

CONSIDERAÇÕES GERAIS SÔBRE HIBERNOTERAPIA (*)

(Hibernação artificial)

GIL SOARES BAIRÃO ()**

O crescente interêsse despertado em todo mundo pela assim denominada "Hibernação artificial" em suas diferentes técnicas englobadas sob a designação única de Hibernoterapia, leva-nos a procurar fazer uma atualização tão sumária quanto possível do assunto.

O entusiasmo, a propaganda, o interêsse de um lado, as críticas mais acerbas e a descrença de outros, têm feito surgir em toda literatura médica uma série imensa de publicações de toda sorte, que torna impossível não apenas sua citação mas até, e principalmente, sua consulta. Do que nos foi possível chegar às mãos escolhemos para citar de nossa bibliografia alguns trabalhos que julgamos mais importantes para consulta e boa compreensão do assunto, ou para a ilustração de resultados clínicos ou críticas ponderadas.

Tratando-se de assunto vasto que envolve praticamente todos os campos da Medicina, dividiremos a exposição em capítulos discriminados abaixo:

- I — Princípios básicos e teoria da hibernação artificial.
- II — Princípios gerais de farmacodinâmica dos agentes utilizados em hibernoterapia.
- III — Princípios gerais de técnica da hibernoterapia.
- IV — Cuidados gerais e contrôle do paciente hibernado. Principais incidentes e acidentes da hibernoterapia.
- V — Hibernoterapia em suas diversas indicações: cirurgia geral, cardíaca, neurocirurgia, choque, obstetrícia, etc.

(*) Transcrito da Revista "Roche", 1956, Vol. XVI, Ns. 1 a 6.

(**) Médico anestesista chefe-substituto do Serviço de Anestesia do Hospital das Clínicas de São Paulo, Dr. Reynaldo Neves de Figueiredo. Assistente extra-numerário da Cadeira de Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. (Prof. Charles E. Corbett).

A teoria da Hibernação artificial foi idealizada em França por H. M. Laborit, Cirurgião da Marinha, e posta em prática nesse país pelo autor e por P. Huguenard, em 1951. Difundiu-se rapidamente em diferentes países (Itália, Alemanha, Inglaterra, Argentina, Chile, Uruguai, Paraguai). Entre nós, seu estudo e aplicação foram iniciados por G. S. Bairão e colaboradores no Serviço de Anestesia do Hospital das Clínicas de São Paulo, tendo sido desenvolvidos estudos experimentais no Departamento de Farmacologia da Faculdade de Medicina de São Paulo por O. Vital Brazil e aquêle autor.

I — Princípios básicos e teoria da Hibernação Artificial

C. Nogueira, em palestra realizada sobre fundamentos da teoria do "Stress" e Hibernação Artificial, teve ocasião de frisar a importância em Biologia e, particularmente, em Medicina, de uma vez por outra surgir um espírito de síntese capaz de reunir elementos esparsos de pontos desenvolvidos pelos mais diferentes pesquisadores e agrupá-los numa teoria, ou quando não numa hipótese de trabalho. Tais sínteses terão sempre o mérito de pelo menos mostrar pontos de contato, nem sempre suficientemente vislumbrados, de tal forma que daí possa surgir no mínimo o início de novas pesquisas encaradas de um ângulo novo.

Podemos classificar o conceito de Hibernação Artificial entre as concepções idealizadas dentro de um tal espírito de síntese biológica, apesar de como sucede nas grandes hipóteses ou teorias, muitos de seus pontos não terem recebido ainda comprovação positivada em seus detalhes. Tal posição da Hibernação Artificial está no livro de Laborit "Reaction organique à l'agression et choc", edição de 1952, completadas de um modo por vezes como que filosófico, em 1954, na sua publicação "Resistance et soumission en physio-biologie". Todos os pontos fundamentais foram reunidos na 2.^a edição daquele primeiro livro em 1955. Nota-se, como não poderia deixar de haver, uma verdadeira evolução em muitos pontos, mas a concepção geral é a mesma; e alguma coisa que pode, à primeira vista, ser tomada como alteração de conceito, nada mais é que o preenchimento de uma lacuna dentro de uma estrutura tão complexa do ponto de vista biológico.

Analisando o trabalho de Laborit e daqueles que o acompanham em França, especialmente P. Huguenard, sente-se nitidamente que a concepção de Hibernação Artificial foi a consequência de uma preocupação frente ao problema do choque e da anestesia com o mínimo possível de anestésico; anestésico aqui consideradas as drogas habitualmente rotuladas como tais: barbitúricos de ação ultra-rápida, gases, agentes voláteis, etc... O emprêgo de substâncias dotadas da capacidade de como que facilitar a anestesia levou Laborit à noção de anestesia facilitada por sinergias medicamentosas, assunto que se constituiu em monografia publicada por

êsse mesmo autor em 1952. Aí estão reunidas drogas capazes de atuar sobre os mais diferentes níveis do sistema nervoso. Convém lembrar que a idéia não é nova com relação ao uso de muitas drogas (curare, novocaína, anti-histamínicos), mas que é nova com relação ao modo de administrá-las e, principalmente, com a espécie de intenção, de explicação de seu emprêgo. E mesmo a ação antichoque de algumas delas já havia sido suspeitada e até mesmo utilizada, como sucede em relação ao curare e à procaína.

A noção de anestesia facilitada transformou-se rapidamente na de anestesia potencializada; nesta, substâncias capazes de aumentar a potência de um anestésico geral são utilizadas durante a anestesia com vantagens reais. É da anestesia potencializada para a hibernação artificial, tudo demonstra que o passo foi pequeno. E êsse passo, parece-nos que foi apenas, do ponto de vista prático, o acréscimo (nem sempre ainda) de refrigeração na maioria das vezes apenas moderada. A refrigeração também por si só não constitui nada de novo. Mas os resultados obtidos em casos graves de cirurgia, principalmente abdominal no início, trouxeram a segurança de sua aplicação em outros campos da medicina. E essa possibilidade de aplicação passou a existir em virtude de uma nova concepção que abrange praticamente tóda a medicina, principalmente quando o organismo passa a sofrer o perigo de sucumbir numa afecção que se manifesta grave.

Antes de delinear-mos a sua concepção, será interessante lembrar em que autores Laborit se baseou para a estrutura de sua "Hibernação Artificial".

Claude Bernard já havia demonstrado a importância de "meio interno" e da manutenção de sua constância, para que um organismo superior possa viver. A regulação dessa constância foi denominada de homeostasia por Cannon, que, como Barcroft, preocupou-se com a questão sobre a qual é inútil insistir.

Por outro lado, tem sido observado que quando um elemento do meio interno sofre qualquer alteração, há modificação correlata de outros componentes, tendo daí nascido a noção de patologia correlativa (Mosinger), que é dessa forma a patologia do meio interno.

Uma noção importante em patologia e, particularmente, no estudo do choque, é a introduzida por Leriche quando se preocupou com a por êle denominada "moléstia pós-operatória"; trata-se da noção de tempo, que faz com que se encarem vários problemas sob um ângulo evolutivo e não simplesmente estático. No caso do choque, pairava confusão e muita discussão sobre resultados de várias pesquisas por serem êles muitas vezes considerados discordantes; mas os mesmos resultados, se encarados sob o aspecto de uma doença que evolue no tempo, poderão ser interpretados como perfeitamente concordantes, ou pelo menos dando oportunidade a uma explicação lógica.

Outra concepção básica para a hibernação artificial é a de uniformidade da reação orgânica às agressões de qualquer natureza. Tal noção começou a ser desenvolvida por duas escolas em países diferentes, e estudando dois aspectos diversos da reação orgânica: a escola de Reilly em França, preocupando-se com o comportamento do sistema nervoso autônomo, e, a escola de Selye no Canadá, pesquisando o papel das glândulas endócrinas.

Os trabalhos de Selye e sua escola são já bastante conhecidos entre nós, mostrando êles principalmente a importância do eixo hipófise-suprarrenal. Lançou Selye a teoria do "stress", da síndrome geral de adaptação e das moléstias de adaptação. Dada a ampla repercussão que essas pesquisas vêm tendo entre nós, não vemos razão para insistir sobre elas.

Tem-se a impressão de que os trabalhos de Reilly e seus colaboradores estão, pelo contrário, pouco difundidos fora da França, apesar de sua importância ser bastante grande para a compreensão de problemas realmente importantes e interessantes. Pode-se, por outro lado, afirmar que as idéias de Laborit têm concorrido sobremodo no sentido de pelo menos despertar a curiosidade dos médicos para tais estudos; por êsse motivo daremos um pequeno resumo acêrca do assunto. Aconselhamos a leitura, a êste propósito, da publicação de P. Decourt "Phénomènes de Reilly", citada no fim desta exposição.

Reilly iniciou seus trabalhos com a intenção de elucidar o problema da patogenia da febre tifóide, mas tendo descoberto o papel primordial do sistema nervoso autônomo na gênese das lesões provocadas por essa moléstia, sua escola foi progressivamente conduzida a estender suas pesquisas aos mais variados campos da medicina. De há muito, já era conhecida a impossibilidade do estudo experimental da febre tifóide pela reprodução da doença nos animais de laboratório. Reilly obteve-a com tôdas as fases características, inoculando os bacilos nos gânglios mesentéricos, mesmo utilizando quantidades mínimas de micro-organismos. Conseguiu, então, até reproduzir as lesões intestinais características. Essas lesões foram obtidas inclusive pela simples colocação de porções insignificantes de endotoxina tífica sobre o esplênico. Tais experiências foram o ponto de partida para a verificação da propriedade reacional generalizada do sistema neuro-vegetativo. O mesmo tipo de lesão intestinal pôde ser observado com a colocação sobre o esplênico de agentes químicos diversos (sulfato de níquel, sais de chumbo, de cobalto, de arsênico, etc.) ou fazendo atuar sobre o mesmo, agentes físicos ou mecânicos. Tais resultados trouxeram a afirmação de que o sistema nervoso autônomo é capaz de desencadear reações não específicas com as mais diversas espécies de agressão. Êsses pesquisadores puderam verificar que as mesmas reações não específicas podem ser provocadas por agressões que não se fazem diretamente sobre o sistema nervoso autônomo; mas

nessa eventualidade as reações são muito menos violentas. A continuação desses estudos ao nível do gânglio estrelado, cervical superior, sistema nervoso central, etc... sempre demonstrou uma uniformidade de reação orgânica neuro-vegetativa, a qual Reilly denominou de "Reação Inespecífica".

Por outro lado, tem sido verificado que o simpático é uma organização de luta, de defesa, ao passo que o parassimpático colabora na função de adaptação, de reconstrução orgânica. Ainda recentemente, Chauchard et al. puderam constatar que as irritações patológicas agem sempre excitando os centros superiores do simpático e inibindo os do parassimpático.

Antes ainda de falarmos no conceito de hibernação artificial, julgamos importante assinalar duas noções sobre as quais Laborit insiste: a noção de lesão e a de reação, ou como diz êle: a síndrome lesional e a síndrome reacional.

A agressão pode de início determinar os mais variados tipos e graus de lesão. Assim, um indivíduo que recebe um traumatismo pode sofrer de início a mais diferente lesão conforme a extensão e a localização da agressão, de tal forma que essa lesão pode ser desprovida de importância maior, ou ser imediatamente mortal.

Se a agressão não é imediatamente mortal pode dar ocasião a que o organismo se defenda, desenvolvendo uma reação. A reação por sua vez está na dependência de fatores vários, como por exemplo, o estado orgânico anterior à agressão. Num indivíduo idoso a reação é sempre menos intensa, e o exemplo clínico é o da pneumonia nesses casos. Por outro lado, os jovens reagem sobremodo às agressões de qualquer natureza. Em clínica, um exemplo típico é o de uma rinofaringite capaz de determinar uma reação intensa em organismo jovem, reação essa que se traduz numa neurotoxicose. Nesse caso, observamos que a agressão é desprovida de importância por si mesma, e que a reação, pelo contrário, é capaz de levar à morte. Outro exemplo seria o que pode ocorrer após, ou mesmo já durante a cirurgia infantil: a síndrome de Ombredanne ou síndrome de hipertermia pálida, cuja mortalidade era até há pouco bastante elevada; tal síndrome pode ser considerada como uma reação à agressão (cirurgia-anestesia) mesmo quando se trata de intervenção banal.

O sistema simpático é considerado do ponto de vista filogenético como uma organização mais recente, que é capaz de preencher suas funções respondendo de modo adequado às excitações fisiológicas, como sucede nas modificações de posição do indivíduo e nas mudanças de temperatura ambiente dentro de certos limites. Mas o simpático responde de modo violento e desproporcionado a determinadas excitações, seja porque elas são de intensidade excessiva, seja por condições próprias do indivíduo.

Êstes fatos trazem a noção já por si de uma reação insuficiente ou de uma reação excessiva ou desordenada.

Vistos sumariamente êstes pontos fundamentais, passemos à análise da reação oscilante pós-agressiva (ROPA), que é a forma pela qual Laborit encara a reação orgânica após uma agressão. Podemos verificar agora que Laborit se baseia numa série bastante grande de trabalhos de muitos pesquisadores.

Laborit toma como ponto de partida a manutenção do meio interno dentro dos limites normais para que a vida seja possível. Nos homeotermos o indivíduo goza de independência com relação ao meio externo, em virtude da sua homeoastasia. Qualquer agressão trará alterações do meio interno, alterações essas de maior ou menor amplitude. Contra essas modificações o organismo luta lançando em jôgo o sistema neuro-vegetativo e o endócrino, principalmente. Logo após a agressão há uma fase de "choque neuro-humoral" que corresponde às primeiras alterações, seguida de reação por parte do simpático. Êste é o encarregado da reação inicial como órgão de luta, de defesa primária. Sua reatividade determina libertação de adrenalina em maior quantidade. Essa libertação de adrenalina é um ponto sôbre o qual parece não haver dúvida; a simples emoção é capaz de desencadeá-la. Suas conseqüências são de duas ordens: efeitos devidos à adrenalina por si própria, e efeitos que se fazem através do eixo hipófise-suprarrenal.

Os efeitos da própria adrenalina referem-se a vários territórios orgânicos e manifestam-se por vaso-constricção periférica (hipertensão arterial), taquicardia, hiperglicemia, etc.

Os efeitos da adrenalina observados para o lado do sistema endócrino são aquêles que se fazem, segundo a denominação de C. Nogueira, numa "Cadeia Geral de Excitações e Respostas" (CGER), que corresponde ao seguinte:

A adrenalina, atuando sôbre a hipófise anterior determina respostas dêste órgão no sentido de libertar maior quantidade de hormônio adrencorticótopo (ACTH), ao mesmo tempo que a produção de seus outros hormônios ficaria inibida; entre êsses o hormônio somatotrófico (STH). O ACTH, atuando sôbre a córtex da suprarrenal desencadeia a libertação de hormônios glicocorticóides (cortisona), os quais por sua vez atuam no organismo aumentando o metabolismo com um consumo exagerado de proteínas; êsses hormônios determinam baixa considerável dos linfócitos, com libertação de seus constituintes protídicos; por outro lado, favorecem a glicogênese e, provavelmente, a absorção intestinal dos glicídes.

Verifica-se que a partir da adrenalina há realmente uma CGER. É fácil de se imaginár o fato de que, num determinado momento da mesma, ocorrem fenômenos que não estão diretamente relacionados à própria agressão. Essa fase descrita até o momento e que corresponde a um aumento do metabolismo, da temperatura, foi denominada de fase catabólica ou fase adrenérgica.

Torna-se evidente que uma reação dessa ordem não poderá se prolongar em demasia, sob pena de prejuízo considerável para o

organismo. E ela deverá permanecer apenas o tempo necessário para "cumprir sua missão". Nas condições habituais, e portanto na imensa maioria das vezes, o que se observa é a passagem dessa fase adrenérgica para uma outra; não mais agora de luta, de reação, mas uma fase de reparação, de reconstrução. Trata-se então de uma fase não mais adrenérgica, relacionada às funções do simpático, mas sim de uma fase colinérgica, relacionada às funções do parassimpático. Trata-se agora de uma fase anabólica e não mais catabólica.

Nesta fase ulterior para o lado da hipófise observamos o aumento da produção de STH. E a córtex da suprarrenal aumenta sua secreção de mineralocorticóides (desoxicorticosteróides). Os hormônios da fase catabólica passam a ser menos secretados na fase colinérgica.

Essa fase anabólica, por sua vez, também não deve ser excessivamente prolongada, e, se o fôr, trará em consequência as moléstias de adaptação. Por essa razão assistimos ao aparecimento de uma nova fase catabólica, agora de intensidade bem menor que a anterior; segue-se a ela nova fase anabólica, e dessa forma assistimos a uma oscilação de reações de intensidade progressivamente menor até à volta do meio interno a seu estado normal, que corresponde à normalização das funções orgânicas. Quando tudo se passa de acôrdo com essa regra, dizemos que se trata de uma ROPA harmônica.

As moléstias de adaptação seriam, como dissemos atrás, decorrentes de uma fase anabólica excessivamente prolongada, a qual parece ocorrer na vigência de agressões repetidas e de menor intensidade.

Pelo contrário, parece que as fases catabólicas prolongadas estão mais relacionadas às agressões de maior intensidade.

As alterações da ROPA normal, harmônica, levam à ROPA disharmônica. ROPA disharmônica serão o choque, a eclampsia gravídica, etc. No choque por exemplo a ROPA disharmônica se traduz não só pelo aumento de atividade do eixo hipófise-suprarrenal como por alterações outras relacionadas diretamente à ação farmacodinâmica da adrenalina. Expliquemo-nos: se a adrenalina é capaz de determinar uma vasoconstrição periférica de natureza excessivamente prolongada, podemos apreciar alterações vasculares acompanhadas de outras tissulares (aumento da permeabilidade, anoxia), que prejudicarão extremamente o organismo contribuindo para levá-lo ao estado de choque irreversível (com vasodilatação que não responde aos vasoconstritores).

As consequências de uma fase anabólica prolongada estão já razoavelmente estudadas e a aplicação clínica desses estudos em franca evolução. Será inútil lembrar o uso terapêutico do ACTH e da cortisona, principalmente.

A fase catabólica prolongada é capaz de levar à exaustão e à morte com muito maior facilidade, considerados os pontos, linhas atrás focalizados de agressão, lesão e reação.

Dentro dêsse espírito surge logo à mente a vantagem de em certas ocasiões combater uma ROPA disharmônica por fase catabólica exagerada. Uma tal ação terapêutica constitui a hibernação artificial. Esse combate pode ser, quer num sentido curativo como preventivo.

Torna-se fácil agora de entender porque deveremos utilizar na hibernação artificial substâncias de diferente natureza (drogas, hormônios, vitaminas); que sejam capazes de diminuir a reatividade do simpático e que sejam ativas no sentido de diminuir a intensidade dos fatores que aumentam a produção de adrenalina (como a própria emoção); de tornar menos intensa a reação hipofisária à adrenalina; de se contraporem às ações catabólicas dos glicocorticóides; de aumentarem o tono do parassimpático (colinérgicas); de baixarem o metabolismo, principalmente das proteínas.

Compreende-se por outro lado que algumas vêzes seja interessante utilizar uma refrigeração moderada com a finalidade de diminuir mais ainda o metabolismo e as reações orgânicas. Entende-se, por outro lado, que algumas vêzes o uso de substâncias deva ser o mais sóbrio naqueles pacientes que já apresentam uma reação diminuída; e que a refrigeração local seja preferida à geral, como nos traumatismos dos membros; e que a refrigeração profunda com grandes baixas de temperatura seja uma atitude de exceção. Finalmente convém frisar o fato de que o emprêgo da refrigeração, na ausência de um bloqueio neuro-endócrino adequado, pode redundar em malefício; isto pelo fato do próprio frio em si constituir uma agressão. Fica desde já estabelecido que a refrigeração não é o ponto capital da hibernação artificial, mas nela funciona, na grande maioria das vêzes, como um acessório.

Por outro lado, convém assinalar que os graus de tamponamento das reações orgânicas, da CGER, da ROPA disharmônica, podem ser os mais diversos. Por essa razão, têm-se procurado reservar o nome de hibernação artificial para as vêzes em que se emprega a medicação completa associada à refrigeração; ou para aquêles casos em que o indivíduo é levado a um estado semelhante ao dos animais hibernantes em hibernação. Tem sido feita a diferença entre hibernação farmacodinâmica (quando não se emprega refrigeração) e hibernação total (com refrigeração). No primeiro caso há muitos autores que preferem utilizar a denominação de neuroplegia. Laborit reúne todos os tipos de hibernação artificial sob a designação única de "hibernoterapia", com a finalidade de evitar confusões. Na realidade é difícil na prática fazer distinção entre os diferentes graus de hibernoterapia. Por outro lado, como podemos depreender do que ficou dito linhas acima, do próprio ponto de vista de conceito parece que o assunto não tem a maior

importância. Entre nós a designação "hibernação artificial" tem se firmado no sentido de significar qualquer grau de hibernoterapia, freqüentemente até com bastante exagêro. Há autores que não admitem o uso tão largo da denominação. Assim P. Huguenard, um dos pioneiros dêsses estudos, afirma que a hibernação artificial é "um estado orgânico (e não uma terapêutica) muito vizinho daquele do animal hibernante; quando todos os sinais clínicos e biológicos estão reunidos, tem-se o direito de dizer que se realiza uma hibernação artificial, cujos elementos essenciais são: hipometabolismo, hipotermia, hipotensão arterial, secreções diminuídas, hipocoagulabilidade sanguínea, hipoazotemia, bradicardia, analgesia, relaxação, indiferença com relação ao mundo exterior, parada do trânsito intestinal, alcalose, hiperleucocitose, hipovoltagem em tôdas as derivações do E. C. G.; e ondas particulares E. E. G. nem de narcose nem de coma. O estado de hibernação artificial é acompanhado de notável indiferença do organismo frente às agressões".

Na realidade, em clínica, é bastante difícil que na maioria das vezes um tal estado possa ser conseguido; mesmo porque não se farão todos os exames complementares em todos os casos, para se ter a certeza de que o estado do paciente possa ser rotulado de hibernação artificial. Mas aquêles casos em que, mesmo aparentemente, não se atingiu o estado de hibernação, Huguenard acha que devem ser rotulados de "tentativa" de hibernação artificial.

A denominação "hibernação artificial", já anteriormente empregada por outros autores (Simpson, 1902), foi escolhida por Laborit em analogia com o estado de hibernação dos verdadeiros hibernantes. O termo tem sido bastante criticado, mórmente em França; mas já está de tal forma arraigado que dificilmente poderá ser substituído. Em França, P. Decourt, que combate Laborit desde o conceito de hibernação, suas bases etc., tem procurado substituir o termo por "bionarcose". Na Inglaterra há quem prefira falar em hipotermia dirigida.

II — Propriedades gerais das substâncias empregadas em hibernoterapia

Neste capítulo teremos a preocupação de focalizar, das substâncias mais conhecidas, as propriedades que interessam de perto à hibernoterapia; e estudaremos com maiores detalhes aquelas drogas menos empregadas em clínica, particularmente as de aquisição mais recente.

O número de substâncias utilizáveis em hibernoterapia é bastante elevado. Porém isto não significa que seja necessário empregar tôdas elas numa mesma hibernoterapia, ainda que das mais complicadas. Há hibernação artificial profunda que pode ser con-

duzida com facilidade à custa de um número bastante reduzido de substâncias.

Inicialmente foi lançado o princípio de que se deveria utilizar o maior número possível de drogas numa hibernação artificial. Esse conceito foi estabelecido partindo do ponto de vista de que, se se administrassem as menores doses ativas de cada uma das drogas, seria obtida com essa atitude uma menor probabilidade de intoxicação. Assim, ao serem aplicadas várias drogas dotadas de atividade simpátolítica, mesmo que em algumas delas, em grau menor, poderiam ser observados somaçoão, ou sinergismo, ou potencialização de efeito ou atividade. E, em consequência, um resultado simpátolítico final mais acentuado do que se fôsse empregada apenas uma delas em maior dose, e portanto com uma capacidade tóxica maior. A experiência clínica, em nosso Serviço e por parte de grande número de autores, tem mostrado, contudo, que não há necessidade de utilizar o maior número possível de substâncias. Em verdade, um grupo bastante restrito de substâncias dotadas de propriedades interessantes para a hibernoterapia é capaz de satisfazer plenamente, não havendo necessidade de usá-las em doses excessivas. No entanto, convém que fique desde já frizada a conveniência de, em certos casos, como nas hibernações prolongadas principalmente, serem associadas substâncias dotadas de atividade semelhante. Associadas e por vêzes substituídas entre si, pelo fato de serem afastados não só os perigos de intoxicação ou de ações locais, mas também por surgirem manifestações de que o efeito desejado não está sendo atingido ou mantido, em virtude do aparecimento de tolerância.

Um outro aspecto que importa focalizar é o da ação das misturas de drogas. Estas misturas foram denominadas "cocktails". Dizia-se que sua atividade era de tal modo a não se poder distinguir a ação de cada uma das substâncias. Mais uma vez a experiência clínica tem demonstrado que os fatos não se passam da mesma forma que quanto ao sabor de um verdadeiro "cocktail"; na prática podemos dissociar os efeitos determinados por uma das drogas da mistura, de tal modo que se houver necessidade poderemos aumentar, diminuir, abolir ou substituir uma por outra segundo a evolução do caso.

A respeito ainda do uso concomitante de várias drogas, será interessante deixar assinalado que muitos autores criticam essa prática, condenando o que denominam de uma "verdadeira polifarmácia"; e ao mesmo tempo dão a impressão que acham se tratar de uso descontrolado de muitas drogas ao mesmo tempo. Descontrolado, porquanto a administração conjunta de várias drogas num organismo, pode trazer efeitos que escaparão ao contrôlo de quem as emprega. A título de defesa daqueles que empregam a hibernoterapia conscientemente, seja dentro do espírito de pesquisa, seja

como aplicação prática, podemos lembrar alguns fatos que julgamos decisivos:

1) Quem não utiliza qualquer método terapêutico em medicina não pode criticá-lo apenas teoricamente, partindo do que imagina que possa acontecer, desde que, não se trate de alguma coisa evidentemente absurda.

2) A administração de várias drogas pode ser controlada perfeitamente desde que feita judiciosamente por quem tenha conhecimentos suficientes, e, experiência de cada uma delas. Resultados desastrosos têm sido observados mesmo com a utilização de uma única substância, muitas vezes até dotada de propriedades não muito violentas, e exclusivamente por falta de conhecimento de quem a aplicou.

3) Uma polifarmácia não é novidade em medicina, e uma recordação rápida trará à memória de todos nós o quanto a polifarmácia é aplicada a todo momento. Bastaria lembrar as associações de diferentes quimioterápicos a diversos antibióticos no combate de certos estados infecciosos, às quais ainda são acrescentadas as mais diferentes misturas de vitaminas, quando não também extratos de suprarrenal, tônicos cardíacos, analécticos centrais.

4) Autores que em seus trabalhos, principalmente de anestesia, criticam a polifarmácia, outra coisa não fazem senão polifarmácia. E isso está patente quando associam num mesmo doente, desde a medicação pré-anestésica, durante a anestesia e em seu final, as mais variadas substâncias: pentobarbital (Nembutal), petidina (Dolantina, Demerol), ou morfina e atropina, pentotal sódico (Thionembutal; Nesdonal); curare; anestesia tópica com tetracaína; protóxido de azoto, ciclopropano, oxigênio; hexametônio, às vezes um simpatomimético; sôro intravenoso, sangue; atropina e neostigmina (Prostigmina) para a descurização. E no pós-operatório, sedativos de diferente natureza conforme a preferência ou o gosto do cirurgião.

Após essas considerações iniciais de ordem geral, passaremos à análise sumária dos seguintes grupos de substâncias: 1) depressores do sistema nervoso central; 2) bloqueadores adrenérgicos; 3) ganglioplégicos; 4) colinérgicos; 5) anti-histamínicos; 6) vitaminas; 7) hormônios; 8) iões minerais; 9) heparina.

1) *Depressores do sistema nervoso central* — Os depressores do sistema nervoso central, especialmente da córtex, são utilizados em hibernoterapia por razões óbvias: diminuição da emotividade, baixa do metabolismo, etc.

Do ponto de vista da hibernoterapia, os mais importantes são os barbitúricos e a petidina. A respeito dos barbitúricos lembraremos apenas os efeitos cardiovasculares depressores, e o fato de que em geral são considerados como dotados da propriedade de

aumentar o tono do parassimpático, apesar da fenil-etil-malonil-uréia (Gardenal, Luminal) ser apontada como capaz de reforçar a ação da adrenalina. Últimamente vem ganhando importância o uso parenteral do pentobarbital sódico (Nembutal), mórmente na hibernoterapia à base de "Hydergine".

A morfina não tem sido aplicada em hibernoterapia quando se emprega a cloropromazina, porquanto admite-se que esta droga reforça a ação antidiurética da morfina. Ao que parece, esta seria praticamente a única contra-indicação da morfina nas técnicas gerais de hibernação, excluídos evidentemente os casos de perigo de depressão respiratória e de edema cerebral. Contudo, a morfina nunca é referida nas técnicas de hibernoterapia, e sôbre ela não há praticamente nada publicado de experiência clínica.

A droga mais utilizada tem sido a petidina (Meperidina, Dolantina, Demerol, Dolosal, etc.). É sabido que a petidina, por sua vez, em certos casos manifesta um efeito depressor quanto à respiração; e por outro lado pode também desencadear edema cerebral, porém com menos freqüência e menos intensidade. Ela possui ação atropínica e quinidínica. Seu efeito analgésico é intermediário entre o da morfina e o da codeína; não é um poderoso hipnótico, mas admite-se que seja capaz de potencializar a ação de outros depressores. A petidina é dotada de ação espasmolítica.

2) *Bloqueadores adrenérgicos* — São substâncias capazes de bloquear os efeitos da adrenalina circulante; e quando administradas em doses mais elevadas apresentam também a propriedade de bloquear os efeitos periféricos da excitação do simpático.

Assim, por exemplo, J. P. Limongi e A. O. Ramos compararam experimentalmente a atividade adrenolítica com a simpatolítica de três substâncias, e verificaram que a relação entre a dose adrenolítica e simpatolítica do "Prosympal" varia de 1 a 2,5; da "dibenamina" varia de 3 a 15 e do ácido ortocarboxibenzeno-selenínico varia de 10 a 20. Essa diferença de dose ativa é também observada com relação à atividade adrenolítica e à noradrenolítica.

Estudaremos entre os bloqueadores adrenérgicos, principalmente a cloropromazina e os derivados hidrogenados do ergot, além de fazermos referência rápida a outras substâncias.

a) Cloropromazina (4560 R. P., Largactil, Megaphen, Hibernol, Amplictil, etc.).

A cloropromazina é sem dúvida uma das últimas aquisições do arsenal médico que maior interêsse tem despertado, dadas as múltiplas ações que exerce. Quimicamente ela é um derivado da fenotiazina. A cloropromazina foi sintetizada em França e lá tem sido estudada com maior afinco, quer do ponto de vista experimental, como clínico. As propriedades mais importantes estão focalizadas na extensa publicação de S. Courvoisier et al., citada no fim desta exposição. Sua toxidez aguda para o camondongo é de 50 mg por

Kg (DL₅₀) por via intravenosa, e de 75 mg por Kg por via oral (DL₅₀). A toxidez da clorpromazina para o rato é de 25 mg por Kg (DL₅₀) por via intravenosa, e para o coelho é de 15 mg por Kg (DL₅₀) pela mesma via.

Courvoisier e colaboradores estudaram nesses animais as possíveis lesões histológicas hepatorreais, constatando que as mesmas são praticamente nulas, mesmo com doses mortais. A administração de clorpromazina na dose de 20 mg por dia por via subcutânea ou oral, durante um mês, no cão não traz nenhuma mortalidade, revelando os exames biológicos apenas o aparecimento de ligeira hiperglicemia, sem qualquer alteração por efeito cumulativo; alterações histológicas foram observadas para o lado pulmonar (espessamento da trama, com algumas áreas de atelectasia) e renal (dilatação dos túbulos contornados, proliferação do endotélio capsular e até aparecimento de cilindros, conforme a via e a dose).

Publicações recentes, contudo, fazem referência à ação tóxica da clorpromazina sobre o fígado, traduzida clinicamente pelo aparecimento de icterícia. Em nossa experiência, baseada sobre o emprego dessa droga em mais de 3.000 casos, não contamos com essa complicação; é de se notar que a clorpromazina foi empregada por A. P. de Almeida mesmo em casos de lesão hepática mais do que evidente: pacientes portadores de cirrose hepática esquistossomótica e pós-necrótica submetidos a anastomose porto-cava.

S. Courvoisier et al. afirmam que a clorpromazina é dotada de atividade ganglioplégica, que segundo P. Decourt em França não existe, e O. Vital Brasil e Bairão põem em dúvida pelo menos para as doses clínicas, segundo trabalho experimental.

A clorpromazina possui atividade anticolinesterásica e atividade adrenolítica e simpatolítica. A ação adrenolítica que manifesta é das mais intensas; a droga diminui, anula ou inverte a hipertensão adrenalínica, fato confirmado entre nós por Vital Brasil e Bairão. Sobre a noradrenalina, sua atividade é menos intensa. No cão a clorpromazina deprime intensamente os reflexos vasopressores que se originam na região sinocarotídea, como aqueles determinados pela oclusão das carótidas comuns. Diminui da mesma forma o efeito hipertensor determinado pela excitação do cabo central do vago.

Courvoisier et al., estudando o edema experimental em ratos, verificaram que a clorpromazina administrada preventivamente nas doses de 5 a 10 mg por Kg, por via subcutânea, assegura uma proteção completa dos animais contra a ação edematógena da ovoalbumina, e impede o aparecimento de edema devido ao dextran na dose de 20 mg por Kg, por via subcutânea.

Com relação à diurese, constataram que os ratos aos quais foi administrada a droga durante um mês não apresentaram modificações nítidas durante esse tempo, se bem que houvesse uma ten-

dência para aumento da excreção nos animais que receberam doses elevadas.

No que se refere à coagulação do sangue, "in vitro" observaram uma ação anticoagulante da droga.

A clorpromazina possui propriedades analéxicas respiratórias em doses pequenas, ao passo que as doses elevadas por via intravenosa são capazes de levar a uma apnéia prolongada, mortal. A propriedade analéxica da clorpromazina é pouco intensa comparada à da coramina. É interessante assinalar que a clorpromazina é dotada de atividade antagônica à coramina quanto à ação analéxica desta droga.

A atividade anti-histamínica da clorpromazina é extremamente baixa.

Ao nível do sistema nervoso central a clorpromazina possui a propriedade de potencializar os depressores da córtex; é verdade que por si mesma é capaz de desencadear sonolência. A droga atua de forma a combater a angústia, mesmo sem determinar grande sonolência e pode levar o indivíduo a um estado de "lobotomia farmacodinâmica" (Lassner). Por outro lado, ela é capaz de produzir o descondicionamento de ratos previamente condicionados. O. V. Brazil e colaboradores puseram em evidência uma ação vagolítica central da clorpromazina, ao verificarem em certa porcentagem de cães o desaparecimento do reflexo óculo-cardíaco após a injeção intravenosa de 10 mg por Kg dessa droga.

A clorpromazina possui atividade anti-emética bastante acentuada, quer nos animais de laboratório quer no homem, nos quais esse efeito pôde ser observado sobre náuseas e vômitos determinados pelas mais diversas causas. Este fato foi constatado pelos autores franceses, e entre nós, logo de início, no Hospital das Clínicas de São Paulo. Autores norte-americanos, que mais recentemente têm se interessado por essa substância, tiveram oportunidade de confirmar amplamente essas observações.

A clorpromazina é dotada de propriedades anti-convulsivantes frente à coramina e à cafeína; porém, ela não suprime as convulsões estricnínicas.

A clorpromazina possui efeito hipotermizante e antipirético muito superior ao da aminopirina. Foi observado que ela baixa de modo transitório o metabolismo do rato e suprime a termo-regulação dos homeotermos. A clorpromazina é capaz de diminuir a respiração celular do tecido cerebral, não havendo concordância entre os autores a respeito desse efeito em outros tecidos. Para Courvoisier et al. a clorpromazina é capaz de favorecer a instalação e a duração da curarização determinada pela Galamina (Flaxedil), fato esse que não pôde ser confirmado por Vital Brazil e Bairão, estudando a curarização de gatos jovens.

Foi verificado que a clorpromazina possui propriedades de anestésico local, de duração superior à de todos os outros. Há

na literatura referências a seu emprêgo clínico, utilizando essa propriedade até mesmo em intervenções proctológicas. Courvoisier et al. tiveram a idéia de fazer o exame histológico de nervos bloqueados pela cloropromazina e de nervos bloqueados pela procaína. Verificaram que no caso da cloropromazina, os nervos apresentavam lesões de natureza grave para o lado de sua mielina, quando as soluções utilizadas eram de 0,5 a 1 por 100, alterações essas que somente não apareciam se fôsem empregadas soluções de 0,1 por 100. Tais lesões, contudo, não parecem ser irreversíveis; mas, evidentemente, será mais prudente não empregar a droga com essa finalidade. Com a procaína nada foi observado por êsses autores.

É interessante observar que a cloropromazina, segundo Courvoisier e colaboradores, não exerce nenhuma ação sobre a hiperglicemia determinada pela adrenalina.

Sobre o útero isolado da coelha em anestro, tratado pela adrenalina, foi verificado que a cloropromazina é pelo menos tão ativa quanto a ergotamina, porquanto na concentração de 1 mg por litro abole completamente o espasmo determinado por concentrações de 1 a 20 vezes mais elevadas de adrenalina.

A cloropromazina é dotada ainda de atividade espasmolítica.

No que se refere à pressão arterial, tem sido observado que no homem a cloropromazina determina queda transitória, maior ou menor, de acôrdo com o valor inicial da tensão, e com a dose, a via e a velocidade de injeção da droga. As maiores quedas são observadas nos indivíduos portadores de pressão arterial elevada, como as eclâmpticas.

Trata-se de assunto passivo o fato de que a cloropromazina determina taquicardia de maior ou menor intensidade segundo o paciente, a dose e a velocidade de injeção quando a droga é introduzida por via intravenosa.

Essa taquicardia tem sido motivo de apreensão, mórmente por parte de anestesistas. O mecanismo de sua produção parece estar relacionado a um fenômeno central, pôsto em evidência com outros bloqueadores adrenérgicos como a hidrazinoftalazina; em trabalho, experimentalmente, O. V. Brazil e Bairão observaram que a taquicardia desencadeada pela cloropromazina desaparece ou é menos intensa com a destruição do sistema nervoso central ou a administração de ganglioplégicos. Por outro lado é importante assinalar que a cloropromazina opõe-se a certas taquicardias, como a da crise tireotóxica e a de certos chocados. Nas doses clínicas habituais não têm sido surpreendidas alterações significativas do E. C. G. A cloropromazina é dotada de atividade antifibrilante. Courvoisier e colaboradores verificaram que na preparação do coração isolado do coelho, a cloropromazina na dose de 0,05 a 1 mg determina vasodilatação coronária que se traduz por um débito coronário aumentado de 60 a 100 por 100 de seu valor inicial. Com a prometazina (Phenergan) encontraram um aumento de 110

a 160 por 100 com as mesmas doses. A vasodilatação determinada pela cloropromazina inclui também os vasos de outros territórios.

Experimentalmente, foi observado que a cloropromazina não traz alteração sensível da permeabilidade capilar. Entretanto a vasodilatação que ela determina ao nível da orelha do coelho é acompanhada de saída de um líquido seroso para fora dos vasos ectasiados.

Em clínica tem sido possível, com facilidade, verificar o efeito vasodilatador da cloropromazina sobre o território arterial.

Por outro lado a observação diária tem pôsto em evidência, freqüentemente, a ação prejudicial da droga sobre as veias. Este efeito traduz-se por reação imediata e visível sob a forma de refôrço do desenho dos vasos; ao mesmo tempo o trajeto das veias mostra-se com intensa vasodilatação superficial, cutânea. Vale assinalar que uma tal ação imediata, muitas vêzes traz como conseqüência a transformação da veia em um cordão rígido. E quando isso acontece, o vaso permanece nesse estado por longo tempo. Essa reação por parte dos vasos contra-indica formalmente o emprêgo dessa substância por via intra-arterial; e faz com que haja absoluta necessidade de não serem utilizadas veias próximas a grandes troncos venosos pelo perigo real de um processo obstrutivo que progride a partir do ponto de introdução da droga. Tais complicações constituem, sem dúvida, um obstáculo e um ponto a ser bastante levado em consideração mórmente durante o uso prolongado da cloropromazina.

Diferentes autores, estudando tipos variados de choque, têm conseguido demonstrar uma ação antichoque da cloropromazina. Tal fato não deve, em princípio, constituir surpresa. E isto porque, já estudos anteriores em diferentes países, haviam pôsto em evidência uma tal ação por parte de outras substâncias dotadas de atividade simpatolítica e adrenolítica. O mesmo efeito foi apontado, ainda, utilizando outros meios de bloqueio do simpático, como a raquianestesia, sob determinadas condições.

Quanto à interferência da cloropromazina nas funções endócrinas, cabe assinalar que essa droga tem sido descrita como capaz de diminuir as reações hipofisárias às agressões, resultado êsse obtido por mais de um pesquisador. No mesmo sentido, foi observada, com a cloropromazina, diminuição da reação tireóidea ao choque. Há autores que, pelo contrário, afirmam existir uma ação corticótropa com os derivados da fenotiazina, ação essa que se manifesta mais intensa com a cloropromazina.

Vários autores têm se preocupado com o mecanismo de ação da cloropromazina. Assim, P. Decourt, que em França é um dos que mais criticam as concepções de Laborit, e acha que todo efeito observado em hibernoterapia decorre da atividade exclusiva da cloropromazina, lançou a noção de "narcobiose" e de drogas "receptoneurégicas". A "narcobiose" é um estado de inibição da ati-

vidade celular. Não se trata de diminuição pelo menos importante, do metabolismo de base, do consumo de oxigênio; mas de bloqueio da função especializada da célula. A cloropromazina seria a droga dotada de maior ação narcobiótica.

Droga receptoneurégica, segundo P. Decourt, será aquela dotada da capacidade de agir ao mesmo tempo sôbre os receptores das células efetoras (periferia) não nervosas, e sôbre as células do sistema nervoso, especialmente do encéfalo (em virtude de sua atividade narcobiótica). A atividade da cloropromazina fica encaixada dessa forma pela sua ação periférica adrenolítica, junto à célula efetora, e pelos seus efeitos no sistema nervoso central (ação narcobiótica).

Entre nós B. A. Manente estudou em cães as alterações hemáticas após a introdução de cloropromazina por via intravenosa. Observou, e seus resultados resistem perfeitamente a uma análise estatística, que há um aumento de teor de plasma; uma diminuição relativa do número de glóbulos vermelhos e de trombócitos; uma diminuição do volume globular médio e um aumento dos leucócitos. Para êsse autor a ação "neuroplégica" da cloropromazina está explicada em virtude de alterações do metabolismo hídrico-celular, com deslocamento para fora da água intra-celular.

Finalmente, cabe ainda assinalar um ponto importante do ponto de vista prático. Trata-se das reações alérgicas que podem ser desencadeadas pela cloropromazina. A literatura é rica de comunicações a respeito de reações cutâneas, não só em pacientes que recebem a droga, mas principalmente em pessoas que a manipulam ou administram. Em nosso Hospital foi realizado um estudo a respeito, por parte de E. Mendes, S. A. P. Sampaio e S. Faria. O máximo cuidado devem ter os médicos e enfermeiras ao manejarem a cloropromazina. A reação cutânea pode assumir aspecto sério com uma sensibilização difícil de ser evitada por quem é obrigado a trabalhar com a droga.

b) Derivados do ergot.

É sabido que o esporão do centeio é utilizado há vários séculos na medicina popular; e bem já há uns 150 anos na medicina científica. Em 1918 dêle foi isolado um alcalóide, a ergotamina, e desde então iniciou-se uma série inumerável de estudos químicos, farmacológicos e clínicos sôbre os seus constituintes.

Sabe-se que o verdadeiro portador da atividade farmacológica dos alcalóides do esporão de centeio é o ácido lisérgico. Os alcalóides do ergot de tipo polipeptídeo: ergotamina, ergosina, ergocristina, ergokriptina e a ergocornina, possuem duas atividades distintas. Uma no sentido de determinar contração mais ou menos acentuada da musculatura lisa, por exemplo do útero e vasos. A outra é a ação simpatolítica e adrenolítica que se manifesta mesmo com doses mínimas, e, se traduz inclusive pela inibição até inversão do efeito hipertensor da adrenalina.

A mistura em partes iguais dos três últimos alcalóides citados acima constitui a ergotoxina. Pela hidrogenação do seu núcleo lisérgico, os alcalóides do tipo polipetídeo perdem sua capacidade de determinar a contração do útero e vasos, chegando mesmo a se comportarem a esse respeito, em condições experimentais, como antagonistas dos alcalóides naturais. A ação adrenossimpatolítica é multiplicada, e, a toxicidade consideravelmente diminuída.

A hidrogenação dos alcalóides que compõem a ergotoxina determina a dihidroergocristina, dihidroergokriptina e dihidroergocornina. Esses três alcalóides hidrogenados, quando associados em partes iguais, constituem a "Hydergina". Esse produto vem sendo estudado principalmente na Suíça por Stoll, Rothlin e muitos outros pesquisadores. Apesar dessa associação ser conhecida e empregada em clínica há muito tempo, e em hibernação há aproximadamente dois anos, reservaremos a ela um lugar de relativo destaque. E isso pelo fato de ser pouco conhecida entre nós, não existindo ainda na praça, se bem que sua aplicação em hibernoterapia já venha sendo objeto de pesquisa por Bairão e colaboradores no Hospital das Clínicas de São Paulo.

"Os efeitos farmacológicos da "Hydergina" podem ser resumidos da seguinte forma:

Para o lado do sistema nervoso central atua sobre o centro vaso-motor e determina, em doses terapêuticas, baixa do tono dos vasos. Bloqueia os reflexos proprioceptivos pressossensíveis e tem ação bradicardizante. Possui ação nítida sobre os centros diencefálicos, e determina sedação. A "Hydergina" potencializa os depressores da córtex (menos que a clorpromazina). Por outro lado baixa a temperatura e, em doses elevadas, desencadeia ligeira depressão respiratória.

Para o lado do coração, além da bradicardia de origem central já assinalada, não traz qualquer bloqueio do efeito inótroto positivo adrenalínico, ao passo que abole os ritmos ectópicos desencadeados pela associação adrenalina-clorofórmio ou ciclopropano. A "Hydergina" é capaz de normalizar as alterações do E. C. G. surgidas em consequência à hipoxemia.

Como ações periféricas manifestas da "Hydergina", foi verificado que sobre o útero "in vitro" e "in situ" ela produz relaxação; e sobre os vasos "in vivo" determina dilatação.

Essa mistura de alcalóides hidrogenados do ergot é dotada de outras ações periféricas tais como: atividade adrenolítica e nora-drenolítica de grande intensidade verificada através da função de vários órgãos (vesícula seminal da cobaia, útero de cadela "in vivo" e "in situ"; vasos sanguíneos, elevação da pressão arterial). Ao nível das coronárias isoladas a "Hydergina" exerce uma ação adrenolítica fraca em altas doses. É importante assinalar que ela suprime a isquemia renal determinada pela adrenalina, ou pela asfixia, ou pela excitação elétrica do esplâncnico ou do "crush

syndrome". A Hydergina deprime ou suprime a vasoconstrição (com elevação da pressão arterial) determinada por várias causas como resfriamento, hiperventilação etc... Por outro lado é nítido o bloqueio que exerce sobre as ações da adrenalina no metabolismo (hiperglicemia, elevação do metabolismo basal). É ainda evidente o seu efeito contra a toxicidade da adrenalina.

A "Hydergina" não exerce qualquer influência ao nível das sinapses do gânglio cervical superior, e bloqueia a ação ocitócica dos outros alcalóides do ergot.

A "Hydergina" é dotada de ação emética, observada quando injetada rapidamente na veia e principalmente em indivíduos mais sensíveis.

Verifica-se que, como a Clorpromazina, a "Hydergina" apresenta as mais interessantes propriedades no que se refere ao uso em hibernoterapia. É utilizada mórmente quando se deseja um efeito simpatolítico constante e mais prolongado. Apesar de ser menos potencializadora dos depressores da córtex e menos hipotermizante que a clorpromazina, apresenta as vantagens de não determinar taquicardia e nem efeitos prejudiciais locais sobre os vasos, podendo inclusive ser utilizada por via intra-arterial. Acreditamos, baseados na literatura, e em nossa própria experiência, que será um produto do mais largo emprêgo em hibernoterapia.

c) Hidrazinoftalazina (Apresolina).

A "Apresolina" é uma droga que tem ganho grande voga no tratamento da hipertensão arterial. Seu principal efeito é de origem central, diminuindo o fluxo de descargas simpáticas vaso-pressoras. Possui a propriedade de bloquear as respostas hipertensoras à adrenalina e à noradrenalina. Contudo, é desprovida de ação sedativa ou potencializadora dos depressores da córtex, não sendo substância utilizada em hibernoterapia.

d) Dibenamina.

Apenas fazemos referência a essa droga, em virtude de constantemente aparecer citada como um poderoso adrenolítico. Seu efeito contudo é extremamente prolongado, a tal ponto que em certas pessoas pode perdurar por vários dias. Além disso, e de certos efeitos colaterais indesejáveis, determina estimulação do sistema nervoso central. Não foi experimentada em hibernoterapia e dificilmente será.

e) Derivados imidazólicos.

Dêsse grupo lembraremos o "Priscol" e a "Regitina". O primeiro não tem sido utilizado em hibernoterapia em virtude quer de seus efeitos inconstantes, quer de suas ações colaterais. A "Regitina", pelo contrário, já foi tentada com sucesso por alguns autores, mas é desprovida de ação central sedativa e potencializadora; como a clorpromazina, determina taquicardia.

f) Derivados da dioxana.

Citamos êsse grupo apenas pelo fato de que alguns dêsses derivados são empregados em clínica; e sobretudo porque, inclusive nos Estados Unidos, com freqüência, êsses derivados são utilizados nas técnicas de hipotermia experimental e humana, principalmente o produto "Benodaina". Essá substância determina uma série de ações colaterais, inclusive taquicardia.

3) *Ganglioplégicos* — O pentametônio e o hexametônio são substâncias consideradas como ganglioplégicos típicos, se bem que sejam dotados de atividade curarizante em doses muito elevadas (dez vêzes maiores que as ganglioplégicas). Entre nós é mais utilizado o hexametônio, quer por via intramuscular, quer oral ou intravenosa.

O "Pendiomide" é outro ganglioplégico empregado em clínica, apresentando também atividade curarizante, estudado entre nós inclusive, por O. Vital Brazil e colaboradores.

O "Arfonad" ou RO 2222, é uma substância que apresenta a vantagem de, quando introduzido na veia por gotejamento, determinar ganglioplegia acompanhada de queda de pressão arterial de modo perfeitamente controlável. Isto porque, cessada a sua administração a pressão arterial eleva-se logo depois. É interessante assinalar que em cães o "Arfonad" determina uma resposta histamínica.

O "Arfonad" produz diminuição do retôrno venoso sanguíneo para o coração, de tal forma que fica reduzido o débito cardíaco. Mas como a resistência periférica é baixada em grau maior que essa redução do débito, o trabalho cardíaco fica diminuído. O "Arfonad" é administrado em concentrações de 0,1 a 0,2 %. Resultados muito bons com o emprêgo do "Arfonad", têm sido assinalados por diferentes autores de vários países.

O uso de ganglioplégicos em hibernação artificial está indicado em certas crises de hipertensão que alguns pacientes apresentam. Essas crises costumam ser acompanhadas de outros sinais de elevação de tonus do simpático, como hipertermia, taquicardia, etc. Êsse fato pode ser observado particularmente em pacientes portadores de traumatismo cranioencefálico.

Por outro lado há autores que utilizam substâncias ganglioplégicas desta categoria para a hibernoterapia, com a finalidade de substituir outros simpatolíticos.

b) A procaína é outra substância dotada de atividade ganglioplégica. Ainda que, evidentemente, sua classificação não seja correta entre os ganglioplégicos, está lembrada neste grupo apenas por questão de facilidade dentro desta exposição sumária. É claro que seu uso maior repousa em sua propriedade de anestésico local, para diferentes tipos de anestesia. Mas o emprêgo intravenoso da procaína é, por outro lado corrente, sendo que é por esta via apro-

veitada sua atividade ganglioplégica. Entre as outras ações da procaína lembraremos apenas que facilita sobremodo a anestesia geral, havendo quem admita uma ação depressora central em certas doses próximas da excitante. A procaína é dotada de ação anti-histamínica leve; acetilcolinolítica; curarizante; bronquiodilatadora; dilatadora das coronárias. Em pequenas doses tem efeito adrenérgico.

A procainamida é tida como dotada de ação ganglioplégica mais potente que a da procaína. Contudo, em estudo experimental, O. Vital Brazil e Bairão constataram que a atividade ganglioplégica da procaína é dupla da procainamida, fato êsse que vem confirmar certas observações clínicas.

Entre nós, a maior preferência tem sido pela procaína. A procainamida é mais utilizada em França para certas técnicas de hibernoterapia, como no tratamento da eclampsia.

c) Curares. A propósito da inclusão destas drogas entre os ganglioplégicos fazemos as mesmas ressalvas referentes à procaína.

Vale lembrar que dos curares empregados entre nós a d-tubocurarina e a O-Metil-N-Metil beberina (Kondrocurare) são nitidamente possuidores de atividade ganglioplégica. A atividade ganglioplégica do "Kondrocurare" foi verificada por P. Carvalho e J. Campos e confirmada por C. E. Corbett. Em estudo comparativo O. V. Brazil e Bairão constataram que essa atividade do "Kondrocurare" é praticamente da mesma intensidade que a da d-tubocurarina.

A galamina (Flaxedil) também empregada largamente em nosso meio é fracamente ganglioplégica, em grau da ordem de 100 vêzes menor que a d-tubocurarina. Além disso a galamina desencadeia taquicardia; daí a abstenção de seu emprêgo em hibernoterapia, mórmente quando é utilizada a cloropromazina que, lembramos, também traz taquicardia. Dentre os outros curares, vale citar a succinilcolina (Celocurin) que é um curare dotado de ação fugaz. Quimicamente a succinilcolina pode ser considerada como sendo a diacetilcolina, e dessa forma seria de esperar que fôsse dotada de atividade colinérgica, conforme realmente é dado observar tanto do ponto de vista experimental como clínico. Daí o interêsse especial que alguns autores demonstram por êsse curare.

Relacionado aos curares citamos o mefenesin (Mianesin, Tolserol, etc.). Essa droga se caracteriza por ser um relaxante muscular de ação central, ao contrário dos curares que atuam na periferia, junto à sinapse neuro-muscular. Vale lembrar o mefenesin pelo fato de que êle é largamente usado no tratamento do tétano, onde se pode associar com vantagem a hibernoterapia. Dado o fato de se usar nesses casos a cloropromazina, O. Vital Brazil e Bairão fizeram testes sôbre reflexos medulares de mais de um neurônio no cão, a fim de surpreender uma possível inter-ação das duas drogas

ao nível da medula; suas experiências foram contudo negativas a esse respeito.

4) *Substâncias colinérgicas* — Apesar de haver um número elevado de substâncias dotadas de atividade colinérgica (eserina, metacolina, carbaminoilcolina, pilocarpina, difluorofasfato, etc.), as empregadas em hibernoterapia são poucas: neostigmina, vitamina B₁.

A neostigmina (Prostigmina) é uma droga de amplo emprego em medicina há muitos anos, por diferentes vias, nos mais diversos campos, estando mais do que consagrada no arsenal terapêutico. A neostigmina aumenta o teor de acetilcolina pelo fato de competir com esta substância frente à colinesterase. Este enzima, fixando-se na neostigmina, não atua sobre a acetilcolina como habitualmente, elevando-se dessa forma o teor da acetilcolina no organismo. É preciso frizar que não será a mesma coisa introduzir a acetilcolina diretamente no paciente, pelo fato desse mediador ser rapidamente destruído, e os resultados clínicos não serem os mesmos. O uso da prostigmina em hibernoterapia está mais do que justificado não só por auxiliar a levar o organismo para a fase anabólica, mas também por combater a atonia intestinal que acompanha principalmente as hibernações mais prolongadas. É de se notar que os hibernados toleram muito bem a droga, a qual em casos especiais pode inclusive ser administrada continuamente por via intravenosa gôta a gôta. Convém lembrar um ponto importante, que consiste no fato de se poder usar perfeitamente a droga se houver necessidade de descurarizar um paciente hibernado no final de uma intervenção cirúrgica. Vale assinalar, contudo, que se deve evitar o processo de descurarização abrupta, aplicando atropina e depois prostigmina. É preferível usar menores doses de curare nos tempos finais, e se houver necessidade de prostigmina no término da intervenção, utilizá-la em doses fracionadas sem atropina, se se desejar manter o paciente hibernado. Explica-se esse cuidado pelo fato de que a administração de prostigmina em paciente atropinizado determina uma resposta adrenérgica em virtude do bloqueio das ações muscarínicas da prostigmina pela atropina. É verdade que as doses de atropina e de prostigmina habitualmente utilizadas para a descurarização não são elevadas, mas convém recordar esse ponto.

Quanto à vitamina B₁, sua capacidade colinérgica já é também bem conhecida, sobre ela não insistiremos. Lembraremos apenas que ela não só parece proteger a acetilcolina contra sua destruição, mas também facilitar sua produção.

5) *Anti-histamínicos* — Há alguns anos que os anti-histamínicos vêm sendo associados à medicação pré-anestésica. Essas drogas exercem efeito analgésico, que estaria talvez explicado, pelo menos em parte, pelo fato da histamina ser considerada como um

mediador químico de certos tipos de dor. Por outro lado, os anti-histamínicos são dotados de efeito sedativo e mesmo hipnótico, admitindo-se para eles ainda uma atividade potencializadora dos depressores da córtex. Outra atividade comum dessas substâncias é a sua ação atropínica. A prometazina (Phenergan, Fargan) possui as propriedades centrais assinaladas em maior grau. Como a clorpromazina, a prometazina é um derivado da fenotiazina, e é também dotada de ação ao nível da hipófise, diminuindo as reações hipofisárias às agressões. A prometazina também diminui a permeabilidade capilar e tem efeito hipotermizante. É o anti-histamínico preferido para a hibernoterapia, se bem que outros já tenham sido empregados (P. ex. a Antistina e o Neoantergan). É preciso lembrar que o uso prolongado de anti-histamínico pode desencadear histaminemia secundária, a qual tem sido apontada como uma causa de aumento de secreções durante hibernação artificial.

Outra droga derivada da fenotiazina usada em hibernoterapia é a dietazina (Antipar, Diparkol), cujas propriedades estão mais próximas das da prometazina, porquanto possui efeito anti-histamínico mais intenso que a clorpromazina. A dietazina tem atividade anti-acetilcolínica nítida, e por essa razão só é utilizada em casos especiais. A dietazina é dotada de ação miorresolutiva central; de ação atropínica, sedativa, hipnógena, potencializadora dos depressores da córtex (menos que clorpromazina); é ainda hipotermizante. A dietazina é utilizada em clínica no tratamento do parquinsonismo. Como a dietazina também determina nítida excitação respiratória, tem sido empregada em hibernoterapia em casos onde há depressão respiratória. Além dessa última qualidade, apresenta, para o lado do aparelho respiratório, a de diminuir nitidamente as secreções das vias aéreas.

6) *Vitaminas* — A vitamina B₁ tem efeito anabolizante, conforme já assinalamos. A mesma ação em menor grau é descrita para as vitaminas B₁₂, A e E. Por outro lado, são consideradas catabolizantes as vitaminas C e D, porém, em menor intensidade que a B₁ é anabolizante.

Lembramos aqui o emprêgo da rutina em hibernação artificial tendo em vista o seu efeito sobre a permeabilidade capilar, semelhante àquele da vitamina P; esta vitamina foi isolada de frutas cítricas por Szent-Gyorgy. Contudo, esse efeito da rutina ainda parece estar para ser devidamente provado. Por outro lado, foi verificado por Clark que a administração de rutina por via parenteral, como é aconselhada em hibernação, desencadeia uma diminuição do ácido ascórbico da suprarrenal semelhante àquela observada com ACTH ou adrenalina.

7) *Hormônios* — Os andrógenos são utilizados em hibernação artificial, pelo fato de serem dotados de ação anabolizante frente às proteínas.

Os mineralocorticóides são também administrados por seu poder anabolizante, e seu uso deve ser cuidadoso.

Em casos especiais de hibernação tem sido indicada a tiroxina. Trabalhos recentes de Laborit indicam ainda o emprêgo de outro hormônio, a somatotrofina hipofisária, na hibernação para cirurgia cardíaca, nos queimados, nas escaras.

8) *Iões minerais* — O estudo a propósito do papel dos iões minerais em hibernoterapia ainda não está suficientemente desenvolvido, mas apresenta aspectos realmente interessantes. O ião Ca é tido como catabolizante ao passo que o Mg é anabolizante. O ião magnésio tem sido utilizado principalmente sob a forma de sulfato. O magnésio é hipnótico, hipotermizante, curarizante. É preciso lembrar que se trata de um irritante para os rins, quando utilizado por tempo longo ou em grandes doses. Em nossa experiência tivemos ocasião de empregar o magnésio apenas em poucos casos especialíssimos, mesmo porque não nos convencemos da real necessidade do seu uso de rotina.

Publicações recentes de Laborit e colaboradores vêm procurando focalizar a importância dos iões cálcio e potássio, e da relação $\frac{Ca}{K}$, em hibernoterapia e em cirurgia. As pesquisas realizadas, e a interpretação dos resultados obtidos, estão enfileiradas em monografia da autoria do casal Laborit sob o título: "Excitabilité neuro-musculaire et Équilibre Ionique", Masson & Cie., 1955.

Partem êsses autores da influência dos iões potássio e Ca sobre o ponto térmico ótimo funcional dos tecidos, baseado na lei de Van't Hoff-Arrhénius, e nos trabalhos principalmente de Bachrach, Reinberg e colaboradores. Nessas pesquisas Laborit dá grande importância à análise das curvas de excitabilidade neuro-muscular, de "intensidade e duração" (Reo-base e cronaxia). A importância terapêutica e biológica dos iões cálcio e K é estudada sob ângulos novos.

Contudo, só o tempo dirá do real valor de alguns conceitos emitidos, como por exemplo: "Quels que soient les taux des différentes constantes sériques (kaliémie, calcémie, chlores, Na, azotémie, hématocrite, cryoscopique, protéinémie), la constatation en phase préopératoire d'une hypoexcitabilité neuromusculaire caractérisée doit conduire à essayer d'enrichir la cellule en K." ou: "nous croyons que l'on doit garder présent à l'esprit que la poursuite de l'hibernation nécessite un apport important de KCl et de Ca pour demeurer simple et sans heurt. La courbe d'excitabilité intensité-durée guidera la posologie."

9) *Heparina* — Há autores que recomendam o uso de pequenas doses de heparina por via intramuscular desde o início de hibernação artificial. Contudo parece que seu emprêgo deva ser limitado à fase de desibernação, onde é observada uma tendência para a hipercoagulabilidade sanguínea. Huguenard descreve como coin-

cidência o fato de que as escaras dos hibernados (caquéticos) diminuíram nitidamente em sua experiência após o uso sistemático de heparina.

Outras drogas têm sido experimentadas em hibernoterapia, de uma ou outra forma, mas julgamos que as mais importantes foram assinaladas. Por exemplo, o sulfato de esparteína parece ter sido bastante empregado no início, mas atualmente está numa fase em que poucos o utilizam. A esparteína apresenta um espectro farmacodinâmico vasto, sendo considerada como eupnéico, hipotermizante, curarizante, bloqueadora da glicossecreção, hipnogeno, antifibrilante, vagolítica; depressora do seio carotídeo; capaz de seccionar as vias sensitivas medulares; ocitócica e diurética.

III — Princípios gerais de técnica em hibernoterapia

Neste capítulo serão focalizados alguns pontos mais importantes de aspectos gerais da técnica em hibernoterapia. Em outro capítulo faremos considerações acêrca de aspectos particulares de técnica.

Como em qualquer atitude terapêutica, em hibernoterapia ao lado dos conhecimentos teóricos e de uma experiência razoável; há necessidade de fazer valer o bom senso. Há necessidade, pois, de avaliar o comportamento do paciente, as suas reações; e, baseado no caso particular, fazer variar a técnica. Dentro desse princípio não se aplicará, por exemplo, refrigeração a um paciente que se pretende hibernar se a sua temperatura logo de início apresentar tendência nítida para queda em manhã de inverno; por vêzes em tais casos haverá necessidade de, inclusive, diminuir as doses de drogas que estão sendo administradas; e diminuir não só em quantidade como até em número.

Não se pode pensar que tenha faltado tal espírito básico ao próprio Laborit e pelo menos à maioria de seus adeptos, no sentido de sempre usarem as mesmas drogas em quantidades sempre as mesmas e sempre visando um determinado grau de hipotermia, para todos os casos. Quem fizer uma tal acusação é porque não teve oportunidade ou julgou inútil analisar as múltiplas publicações sobre o assunto, nas quais percebe-se a todo momento a preocupação de realizar uma técnica adequada para a afecção e o doente em si. Considerem-se apenas publicações referentes ao emprêgo da hibernoterapia em cirurgia geral; em traumatismos crânio-encefálicos; em nascituros; em cirurgia torácica, para não citar outras, a fim de que seja observada a diversidade de técnicas empregadas para diferentes estados patológicos.

Partindo desse ponto já poderemos afirmar que um princípio fundamental de técnica em hibernoterapia é o de procurar aplicar

a melhor técnica para o caso em questão. Portanto são várias as técnicas entre as quais será escolhida a mais adequada.

Como em toda terapêutica, há certos princípios gerais de orientação que servem de guia ao médico que toma contacto pela primeira vez com a hibernoterapia.

Admite-se que, de início, não se deva pensar em refrigeração, mesmo moderada, a não ser nos casos em que se pretenda uma queda razoável ou intensa do metabolismo. Essas exceções são por exemplo os casos de cirurgia cardíaca com coração exangue ou nos grandes cianóticos; os casos de traumatismos crânio-encefálicos com tendência para hipertermia; os das infecções acompanhadas de grandes hipertermias; os dos grandes chocados.

Por outro lado, quando se empregar refrigeração, não se deverá aplicá-la a não ser quando o paciente esteja em condições de não reagir ao frio. Esse estado de indiferença ao frio é conseguido pelo bloqueio das reações orgânicas à custa das drogas; ou pode ser observado mesmo sem drogas em pacientes cujo estado é tal que suas reações orgânicas são praticamente nulas, como os chocados em fase já de esgotamento, e os pacientes idosos e bastante depauperados.

É muito importante, com o uso da refrigeração, o controle do paciente no sentido de ser verificado se não há reação ao frio. Esse cuidado é observado inclusive nos Estados Unidos onde se utiliza a hipotermia para cirurgia cardíaca. Se o paciente reagir ao frio há necessidade de diminuir ou até mesmo suspender a refrigeração, e administrar maior dose de drogas capazes de bloquear essa reação. Esta reação se manifesta por tremores, horripilação; elevação do pulso, e por vezes também da pressão arterial; alterações respiratórias; elevação do metabolismo com aumento da temperatura retal, elevação essa que pode explicar certas hiperazotemias observadas por alguns autores. É preciso, por outro lado, não confundir certos tremores, ou melhor, tremulações musculares isoladas, que se desencadeiam durante baixas hipotermias já bem estabelecidas, e, que parecem estar relacionadas a modificações iônicas estudadas por Laborit.

A refrigeração, de início, era feita empregando bolsas de gelo colocadas ao nível das grandes artérias superficiais.

Pouco depois passaram os autores a fazer referência ao uso de refrigeradores, utilizando colchões ou almofadas, por onde circula água refrigerada, aplicados a grandes superfícies corpóreas. O emprego desses refrigeradores está restrito a casos muito especiais. Tem sido verificada ultimamente a superioridade de refrigeração obtida a custa de câmaras de ar ou oxigênio refrigerado, que, além de atingir o máximo possível de superfície corpórea auxilia sobretudo a queda da temperatura pela respiração em atmosfera fria. Existe mesmo, em França, um aparelho de Laborit construído apenas para esse fim. Entre nós já é comum o emprego de tenda

de oxigênio, principalmente no Hospital das Clínicas de São Paulo, com finalidade de manter numa atmosfera a temperatura mais baixa que o ambiente, além de, é claro, administrar oxigênio.

O princípio de que se deve administrar o maior número possível de drogas já foi discutido linhas atrás, e considerado relegado. Com isso não se conclui que seja desvantajoso o emprêgo de associações diferentes de substâncias dotadas de atividades várias, que se completam dentro do conceito de hibernação artificial, ao mesmo tempo que são utilizadas doses muito aquém das nocivas de cada uma delas. Tais misturas de substâncias (em número e em dose), devem sempre obedecer às reais necessidades do caso, aplicadas sempre de acôrdo com a evolução do paciente, e, como em tôda terapêutica, nunca demais.

Uma orientação que se tem ainda como certa é a de que não se deve suspender abruptamente a medicação bloqueadora. Essa conduta se prende ao fato de que, se a medicação fôr retirada repentinamente, o doente poderá apresentar uma reação adrenérgica, catabólica, exagerada. Se, nos pacientes em condições melhores, essa reação pode não ser prejudicial, em certos enfermos ela pode ser tumultuosa e até mortal. Basta lembrar a êste respeito que a morte observada em hibernação artificial dos casos mais graves sobrevém com freqüência numa fase destas. O fato assume maior importância com a hibernação artificial "total", usada justamente em alguns casos mais graves. Na hibernoterapia suave, pouco profunda, a reação adrenérgica apresenta-se menos perigosa, menos intensa, e até mesmo desaperecebida, e desprovida de importância.

É de boa conduta, pois, após o uso de uma mistura mais poderosa de drogas, passar para outra de atividade menor, o que é fácil de se conseguir, substituindo a primeira por outra de constituição diferente. E diferente significa que seja ou constituída de novos elementos menos ativos, ou que seja dos mesmos elementos em doses menores. Ou mesmo ainda a mesma mistura apenas administrada em menor quantidade na unidade de tempo. Evidentemente o que comanda mais uma vez é o conhecimento, a experiência, o bom senso, a evolução do paciente.

Dentro ainda dessas considerações gerais é importante insistir sôbre o fato de que não se deve administrar ao mesmo tempo diferentes drogas cuja interação seja desconhecida.

A propósito do grau de hipotermia convém frizar que não se deve baixar a temperatura de modo exagerado. Na maioria das vêzes em que está recomendada a hipotermia, basta levar a temperatura retal do paciente dentro dos limites de 33 a 35° C. Insistimos que hibernoterapia não é refrigeração; hibernação artificial não é sinônimo de hipotermia.

Apenas nos casos em que se deseja uma grande redução do metabolismo é que se induz uma hipotermia profunda; e apenas nestes casos é que muitas vêzes a hipotermia assume um papel

preponderante dentro do método utilizado. E pode-se concluir que tais casos de hipotermia intensa são absoluta minoria dentro das indicações múltiplas da hibernoterapia.

Ainda um ponto importante a ser frisado é o da precocidade do emprêgo da hibernoterapia. A experiência tem demonstrado que os melhores resultados são os observados quando a hibernoterapia é aplicada mais precocemente. Este ponto, contudo, faz lembrar outro de capital importância: o diagnóstico deve estar suficientemente estabelecido antes do início da medicação. Há necessidade de serem afastados certos exageros em hibernoterapia, mórmente nos casos mais graves. Paciente em estado geral grave não significa sumariamente hibernoterapia.

A propósito das diferentes indicações da hibernoterapia, analisaremos os pontos capitais das respectivas técnicas.

IV — Cuidados gerais e contrôle do paciente hibernado. Principais incidentes e acidentes da hibernoterapia.

Os cuidados que devem ser dispensados aos pacientes sob hibernoterapia são muitos e variados.

A atenção que necessariamente requerem êsses doentes decorre em parte da moléstia em si, e em parte da própria atitude terapêutica. O contrôle mais cuidadoso será, como sempre em medicina, realizado naqueles casos de indivíduos em pior estado, portadores de moléstias mais graves; e será por outro lado, para aquêles enfermos que estejam recebendo um tratamento mais complexo, ou seja na hibernação profunda. Evidentemente, quando estiverem presentes os dois fatôres, então o contrôle deverá ser o mais rigoroso possível.

Tais razões porém, não significam que a hibernoterapia seja uma terapêutica impossível de ser realizada com freqüência, em qualquer hospital suficientemente aparelhado, pelo fato de se pensar na necessidade de nos casos mais complexos, da presença contínua de um médico junto ao paciente. De início os pacientes hibernados pelo Serviço de Anestesia do Hospital das Clínicas, eram controlados durante 24 horas por um médico. Logo, porém, a enfermagem do Hospital aprendeu com a máxima eficiência as instruções especializadas, de tal forma que hoje é mantido um médico de plantão para hibernoterapia durante as 24 horas, apenas para atender possíveis complicações. Essa foi nossa orientação, que julgamos a melhor: instruir enfermeiras capazes, para o manejo dêsses pacientes, libertando o médico e tornando assim o método prático. Aliás, há necessidade de frisar que, um paciente grave sob hibernoterapia, com grande freqüência é um paciente mais fácil de ser cuidado por uma enfermagem instruída. O exemplo comum é o dos casos de traumatismos crânio-encefálicos, nos quais a hibernoterapia combate a agitação, as secreções, a hipertermia, etc.

Para se conseguir bons resultados é preciso que o pessoal de enfermagem seja suficientemente treinado e esclarecido quanto a inúmeros detalhes.

Analisaremos os pontos capitais referentes a êsses cuidados, mostrando ainda os principais incidentes e acidentes que podem decorrer durante a hibernoterapia.

1) *Temperatura* — O contrôle da temperatura retal durante hibernação artificial é o exato. Nos graus mais superficiais de hibernoterapia, contudo, êste detalhe não precisa ser levado em conta; e até é preferível que se faça apenas o contrôle da temperatura cutânea, levando em consideração o confôrto do paciente. Durante uma hibernação artificial (hibernoterapia profunda) o contrôle da temperatura é da máxima importância e deve ser realizado, senão continuamente por aparelhos registradores, pelo menos cada hora. O sistema ideal será por meio de electrodo retal ligado a termômetro, método êsse que se torna a medida menos desagradável para o paciente e mais cômodo para a enfermagem. A importância da avaliação constante da temperatura reside no fato de que uma sua elevação aparece habitualmente como manifestação precoce de reação adrenérgica. Por outro lado, há pacientes que se hibernam com facilidade, e é preciso evitar graus desnecessários de hipotermia. O contrôle da temperatura, aliado ao do pulso, ao estado de consciência, etc..., determina a conduta no que se refere à necessidade de resfriar ou aquecer o paciente, de aumentar ou diminuir a administração de drogas.

Das complicações relacionadas à temperatura, a hipertermia é uma que pode ocorrer em certos casos de hibernoterapia, independente de uma reação ligada diretamente à afecção em si, ou a outros fatores mais comuns, como infecções, etc... Tal ocorrência tem sido descrita com maior freqüência em casos de psiquiatria, e está relacionada na maioria das vêzes a reações locais determinadas pelas drogas.

Por outro lado há necessidade de combater uma possível tendência para grande hipotermia, fato êsse que pode ser observado quando são administradas grandes doses de drogas, ou refrigeração exagerada, principalmente nos indivíduos idosos e bastante depauperados. Tais pacientes podem depois apresentar séria resistência à regressão à sua temperatura normal. Êsse acidente exige transfusão de sangue, aquecimento, simpatomiméticos. Quando essa tendência para hipotermia é observada em paciente no qual aquêles exageros não foram cometidos (doses excessivas de drogas, refrigeração exagerada), ela significa um mau prognóstico quanto à evolução do paciente.

2) *Consciência* — O grau de consciência de um paciente sob hibernoterapia varia de acôrdo com as doses administradas de drogas depressoras e mesmo com a refrigeração. O estado do paciente deve

ser de sonolência na hibernoterapia superficial e de sono profundo na hibernação artificial. Em qualquer das duas eventualidades, porém, deve o doente reagir (mais ou menos) aos estímulos externos. A temperatura parece exercer realmente efeito sobre a consciência, havendo maior depressão com as hipotermias profundas. É preciso frisar que devem ser levadas em consideração as queixas apresentadas pelos doentes por menores que sejam, pois elas podem significar muito no que se refere a complicações, mormente quando o paciente tenha sido operado ou traumatizado.

3) *Respiração* — A respiração é habitualmente tranquila durante a hibernoterapia, e qualquer alteração respiratória deve ser analisada cuidadosamente. As secreções das vias aéreas costumam ser menos abundantes durante hibernação artificial e outros graus mais superficiais de hibernoterapia, mesmo naqueles indivíduos em que habitualmente elas são excessivas, como nos traumatismos crânio-encefálicos, eclampsia, tétano. Por outro lado, é preciso frisar que os portadores de secreções crônicas, e que as têm bastante diminuídas durante a hibernoterapia, ao saírem do tratamento são tomados novamente por essas secreções com a mesma intensidade, constituindo esse fato um motivo de cuidado especial. Nota-se ainda que é freqüente a referência na literatura à secreção respiratória aumentada durante a hibernoterapia. O fato em geral é explicado pelo uso excessivo e prolongado de anti-histamínicos (Prometazina).

As complicações pulmonares em virtude do processo em si resumem-se nestas secreções, não parecendo haver outras decorrentes da hibernoterapia. Contudo, é preciso assinalar desde já que a hibernoterapia na cirurgia torácica, principalmente pulmonar, exige cuidados especiais, como focalizaremos mais adiante.

4) *Circulação* — As funções circulatórias devem ser controladas com bastante atenção em virtude da importância de que se revestem, não só quanto à segurança do paciente como quanto ao seu prognóstico.

Fundamentalmente há necessidade de acompanhar a tensão arterial, o pulso e o estado circulatório das extremidades.

A pressão arterial pode sofrer queda logo no início da introdução das drogas, principalmente pela ação dos bloqueadores adrenérgicos e ganglioplégicos, estando a hipopieze relacionada ao nível anterior de tensão do paciente. As maiores quedas são observadas nos indivíduos hipertensos. Nos normotensos têm sido descritas hipopiezes de 20 a 30 mm de mercúrio. Nota-se, em geral, uma tendência ou volta ao nível normal. Nos casos em que os pacientes são levados à hipotermia, a observação tem mostrado que a pressão arterial acompanha a queda da temperatura, de tal forma que nas grandes hipotermias, com temperatura retal abaixo de 30° C, a

pressão arterial cai mesmo a níveis inferiores a 80 mm para a máxima.

O controle da tensão arterial deve ser feito a curtos intervalos (5, 10 minutos), durante, por exemplo, o ato cirúrgico e no seu período imediato. Nas hibernações já estabilizadas a tomada de pressão pode ser feita cada hora durante o primeiro dia; e se após esse tempo não surgirem complicações de qualquer monta ou espécie, o intervalo das medidas podem ser duplo; o espaçamento posterior depende sempre das condições do paciente e de sua evolução.

Nos indivíduos que estão sob hibernoterapia leve é preferível que esse controle seja realizado a grandes intervalos, a fim de que o manuseio freqüente do paciente não venha perturbar a terapêutica em virtude de solicitações freqüentes.

Para o lado do pulso tem sido verificada com freqüência de início uma elevação, fato esse relacionado a diferentes causas, entre elas a concentração das drogas, a velocidade de injeção intravenosa, o estado cardíaco do paciente. Essa taquicardia é notada quando são empregados os derivados da fenotiazina, principalmente a clorpromazina. Quando, por outro lado, prefere-se a "Hydergina" em lugar da clorpromazina, o pulso habitualmente não sobe e as modificações que se possam observar serão no sentido de diminuição da freqüência.

De todo modo porém, qualquer que seja a técnica com relação à espécie de drogas administradas, na vigência de hipotermia há para o lado do pulso o mesmo que foi assinalado acima, a propósito da pressão arterial, ou seja: o pulso é tanto mais lento quanto maior o grau de diminuição da temperatura corpórea.

No que se refere aos cuidados de controle do pulso durante hibernoterapia, valem aqui as mesmas considerações feitas a respeito da pressão arterial.

A literatura consigna alterações do pulso no sentido não só de diminuição ou aumento, mas também de modificações do ritmo. Essas arritmias são mais freqüentes nos graus mais profundos de hipotermia, onde o coração torna-se extremamente sensível ao seu manuseio, o qual pode então desencadear inclusive fibrilação ventricular. Mas certas perturbações cardíacas têm sido assinaladas mesmo sem hipotermia, e nesses casos evidentemente o fenômeno deve correr por conta das drogas. Não há dúvida, por outro lado, que a ocorrência surge, pelo menos na maioria das vezes, em consequência de uso imoderado de substâncias várias: imoderado quer no sentido de número de drogas como de suas doses. Há casos raros, todavia, de alterações mesmo com o emprêgo cuidadoso dos agentes químicos.

O controle do estado circulatório das extremidades refere-se não só ao pulso capilar como também à coloração.

O pulso capilar, facilmente observado, pode-se apresentar normal ou lento, e é de grande importância a sua avaliação mór-

mente nos casos de hibernação artificial, ao passo que não sofre modificações apreciáveis na imensa maioria das vezes nos pacientes sob hibernoterapia de grau leve. A circulação lenta das extremidades é um sinal importante no tratamento do choque, e a sua tendência para o normal é um bom índice no sentido de melhora do paciente. Pelo contrário, em doente não chamado que está sob hibernação, o aparecimento de circulação lenta pode significar excesso de drogas, principalmente de bloqueadores do simpático.

A coloração das extremidades também tem significado particularmente importante. É um fato sobre o qual não padece dúvida, que o aparecimento do sub-cianose, ou pior ainda cianose das extremidades, associado a circulação lenta, indica uma piora séria das condições do paciente hibernado. Por outro lado esse sinal pode estar presente em consequência de falha na técnica da hibernação, porquanto também a administração larga de substâncias "líticas" pode trazer o aparecimento desses fenômenos. Também tentativa de resfriamento do paciente sem suficiente bloqueio das reações orgânicas ao frio, pode desencadear sub-cianose ou cianose.

Torna-se evidente, e sobre isto é desnecessário fazer maiores considerações, o fato de que na avaliação da importância e origem destas complicações ou incidentes, não devam ser esquecidas as suas causas habituais e já bastante conhecidas. Lembremos, por exemplo, a hipoxemia durante a anestesia, e as causas de origem cardíaca.

A maioria dos autores refere que durante a hibernoterapia é absolutamente dispensável a administração de oxigênio, mas desde que surjam modificações que possam ser relacionadas à hipoxemia, mesmo que localizada, não se deve prescindir do seu auxílio, tanto mais porque em oxigenoterapia é preferível pecar por excesso do que por falta. De um modo geral, em hibernoterapia o que se observa é um estado circulatório excelente das extremidades. Notadamente a coloração apresenta-se bastante rosada, na maioria das vezes observando-se uma oxigenação acima da normal. A análise da oxigenação do sangue venoso tem demonstrado taxas muito mais elevadas que as comuns. O fato foi constatado, inclusive entre nós, por A. P. de Almeida.

Um ponto que vale referir é o de que a coloração das extremidades é um bom índice para a administração de sangue nos pacientes operados sob hibernoterapia. Não se dando a vasoconstrição periférica em consequência de hemorragia nos pacientes que estão sendo operados sob anestesia potencializada, ou hibernação artificial, pode-se apreciar a passagem de cor rósea ou avermelhada das extremidades para tons gradativamente mais claros em virtude da perda de sangue. A transfusão trará a volta à cor normal de modo também gradativo.

Há ainda um aspecto de real interesse do ponto de vista prático tanto para o doente quanto para o médico e a enfermagem. Trata-se

do problema das veias para administração de medicamentos nos hibernados. A questão refere-se quer a complicações quer a dificuldades de se fazer a punção.

As complicações estão relacionadas principalmente ao fato já mencionado de algumas drogas, principalmente a clorpromazina, atuarem sobre as paredes das veias determinando flebites e periflebites.

O incidente pode advir não só em consequência de injeção acidental no tecido perivenoso, como de injeção feita certamente na luz do vaso. E ele ocorre com maior frequência e intensidade quando a mistura é introduzida menos diluída; mas também pode se manifestar mesmo com diluições bastante grandes.

Chama-se a atenção para o fato de que tendo sido percebida uma reação local, a veia em questão deva ser desprezada. Não se tendo êsse cuidado fundamental, certamente a complicação assumirá um aspecto mais sério, com extensão maior do processo e portanto, maior hipertermia, dor, etc... Frisamos que mesmo estando a agulha ou cateter certamente na luz da veia, é possível observar o aparecimento de infiltração consistente do tecido perivenoso, inclusive de todo subcutâneo e pele em grande área, na região do local de punção.

É verdade que tais complicações na maioria das vezes são desprovidas de grande importância, pois que essa flebite cede com facilidade quanto a seus fenômenos agudos. Mas as consequências posteriores no sentido de obstrução do vaso, que se transforma num cordão duro, podem permanecer por tempo bastante longo, até de meses.

Tais complicações fazem com que seja absolutamente aconselhável não utilizar grandes troncos venosos (femoral), quando haja dificuldade de veia para a administração dos medicamentos, pelo fato de se poderem assistir às mais sérias complicações.

A literatura assinala, e a experiência confirma, que as veias dos hibernados, mórmente na hibernação profunda, mostram-se de difícil acesso, e são por vezes dificilmente encontradas. Recomenda-se, por isso, que se faça um exame do sistema venoso superficial do paciente antes de hiberná-lo, com a finalidade de se ter facilitada pelo menos a procura de veias durante a hibernação.

Essas dificuldades têm feito com que certos autores recomendem o uso da via subcutânea facilitada por meio de hialuronidase. Contudo, mesmo assim observam-se alterações locais que determinam a mudança freqüente do ponto de administração das drogas. A mesma consideração vale ainda para a via intramuscular.

Autores franceses assinalam que durante a hibernoterapia, especialmente na hibernação artificial e profunda ocorre diminuição da velocidade circulatória. O aparecimento de trombose para o lado da circulação venosa estaria em parte explicado por êsse fenô-

meno. Esta complicação, verificada logo de início por Huguenard, estaria por outro lado relacionada a alterações da coagulação sanguínea na fase de volta à temperatura normal. Quer nos parecer que em certos pacientes essa facilitação de trombozes esteja também na dependência de certas lesões tratadas sob hibernação, como traumatismos envolvendo especialmente grandes áreas de pele, subcutâneo ou massas musculares.

Dado o estado de vasoplegia que acompanha a hibernoterapia, recomenda-se especial cuidado para com a modificação da posição do paciente, mórmente quando essas mudanças possam ser de molde a fazer supor uma possível alteração da dinâmica circulatória. Assim a passagem do paciente da mesa operatória para o carro de transporte e posteriormente para o leito, deve ser realizada suavemente, sem mudanças bruscas; da mesma forma a posição sentada durante a cirurgia deve ser cercada do máximo cuidado, e, de preferência, evitada.

Essa precaução visa afastar o perigo de grandes quedas repentinas da pressão arterial, pelo fato de estarem bloqueados, ou mais lentos, os seus mecanismos de regulação.

Recomenda-se, por outro lado, que seja repostado todo sangue perdido, mas também que seja evitada a sobrecarga líquida; esta sobrecarga, além de poder trazer prejuízo sistemático para a circulação, facilita no hibernado o aparecimento de edemas. Lembremos que especial cuidado deve ser dirigido nesse sentido quando se tratar de criança, e mórmente nas de menos idade.

5) *Aparelho gastro-intestinal* — Além da diminuição das secreções das vias aéreas já referidas anteriormente, os autores admitem que durante a hibernoterapia serão também menos intensas as secreções digestivas. Para o lado das secreções salivares parece que realmente não paira dúvida, faltando, contudo, estudos particularizados sôbre as demais secreções digestivas.

A secura da bôca é notada mesmo com o simples emprêgo da cloropromazina por via oral e em doses pequenas. Com a prometazina observa-se o mesmo fenômeno. E, na anestesia potencializada, a regra é o paciente apresentar grande diminuição das secreções salivares. O fato tem bastante importância não só no que se refere aos benefícios prováveis em anestesia mas também, por outro lado, pode se constituir em complicação durante hibernoterapia de certa duração, porquanto a secura prolongada da bôca traz alterações de sua mucosa, inclusive da língua. E o incidente se complica, em virtude do paciente hibernado respirar com freqüência pela bôca, principalmente por ficar com a mandíbulo relaxada durante todo o tempo dos períodos mais profundos. Daí a recomendação que se faz de cuidados especiais para com a bôca do paciente: limpeza de crostas, aplicação de antissépticos suaves, e, até mesmo umidificação.

Aproveitando a oportunidade, convém assinalar que cuidados especiais devem ser tidos com os olhos por razões análogas.

Tem sido observado e assinalado com freqüência, o fato de que durante a hibernoterapia, principalmente mais profunda, há atonia intestinal e mesmo gástrica. Por essa razão recomenda-se o uso de sonda retal e gástrica. O emprêgo de Neostigmina (Prostigmina), em doses variáveis, contribui, como já assinalamos, para corrigir êsse incidente. Há necessidade de frisar, porém, que a paralisia gastro-intestinal sob hibernoterapia assume um aspecto benigno; daí a extrema importância de se pensar em outras causas quando essa complicação se mostrar mais séria, particularmente nos hibernados que sofreram traumatismo abdominal ou cirurgia gastro-intestinal.

É certo que a alimentação do doente constitui problema durante hibernoterapia, pelo menos na prolongada. Nos pacientes sob tratamento durante 24 horas, ou poucos dias, evidentemente o problema não existe, pois que a alimentação parenteral nesse caso resolve com facilidade a nutrição do paciente. Nesses casos mais comuns de hibernação, a administração de plasma com glicose já se mostra suficiente. Mas, nas hibernoterapias prolongadas e particularmente nas profundas, a experiência tem demonstrado que apesar de se falar em diminuição das secreções digestivas e se verificar a atonia gastro-intestinal, é perfeitamente possível, e até vantajoso, alimentar êsses pacientes por via gástrica, desde que sejam observados cuidados especiais, conforme pudemos constatar no Hospital das Clínicas com A. P. de Almeida e E. Juarez. É vantajoso, porquanto as modificações bioquímicas serão melhor compensadas com êsse tipo de alimentação do que com nutrição parenteral. Por outro lado contorna-se em parte o problema de veias, já assinalado.

A alimentação gástrica tem-se revelado particularmente útil nos pacientes em coma (traumas crânio-encefálicos, por exemplo). Os cuidados maiores para essa prática se fazem no sentido de tatear a resposta digestiva do paciente. Assim, um indivíduo hibernado que se apresenta com atonia intestinal e não evacua há alguns dias, deverá receber um enteroclistmo. O estômago deverá ser esvaziado pela sonda gástrica. Passadas algumas horas será iniciada a administração de pequenas quantidades de sôro fisiológico pela sonda gástrica, e será verificado se êsse líquido não fica retido no estômago. Se tal não ocorrer, será permitido introduzir pela sonda uma pequena quantidade de leite, que será aumentada segundo o comportamento digestivo do paciente. Posteriormente, se a tolerância a essa alimentação mantiver-se boa, será permitido passar para uma dieta líquida, dieta essa hiperprotéica e hipervitaminada, que será alterada de acôrdo com a evolução do caso e com diferentes fatores. Êsses fatores serão a tolerância ou não para o suco de certas frutas, o emagrecimento do paciente, etc... Evidentemente nos casos de cirurgia do trato digestivo os cuidados serão acres-

cidos. Mas é preciso assinalar que êsses últimos pacientes raramente ficarão sob hibernação por tempo tão prolongado.

6) *Aparelho urinário* -- A diurese e a micção exigem contrôlo especial durante a hibernoterapia, principalmente profunda. Conforme a intensidade da hibernoterapia será diversa a atenção necessária nesse sentido. Assim é sabido que sob hibernação artificial o paciente não urina espontaneamente, a não ser em casos em que a bexiga atinja ponto bastante elevado de enchimento. Evidentemente êsse fato deve ser evitado, e a experiência tem demonstrado que é preferível manter o hibernado com sondagem vesical. Essa atitude necessária, obriga por si cuidados especiais sôbre os quais é inútil insistir.

Tem sido observado que a diurese do hibernado é tanto menor quanto maior a profundidade da hibernação artificial. A urina contudo apresenta-se concentrada. Parece que essa diurese diminuída está mais relacionada ao grau de hipotermia. Durante a hipotermia sem hibernação artificial, também tem sido descrita diurese tanto menor quanto maior a queda da temperatura corpórea. Nas hibernoterapias superficiais a diurese apresenta, pelo contrário, tendência para aumento. Há casos particulares, como por exemplo o das eclâmpticas, onde é dado verificar um aumento bastante acentuado da excreção urinária, com urina de densidade baixa, principalmente no início do tratamento, e, insistimos, com hibernoterapia superficial.

Temos observado urina com tonalidade modificada no sentido de supor a existência de hematúria. Em alguns casos essa hematúria existe, podendo ser relacionada imediatamente ao emprêgo da sonda vesical. Mas, em outros pacientes, a presença de hemácias não é suficiente para justificar a côr da urina. É provável que então essa mudança de côr decorra do uso dos derivados da fenotiazina, mórmente quando administrados em maiores doses, e por tempo prolongado.

Outra alteração que raramente tivemos oportunidade de verificar foi o aparecimento transitório de cilindros na urina, em casos nos quais não havia uma razão aparente para o fato, senão uma possível influência das drogas. Êste aspecto está a exigir ainda um esclarecimento adequado.

Cabe lembrar que a literatura faz referência a casos de hiperazotemia durante hibernoterapia. Algumas vêzes ela pôde ser relacionada a refrigeração aplicada sem o devido bloqueio das reações do paciente; outras vêzes poderá estar ligada a problemas de nutrição; mas há raros casos, citados, nos quais será possível pensar em efeito de drogas. Conclui-se que um estudo particular a êsse respeito será de grande utilidade para esclarecer o assunto.

(Conclue no próximo número)



PROTÓXIDO DE AZOTO

U. S. P.

ESTOQUE DE VARIOS TIPOS DE CILINDROS
SERVIÇO COMPLETO DE ENCHIMENTO E
MANUTENÇÃO DE CILINDROS

LIQUID CARBONIC INDÚSTRIAS S. A.

MATRIZ:

Av. Presidente Vargas n.º 290 - 8.º and. - Sala 809
Tel. 23-1750 — RIO DE JANEIRO

FILIAIS:

SÃO PAULO: Rua Almirante Brasil n.º 65 — Tel. 9-5301

CURITIBA: Av. Silva Jardim n.º 111 — Tel. 285

BELO HORIZONTE: Rua Ceará n.º 1060

RECIFE: Rua José Mariano n.º 631

LONDRINA: Rua Acre n.º 350

Aparelho de Anestesia - A G A - S U E C I A

MOD.º MDNC - 20 — “SPIROPULSATOR”

que proporciona respiração artificial automática



Distribuidores exclusivos:

CIA. T. JANÉR, COMERCIO E INDUSTRIA

Av. Rio Branco, 85 - 12.º - Fone 23-5931

Rio de Janeiro

Filiais: S. Paulo - Curitiba - P. Alegre - Belo Horizonte - Recife - Belém

Para facilitar a intubação

Nupercainal

pomada analgésica

a 1% de Nupercaina "Ciba",
anestésico local de ação prolongada

A aplicação de Nupercainal às cânulas e sondas, além de facilitar a manobra do anestesista previne pela supressão de reflexos faringo laríngeos, a tendência para expulsão dos instrumentos.

Ciba

PRODUTOS QUÍMICOS CIBA S. A. — RIO DE JANEIRO

LEVOFED

(1-nor-epinefrina)

HORMÔNIO PRESSOR

LEVOFED é a 1-nor-epinefrina, sob forma de bitartrato, de indicação precípua no tratamento dos estados de hipotensão aguda: choque operatório, hemorragias graves, depressão vaso-motora central, infarto do miocárdio.

LEVOFED, mediador simpático da vaso-constricção geral eleva a pressão sanguínea sem maiores alterações do volume-minuto cardíaco e sem constricção dos vasos coronários.

Apresentado em solução a 1:1000 (base), em ampôlas de 4 cm³, o LEVOFED é de aplicação *estritamente intravenosa*, em gôta-a-gôta, após prévia diluição em 1000 cm³ de solução glicosada a 5 %.

Amostras e literatura à disposição da classe médica

Pedidos a

THE SYDNEY ROSS COMPANY

Av. Rio Branco, 251, 11.º — Rio de Janeiro, Brasil

LEVOFED é um produto WINTHROP