

16/11

AVALIAÇÃO CLÍNICA DO "CT-1341" (ALTHESIN) (*)

DR. VALDIR C. MEDRADO (**)
DR. REGINALDO BARROS (***)
DR. ALMIR MEDRADO (****)
DRA. FLORITA CARVALHO (*****)

O CT 1341, foi observado em 73 pacientes que foram submetidas à curetagem uterina, como agente de indução e manutenção. As pacientes foram divididas em dois grupos, um sem medicação pré-anestésica e outro em que foi administrado sulfato de atropina 0,5 mg por via venosa.

Os parâmetros observados foram: pressão arterial, frequência cardíaca, tempo de indução e frequência respiratória, além de efeitos colaterais indesejáveis.

Os resultados mostraram ser o CT 1341, um agente venoso de indução e recuperação rápidas, com efeitos discretos sobre a pressão arterial, acentuado aumento da frequência cardíaca e da frequência respiratória.

Quanto aos efeitos indesejáveis, a incidência de midriase, tremores, hipertonia e movimentos oculares, foi relativamente alta.

Estes efeitos colaterais foram de curta duração, sendo que a midriase, que é constante, regride com a recuperação da anestesia.

AP 1988

Selye (13), em 1941-42, demonstrou em ratos propriedades anestésicas de um grande número de esteróides, sendo que alguns deles mostraram alta potência e mínima atividade hormonal. Baseando-se nesta descoberta, Murphy (11), empregou pela primeira vez o succinato 21-hidroxi-pregna-
nediona ou hidroxidiona (Viadril), esteróide desprovido de atividade hormonal com grande margem de segurança e in-

(*) Trabalho realizado na Maternidade Tsylla Balbino da Fundação de Saúde do Estado da Bahia.

(**) Professor Assistente da Fac. de Medicina da Univ. Fed. da Bahia.

(***) Ex-estagiário do Serviço de Anestesia do Hosp. Prof. Edgard Santos, da Univ. Federal da Bahia.

(****) Ex-estagiário do Serviço de Anestesia do Hospital Edgard Santos.

(*****) Estagiária do Serviço de Anestesia do Hosp. Prof. Edgard Santos, da Univ. Fed. da Bahia.

dice terapêutico maior que o tiopental. Este anestésico no entanto, mostrou-se muito irritante pela sua alta alcalinidade, produzindo extensas trombozes venosas como as observadas por um dos autores deste trabalho. Este agente, tendo de ser utilizado em alta diluição, condiciona uma indução anestésica prolongada. Estes inconvenientes excluíram a hidroxidiona do arsenal anestésico.

Em 1971, Child e col (5), estudaram as propriedades farmacológicas do "CT-1341", e Campbell e col (3) apresentaram um estudo clínico preliminar deste novo agente anestésico, constituído pela associação de dois esteróides dissolvidos numa solução aquosa contendo 20% de Cremofor EL. O esteróide I é σ 3-alfa hidroxi-5-alfa pregnana-11-20 diona, na dose de 0,9%. O esteróide II é o 21-acetoxi-3-alfa-hidroxi-5-alfa-pregnana-11-20-diona, na concentração de 0,3%. O cloreto de sódio, também participa da solução na concentração de 0,25%.

A presença do esteróide II (Alfaxalona), aumenta a solubilidade do esteróide I (Alfadolona) no óleo de castor polioxietilado (Cremofor). A solução é incolor e viscosa, sendo apresentada em ampolas de 5 e 10 mililitros, com 12 mg. de esteróides por mililitro. Esta solução não deve ser refrigerada nem ser mantida em temperatura acima de 30°C.

Campbell (3) chamou a atenção de algumas propriedades exibidas pelo "CT-1341", como: indução suave e rápida, recuperação também rápida e na dependência da dose administrada, ausência de efeitos colaterais indesejáveis iguais aos relatados com a hidroxidiona. Os pacientes mostraram atividade muscular anormal, midríase, pequena vasodilatação, elevação da frequência cardíaca, redução das pressões sistólica e diastólica, taquipnéia e até casos de apnéia. Resultados semelhantes foram descritos por Swerdlow e col (14).

Recebemos o CT-1341 do Laboratório Glaxo do Brasil para investigação clínica e apresentamos neste trabalho os resultados.

MATERIAL E METODO

Setenta e três pacientes admitidas na Maternidade Tsylla Balbino da Fundação de Saúde do Estado da Bahia, com o diagnóstico de "restos ovulares" e sem evidência de doenças sistêmicas, foram selecionados para esta investigação. A idade variou entre 15 e 47 anos. (Quadro I). As pacientes foram divididas em dois grupos, as do primeiro compreendendo 40 pacientes receberam sulfato de atropina 0,5 mg por via venosa, momentos antes do início da intervenção, isto é, curetagem uterina. As do outro grupo somando 33 pacientes não receberam nenhum agente pré-anestési-

QUADRO I

IDADE DAS PACIENTES ANESTESIADAS COM «CT-1341»

	N.º	%
11 — 20 Anos	13	17,90
21 — 30	36	49,30
31 — 40	22	30,10
41 — 50	2	2,70
Total	73	Total 100,00

co. Em todas, foi instalada uma perfusão venosa de glicose a 5% em água. Pressão arterial, frequência cardíaca e respiratória foram obtidas antes da administração do "CT-1341". O agente anestésico foi administrado por via venosa em todas as pacientes na dose inicial de 60 μ l/kg de peso corporal. O tempo entre o início da administração e o aparecimento do estado de analgesia e anestesia foi registrado. Doses complementares também de 60 μ l/kg de peso corporal foram usadas de acordo com as necessidades, geralmente relacionadas com o maior tempo cirúrgico. Durante a manutenção os parâmetros acima registrados foram novamente obtidos. Efeitos indesejáveis do agente "CT-1341" foram observados, durante a indução, manutenção e recuperação da anestesia. O início da anestesia foi considerado quando as pacientes deixaram de responder ao pinçamento da pele da parede abdominal e a recuperação admitiu-se quando as pacientes passaram a obedecer ordens.

RESULTADOS

A indução anestésica foi suave e rápida, com um tempo médio de 60 segundos. Com a dose inicial de 60 μ l/kg de peso, o tempo médio de anestesia foi de 3 minutos. A dose média utilizada de CT-1341 para a manutenção da anestesia foi de 127.49 μ l/k. Assim sendo, a dose total do agente, empregada na realização de curetagem uterina foi de (187.49) μ l/kg. A anestesia obtida com a administração venosa do CT-1341, foi satisfatória para realização da dilatação e curetagem uterina. Os efeitos sobre a pressão arterial sistólica em 63 pacientes dos 73 selecionados podem ser vistos no quadro II. Ocorreu um aumento em 41.27% das pacientes, redução em 33.33% e não houve alteração em 25.47%. A porcentagem média de aumento foi baixa (13.26%) com um desvio padrão \pm 6.7. Também nos casos em que ocorreu redução, o índice foi baixo (15.09%) e um

desvio padrão de ± 8.5 . Os efeitos sobre a pressão diastólica dada à sua insignificância não mereceram computação. Convém salientar que o aumento da pressão arterial sistólica ocorreu com significância no grupo pré-medocado com sulfato de atropina por via venosa.

QUADRO II

EFEITO DO «CT-1341» SOBRE A PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA DE 63 PACIENTES:

	N. ^o casos	%	Faixas de alteração	
			1 a 10%	16
AUMENTO	26	41,27	11 a 20	8
			21 a 30	1
			31 a 40	3
REDUÇÃO	21	33,33	1 a 10%	9
			11 a 20	5
			21 a 30	5
			31 a 40	2
SEM ALTERAÇÃO	16	25,40		

PORCENTAGEM MÉDIA DE AUMENTO: 13,26 \pm 6,7

PORCENTAGEM MÉDIA DE REDUÇÃO: 15,09 \pm 8,5

Os efeitos do agente sobre a frequência cardíaca podem ser observados no quadro III; houve aumento significativo da frequência envolvendo 69.79 das pacientes e a porcentagem média de aumento foi de 24.15% com um desvio padrão de $\pm 17,4$. Em 22.01%, nenhuma alteração foi constatada e somente em 8.20% houve redução da frequência. Também os pacientes do grupo que recebeu sulfato de atropina na medicação pré-anestésica, apresentaram cifras mais altas.

O efeito sobre a frequência respiratória, é apresentado no quadro IV. Houve um significativo aumento da frequência respiratória independente do agente empregado na medicação pré-anestésica. A recuperação da anestesia foi rápida e geralmente suave. As pacientes apresentaram-se bem orientadas, respondendo às solicitações e obedecendo ordens, colaborando na transferência da mesa para o carro-maca. Contudo, durante a manutenção e recuperação, alguns efeitos indesejáveis, colaterais, foram observados como os apresentados no quadro V.

QUADRO III

EFEITO DO «CT-1341» SOBRE O PULSO

	N.º casos	%	Faixas de alteração	
AUMENTO	51	69,79	1 — 10%	30
			11 — 20	9
			21 — 30	4
			31 — 40	5
			41 — 50	3
REDUÇÃO	6	8,20	1 — 10%	4
			11 — 20	1
			21 — 30	1
SEM ALTERAÇÃO	16	22,01		

PORCENTAGEM MÉDIA DE AUMENTO: 24,15 ± 17,4
 PORCENTAGEM MÉDIA DE REDUÇÃO: 10,63 ± 7,4

QUADRO IV

EFEITO DO «CT-1341» SOBRE A FREQUÊNCIA
RESPIRATÓRIA DE 73 PACIENTES:

	N.º casos	%
AUMENTO	60	82,19
SEM ALTERAÇÃO	13	17,81

QUADRO V

EFEITOS COLATERAIS OBSERVADOS COM A ADMINISTRAÇÃO
DO «CT-1341» EM 73 PACIENTES

	N.º	%
MIDRIASE	71	97,26
TREMORES	39	53,42
HIPERTONIA	20	27,39
MOV. OCULARES	16	21,97
EXCITAÇÃO	9	12,32
DEPR. RESPIRATÓRIA	6	8,21
SOLUÇOS	4	5,47
OBSTRUÇÃO VIAS AÉREAS	5	6,83
CEFALÉIA	2	2,73
DEPR. MENTAL/CONFUSÃO	3	4,10

DISCUSSÃO

A associação dos dois esteróides, constitui mais um agente disponível para o Anestesiologista. A indução anestésica rápida e recuperação pronta, credenciam o agente nas ci-

rurgias de curta duração como nos pacientes de ambulatório. Consideramos necessário a administração prévia de atropina. Clarke e col (2), estudaram a associação de Althesin com 6 diferentes tipos de premedicação; os resultados obtidos com atropina e diazepínicos foram satisfatórios. A Escopolamina aumentou a incidência de movimentos musculares involuntários. Os opiáceos reduziram a incidência dos efeitos colaterais do CT-1341 mas, prolongaram o tempo de recuperação anestésica.

Em nenhum dos pacientes estudados, observamos queixas ligadas à irritação venosa, contrastando com os observados com a hidroxidiona. Estudos neste sentido, foram feitos por Arora e col (1) que compararam os efeitos do Althesin na dose de 50 μ l/kg. de peso sobre as veias de 330 pacientes, com os relatos prévios dos efeitos do tiopental, metohexital e propanidid. Não encontraram diferenças entre os efeitos do althesin, do tiopental a 2.5% e do metohexital a 1%. No entanto, sequelas venosas foram menores com o althesin, que com o propanidid a 5% ou com barbitúricos em concentrações mais altas. Os mínimos efeitos observados sobre o sistema cardio-vascular sugerem o emprego do althesin na indução de pacientes hipovolêmicos ou portadores de pressão arterial baixa, que tenham de ser levados à cirurgia. No entanto Harrison e Sellick (8), registraram redução de 40% da pressão arterial sistólica em 5 pacientes com patologia cardíaca e programados para cirurgia com circulação extracorpórea, após administração de CT-1341 na dose de 0,05 ml/kg de peso corporal.

Os efeitos do althesin sobre a perfusão, pressão intracraniana e metabolismo cerebral foram estudados por Pickrodt e col (12). O fluxo sanguíneo carotídeo foi reduzido logo após à administração do anestésico, alcançando 21% em 90 segundos. A pressão intracraniana alterou em paralelo. O fluxo através a substância cinzenta foi reduzido em 40% e o uptake de oxigênio caiu na mesma magnitude. O E.E.G. mostrou sinais de silêncio cerebral com recuperação de 3 a 4 minutos após a administração. Na dose de 100 μ l/kg. de peso produziu maiores alterações no fluxo sanguíneo carotídeo. Os autores concluem afirmando que o CT-1341, reduz acentuadamente o "uptake" cerebral de oxigênio e que a depressão metabólica conduz a uma queda secundária no fluxo sanguíneo cerebral e pressão intracraniana. Também Turner e col. (16), observaram redução do fluxo sanguíneo cerebral e da pressão intracraniana em pacientes anestesiados com althesin na dose de 50 μ l/kg de peso. Takahashi e col. (15), estudaram as variações de pressão líquórica, após indução com CT-1341. Os pacientes que respi-

raram ar, apresentaram 45% de queda da pressão liquórica após um minuto. Os pacientes ventilados automaticamente apresentaram queda de até 33%. Estas alterações foram relacionadas com as variações da PaO_2 e $PaCO_2$. Os valores retornaram ao normal 12 minutos após indução. Estes efeitos sobre a pressão intracraniana sugerem o althesin como agente de escolha em pacientes portadores de pressão intracraniana elevada, programados para rádio-diagnóstico ou cirurgia.

Kavan e col. (¹), estudaram os efeitos do althesin sobre o S.N.C., implantando eletrodos na cortex e estruturas sub-corticais. A atividade elétrica cerebral foi registrada em núcleos selecionados do sensorio do sistema límbico e do sistema ativador tálamo reticular. Houve aumento de amplitude e redução da frequência após a primeira dose de 12 mg/kg de peso nas estruturas sub-corticais e alta voltagem do hipocampo. Após uma segunda dose de 12 mg/kg de peso, ocorreu aumento de voltagem no núcleo amigdaliano e hiper sincronismo. Estas observações talvez contra-indiquem o emprego do althesin em pacientes portadores de pequeno e grande mal. A associação do althesin com relaxantes musculares (pancurônio, d-tubocurarina e succinilcolina) foi investigada por Bradford e col. (²). Não encontraram clinicamente sinais de interação de drogas entre os agentes. Estes autores ainda relatam em 3 pacientes acentuada taquicardia quando associação com metoxifluorano foi empregada.

Na série de pacientes que estudamos, os efeitos colaterais que mais nos preocuparam foram tremores e hipertonia; no entanto foram sempre de intensidade moderada e curta duração. A mídriase observada em quase 100% dos casos, regrediu, voltando o diâmetro pupilar à normalidade na recuperação.

Consideramos o CT-1341, um anestésico com boa margem de segurança, podendo ser utilizado como único agente para intervenções de curta duração, ou para indução anestésica convencional.

SUMMARY

A CLINICAL EVALUATION OF CT-1341 (ALTHESIN)

The results of clinical investigation with CT-1341 in 73 patients admitted in Maternity Hospital, as an anesthetic agent for uterine dilatation and curetage are reported. Systolic blood pressure, heart rate and respiratory rate were controlled. Side effects were checked during induction, maintenance and recovery of anesthesia. Forty one percent of patients presented increased systolic blood pressure. The heart rate increased in 69.79% of the patients, and the respiratory rate in 82.19%. Mydriatic effect of the drug was constant. Shivering and hypertonus occurred frequently. Other side effects without significance were observed.

REFERENCIAS

1. Arora M V, Carson I W and Dundee J W — Alterations in response to somatic pain associated with anesthesia. XI: Althesin (CT 1341). *Brit J Anaesth* 44:590, 1972.
2. Bradford E M W, Miller D C, Campbell D and Baird W L M — CT 1341: Interaction with some anaesthetic agents. *Brit J Anaesth* 43:940, 1971.
3. Campbell D, Forrester A C, Miller D C, Hutton I, Kennedy J A, Lawrie T D V, Lorimer A R and McCall D — A preliminary clinical study of CT 1341 — a steroid anaesthetic agent. *Brit J Anaesth* 43:14, 1971.
4. Carson I W, Alexander J P, Hewitt J C and Dundee J W — Clinical studies of induction agents. XLI: Venous sequelae following the use of the steroid anaesthetic agents, Althesin. *Brit J Anaesth* 44:1311, 1972.
5. Child K J, Currie J P, Davis B, Dodds M G, Pearce D R and Twissel D F — The Pharmacological properties in animals of CT 1341 a new steroid anaesthetic agent. *Brit J Anaesth* 43:2, 1971.
6. Clark R S J, Montgomery S J, Dundee J W and Bovill — Clinical studies of induction agents. XXXIX: CT 1341, a new steroid anaesthetic. *Brit J Anaesth* 43:947, 1971.
7. Clark R S J, Dundee J W, Carson I W, Arora M V and McCanghey W — Clinical studies of induction agents. XL: Althesin with various premedicants. *Brit J Anaesth* 44:845, 1972.
8. Harrison S G C and Sellick B A — Cardiovascular effects of Althesin in patients with cardiac pathology. *Brit J Anaesth* 44:1205, 1972.
9. Kavan E M, Julien R M, & Lucero J — Differential effect of volatile anesthetic agents on limbic and sensory systems. Submitted for publication. *Canad Anaesth Soc J* 19:263, 1972.
10. Morgan M, Whitwam J G and Page P — Influence of subnarcotic doses of Althesin (CT 1341) on pain induced by two types of pain stimulus. *Brit J Anaesth* 45:481, 1973.
11. Murphy F J, Guadagni N P, and DeBon F — Use of steroid anesthesia in surgery. *J Amer Med Ass* 148-1412, 1955.
12. Pickerodt V W A, McDowall D G, Coroneos N J, Keaney N P — Effect of Althesin on cerebral perfusion, cerebral metabolism and intracranial pressure in the anaesthetized baboon. *Brit J Anaesth* 44:751, 1972.
13. Selye H — Studies concerning the anesthetic action of steroid hormones. *J Pharmacol Exp Ther* 73:127, 1974.
14. Swerdlow M, Chakraborty S K and Zahangir M A H M — A trial of CT 1341. *Brit J Anaesth* 44:1075, 1971.
15. Takahashi T, Takasaki M, Namiki A and Dohi S — Effects of Althesin on cerebrospinal fluid pressure. *Brit J Anaesth* 45:179, 1973.
16. Turner J M, Coroneos N J, Gibson R M, Powell D, Ness M A and McDowall D G — The effect of Althesin on intracranial pressure in man. *Brit J Anaesth* 45:168, 1973.