 1 a 1,5 mg/kg peso nos adultos e 1 mg/kg no recém-nascido (4) por injeção na veia umbilical.

O doxapram administra-se por via venosa em injeção directa, lenta.

Também se pode empregar em perfusão intravenosa (no pós-operatório, nos comas tóxicos, etc.) na dose máxima de 4 mg/kg peso, por 24 h. para um adulto médio.

SUMMARY

NEW DRUGS USED IN ANESTHESIOLOGY

Pharmacologic research has given to anesthesiology several new drugs, some of which are reviewed in this article. The properties, indications and clinical use of the following drugs were discussed: Ketamine, C.T.1341, both intravenous anesthetic agents; Ethrane and Forane — inhalation anesthetics; Pancuronium bromide—a muscle relaxant, Galantamine—a new curare antidote and Doxapram a respiratory stimulator.

BIBLIOGRAFIA

I — KETAMINA

1. Corssen G e Domino E F — Dissociative anesthesia; further pharmacologic studies and first clinical experience with the phencyclidine derivative CI-581 — *Anesth & Analg* 45:29, 1966.
2. Kreuscher H and Gauch H — The effect of the Phencyclidine derivate Ketamine (CI-581) on the human Vascular System — *Anaesthesist*, 16:229, 1962.
3. Stanley V, Hunt J, Willis K W e Stephen C R — Cardiovascular and respiratory function with CI-581. *Anesth & Analg* 47:760, 1968.
4. King C H, e Stephen C R — A new intravenous or intramuscular anesthetic — *Anesthesiology* 28:258, 1967.
5. Wilson R D, Nichols R J e McCoy R N — Dissociative anesthesia with CI-581 in burned children. *Anest & Analg* 46:719, 1967.
6. Corssen G, Domino E F e Eree R L — Electroencephalographic effects of Ketamine (CI-581) anesthesia. *Anesth & Analg* 48:141, 1969.
7. Blackburn C E e Ober R E — Tritium labelling of Ketamine by acid-catalysed exchange — *J Labelled compounds*, 38:46, 1967.
8. Faro M L e Soares E L — Sobre o emprego da Ketamina na anestesia pediátrica — Comunicação apresentada ao IV Cong Luso-Espanhol Anest Porto, 1971.
9. Roberts F W — A new intramuscular anesthetic for small children: a report of clinical trials of CI-181 — *Anaesthesia* 22:45, 1967.
10. Corssen G, Hoy J E — A new parenteral anesthetic (CI-581) — Its effect on intraocular pressure. *J Pediatr Ophthal* 4:20 1967.
11. Alvarez F S — Dissociation anesthesia; use of CI-581 in pediatric anesthesia; preliminary report. *Rev Mexic Anest* 16:642, 1967.
12. Alvarez F S — El uso de CI-581 o Ketamine en anestesia pediátrica — *Rev Mexic Anest* 18:343, 1969.
13. Szappanyos G e Capiiaux S — un nouvel anesthésique intraveineux: La Ketamine — *Médecine; et Hygiene* 26:1224, 1968.
14. Nalia F — Ketamine in neuroradiology. Comunicação ao Simposium Int. Ostende, 1969.
15. Soares E L e Faro M L — Utilização da Ketamina em pré-anestesia pediátrica — Comunicação ao III Cong Luso-Bras Anest — Rio de Janeiro, 1971.
16. Conseiller C, Levante A e Yourc H G — Ketamina, nouvel agent anesthésique — *Anest Analg Rean* 27:1, 1970.
17. Giessing J — A clinical trial of Ketamina-symposium Ostende, 1969.
18. Collard L — Ketamina combined with peridural anesthesia in geriatrics — symposium Ostende, 1969.

19. Szappanyos G — The utilization of Ketalar in geriatric anesthesia — symposium Ostende, 1969.
20. Planelia Riera V L e col — Anestesia obstetrica con ketamine — *Rev Esp Anest Rean* 18:260, 1971.

II — C.T. 1341

1. Selye H — Anesthetic effects of steroid hormones — *Proc Soc Exp Biol* 46:116, 1941.
2. Laubach G D, P'an S Y e Rudel H — Steroid anaesthetic agent — *Science*, 122:78, 1955.
3. Murphy F J, Guadagni N P e Debon F L — Use of steroid anaesthesia in surgery — *JAMA* 153:1412, 1955.
4. Gurion G S, Guadagni N P, Picchi J e Adams J E — Steroid anaesthesia in man *J Zutern Coll Surgeons* 9:12, 1956.
5. Galley A H e Rooms M — An intravenous steroid anaesthetic — *Lancet*, 6930:990, 1956.
6. Laborit H e Huguenard D P — Note preliminaire sur un steroide narcotique — *Anest et Anal* 13:165, 1956.
7. Soares E L — Aplicações em anestesia de um esteroide sintético (Viadril) — *J Soc Cienc Médicas* 9:2, 1957.
8. Soares E L — Anestesia geral com Viadril — *Jornal do Médico*, 35:649, 1958.
9. Soares E L — Primeros ensayos clinicos con Presuren — *Rev Esp Anest* 5:126, 1958.
10. Child K J, Currie J P, Davis Pearce D R e Twissell D J — The pharmacological properties in animals of C T 1341 — A new steroid anaesthetic agent — *Brit J Anaesth* 43:2, 1971.
11. Campbell D D, Forrester A C, Miller D C, Hutton I, Kennedy J A, Lawrie T D V Lorimer A R e Mccail D — A preliminary clinical study of C T 1341 — a steroid anaesthetic agent — *Brit J Anaesth* 43:14, 1971.

III — ETRANO

1. Lu G, Johnson S L, Ling U S e Krantz J C — The anesthetic properties of certain fluorinated hydrocarbons and ethers — *Anesthesiology* 14:466, 1953.
2. Raentos J — The action of throthane — a new volatile anaesthetic — *Brit p Pharmacol* 11:394, 1956.
3. Johnstone M — The human cardiovascular response to Fluothane Anaesthesia — *Brit J Anaesth* 28:392, 1956.
4. Artusio J F, Van Poznak Jr, Hunt R E, Tiers F M e Alexander M — A classical evaluation of methoxyflurane in man — *Anesthesiology* 21:512, 1960.
5. Dobkin A B e col — Clinical and laboratory evaluation of a new inhalation agent: compound 347 — *Anesthesiology* 29:275, 1968.
6. Eckenhoff J E e col — The search for better anesthetic agents: clinical investigation of Ethrane — *Anesthesiology* 32:555, 1970.
7. Hellrich M e col — Crossover study of Ethrane and Halotane in volunteers — *Anesthesiology* 31:370, 1969.
8. Stephen C R e col — Ethrane: experiments on dogs with a new inhalation anaesthetic agent. *Brit J Anaesth* 40:511, 1968.

IV — PANCURÓNIO

1. Buckett W R, Hewett C L, Savage D S — Potent steroidal neuromuscular blocking agents — *Chim Ther* 2:186, 1967.
2. Buckett W R, Marjoribanks C E B, Marwick F A, Morton M B — The pharmacology of pancuronium bromide (Org. Na 97) a new potent steroidal neuromuscular blocking agents — *Brit J Pharmacol* 32:671, 1968.
3. Bonta I L, Goorissen E M — Different potency of pancuronium bromide on two types of skeletal muscle — *European J Pharmacol* 4:303, 1968.
4. Bonta I L, Goorissen E M, Derkx F H — Pharmacological interaction between pancuronium bromide and Anaesthetics — *Europ J Pharmacol* 4:83, 1968.
5. Bonta I L, Buckett W R — Pharmacological comparison between pancuronium bromide and d-tubocurarine — *Acta Physiol Pharmacol Neerl* 15:392, 1969.
6. Baird W L M, Reid A M — The neuromuscular blocking properties of a new steroid compound, pancuronium bromide; a pilot study in man — *Brit J Anaesth* 39:775, 1967.
7. Dick W, Droh R — Etude clinique d'un nouveau relaxant muscular: Le pancuronium — *Cahiers d'Anesthésiologie* 17:877, 1969.
8. Crul J F — Comunicação do III Cong Europeu Anest, Praga, 1970.
9. Crul J F — Studies on new steroid relaxants — *Proceedings IV World Cong Anest* 418, 1968.
10. Komesaroff D, Field J E — Pancuronium bromide: a new non depolarizing muscle relaxant — *Medical J Australia* 1:908, 1969.
11. Castro J — L'utilisation du pancuronium en Anesthésie Analgesique et Anesthésie Analgesique Sequentielle — *Int Symposium Ostende*, 1969.
12. Grau Real F — Primeira utilizacion en España del Bromuro de pancuronium — *Revista Española Anest Reanim* 18:185, 1971.
13. Baird W L M — Some clinical experiments with a new neuromuscular blocking drug — Pancuronium bromide — (Pavulon, NA 97) — *Irish J med Science* 1:559, 1968.
14. Stojanov E — Possibilities for clinical use of a new steroid neuromuscular blocker pancuronium bromide in Anaesthesiological Practice — *Arzneimittel Forsch* 19:1723, 1969.
15. Your'h G, Lecharny B, Madre F — Le Bromure de pancuronium nouvel agent curarissant — *Anaesth Anal Rean* 28:1, 1971.
16. Baird W L M — Some clinical experiences with pancuronium bromide — *Int Symposium, Ostende*, 1969.
17. Baird W L M — Clinical experience with pancuronium — *Proceed. Royal Soc Medicine* 63:697, 1970.
18. McDowell S A, Clark R S J — A clinical comparison of pancuronium with d-tubocurarine — *Anaesthesia* 24:581, 1969.
19. Loh L — The cardiovascular effects of pancuronium bromide — *Anaesthesia*, 25:356, 1970.
20. Kelman G R, Kennedy B R — Cardiovascular effects of pancuronium in man — *Brit J Anaesth* 43:335, 1971.
21. Costa M H, Massa L, Soares E L — Sobre o emprêgo clínico de um nôvo relaxante muscular: o brometo de pancurônio. Comunicação ao IV Cong Luso-Espanhol Anest — *Porto*, 1971.
22. Soares E L, Massa L, Costa M H — Notas sôbre um nôvo relaxante muscular: o brometo de pancurônio. Comunicação ao III Cong Luso-Brasileiro Anest — *Rio de Janeiro*, 1971.

V — GALANTAMINA—NIVALINE

1. Paskov D S — Influence of nivaline upon the cross-striated musculature. First communication — Biol Med Nank 1:29, 1957.
2. Paskov D S — Nivalin. Pharmacological characteristics — Sofia Med Fisknet 1:272, 1959.
3. Paskov D S — Pharmacology of nivalin and its clinical application — Zdraven Front 28, 1959.
4. Stojanov E — Galanthaminum hydrobromicum — Nivalin — a new antidote of the nondepolarizing muscle relaxants. Anaesthetist, 13:217, 1964.
5. Mayrhofer O — Clinical experiences with diallyl-nor-toxiferine and the curare antidote galanthamine — South Med Assoc Meeting — Houston, 1965.

VI — DOXAPRAM

1. Li W K e col — Respiratory-stimulating effect of Doxapram hydrochloride in drug induced respiratory depression — Anest and Analg C R 46:614, 1967.
2. Noe F E e col — Use of a new analeptic, Doxapram hydrochloride, during general anesthesia and recovery — Anesth and Analg C R 44:206, 1965.
3. Noe F E — Respiratory stimulation with Dorapram hydrochloride during the anesthesia recovery period — Anesth and Analg C R 45:479, 1966.
4. Silva M I M e Soares E L — Anotações sobre o emprego em anestesia do cloridrato de Doxapram — Comunicação apresentada ao IV Cong Luso Esp Anest — Porto, 1971.
5. Winnie A P e Collin V J — The Doxapram test: A new technique for differential diagnosis of apnea — Anesthesiology 26:265, 1965.
6. Churchill-Davidson H C — A portable peripheral nerve-stimulator — Anesthesiology 26:224, 1965.

RESUMOS DE TRABALHOS

PIRIDOSTIGMINA UM ANTAGONISTA EFETIVO E SEGURO DA D-TUBOCURARINA NO HOMEM

DR. ELEMER K. ZSIGMOND (*)

Como o brometo de piridostigmina causa menos efeitos muscarínicos e tem uma duração mais prolongada do que o metil brometo de neostigmina êle tem sido usado muito frequentemente como o anticolinesterásico de escolha no paciente miastênico. Trabalhos anteriores de Katz e MacNall e col. indicaram que a piridostigmina pode ser usada com segurança no homem para a regressão do bloqueio neuromuscular não despolarizante. Baseado nesses achados, em nossa experiência com a piridostigmina para a reversão, procurou-se num estudo controlado, achar a dose necessária dessa droga e de atropina em 40 pacientes cirúrgicos submetidos a colecistectomia ou cirurgia abdominal alta.

Método — De acôrdo com uma tabela de distribuição ao acaso o paciente recebia o agente que lhe era destinado. Para manter o relaxamento foi empregada d-tubocurarina após entubação com dose inicial de succinilcolina. Num polígrafo de Gilson procurou-se obter-se um traçado constante de eletrocardiograma e do movimento do quinto dedo em resposta ao estímulo do nervo cubital. Mantinha-se um bloqueio neuromuscular de 100% antes da reversão e conseguiu-se sempre uma reversão completa do bloqueio neuromuscular em tôdas as ocasiões. Após uma dose inicial de 0,6 mg de atropina administrava-se 5 mg piridostigmina e continuava-se em doses complementares de 1 mg e 0,1 de atropina até a reversão completa do bloqueio.

Resultados — A dose total de d-tubocurarina com halotano ou em anestesia balanceada com óxido nitroso, oxigênio, tiamilal e morfina, pentrane e inoval foram de 36.5, 40, 26.9 e 30.7 mg respectivamente, com uma dose média de 35 mg.

(*) Do Centro Médico da Universidade de Michigan, Ann Arbor; Michigan, EE.UU.

As doses correspondentes de piridostigmina foram de 13.4, 18.1, 14.9 e 11.6 mg com uma média de 14.5 mg. As doses correspondentes de atropina foram de 0.62, 0.63, 0.78 e 0.75 com uma média de 0.71 mg. A necessidade de atropina por 10 mg de mestinon foram maiores com inoval, isto é 0.65 mg, e as doses mais baixas foram usadas com anestesia balanceada, 0.35 mg. A média da frequência do pulso após a reversão foi de menos 5.3 batimentos por minuto. A salivação e a secreção brônquica foram bem controladas com atropina.

Conclusões — De 12 a 18 mg de piridostigmina podem ser necessário para uma reversão completa do bloqueio neuromuscular produzido pela d-tubocurarina após uma injeção prévia de 0.6 a 0.8 mg de atropina. Por causa da incidência menor dos efeitos colaterais muscarínicos da piridostigmina ela deve ser usada preferencialmente a neostigmina em pacientes em estado crítico para reversão do bloqueio neuromuscular. Recomendamos que 8 mg de piridostigmina após 0.6 mg atropina sejam usadas como dose inicial, seguindo-se doses de 1 mg de piridostigmina até a reversão total do bloqueio, uma vez que na prática clínica ao fim da cirurgia geralmente se encontram 30 a 80% de bloqueio neuromuscular.

O EFEITO DE VARIAS DROGAS USADAS EM PRÉ-MEDICAÇÃO SOBRE OS GASES ARTERIAIS EM VOLUNTÁRIOS HUMANOS

DR. ELEMER K. ZSIGMOND (*)

DR.^a KATHLEEN A. FLYNN

Alguns tranqüilizantes introduzidos recentemente foram apresentados como tendo pouco ou nenhum efeito sobre a resposta ventilatória ao CO₂ inalado porém não foram feitos estudos dos gases arteriais para confirmar estas afirmações. A combinação de tranqüilizantes com narcóticos e/ou barbitúricos, entretanto, mostravam levar a certa hipoxemia arterial em pacientes cirúrgicos. Daí, tornou-se necessário uma avaliação sistemática dos efeitos depressores respiratórios de três analgésicos, do secobarbital, e de três tranqüilizantes isolados ou em combinação, o que foi feito em 131 voluntários humanos sadios.

(*) Do Centro Médico da Universidade de Michigan, Ann Arbor; Michigan, EE.UU.

Método — Determinou-se pelo método de equilíbrio de Astrup a PO_2 , PCO_2 , pH e excesso de base no sangue arterial. Utilizando-se uma agulha de Riley foram colhidas duas amostras para servir como base antes do estudo e novas amostras foram colhidas 5, 10, 20, 30, 60, 90 e 120 minutos após a administração intravenosa das drogas.

Resultados — A maior queda da PO_2 foi causado por 1.5 mg/kg de meperidina, 2.2 mg/kg de morfina e 0.15 mg/kg de levometotrimprazina e que vão respectivamente após 5 minutos de 11.5 a 6.7 e zero Torr. A recuperação para valores normais ocorreu em 20 a 30 minutos. Ao mesmo tempo houve um aumento da $PaCO_2$ de 1.6 e 1.7 Torr aos 60 minutos. Não foram observadas alterações da PaO_2 com 1.5 mg/kg de hidroxizina, 0.15 mg/kg de diazepam ou 0.15 mg/kg de levometotrimprazina. Em contraste com estes tranqüilizantes 2mg/k de secobarbital causaram uma diminuição de 3.5 torr na $PaCO_2$ em 15 minutos. A combinação de tranqüilizantes com meperidina causaram a mesma alteração, ou um pouco menor, da $PaCO_2$ ou da PaO_2 que a meperidina isoladamente. Com a combinação de seconal com morfina houve uma redução de 5 torr maior na PO_2 do que com a dose isolada de morfina.

Conclusões — Os tranqüilizantes estudados não causaram nenhuma hipoxemia arterial ou hipercarbia; 1.5 mg/kg de meperidina induziram uma depressão respiratória maior do que 0.2 mg/kg de morfina. Sendo assim, os tranqüilizantes são preferíveis aos narcóticos e barbitúricos para sedação pré-anestésica de pacientes nos quais deve ser evitada depressão respiratória.

METOXIFLUORANO E KETAMINA

DR. JORGE A. ORSETTI (*)

DR. ARMANDO R. GALLESIO

Até o momento não existe um procedimento anestésico perfeito para intervenções obstétricas. A prova disto contitui os inúmeros métodos e combinações utilizados para este fim, sem que se chegue a obter os melhores resultados, ou seja sem afetar as funções vitais da mãe ou do feto.

(*) Do Hospital San José e Clínica Madariaga Paso de los Libres — Rep. Argentina.

Baseados na associação do metoxifluorano, um bom anestésico sem repercussões na contratilidade uterina e da ketamina que não afeta a respiração fetal, obtivemos nas operações cesareanas resultados tão favoráveis que nos pareceu válido sua apresentação e difusão.

Material e Método — O estudo foi realizado em 27 parturientes com idade entre 15 e 41 anos e de peso entre 49 e 105 kg, tôdas em bom estado geral, com excessão de duas com diagnóstico de rotura uterina e hematoma retroplacentário, que se apresentavam em acentuada hipotensão arterial, mas que evoluíram satisfatoriamente.

Como medicação pré-anestésica administrou-se 30 min antes da indução por via intramuscular 10 mg de diazepam e 0,5 mg de atropina.

A indução é feita com ketamina na dose de 2 mg/kg lentamente na veia, num tempo superior a 30 segundos, seguindo-se a entubação após o uso de 50 mg de succinilcolina. A manutenção é feita com metoxifluorano em sistema com reinalação, através o vaporizador Pentec II colocado fora do circuito. A concentração do anestésico oscila entre 1 e 1,5% com uma mistura de óxido nitroso e oxigênio na proporção de 4: 2 litros/min.

Mantém-se também uma infusão venosa de sôro glicosado a 5% de 500 ml misturado com 100 mg de succinilcolina.

No momento em que o cirurgião abre o peritônio visceral suspende-se todos os anestésicos e continua-se com hiper-ventilação de oxigênio até o momento do pinçamento do cordão umbilical, continuando-se depois com metoxifluorano, óxido nitroso e oxigênio.

Resultados e Comentários — Com êste método o recém-nato em geral começa a chorar durante a ligadura do cordão umbilical. A mãe apresenta boa analgesia, com relaxamento muscular, sem variações hemodinâmicas e recuperação satisfatória. Não observamos casos de excesso de secreção brônquica.

Dos fetos nascidos, 6 apresentaram sofrimento fetal de grau variável, dos quais faleceram 2, um que nasceu com Apgar 4, após 48 horas de trabalho de parto, falecendo com 24 horas de nascido. O outro, prematuro de 6 e meio meses, pesando 950 g, faleceu ao nascer. Do total de 27 casos, duas crianças nasceram com índice de Apgar entre 1 e 4; três com índice entre 5 e 7 e vinte e dois entre 8 e 10, o que demonstra uma cifra de 88,8% de bons resultados.

O tempo para extração do feto variou de 6 a 22 min, êste último tratava-se de um caso de terceira cesareana com aderências que obrigaram a uma ressecção intestinal após o

nascimento. Esta criança nasceu com Apgar 9. A duração das cirurgias variaram entre 45 min e 3 horas e 45 min. A recuperação da anestesia foi boa sem agitação ou alucinações, 5 casos apresentaram vômitos que cederam rapidamente.

DISTÚRBIOS DA COAGULAÇÃO: DIAGNÓSTICO DA FIBRINÓLISE E DA COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA

DR.^a MIRIAN C.S. COELHO (*)

Reforçamos o ponto de vista de que as fibrinólises puras são raríssimas, a fibrinólise está quase sempre associada à coagulação intravascular disseminada (CID).

Diagnóstico clínico — Por serem a CID e a fibrinólise mecanismos que surgem no decurso de um problema clínico ou cirúrgicos deve-se computar dados progressos negativos para distúrbios da hemostasia.

As manifestações clínicas de ambos os mecanismos são idênticas e se constituem de fenômenos hemorrágicos que estão na dependência da falência do mecanismo hemostático. Dêste modo tem-se como principais manifestações: sufusões hemorrágicas espontâneas ou aos traumatismos mínimos da pele ou mucosas, hematúrias, epistaxe, enterorragias, hematemeses e sangramento por ferida operatória e por drenos em cavidades. Em certas ocasiões associam-se sintomas decorrentes das hemorragia em vários órgãos, como conseqüente insuficiência pulmonar, coma etc.

Deverá ser motivo de preocupação a pesquisa do agente desencadeante, pois além de facilitar o diagnóstico, resultará como principal razão do tratamento o afastamento da causa.

As principais condições que levam à CID e à fibrinólise podem ser encontradas em diferentes situações: clínicas cirúrgicas ou obstétricas, apresentando-se de forma aguda, subaguda e crônica.

a) Clínicas: carcinoma, leucemia, púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome de Gasser (hemolítico-urêmica), septicemia, transfusão de sangue incompatível, complicação da terapêutica fibrinolítica, (fibrinólise pura) cirrose hepática, picada de cobra, hemangioma gigante etc.

(*) Do Instituto Estadual de Hematologia Artur de Siqueira Cavalcanti, SUSEME, Rio de Janeiro, GB.

b) Obstétricas: descolamento prematuro da placenta, embolia por líquido amniótico, retenção de feto morto, abôrto séptico.

c) Cirúrgicas: operação de próstata, pulmão, pâncreas, fígado coração (principalmente com circulação extracorpórea).

Diagnóstico de laboratório — Procuramos traçar um roteiro de como agir diante das grandes hemorragias, nas quais o quadro clínico é dramático. O próprio clínico, cirurgião, obstetra, ou anestesista deve iniciar a investigação junto à cabeceira do doente ou na própria sala de cirurgia, enquanto aguarda a chegada do laboratorista.

Dividimos a pesquisa de laboratório em duas etapas:

1.^o etapa — colher diretamente da veia do paciente, 10 a 12 ml de sangue e distribuir da seguinte maneira:

I — Tempo de coagulação de Lee-White — em 3 tubos de hemólise de 8 a 10 mm de diâmetro, colocar 1 ml de sangue em cada tubo e observar:

a — se o sangue coagula dentro do tempo normal (normal = 5 a 10 min.). Se coagular, a taxa de fibrinogênio deve estar nos limites normais ou pouco abaixo do normal.

b — se o coágulo permanece sólido e não se desfaz em tempo menor que uma hora, evidencia que não há fibrinólise de grande vulto.

c — se o coágulo se desfaz imediatamente evidencia fibrinólise intensa.

d — se o sangue não coagula ou coagula com retardo — demonstra ausência ou baixa de fibrinogênio (hipo ou afibrinogenemia) ou presença de inibidor (anticoagulante).

Embora seja uma técnica grosseira esta observação do coágulo, na maioria das hemorragias graves orienta de imediato o médico quanto ao tratamento, como por exemplo se será necessário associar antifibrinolítico, fibrinogênio etc.

II — Colocar 9 ml do sangue venoso em tubo contendo 1 ml de citrato de sódio a 3,8%, misturar e enviar ao laboratório.

III — Fazer esfregaço em lâmina para avaliação das plaquetas e hematoscopia (pesquisa de Burr-cells).

IV — Tempo de sangramento (Duke) e prova do laço.

2.^o etapa — no laboratório, com o sangue citratado obteremos plasma e com o sangue coagulado (o mesmo do tempo de Lee-White) obteremos soro. Destas amostras passamos à investigação laboratorial mais detalhada, realizando os seguintes testes: tempo de protrombina (Quick), P.T.T. (caolim-cealina), dosagem de fatores — principalmente VIII e

V, tempo de trombina, tempo de lise de euglobulinas (T.L.E.), dosagem do fibrinogênio, contagem de plaquetas, pesquisa de produtos de degradação do fibrinogênio (PDF) e monômeros de fibrina.

Para a pesquisa de monômeros de fibrina usa-se a técnica do etanol (Breen e Tullis).

Os produtos de degradação do fibrinogênio são detectados através de testes imunológicos. Reações com o antisôro antifibrinogênio humano podem ser demonstradas por imunodifusão, imunoelctroforese e aglutinação.

Considera-se hoje, a pesquisa dos PDF não coaguláveis pela trombina como um dado importante, pois às vezes fazendo-se somente a dosagem do fibrinogênio por métodos colorimétricos e turbidimétricos encontramos resultados falsos.

A contagem de plaquetas também é fundamental por que quando existe CID, as plaquetas são consumidas e o número de plaquetas será baixo. Na fibrinólise pura as plaquetas não se alteram.

Com estes dados pode-se estabelecer o diagnóstico diferencial entre CID e fibrinólise pura. Nos casos em que houver CID e fibrinólise associadas pode-se saber qual o mecanismo que predomina, se o de CID ou o fibrinolítico, visando à terapêutica.

Diagnóstico diferencial entre C.I.D. e Fibrinólise

<i>Testes</i>	<i>CID</i>	<i>Fibrinólise</i>
Fibrinogênio	baixo ou normal	baixo
Lise de euglobulinas	limítrofe do normal	muito rápido
Tempo de trombina	anormal	anormal
N.º plaquetas	baixo	normal
P.D.F.	positivo	positivo
Monômeros de fibrina (etanol)	positivo	negativo

No Instituto Estadual de Hematologia tivemos oportunidade de diagnosticar em laboratório alguns casos de CID e de fibrinólise, empregando as técnicas referidas com exceção da pesquisa de PDF por imunodifusão e imunoelctroforese. São apresentados alguns resultados por nós encontrados em pacientes com quadro clínico correspondentes.

Ressaltamos a importância de estabelecer-se um diagnóstico exato com a finalidade de instituir a terapêutica ade-

quada pois sabemos ser desastroso o uso de antifibrinolíticos em pacientes não heparinizados e principalmente naqueles em que predomina o quadro de CID.

FISIOPATOLOGIA DA HEMOSTASIA RELACIONADA A COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA E A FIBRINOLISE

DR. LUÍS CARLOS FAMADAS (*)

A falência do mecanismo hemostático é o denominador comum a todos os problemas hemorrágicos. A hemostasia é um fenômeno complexo que se desencadeia com a finalidade de coibir uma hemorragia. Dela fazem parte três componentes: o vaso sanguíneo, a plaqueta e o plasma por intermédio dos fatores da coagulação.

Imediatamente após a lesão de um vaso sanguíneo de pequeno calibre o mesmo se contrai, por mecanismo reflexo de curta duração, acarretando a diminuição do fluxo sanguíneo. Com isso, as plaquetas migram para a periferia e se aderem ao tecido conjuntivo próximo ao local da injúria.

A liberação de ADP pelas plaquetas aderidas induz à agregação de outras plaquetas com a conseqüente formação do trombo branco ou plaquetário. Esse trombo seria facilmente removível pelo retôrno da circulação sanguínea normal caso não se passassem dois fenômenos importantes: o primeiro consiste na metamorfose viscosa das plaquetas pela ação da trombina e o segundo na deposição de fibrina no trombo plaquetário que, em última análise, também depende da presença da trombina. A ação da trombina deve se restringir ao local da hemostasia. Para impedir sua difusão pela circulação, o que levaria a coagulação de grande quantidade de sangue, existem os anticoagulantes.

Com o desencadeamento da metamorfose viscosa dá-se a liberação de substâncias, por parte das plaquetas, que agem sobre os vasos sanguíneos (serotonina, adrenalina, etc), compreendendo a constrição química que vai seguir a reflexa.

Após o reparo da parede vascular lesada o trombo é removido pela ação lítica da plasmina que se forma com a exaltação do mecanismo fibrinólítico. Os produtos de degradação

(*) Hematologista do Instituto Nacional de Câncer, GB e do Instituto Estadual de Hematologia, SUSEME, Rio de Janeiro — GE.

da fibrina (PDF) são afastados da circulação por intermédio do sistema retículo endotelial (SRE) com sua função de fagocitose.

Os mecanismos da coagulação e da fibrinólise bem como os anticoagulantes e o SRE estão em equilíbrio. A quebra desse equilíbrio levará a inúmeros problemas hemorrágicos, porém, só nos referiremos aos relacionados ao nosso assunto.

A — *Exaltação do Mecanismo da Coagulação (Coagulação Intravascular Disseminada (CID)).*

Pode ser conseqüente a:

- 1 — Lise de hemácias com liberação de fosfolipídio (transfusões incompatíveis).
- 2 — Material trompoplástico proveniente dos tecidos (em cirurgia, nos problemas obstétricos, no choque, nas neoplasias malignas).
- 3 — Veneno de cobra.
- 4 — Endotoxina bacteriana.
- 5 — Embolia por líquido amniótico.
- 6 — Adesividade e agregação plaquetária (vasculite, hemorragia gigante).

A exaltação desse mecanismo tem suas conseqüências: a primeira é a queda dos níveis dos fatores da coagulação (principalmente os fatores I, II, V e VIII) e das plaquetas levando ao que chamamos de coagulopatia de consumo).

A segunda é a formação de trombos na microcirculação com lesão da parede do vaso; é a denominada microtrombose. Esse fenômeno pode ser facilitado pelo bloqueio do mecanismo fibrinolítico ou do SRE.

B — *Exaltação do Mecanismo Fibrinolítico (Fibrinólise).*

A exaltação desse mecanismo pode levar a problemas hemorrágicos por duas vias diferentes: primeiro, devido a ação proteolítica não específica da plasmina promovendo a lise não só da fibrina como também dos fatores I, V e VIII.

Ao contrário do que é visto na CID as plaquetas permanecem em número normal mas as manifestações hemorrágicas são idênticas.

Em segundo lugar as hemorragias podem ser produzidas em conseqüência do obstáculo que os PDF criam à ação da trombina.

A trombina é de grande valor no mecanismo hemostático porque além de agir sobre o fibrinogênio, formar os monômeros de fibrina e de ativar o fator XIII (imprescindível para a estabilização da fibrina) é também de importância no desencadeamento da metamorfose viscosa das plaquetas.

Compreendida a importância da trombina na formação de um trombo plaquetário estável, podemos deduzir que quando sua ação for dificultada ou impedida teremos, como consequência, um trombo ineficaz, mesmo na ausência de alterações quantitativas dos fatores plasmáticos e das plaquetas.

Pois bem, da digestão do fibrinogênio pela plasmina se formam os fragmentos X e Y que por serem coaguláveis pela trombina agem competitivamente com o fibrinogênio (ação anticoagulante). Esses mesmos produtos da degradação do fibrinogênio ao se unirem ao monômero de fibrina impedem a agregação plaquetária pela trombina. Posteriormente, fragmentos D e E se originam dos E e Y e ao se acoplarem os monômeros formam fibrina qualitativamente anormal

QUADRO I

MECANISMO EXALTADO	ALTERAÇÕES PRINCIPAIS	CONSEQUÊNCIA
COAGULAÇÃO	Baixo nível dos fatores e das plaquetas	Coagulopatia de consumo
	Microtrombo e baixo nível dos fatores e das plaquetas	Fenômeno trombo- hemorrágico
FIBRINÓLISE	Baixo nível dos fatores	Hemorragia por lise
	Fibrina de qualidade anormal trombo plaquetário ineficaz	Hemorragia por obstáculo à ação da trombina

Para finalizar, resumimos no Quadro I as alterações e as consequências da exaltação dos mecanismos da coagulação e da fibrinólise.

HOMEOSTASIA CIRCULATORIA E OS EFEITOS DAS ALTERAÇÕES NA CONCENTRAÇÃO DOS IONS HIDROGENIO

DR. LUCIEN E. MORRIS (*)

As modificações cárdiovasculares são um dos aspectos importantes durante o contróle da anestesia para qualquer paciente, particularmente naqueles com doença miocárdica pré-existente ou certo grau de hipovolemia. Devido a mortalidade e morbidade potenciais e colapso cárdiovascular durante a cirurgia, tanto súbito quanto gradual, é extremamente importante conhecer os efeitos cárdiovasculares de cada agente e as conseqüências potenciais de cada técnica. Uma vez que a depressão cárdiovascular é uma das complicações principais durante a condução da anestesia, todos os fatores que contribuam para estas complicações devem ser compreendidos e explorados sistematicamente. Os agentes e técnicas anestésicas promovem alterações no estado ácido-básico e a menos que haja compensação por um manuseio adequado, estas modificações podem provocar efeitos deletérios intensos sobre a função do sistema cárdiovascular. Estes cuidados de técnica são muito mais importantes do que a escolha do agente em si. Creio que as alterações permitidas pelo anestesista (que o paciente em geral sobrevive) são muito mais graves do que comumente se espera. Uma vez começada a alteração ela pode progredir a um tal grau de gravidade que é inapreciado. Tenho sido chamado em consulta para certos problemas quando os gases do sangue arterial revelam variações que pH entre 7.7 e 6.7, e a PaCO_2 variável de 15 torr até a altura de 270 torr, com valores e combinações de todos os gêneros incluindo certas ocasiões, com déficit de base maior do que 20 mEq de bicarbonato. A implicação do acúmulo ou lavagem de volumes de gás carbônico pode ser melhor apreciada quando se sabe que os valores dos gases sanguíneos refletem, em última análise, um equilíbrio com todos os tecidos corporais.

Espero mostrar com esta apresentação que mesmo pequenas variações do normal podem de forma grosseira ser indesejáveis. Disto pode ser extrapolado que eu apresente possíveis explicações para fatos de outra maneira inesplícáveis ou para morbidades prolongadas. Estes casos represen-

(*) Professor e Chefe do Departamento de Anestesia do Colégio Médico de Ohio, Toledo EE.UU.

tam provavelmente uma falência do organismo para suportar stress adicional de origem iatrogênica.

As informações existentes, até há pouco tempo, sobre os efeitos freqüentemente não reconhecidos das alterações de equilíbrio ácido-básico que ocorrem durante a anestesia não são os menores fatores. Tem sido uma experiência comum de pesquisadores, que o débito cardíaco de cães, sob anestesia normal de pentobarbital, se correlaciona mal com o peso e a superfície corporal dos animais. De fato, estudos em cães anestesiados com pentobarbital mostram freqüentemente variações do débito cardíaco, em determinações repetidas no mesmo animal. Algumas das dificuldades na correlação dos efeitos de agentes anestésicos específicos resultam das intensas modificações dessas alterações ácido básicas.

O propósito deste trabalho é resumir observações pertinentes ao estudo do débito cardíaco em cães anestesiados por vários agentes anestésicos e técnicas. Estas observações refletem os esforços combinados e seqüenciais de vários pesquisadores, durante anos de atenção contínua sobre este problema. Carson e col.⁽¹⁾ puderam esclarecer nossa compreensão sobre a importância dos desvios ácido básicos em seus efeitos sobre vários parâmetros cárdiovasculares, medindo quantitativamente os efeitos aparentemente opostos das alterações do pH e PCO₂ sobre o débito cardíaco de cães anestesiados com pentobarbital. Os achados destes estudos foram: a) a acidose metabólica diminui o débito cardíaco; b) o aumento da acidose respiratória progressiva sem acidose metabólica severa produz aumento no débito cardíaco; c) o aumento na acidose respiratória em presença de acidose metabólica severa causa depressão do débito cardíaco. Deste modo, parece então claro que as conclusões válidas para os verdadeiros efeitos sobre o débito cardíaco de qualquer agente anestésico ou técnica, por si, pode ser determinado somente após diferenciação com os efeitos das alterações acidobásicas. No estudo do pentobarbital, as determinações do débito cardíaco foram trabalhosamente feitas pelas técnicas de diluição Cárdio-Green. Todos os estudos subseqüentes com outros agentes anestésicos foram realizados de forma dinâmica, pelo uso de medidores eletromagnéticos de fluxo, implantados cronicamente na aorta ascendente, sendo que todas as alterações de parâmetros cárdiovasculares foram registradas minuto a minuto ou mesmo de batimento por batimento. A comparação das medidas por diluição de corante com a técnica de contróle de fluxo eletromagnético para débito cardíaco mostraram um coeficiente de correlação de 0,9⁽²⁾.

Alterações deliberadas para acidemia ou alcalemia foram produzidas sistematicamente em experimentos separados

usando cada cão a intervalos de uma semana aproximadamente. Estudos com esta característica geral foram feitos em cães anestesiados com halotano (^{3,4,5,6}) fluroxeno (⁷); metoxifluorano (⁸); ciclopropano (⁹) e éter dietílico (¹¹).

a — A acidose metabólica exógena foi provocada pela infusão de ácido clorídico 0.6 molar; ou por hipóxia cuidadosamente produzida pela redução da FI_{O_2} de 0.1 ou menos. A medida do débito cardíaco e as avaliações de gases sanguíneos foram feitas 15 a 30 minutos ou mais após cessar a infusão do ácido, ou após mais de 15 minutos de recuperação da hipóxia, em cujo tempo as modificações observadas chegavam a um plateau. A repetição de qualquer desses procedimentos produziu uma série de valores de débito cardíaco, em vários níveis ou em níveis variados de pH, enquanto a PCO_2 foi conservada constante em 40 ± 3 torr. O débito cardíaco declinou de forma linear com a queda de pH conseqüente, tanto a infusão ácida quanto a hipóxia, com pentobarbital, halotano, fluroxeno, metoxifluorano ou ciclopropano. Com cada um destes agentes a comparação das experiências foi feita convertendo o valor de débito cardíaco em litros por minutos para porcentagem do débito cardíaco normal. Os declíveis das linhas de regressão obtidos desta forma a partir da porcentagem do débito cardíaco apresentaram uma notável consistência entre as experiências em cães sob o mesmo anestésico. Os declíveis médios da depressão do débito cardíaco pelo aumento de íons de hidrogênio quando comparados entre vários animais era variável, mas mostrava também uma semelhança surpreendente. Estudos com anestesia por éter, entretanto, não mostraram a mesma consistência de resposta e em muitas ocasiões produziu-se acidose severa antes que fôsse observada uma queda apreciável do débito cardíaco.

b — A alkalemia conseqüente a infusão venosa de bicarbonato de sódio foi estudada sob halotano, fluroxeno, metoxifluorano, ciclopropano e éter. O halotano e o éter mostraram resultados variáveis, mas com fluroxeno e metoxifluorano o débito cardíaco parece ter subido discretamente com o aumento conseqüente do pH, pela infusão alcalina. Em experiências similares sob ciclopropano houve uma diminuição pronunciada no débito cardíaco.

c — O efeito da acidose respiratória sobre o débito cardíaco foi estudado durante alterações progressivas das concentrações de dióxido de carbono respirado, de modo a prover níveis sucessivos aproximadamente de 5, 10, 15, 20, 15, 10, 5 e 0 por cento. Cada nível foi mantido por 15 minutos ou mais. As medidas do débito cardíaco e as determinações de gases no sangue foram obtidas antes de cada modificação

no nível de dióxido de carbono. Com todos os anestésicos inalatórios estudados, o débito cardíaco usualmente aumentou com cada incremento no dióxido de carbono respirado, embora algumas vezes estas alterações não fôsem muito grandes. Nos níveis mais elevados de dióxido de carbono foi notada, com freqüência, depressão do débito cardíaco.

d — Foi obtida alcalose respiratória usando-se hiperventilação constante e remoção, por incrementos, do espaço morto mecânico, de uma maneira gradativa cada 15 minutos. Foi observado um discreto aumento do débito cardíaco com a hipocapnia, na maioria destes estudos.

Atualmente, é evidente que os efeitos das alterações ácido-básicas coincidentes ou consequentes a anestesia podem apresentar efeitos mais dramáticos sobre o débito cardíaco do que a escolha do agente anestésico ou da profundidade da anestesia por si só. A comparação da resposta entre agentes anestésicos mostra diferenças qualitativas que podem estar relacionadas com alterações características inerentes a difusão, variação na resposta autonômica ou alguns outros fatores.

As extrapolações clínicas destas observações devem ser feitas com cuidado. Um débito cardíaco elevado pode ser o resultado de uma demanda aumentada de sangue enquanto que o débito cardíaco baixo pode revelar uma demanda diminuída, um retôrno venoso baixo, ou uma depressão miocárdica direta. Deve ser uma condição *sine qua non* que a boa anestesia deva permitir o desvio de pH e PCO_2 o menor possível.

BIBLIOGRAFIA

1. Carson S A A, Chorley G E, Hamilton F N, Minzel J C, Schlobohm, R M, Morris L E, Lee DoChil — «Variation in cardiac output with acid-base changes in the anesthetized dog», J Appl Physiol, 20:948, 1965.
2. Hamilton F N, Minzel J C, Schlobohm R M — «Measurement of cardiac output by two methods in dogs», J Appl Physiol 22:362-4, 1967.
3. Tomlin P J, Schlobohm R M, Carson S A A, Morris L E — «Variation in cardiac output with acid-base changes in the halothane anesthetized dog». (Submitted to Anesthesiology). Abstract: Br J Anaesth 38:660, 1966.
4. Schlobohm R M, Hamilton F N, Tomlin P J, Morris L E — «Halothane peripheral vascular resistance and respiratory acidosis», Anesthesiology, 27: 225, 1966.
5. Rochowanski, Erika and Lee, DoChil — (Dados não publicados).
6. Sodipo J — «Effects of propranolol on cardiovascular response to hypercapnia with halothane anesthesia», Fed Proc 29:476, 1970.
7. Stoyka W W, Murphy P V, Morris L E — «Cardiac output variations with acid-base change during trifluoro-ethyl vinyl ether (Fluoromar)», Fed Proc 29:525, 1970.
8. Stoyka W W — «Effects of acid-base change on cardiac during methoxy-flurane anesthesia» (Apresentado ao Canad Anaesth Soc J).

9. Simandl E, Morris L E, and Kay J C — «Cardiovascular changes subsequent to acid-base alterations during cyclopropane anesthesia in dogs». *Proceedings of American Society Anesthesiologists meeting at Atlanta, October, 20 1971.* (Sumário).
10. Simandl E, Lee DoChil, and Morris L E — «Effects of Propranolol on the Cardiovascular response to hypercapnia during cyclopropane anesthesia in the dog». *Fed Proceedings* 30, ABS 1376, 1971.
11. Lee DoChil, Sodipo J, Morris L E (ether) — dados não publicados.



NOVA FORMA DE NOTAÇÃO DAS CITAÇÕES BIBLIOGRAFICAS

Tendo em vista a simplicidade que representa a nova notação iniciada pelo "*New England Journal of Medicine*" em 1970 e adotada por outras revistas como: *Anesthesiology* e *Anestesia and Analgesia... Current Researches*, desde o número passado iniciamos a apresentação desta nova forma de apresentação, que de agora em diante passamos a adotar.

Os detalhes são os seguintes:

Para artigos de revistas

As referências se baseiam na forma usada pelo *Index Medicus*, com ligeiras modificações. O último nome do autor é seguido pelas iniciais sem pontuação intermediária, exceto para vírgulas que separam nomes de dois ou mais autores. Nos títulos dos trabalhos somente a letra inicial da palavra é em tipo maiúsculo.

Os títulos das revistas continuam a ser abreviados conforme é usado pelo *Index Medicus*, sem pontuação intermediária.

Exemplos:

Cabral de Almeida J J: Novo método de respiração controlada mecanicamente. Narcose com baro-inversão total na ventilação pulmonar pelo pulvo-ventilador. *Rev Bras Anest* 1:119, 1951.

Pires F K, Mentz E: A respiração controlada automática ativa em ambas as fases respiratórias regulável em frequência, pressões e proporções por meio do alternator. *Rev Bras Anest* 3:75, 1953.

Para livros

As referências serão com o último nome do autor seguido pelas iniciais. O título do livro será com as palavras em maiúsculas seguido da cidade da publicação, editor e ano, separados por vírgulas. Se houver citação de página, esta virá depois do ano, com vírgula intermediária.

Exemplo:

Ferreira J R, Barbosa H, Amancio A: *Controle Clínico do Paciente Cirúrgico*. Rio de Janeiro, Atheneu, 2.º ed. 1969.