

PROGRESSOS RECENTES EM ANESTESIA INTRAVENOSA

DR. JOHN W. DUNDEE, (*)

AP 2625

São recordados os primeiros tempos da anestesia intravenosa, o aparecimento dos anestésicos de ação ultra-curta e o grande tributo pago em vidas humanas devido ao seu uso indiscriminado nos tempos da guerra. São passados em revista as alterações nas moléculas dos barbituratos, condicionando maior toxicidade — a metilação das cadeias laterais, bem como a injeção rápida e as grandes doses. As qualidades dos compostos derivados do Eugenol (Propanidid) são descritas, bem como as suas diferenças para os barbituratos. É sugerida a mistura Fabantol. Metohexital como menos causadora de efeitos colaterais.

Não foi possível ainda encontrar-se uma droga que seja isenta de perigos quando injetada acidentalmente em vaso arterial.

Dois novos compostos (Gamma OH e Diazepam) são citados como havendo proporcionado um grande avanço no campo da sedação de base.

A introdução do Hexobarbital em 1932 e do Tiopental em 1935 iniciou a era dos anestésicos intravenosos modernos. Pretendeu-se que estas drogas teriam ação mais curta do que aquelas previamente disponíveis (pentobarbital) e isto contribuiu para o seu imediato sucesso na prática. Contudo, mais do que sendo de “ação ultra-curta como foram e são ainda descritas em certos livros textos, estas preparações nos introduziram na era das drogas intravenosas de “ação rápida”. Comparadas com o pentobarbital, não há demora no início da ação após doses efetivas. Isto significa que não há barreira sangue-cérebro para a ação da droga e que o tempo de início da ação é controlado inteiramente pelo tempo de circulação braço-cérebro. Também é de se notar que qualquer fator que interfira com o tempo de circulação braço-cérebro

(*) Professor de Anestesia, The Queen's University of Belfast, Irlanda.

irá interferir, de fato, com a segurança destas drogas e os mais importantes dêles estão resumidos na Tabela I.

TABELA I

ALGUNS FATÔRES QUE GOVERNAM A VELOCIDADE DO INÍCIO DE AÇÃO DOS ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS

DROGAS

- Ação lenta — características de dissociação atrasam a passagem através da barreira sangue-cérebro.
 — transformação no organismo em um constituinte ativo.
 Ação rápida — não ionizados; nenhuma barreira sangue-cérebro.

PACIENTES

- Fluxo sanguíneo no antebraço** — débito cardíaco
 — circulação periférica

Débito cardíaco

- diminuído: doença cardíaca
 falência circulatória periférica — ação demorada
 aumentado: tireotoxicose }
 exercício extremado } ação mais rápida
 anemia }

Circulação periférica

- física — estreitamento de vasos — início da ação mais lenta
 — tamanho do paciente — efeitos esperados
 temperatura — baixa: vasoconstrição — início da ação mais lenta
 — alta: vasodilatação — início da ação mais rápida
 torniquete — oclusão venosa — início de ação lento
 — hiperemia reativa — início da ação muito rápido

Fa'has na apreciação do significado da Tabela I, têm levado a muitas fatalidades, particularmente nos primórdios do uso dos anestésicos intravenosos correntemente disponíveis. Os mais importantes exemplos disto foram as tragédias que se seguiram ao uso do Pentotal e do Hexabarbital pelas Fôrças Americanas em Pearl Harbous (19), onde "doses normais foram dadas a indivíduos "hígidos" que haviam sofrido severas lesões e resultando em sobredose grosseira, e morte. Esta tragédia chamou a atenção para os riscos do uso destas drogas por pessoal inexperiente e mostrou a importância de adaptar as exigências às necessidades do paciente. Não foi apreciado que o volume sanguíneo, o tempo circulatório e possivelmente o débito cardíaco diminuído, fizessem os pacientes serem extremamente sensíveis aos anestésicos intravenosos e a apreciação da verificação individual em resposta a estas drogas é um dos maiores avanços no seu uso. É lamentável, pois, provavelmente, nunca houve na história da medicina um progresso que tenha pago tal tributo pela vida humana.

Houve um grande interêsse pelos anestésicos intravenosos nos anos imediatos de pós-guerra, Isto se deu provavelmente

te com maior intensidade na Inglaterra do que nos Estados Unidos, e a demora em alcançar uma popularidade maior nos Estados Unidos, pode estar relacionada com o incidente acima relatado, pois na Inglaterra, a anestesia foi sempre dada por médicos e o número de anestesistas treinados que voltaram a praticar no fim da guerra, fizeram estas drogas populares. Um número grande de compostos tem sido estudado para tentar obter alguns que são mais satisfatórios do que o tiopental ou o hexobarbital e, na maioria dos casos, êstes não tem sido de forma alguma melhores que os outros compostos. A situação corrente dêstes é descrita na Tabela II.

TABELA II

**CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DOS BARBITURATOS INTRAVENOSOS
ATUALMENTE DISPONÍVEIS**

Drogas igualmente aceitáveis (que se correspondem)	TIOPENTAL	Intraval, Pentotal Trapanal, Tionembutal
	TIAMILAL	Surital, Tioseconal
	TIOBARBITAL	Kemital
Drogas cujos efeitos colaterais sobrepujam ou equilibram seus méritos	TIOBUTABARBITAL	Inactin
	HEXOBARBITAL	Ciclonal, Evipan Evipal, Hexostab
	BUTALITAL	Transital, Baitanal
	METITUTAL	Neraval, Tiogenal
Drogas cujas vantagens sobrepujam seus efeitos colaterais	TODOS TIOBARBITURATO METILADOS	
	ENIBOMALUM	Narcodorm,
	METITURAL	Brevidil, Brietal Lilly 25398

Como resultado do estudo dêstes novos compostos foi verificado que novas drogas de ação curta causam mais efeitos colaterais e neste campo é preciso que se faça um ajuste entre a droga que é aceitável clinicamente e aquelas que tem toxicidade mínima.

Muito do trabalho de avaliação dêstes novos compostos tem sido feito em departamentos com os quais o autor tem estado associado estudando os mesmos, e descartando alguns de uso clínico, acumulando uma quantidade considerável de conhecimentos em relação à ação básica dos barbitúricos. Isto, de fato, tem levado a um entendimento completo das limitações do uso seguro do tiopental e a um maior conhecimento da ação dos grupos dos barbiturados em geral. Alguns dos achados neste campo serão discutidos agora:

- a) Sabe-se agora que certas participações nas cadeias laterais causam alterações previsíveis na ação da

droga; por exemplo, a metilação aumenta a incidência de fenômenos excitatórios, enquanto que a adição de enxôfre aumenta a rapidês do início da ação (²).

- b) Sabe-se também que muitos dos efeitos na indução com barbituratos, estão relacionados à dose. Estes incluem fenômenos excitatórios (tremor, hipertonia, movimentos musculares espontâneos e involuntários), que ocorrem mais freqüentemente com grandes doses, e em menor proporção com os compostos metilados podendo-se tornar uma real desvantagem. Isto também se aplica à tosse e soluço, (embora o último não possa ser relacionado a qualquer cadeia lateral nos barbituratos), os quais também podem ser causadores de transtornos em grandes doses.
- c) A velocidade de injeção dos barbituratos aumenta a incidência dos fenômenos excitatórios e transtornos respiratórios (¹).
- d) Os efeitos depressores cárdio-vasculares de tôdas essas drogas estão relacionadas tanto à velocidade de injeção como à dose total.

Os fatores conhecidos como influenciáveis nos efeitos colaterais dos barbituratos estão resumidos na Tabela III.

TABELA III

RESUMO DE ALGUNS FATORES QUE INFLUENCIAM OS EFEITOS COLATERAIS DOS BARBITURATOS

	FENÔMENOS EXCITATÓRIOS	COMPLICAÇÕES RESPIRATÓRIAS	HIPOTENSÃO
QUÍMICA	Grupo CH ₃ Incidência e severidade aumentadas	Sem relação constante	Sem relação óbvia
PRÉ-MEDICAÇÃO	Reduzidos por analgésicos	Reduzidas pela Atropina e Hioscina	Aumentada pelos Opiáceos e Fenotiazinas
RELAÇÃO COM A DOSE	+++ Piores com os compostos metilados	++	+++ (Relacionada com a velocidade de injeção)
VELOCIDADE DE INJEÇÃO	Idem	++	++ (Relacionada com a dose administrada)

Êstes dados eu consideraria como sendo um progresso muito importante na anestesia intravenosa, e embora nenhum nôvo compôsto tenha sido criado, êles nos ajudam a fazer uso da maioria dos compostos disponíveis com a maior segurança.

Dos muitos produtos não barbituratos que têm sido testados na prática clínica, provàvelmente só os Eugenóis são passíveis de ter algum lugar permanente no uso rotineiro. Alguns dêsses tem sido testados sem muito sucesso, até que o propanidid foi desenvolvido na Alemanha. Antes de discutir esta droga em detalhe, é interessante notar duas diferenças importantes entre êsse grupo de drogas e os barbituratos.

- i) são completamente insolúveis em água e isto pode sòmente ser superado pelo uso de um agente solubilizante, como no caso do propanidid.
- ii) são, verdadeiramente, drogas de ação curta ⁽⁶⁾. São menos acumulativos que o tioperial ou o metohexital e a recuperação é devida mais à sua cisão no organismo do que à redistribuição, como ocorre no caso dos barbituratos ⁽⁵⁾. Em contraste com os barbituratos, não há o fenômeno de "ressaca" que se segue ao seu uso, o que abre um campo nôvo para anestesia em pacientes de ambulatório, principalmente em odontologia. Êles são provàvelmente de muito curta duração para uso clínico rotineiro como um agente de indução e, o propanidid e outros eugenóis são compatíveis em associação com a succinilcolina, e prolongam a sua ação.

Preparados comercialmente são estáveis em solução por dois anos, no mínimo. Uma inovação interessante tem sido a mistura de propanidid a 5% com metahexital a 2%. Esta solução não é estável e precisa ser preparada recentemente; ela tem uma potência equivalente à do tiopental a 5% numa base volume a volume e causa uma menor incidência de efeitos colaterais que qualquer dos dois componentes quando dados separadamente ⁽⁷⁾.

A série de drogas atualmente disponíveis é tal que preenche a maioria das necessidades, mas há um efeito colateral que não foi ainda ultrapassado e isto deve-se tentar conseguir nos novos preparados. Estou me referindo ao efeito deletério de algumas destas drogas nos vasos sangüíneos quando de injeções intra-arteriais. Há muitas teorias para explicar êsses perigos: hipertonicidade, sulfuração, espasmo vascular, liberação de catecolaminas, trombose. Êste grande número

de teorias indica uma ignorância básica quanto à causa da lesão.

D. J. Waters de Chetlenham (10) publicou um trabalho fascinante incriminando uma causa físico-química para a oclusão vascular. Seria o bloqueio dos vasos por microcristais de tiopental e êle mostrou a maior segurança de soluções mais diluídas. Os estudos em Belfast se seguiram, com resultados muito interessantes (11), mostrando o seguinte:

- 1) As concentrações do tiopental no sangue que podem ocorrer em uma injeção intra-arterial inadvertida, causam um grau intenso de hemólise, principalmente se é usada a solução a 5% (estabelecido que o fluxo sanguíneo no antebraço é de aproximadamente 1 ml seg na artéria principal).
- 2) Cristais de tiopental ocorrem no sangue; também com metoxietal.
- 3) Um efeito mais importante é que ocorre empilhamento de plaquetas quando são injetadas concentrações altas de barbituratos. Misturando plasma com barbituratos ou plasma e cristas colhidos da superfície das soluções de sangue com barbituratos, há empilhamento nítido de plaquetas: Isto não é diminuído se completarmos a solução com sôro fisiológico em vez de água.
- 4) Trombose e oclusão intravascular parecem ser o resultado de uma combinação de microcristais, empilhamento de plaquetas e a liberação de fatores que levam à coagulação seguindo a hemólise (ADP).
- 5) Êstes efeitos são menos prováveis de ocorrer com soluções diluídas e com compostos não sulfurados.

Em outras palavras, se vamos usar tiopental ou tiamilal, então devemos usar soluções a 2-2, 5%; volumes iguais com concentrações iguais de metohexital são mais seguras que com tiopental. Com tôdas essas observações podemos declarar que quanto maior a concentração da droga injetada, tanto maior será o risco.

Outro progresso interessante foi obtido com narcóticos de base intravenosos. Êste termo "narcótico de base" é usado para se referir a drogas onde há demora no início da ação e onde sua ação é bastante prolongada. O Pentobarbital poderia entrar neste grupo, mas recentemente fizeram-se estudos com dois novos compostos interessantes. O primeiro deles é o Gamma OH (ácido Gamma hidroxibutírico) que foi descoberto na França e que é realmente um sedativo de longa ação. Ê bastante útil para a sedação de pacientes em uso de ventiladores e é usado em alguns centros em Londres

para manter o sono durante o "bypass" cardiopulmonar. Também, tem, possivelmente, algum valor no manuseio do tétano.

De um interesse mais direto para todos é o novo composto, diazepam. Este não é, certamente, um anestésico intravenoso no nosso modo de entender a palavra, pois doses acima de 1 mg/kg têm às vezes de serem dadas para assegurar um início de sono, o qual não ocorre até que hajam transcorridos 30-60 segundos após uma injeção intravenosa⁽³⁾.

Mesmo após doses bem generosas, esta droga parece ter muito pouco efeito na pressão arterial e é certamente segura. Seu maior valor será, provavelmente, como um sedativo de base; mas tem também reputação de produzir amnésia e isto o faz útil em odontologia. Há um grande número de pacientes para os quais o tratamento odontológico conservador está fora de questão, por causa do seu medo da dor ou das injeções. A técnica conhecida como de Jorgensen foi desenvolvida baseando-se na administração de pequenas doses de pentobarbital, meperidina e hioscina. Estas drogas são dadas para que os pacientes não tomem conhecimento da injeção do anestésico local e embora seja bastante efetiva, leva algum tempo, e poderá haver um período muito prolongado de sonolência.

Administrando-se o Diazepam em doses de 1 mg/5kg de peso corporal, parece que se obtém resultados superiores aos obtidos com o matohexital. Com doses acima de 1 mg/kg injetadas lentamente em um período de 30 a 60 segundos, pouquíssimos pacientes se recordarão da injeção do anestésico local e permanecerão calmos e cooperativos. Os primeiros resultados sugerem que isto poderá ser um dos maiores progressos em anestesia intravenosa.

SUMMARY

RECENT ADVANCES IN INTRAVENOUS ANESTHESIA

In a historical review the first sort acting intravenous barbiturate are remembered for their numerous deaths associated with indiscriminate use during the Second World War.

Pharmacologists have modified the barbiturate molecule, increasing toxicity by side chain methylation. The actions and reactions to the barbiturate depend on the site, concentration, speed of injection and total dose. Propanidid, an Eugenol derivative is compared with the barbiturates.

Propanidid and Methohexital mixed shortly before injection has less side effects.

There is no safe drug if injected accidentally in an artery.

For basal anesthesia, or heavy sedation, two new and useful drugs- Gamma OH and Diazepam- have been introduced recently in clinical practice.

BIBLIOGRAFIA

1. Barron, D. W. — Clinical studies of induction agents: XXII: The effect of rate of injection on the incidence of side effects with thiopental and methohexital. *Curr. Res. Anesth.*, 47:171, 1968.
2. Barron, D. W., and Dundee, J. W. — The recently introduced rapidly acting barbiturates: a review and critical appraisal in relation to thiopentone. *Brit. J. Anaesth.*, 33:81, 1961.
3. Brown, S. S., and Dundee, J. W. — Clinical studies of induction agents. XXV: Diazepam. *Brit. J. Anaesth.*, 40:108, 1968.
4. Brown, S. S., Lyons, S. M., and Dundee, J. W. — Intra-arterial barbiturates: a study of some factors leading to intravascular thrombosis. *Brit. J. Anaesth.*, 40:13, 1968.
5. Clarke, R. S. J., and Dundee, J. W. — Clinical studies of induction agents. XV: A comparison of the cumulative effects of thiopentone, methohexitone and propanidid. *Brit. J. Anaesth.*, 38:401, 1966.
6. Dundee, J. W., and Clarke, R. S. J. — Clinical studies of induction agents. IX: A comparative study of a new eugenol derivative, FBA 1420, with G 29,505 and standard barbiturates. *Brit. J. Anaesth.*, 36:100, 1964.
7. Dundee, J. W., and Lyons, S. M. — Clinical studies of induction agents. XX: A methohexitone-propanidid mixture. *Brit. J. Anaesth.*, 39:957, 1967.
8. Dundee, J. W., Riding, J. E., Barron, D. W., and Nicholl, R. M. — Some factors influencing the induction characteristics of methohexitone anaesthesia. *Brit. J. Anaesth.*, 33:296, 1961.
9. Halford, F. J. — A critique of intravenous anesthesia in war surgery. *Anesthesiology*, 4:67, 1943.
10. Waters, D. J. — Intra-arterial thiopentone: a physico-chemical phenomenon. *Anaesthesia*, 20:346, 1966.