

ALFATESIN (R) COMO AGENTE ÚNICO EM ANESTESIA DE CURTA DURAÇÃO (*)

Estudo comparativo de algumas técnicas

DR. JOAO ABRAO ()**

DR. NICOLAU D'ALESSANDRO FILHO, E.A. (*)**

DR. ZAIRO E. G. VIEIRA, E.A. (**)**

AP1949

O Alfatesin^(R) foi empregado como agente único em 100 enfermas para curetagem uterina divididas em 4 grupos: sem medicação pré-anestésica além de atropina, diazepam e atropina na medicação pré-anestésica, inalação de ar durante anestesia e inalação de oxigênio durante anestesia. A distribuição das enfermas pelos grupos foi feita ao acaso. Em todos os grupos foram medidos ou observados parâmetros previamente determinados para avaliação da qualidade da anestesia, segurança do agente, efeitos respiratórios, efeitos circulatórios e função hepática. Os resultados foram avaliados estatisticamente dentro de cada grupo e entre diversos grupos.

O Alfatesin^(R) na dose única média de 0,068 ml/kg foi um agente útil e seguro para o procedimento anestésico. A depressão respiratória — aumento da frequência e redução do volume corrente foi pequena, porém significativa e capaz de causar ligeira hipoxemia no grupo que respirava ar ambiente. Não é recomendável o emprego do agente sem oxigênio adicional e sem suporte adequado das vias aéreas superiores. Ocorreu taquicardia significativa em todos os grupos, sem hipotensão arterial significativa concomitante.

Outros efeitos colaterais foram escassos, com exceção de mioclonias.

O efeito anestésico foi potencializada com o emprego do diazepam na medicação pré-anestésica, sem maior impacto nos parâmetros respiratórios e circulatórios; outrossim minimizou-se a ocorrência de mioclonias.

Testes da função hepática 24 horas após a administração do Alfatesin^(R) não revelaram alterações significativas.

(*) Trabalho realizado na Divisão de Anestesiologia da Unidade Integrada de Saúde de Sobradinho, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília — DF.

(**) Médico Residente. Trabalho final do curso de Especialização em Anestesiologia. Atualmente Anestesiologista na Clínica de Anestesia de Anápolis — GO.

(***) Médico Residente. Atualmente Anestesiologista do Hospital das Forças Armadas, Brasília — DF.

(****) Professor titular (Anestesiologia) do Departamento de Medicina Complementar da Universidade de Brasília, Brasília — DF.

(R) Alfatesin — marca registrada, Laboratório Glaxo.

Desde que Selye (12) chamou a atenção que esteroides possuíam certo efeito anestésico foi estimulada a procura de derivados ou combinações com possibilidades de uso clínico em anestesiologia. A hidroxidiona introduzida em 1955 (14), usada clinicamente na década de 1960 (10,11,7), foi a primeira tentativa. Não chegou a ser universalmente aceita por apresentar indução e regressão da anestesia muito prolongada, além de uma série de outros efeitos colaterais indesejáveis (14).

Em 1970 (3,5,6) uma associação de dois esteroides, a alfaxolona (0,9%) e a alfadolona (0,3%), sob a sigla de CT 1341, foi introduzida clinicamente apresentando curta duração da anestesia bem como indução e regressão rápidas. Desde então vários estudos de suas propriedades farmacológicas e das suas características clínicas foram publicados na literatura anestesiológica estrangeira (9,13,15,16,21,23) e nacional (18). Nestes relatos o CT 1.341, Althesin ou Alfatesin (R), como passou a ser denominado, foi usado quer isoladamente, em dose única, quer em associação com outros adjuntos ou anestésicos.

Este trabalho propõe analisar clinicamente a utilidade do alfatesin (R) como agente único e/ou associado ao diazepam na medicação pré-anestésica; revelar as repercussões de uma dose estandarizada nos parâmetros respiratórios e circulatórios usualmente medidos durante a anestesia com ou sem a instalação concomitante de oxigênio; e testar a influência sobre a função hepática.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi realizado em 100 pacientes escolhidas ao acaso, com idade entre 17 a 45 anos, estado físico I ou II (ASA) e pesando entre 47 e 55 quilos submetidas a curetagem uterina.

Para evitar a interferência de secreções na via aérea, as pacientes receberam como medicação pré-anestésica, atropina 0,25 mg associada ou não ao diazepam, 10 mg, por via muscular, 30 a 45 minutos antes da anestesia.

Ao chegar à sala de operações foram medidos parâmetros de controle pré-determinados, durante ventilação espontânea com ar ou com oxigênio. A dose de Alfatesin foi fixada em 0,06 ml/kg, de acordo com nossa experiência prévia e com relatos de vários autores (1,9,15). Quando esta dose foi inadequada acrescentou-se pequenos incrementos de 0,01 até 0,03 ml/kg até se obter anestesia suficiente. As doses foram injetadas por via venosa numa velocidade estandarizada, dentro do praticável; para tanto empregou-se em todos os

casos uma seringa de 10 ml. agulha calibre 8 e a pressão máxima possível do polegar direito no êmbolo da seringa. As pacientes foram observadas continuamente durante a anestesia, com medidas periódicas dos parâmetros a estudar.

Ao final do estudo os casos foram agrupados, de acordo com a medicação pré-anestésica e com a ventilação com ar ou com oxigênio.

Parâmetros medidos e/ou observados:

A. Para avaliação da qualidade da anestesia:

Latência: tempo entre o fim da administração da droga e: início da inconsciência (impossibilidade falar) início da analgesia (abolição do reflexo córneo-palpebral).

Duração: tempo decorrido entre os sub-itens anteriores até: fim da analgesia (reação ao clampeamento da pele). retorno da consciência (retorno da fala).

B. Para avaliação da segurança da droga:
manifestações clínicas indesejáveis.

C. Para avaliação dos efeitos respiratórios:

volume corrente, volume minuto, frequência respiratória, pH, PaCO₂, PaO₂, utilizando-se o ventilômetro de Wright para os dois primeiros e o aparelho Radiometer para os três últimos.

As amostras de gases sanguíneos foram colhidas anaerobicamente na artéria radial antes da aplicação do Alfatesin e durante o efeito respiratório máximo, colocadas em gelo até o final do procedimento operatório e as dosagens realizadas antes de decorrida uma hora da colheita.

D. Para avaliação dos efeitos circulatórios:

pressão arterial, medida e registrada cada dois minutos a partir da indução, pelo método de Riva-Rocci, e pulso radial contado nos mesmos intervalos com auxílio de cronômetro.

E. Para avaliação de possíveis efeitos sobre a função hepática: transaminases, fosfatase alcalina e bilirrubinas, antes da aplicação do anestésico e 24 horas após.

As médias e os desvios padrões dos dados obtidos foram analisados e comparados dentro do mesmo grupo de doentes e entre os diferentes grupos utilizando-se o índice "t" de Student.

RESULTADOS

A dose média utilizada foi de 0,068 ml/ kg. Quando era necessário dilatar o colo uterino pouco permeável a dose média elevou-se para 0,080 ml/kg.

A latência média da inconsciência e da analgesia foi significativamente menor no grupo que recebeu diazepam: 26,1 X 40,2 segundos para a inconsciência e 40,2 X 62,0 segundos para analgesia. Inversamente a duração de ambos foi significativamente maior no grupo que não recebeu diazepam: 7 minutos 05 segundos X 5 minutos 26 segundos para a inconsciência e 4 minutos 45 segundos X 3 minutos 26 segundos para analgesia (Tabela I).

TABELA I

LATENCIA E DURAÇÃO DA INCONSCIENCIA E ANALGESIA

GRUPOS		TEMPO EM SEGUNDOS		P
		Atropina n = 20	Atropina + Diazepam n = 40	
INCONSCIENCIA	Início	40,2 ± 13,4	26,1 ± 12,6	< 0,01
	Fim	306,2 ± 140,2	425,2 ± 120,4	< 0,01
ANALGESIA	Início	62,0 ± 26,8	40,2 ± 14,3	< 0,01
	Fim	206,6 ± 126,9	285,2 ± 111,5	< 0,01

Os parâmetros respiratórios foram medidos em 50 casos: a frequência respiratória teve um aumento de 9,9 a 13 incursões por minuto, o volume corrente sofreu uma queda consistente entre 138,4 e 153,3 ml e o volume minuto mostrou uma variação entre uma queda de 143 ml até um aumento de 1.440 ml.

As diferenças foram estatisticamente significativas para frequência e volume corrente no mesmo grupo, porém não houve diferenças significativas entre os grupos para nenhum dos parâmetros (Tabela II).

Os gases sanguíneos arteriais foram medidos em 20 casos que receberam atropina no pré-anestésico e foram ventilados com ar; a Pa O₂ caiu em média 7,3 mmHg ± 11,4 p > 0,01), a PaCO₂ aumentou, em média 1,0 mmHg ± 3,32

TABELA II
 PARAMETROS RESPIRATÓRIOS ANTES E DURANTE O EFEITO MÁXIMO.
 (+) $p < 0,005$.

PARAMETROS		FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA			VOLUME CORRENTE			VOLUME MINUTO		
GRUPOS		Antes	Durante	Dif. de médias	Antes	Durante	Dif. de médias	Antes	Durante	Dif. de médias
ATROPINA + AR	20	17,5	29,1	+ - 11,6 + 7,3	395,9	244	+ 151,9 + 91,3	6.849	7.093	- 144
ATROPINA + O ₂	20	18,5	28,4	+ - 9,9 + 10,8	435,8	282,4	+ 153,4 + 100,8	7.743	7.600	143
ATROPINA + DIAZEPAM + O ₂	10	20,5	33,5	+ - 13 + 18,5	409,5	271,1	+ 138,4 + 118	7.505	8.945	- 1.440

TABELA III

GASES SANGUÍNEOS ANTES E DURANTE O EFEITO MÁXIMO. (+) $p < 0,01$.

GRUPOS		Pa O ₂			Pa CO ₂			pH		
PARAMETROS		Antes	Durante	Dif. de médias	Antes	Durante	Dif. de médias	Antes	Durante	Dif. de médias
ATROPINA + AR	20	77,9	70,6	+ 7,3	34,7	35,7	- 1,0	7,42	7,42	0,03

TABELA IV

PARAMETROS CIRCULATORIOS ANTES E DURANTE O EFEITO MÁXIMO.

(+) $p < 0,001$.

GRUPOS		PULSO			PA SISTÓLICA			PA DIASTÓLICA		
PARAMETROS		Antes	Durante	Dif. de médias	Antes	Durante	Dif. de médias	Antes	Durante	Dif. de médias
ATROPINA + O ₂	20	97	117	+ - 20 ± 23	117	113	4 ± 15,3	74	75	- 1 ± 16,3
ATROPINA + DIAZEPAM + O ₂	40	89	100	+ - 11 ± 5,8	100	98,8	1,2 ± 16,7	58,2	61	- 2,2 ± 11,9

TABELA V

TESTES DE FUNÇÃO HEPÁTICA ANTES E 24 HORAS APÓS, SEM ALTERAÇÕES SIGNIFICATIVAS.

PARAMETROS		B. INDIRETA		B. DIRETA		B. TOTAL		FOSF. ALCALINA		T. G. P.		T. G. O.	
GRUPOS		Antes	24 h.	Antes	24 h.	Antes	24 h.	Antes	24 h.	Antes	24 h.	Antes	24 h.
ATROPINA + AR	20	0,32	0,35	0,418	0,45	0,73	0,79	1,35	3,25	0,928	2,007	14,20	14,26
ATROPINA + O ₂	10	0,411	0,333	0,688	0,388	1,100	0,722	2,543	2,287	3,887	2,162	12,812	17,062
ATROPINA + DIAZE- PAM + O ₂	10	0,330	0,290	0,430	0,410	0,760	0,700	2,820	2,735	1,577	1,900	15,055	18 350

e o pH 0,03 Unidades. As duas últimas diferenças não foram significativas (Tabela III).

Os parâmetros circulatórios foram medidos em 60 casos que receberam oxigênio. O pulso aumentou significativamente ($p > 0,001$) entre 11 e 20 bpm. A pressão arterial sistólica reduziu 1,2 a 4,0 mmHg com ligeira diminuição da diferencial, sem significação estatística. (Tabela IV).

Testes de função hepática realizados em 40 casos antes da anestesia e 24 horas após, não revelaram alterações significativas dentro do mesmo grupo ou entre os grupos. (Tabela V).

Em todos os casos houve relaxamento suficiente das pernas e do períneo para permitir a realização do procedimento com conforto para o cirurgião.

Tremores (mioclonias) foram observadas em 36% do total de casos, sendo que elas ocorrem em 43% dos casos que receberam apenas atropina no pré-anestésico e em 25% daqueles que receberam atropina e diazepam.

Outros efeitos colaterais observados foram: soluços (11%), obstrução mecânica das vias aéreas (10%), tosse (9%), agitação (7%), pulso arritmico (2%), vocalização no início da cirurgia (2%), anisocoria (2%), eritema de face e tórax (2%), laringospasmo, espirros e relaxamento de esfínteres (1%).

DISCUSSÃO

A dose média efetiva encontrada (0,068 ml/g) se aproxima daquela recomendada pela maioria dos autores (1,9,15). Um efeito anti-analgésico do Alfatesin (R) tem sido relatado (20) quando usado em doses grandes de 0,2 ml/kg ou demasiado pequenas, 0,05 ml/kg. Mesmo nas doses usualmente empregadas o seu efeito analgésico tem sido questionado (1).

O aumento da frequência respiratória com queda do volume corrente, citado por vários autores (5,14,20), também ocorreu em nossos casos. Entretanto, nem sempre houve redução no volume-minuto. Provavelmente, as pequenas doses empregadas produziram na maioria dos casos, uma inconsciência satisfatória, porém a manipulação cirúrgica, em presença de provável analgesia pouca adequada (1), constituiu novo estímulo capaz de aumentar a frequência respiratória e compensar a queda do volume corrente em alguns casos. O emprego do diazepam ou a inalação de oxigênio em substituição ao ar não modificaram significativamente o comportamento destes parâmetros.

Os gases sanguíneos foram medidos apenas nos pacientes que receberam diazepam e que inalavam ar para testar a segurança da administração de alfatesin^(R) sem oxigênio adicionado. Houve diferença significativa na PaO₂ durante o efeito máximo do agente anestésico, se bem que dentro dos volumes normais. No entanto, todas as pacientes eram jovens e isentas de alterações pulmonares tanto na sua história como ao exame clínico. O mesmo não se poderia afirmar em enfermos mais idosos ou portadores de pneumopatias. Note-se que os valores encontrados da PaO₂ e da Pa CO₂ (Tabela III) são comuns na região (altitude 1.300 metros).

O diazepam não modificou significativamente o aumento do pulso relatado por vários autores com o uso de Alfatesin^(R) (5,6,15). Por outro lado, a pressão arterial tanto sistólica como diastólica não alteram significativamente, com ou sem diazepam, o que contraria a maioria da literatura pesquisada (5,6,14,16). Provavelmente a analgesia pouco alequada e/ou a manipulação cirúrgica precoce já citadas podem ter contribuído para estes achados contraditórios.

O reconhecido efeito miorelaxante do diazepam deve ter contribuído para a menor incidência de tremores no grupo que o recebeu em associação com o alfatesin^(R). É possível que a incidência total de mioclonias, relativamente alta, com ou sem diazepam, tenha sido resultado do início intempestivo da manipulação cirúrgica antes de decorrer o tempo médio de latência em algumas pacientes.

Num caso com passado epileptiforme que recebeu apenas Alfatesin^(R), e que não foi incluído neste estudo, as mioclonias se transformaram em convulsões (7) tratadas com tiobarbiturato e succinilcolina. O relaxamento dos músculos da face e do pescoço produzidos pelo alfatesin^(R) pode provocar obstrução das vias aéreas superiores (10% dos casos) tornando mandatórias as manobras externas habituais de manutenção da via aérea ou o emprego de cânula oro ou naso-faringéias.

Espirros, eritema da face e do tórax podem estar relacionados com a liberação de histamina pelo solvente (cremorfor). Até broncopasmo tem sido descritos pela mesma causa (2,7,8,12).

Os demais efeitos colaterais encontrados não pareceram relacionados com o alfatesin^(R); tosse e laringospasmo decorreram de excesso de secreção na via aérea superior durante a indução da anestesia; agitação e vocalização decorreram de insuficiente analgesia na presença de estímulo doloroso; anisocoria é fenômeno comum durante a anestesia geral com outros agentes. Duas enfermas exibiram pulso arritmico sem explicação plausível.

CONCLUSÕES

O Alfatesin (R), nas doses utilizadas, foi um agente útil e seguro para anestesia em curetagem uterina, em razão da curta duração dos seus efeitos. O seu emprego sem oxigênio adicional especialmente quando associado ao diazepam não é recomendável, pois provocou depressão respiratória e hipoxemia discretas, mesmo em pacientes jovens e sem patologia tóraco-pulmonar. O relaxamento dos músculos da face e do pescoço, concomitante à inconsciência produziu obstrução das vias aéreas superiores com certa frequência, tornando mandatório o suporte da via aérea com manobras externas habituais ou o emprego de cânulas oro ou naso-faringéias. Os efeitos colaterais diretamente relacionados com o agente foram escassos, com exceção das mioclonias.

O emprego do diazepam na medicação pré-anestésica aumentou a duração do efeito anestésico e minimizou a ocorrência de mioclonias, sem maior impacto nos parâmetros respiratórios e circulatórios medidos.

Testes rotineiros de função hepática não revelaram alterações 24 horas após a administração de agente.

AGRADECIMENTOS

Aos Laboratórios Glaxo do Brasil pelo suporte material, ao Prof. Celso Chiarini (Dep. Estatístico-UnB) pela orientação estatística, aos membros do corpo clínico e residentes da Clínica Ginecológica pela boa vontade na escolha dos casos.

SUMMARY

ALTHESIN AS UNIQUE AGENT IN SHORT CASES ANESTHESIA

Alfatesin (R) (Althesin, CT 1.341) was administered as, a single agent in 100 women submitted to dilatation and curetage. All patients received atropine and were divided into four groups at random: no other premedication, diazepam as premedication, inhalation of air or oxygen during anesthesia. Observation or measurement of pre-chosen clinical parameters were made in all groups to evaluate the quality of anesthesia, the safety of the agent, the respiratory, circulatory, and hepatic effects. The results were compared by statistical analysis.

The average single dose of 0.068 ml/kg was adequate for the surgical procedure. The respiratory depression-higher rate and smaller tidal volume-was minimal, but statistically significant, as well as, a slight decrease in PaO₂ in the group breathing air spontaneously. Significant tachycardia occurred in all groups, without concurrent significant hypotension. Mioclonias were common. Other undesirable effects were few.

Premedication with diazepam increased the duration of anesthesia and minimized the occurrence of mioclonias without further significant effects on the respiratory and circulatory parameters that were monitored.

Liver function tests did not show significant changes 24 hours after anesthesia an surgery.

REFERÊNCIAS

1. Arora M V, Carson I W, Dundee J W — Alterations in response to somatic pain associated with anaesthesia. *Brit J Anaesth* 44:590, 1972.
2. Austin T R, Anderson J, Richardson J — Bronchospasm following, Althesin Anaesthesia. *Brit Med J* 1973.
3. Bjorkhem I, Gustafsson J A, Gustafsson S A — Farmacologia do CT-1341. *European J of Biochemistry*, 16:557, 1970.
4. Bradford E W, Miller D C, Campbell D, Baird W L W — Interaction with some anaesthetic agents. *Brit J Anaesth* 43:718, 1971.
5. Campbell D, Forrester A C, Miller D C, Hutton I, Kennedy J A, Lawie T D V, Lorimer A R, McCall D — *Brit J Anaesth* 43:14, 1971.
6. Child K J, Currie J P, Davis B, Dodds M G, Pearce D R, Tiswell D J — The Pharmacological properties in animals of CT-1341 a new steroid anaesthetic agent. *Brit J Anaesth* 43:2, 1971.
7. Correspondence, *Brit J Anaesth* 46:304, 1974.
8. Doenick A, Lorez W, Beigl R, Bezecky H, Uglig G, Kalmar L, Praetorius B, Mann G — Histamine Release after intravenous applications of short-acting hipnotics, *Brit J Anaesth* 45:1097, 1973.
9. Fonio E E, Miravel G E, Nuova P, Sofoulis A J — Comunicação Prévia à Glaxo da Argentina (S.A.C.I.).
10. Galley A H, Lerman L H — New technique with hidroxidione. *Brit Med J* 1:332, 1959.
11. Galley A H, Rooms M — Am Intravenous steroid anaesthetic. *Lancet* 1:990, 1956.
12. Horton J B — Adverse reaction to Althesin. *Anaesth* 28:182, 1973.
13. Ischia S, Monasta G, Luzzani A — *Acta Anaesth. Italica*, 25:1974.
14. Laubach G D, Pan S Y, Rudel H W — Steroid Anaesthetic Agent. *Science*, 122:78, 1955.
15. Miller D C, Bradford E M W, Campbell D — Haemodynamic effects of Althesin in poor risk patients. *Postgraduate Med J* 1972.
16. Montgomery S J, Clarke R S J, Dundee J W, Bovill J G — Clinical studies with a new steroid anaesthetic: CT-1.341. *Brit J Anaesth* 43:718, 1971.
17. Murphy F J, Guadagni N P, De Bon F — Use of steroid anaesthesia in surgery *J Amer Med Ass* 158:1412, 1955.
18. Narvaes C e Cols — Ensaio clínico preliminar com o uso do CT-1.341 no homem. *Rev Bras Cir Supl Especial*, 64:1974.
19. Robertson J D, Wynn W A — Studies on the clinical and pathological effects of hidroxidione. *Anaesth* 16:389, 1961.
20. Savege T M, Cloultas R J, Ealton B, Howell Med Scorr D F, Strunin L, Simpson R — Some effects of CT-1.341 in man. *Brit J Anaesth* 43:720, 1971.
21. Savege T M, Foley E I, Ross L, Maxwell M P — A comparison of cardio respiratory effects during induction of anaesthesia of Althesin with thio-pentone and methohexitone. *Postgrad Med J Sup 2*, 48:133, 1972.
22. Selye H — Anesthetic effects of steroid hormones. *Proc Soc Exp Biol* 46:116, 1941.
23. Venturini A H — Farmacologia del CT-1.341 (Althesin). Bruchura fornecida pelo Lab. Glaxo do Brasil, 1974.