

**HIPOTENSÃO CONTROLADA NAS TIREOIDECTOMIAS.
SÔBRE O EMPRÊGO DE UMA NOVA DROGA
— O ARFONAD**

(Nota prévia)

NEWTON SALIM (*)

e

RICARDO DE CASTRO PAIVA (**)

AP3168

O considerável impulso que tomou a cirurgia nestes últimos quinze anos foi devido, em grande parte, aos progressos da anestesia, que hoje pode oferecer maior conforto ao cirurgião e, ao paciente, maior segurança. Entre as recentes aquisições da moderna anestesia alinha-se o emprêgo de agentes hipotensores, com a finalidade de proporcionar ao cirurgião um campo operatório "branco", quase "avascular".

Entre as principais vantagens que a hipotensão per-operatória pode apresentar contam-se duas: 1) diminuição da necessidade de transfusões de sangue, o que importa em custo mais acessível da anestesia e menores riscos dos diversos acidentes, alguns graves, a que estão expostos os pacientes que recebem sangue; 2) melhores resultados operatórios, de vez que possibilita ao cirurgião maior conforto e rapidez nas manobras operatórias, com redução do tempo consumido no ato cirúrgico.

Diversos recursos têm sido tentados para, por meio da hipotensão arterial, reduzir as perdas sanguíneas durante o ato operatório. O método primitivo, a raquianestesia, foi aos poucos cedendo lugar ao emprêgo de drogas hipotensoras, sobretudo os sais do hexametônio. Um sério inconveniente, porém, limitou muito a aplicabilidade de tais meios à prática cirúrgica, qual seja a dificuldade ou impossibilidade de controlar a intensidade e a duração da hipotensão.

(*) Assistente do Serviço do Prof. Alfredo Monteiro (1.^a Cadeira de Clínica Cirúrgica da Faculdade Nacional de Medicina) — Hospital Moncorvo Filho.

(**) Anestesiista do mesmo Serviço.

Nestes últimos anos, entretanto, tal inconveniente parece ter sido pelo menos em parte superado, graças ao emprêgo de uma nova droga sintética, o Ro-2-2222, que recebeu o nome comercial de Arfonad. Trata-se do d-canfo-sulfonato de d-3,4-(1',3'-dibenzil-2'-ceto-imidazólico)-1,2-trimetileno-tiofânio. Apresenta-se sob a forma de um pó cristalino branco, que se funde a 232-233°C, e é solúvel em 10 partes de água à temperatura de 20°C.

As principais propriedades farmacológicas do Arfonad são as seguintes:

a) Ação hipotensora. Estudada no gato sob narcose pelo Dial e Uretana, por via venosa, esta ação se mostrou 30 vezes mais intensa e duradouro que a produzida pelo brometo de tetra-etilamônio (TEA). A hipotensão provocada pelo Arfonad pode, como no caso do TEA, ser prevenida pela administração venosa de Prostigmine.

b) Ação ganglioplégica. O bloqueio ganglionar determinado pelo Arfonad foi ensaiado no gato segundo o método de Acheson e Moe, servindo como órgão receptor a membrana nictitante. O bloqueio dos impulsos nervosos produzido pela droga pode ser avaliado pela inibição das contrações da membrana nictitante consecutivas a excitações elétricas adequadas. A ação ganglioplégica do Arfonad foi também estudada no cão pelo método de *Reardon & col.* Foi verificado que a droga, tal como ocorre com o TEA, bloqueia a transmissão do influxo nervoso, inibindo, desta maneira, o refluxo vaso-pressor induzido pela oclusão da carótida. A duração do efeito ganglioplégico é breve, dissipando-se em poucos minutos. Esta ação ganglioplégica pode ser igualmente suprimida pela administração venosa de Prostigmine. A efedrina também inibe o efeito do Arfonad.

c) Ação hemodinâmica no homem. A administração venosa de 0,1-0,2 mg/K de Arfonad provoca uma queda da pressão sistólica e da diastólica que se prolonga por 10 a 20 minutos. A intensidade desta queda tensional varia de indivíduo para indivíduo, mas é relativamente constante para um mesmo indivíduo.

Uma dose de 1 a 4 mg/minuto, administrada gôta-a-gôta venoso, faz baixar a pressão arterial até certo ponto, característico para cada indivíduo. O aumento da dose não provoca nova queda tensional, mas prolonga o efeito hipotensor da droga. Quando não se ultrapassa a posologia de 1-4 mg/minuto, a pressão arterial volta aos seus valores anteriores pouco tempo após a interrupção da infusão venosa. Não foi observado nenhum caso de taquifilaxia. A ação do Arfonad sobre a pressão arterial se faz aparentemente por vaso-dilatação periférica direta e pelo bloqueio ganglionar.

Estudos realizados no edema pulmonar agudo provocado pela injeção cisternal de trombina no cão e coelho e no edema pulmonar agudo hipertensivo no homem permitiram verificar que o Arfonad diminui a resistência periférica, baixa a pressão na aurícula es-

querda e aumenta o fluxo sanguíneo, com desvio do sangue do território pulmonar ao leito vascular periférico. Dêste modo, teoricamente pelo menos, a administração do Arfonad parece ser hemodinamicamente, superior à sangria no edema pulmonar agudo hipertensivo.

d) Ação espasmolítica. No tubo digestivo do coelho é pequena a ação espasmolítica do Arfonad.

e) Outros efeitos do Arfonad. A queda tensional determinada pelo Arfonad diminui o fluxo plasmático renal, com baixa do volume de filtração glomerular, acompanhando-se, portanto, de diminuição transitória da diurese.

Em virtude de suas propriedades farmacodinâmicas, o uso do Arfonad encontra, na prática médica, as seguintes indicações:

1) Para provocar hipotensão controlada em certos tipos de intervenções cirúrgicas, onde há necessidade técnica de um campo operatório exsanguine e onde, por circunstâncias anatômicas, a hemostasia constitui um problema.

2) No edema pulmonar agudo.

3) No edema cerebral dos traumatizados, nas hemorragias meningéias e nas encefalorragias.

4) Na encefalopatia da hipertensão essencial e da toxicose gravídica.

É exatamente no campo da cirurgia onde se tem acumulado maior experiência com o Arfonad. A grande maioria dos artigos aparecidos na literatura diz respeito particularmente à cirurgia nervosa.

Neste trabalho daremos a conhecer nossa experiência com o Arfonad em 30 casos de tireoidectomia, sendo 14 pacientes com bócio tóxico e 16 com bócio atóxico. Seis dêstes casos são apresentados de forma resumida:

1 — T. A. S., 32 anos. Sexo feminino. Pressão arterial, 130 x 80. Portadora de bócio difuso atóxico. Tireoidectomia subtotal. Duração da operação: 90 minutos. Nos primeiros 10 minutos foram administrados 250 ml da solução. A pressão caiu para 90 x 65, mantendo-se com leves desvios no mesmo nível. Quinze minutos antes do término da operação a perfusão foi suspensa, voltando a pressão para 120 x 85. Foram administrados 400 ml da solução. Pós-operatório sem complicações.

2 — O. V. P., 19 anos. Pressão arterial: 140 x 90. Doença de Basedow. Tireoidectomia subtotal. Duração: 50 minutos. Nos primeiros 10 minutos foram administrados 100 ml da solução. A pressão caiu para 100 x 60 nos primeiros 5 minutos. Depois de 10 minutos estava em 60 x 40. Diminuição do ritmo da infusão, e manutenção da pressão em torno de 70 x 40. Terminada a operação, a pressão voltou aos limites iniciais. Volume administrado 150 ml.

3 — J. J., sexo feminino, 35 anos. Pressão arterial: 140 x 85. Bócio difuso tóxico. Tireoidectomia subtotal. Duração: 60 minutos. Nos pri-

NOME I. A. S.

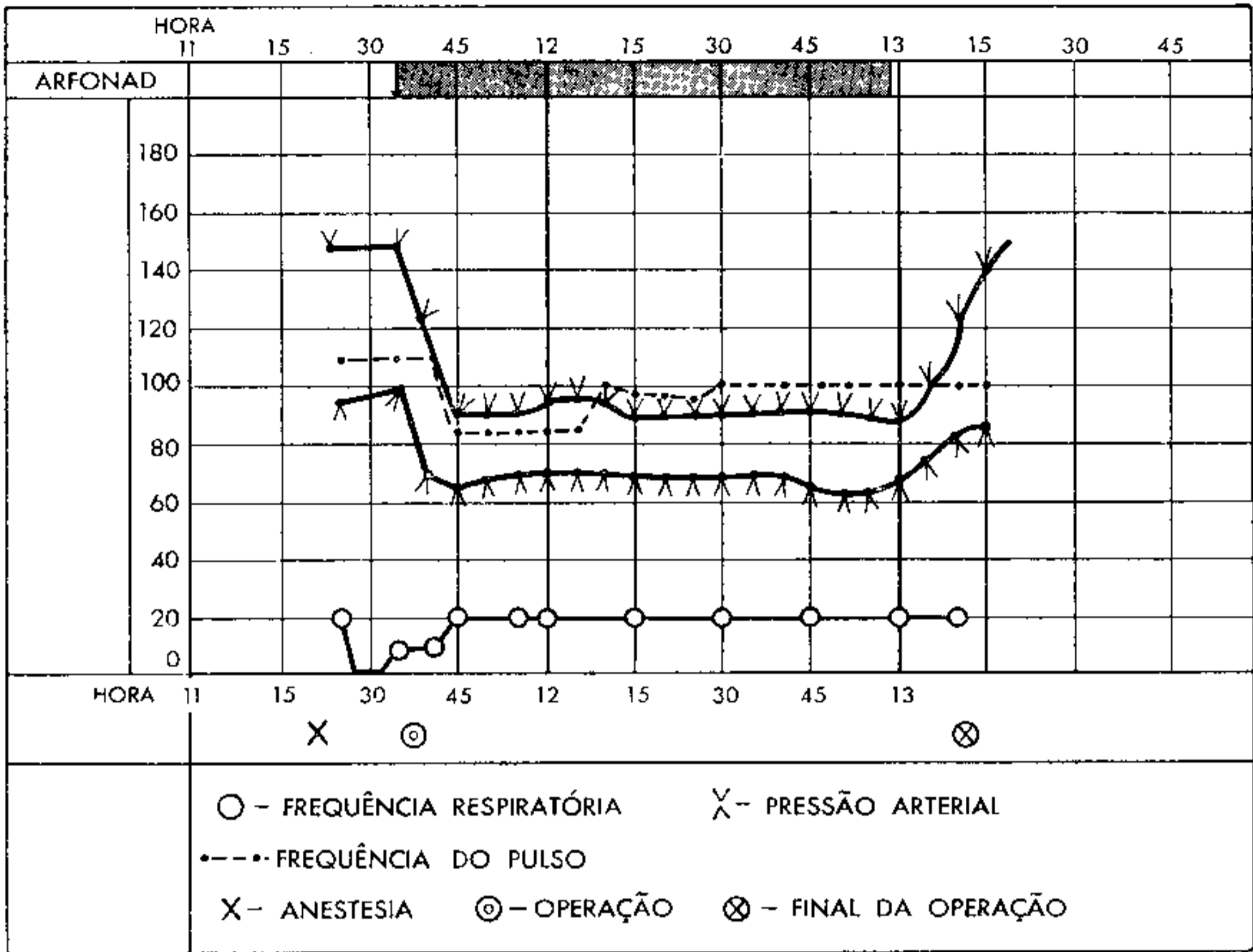


Fig. 1

NOME O. V. P.

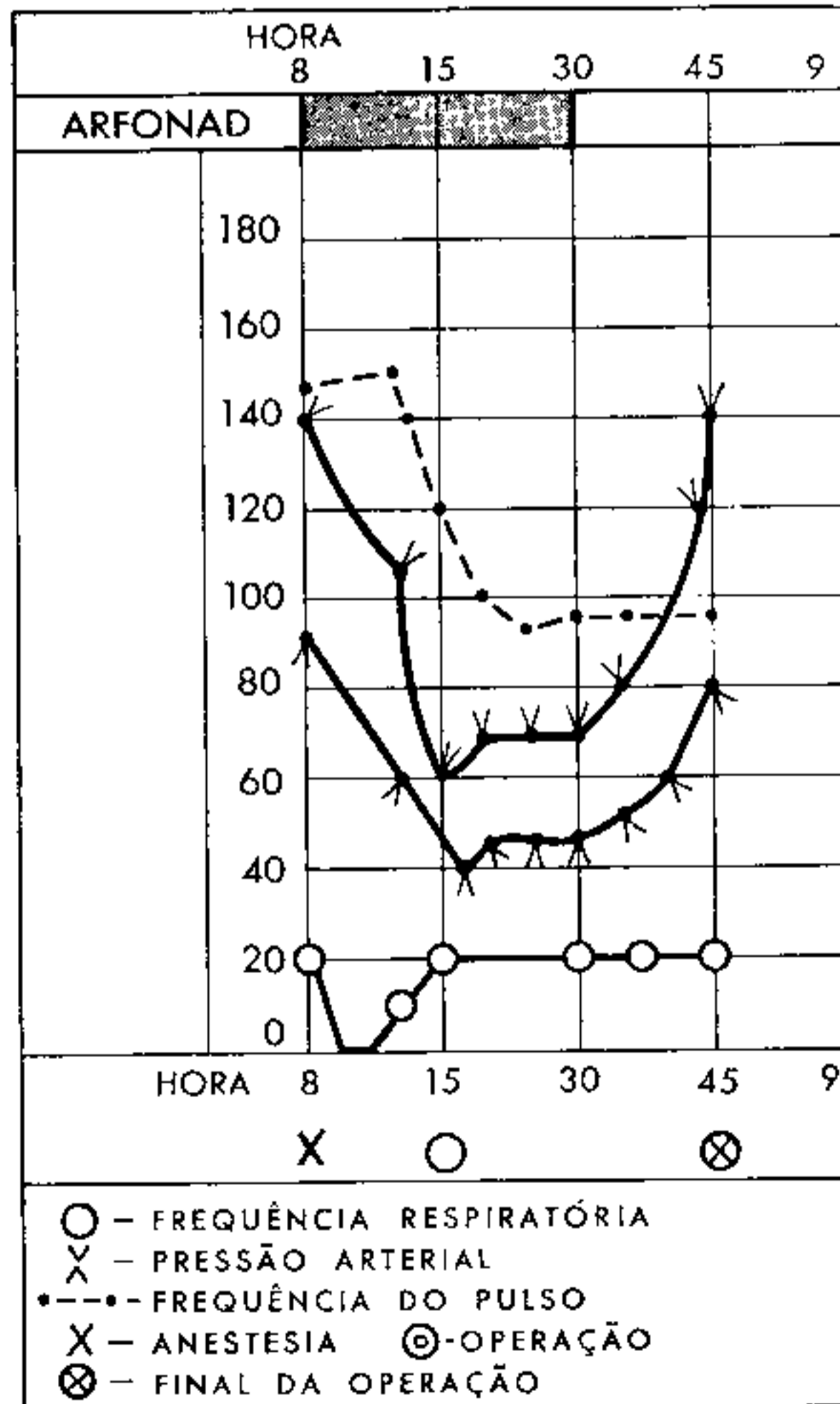


Fig. 2

NOME J. J.

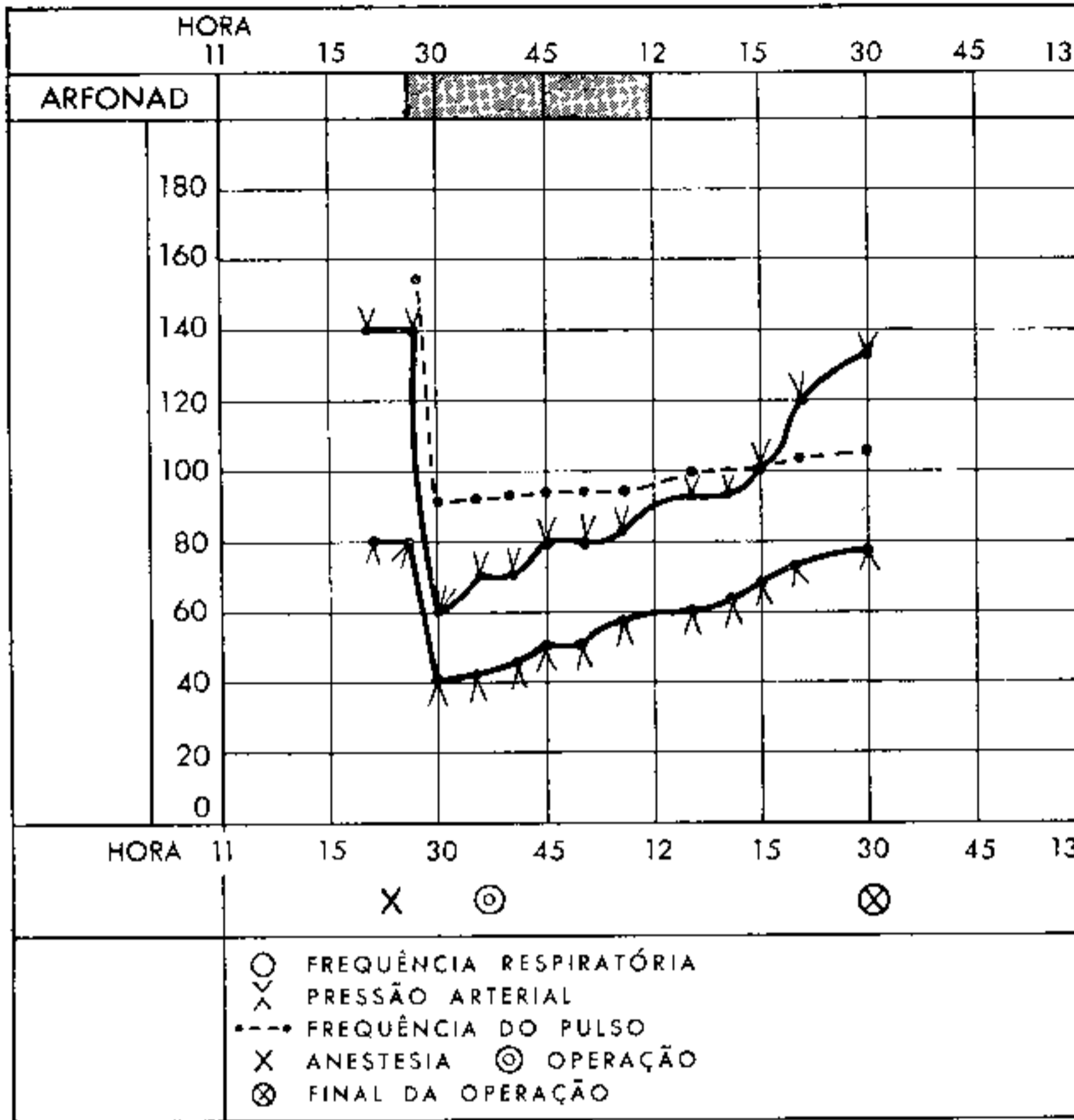


Fig. 3

NOME D. O.

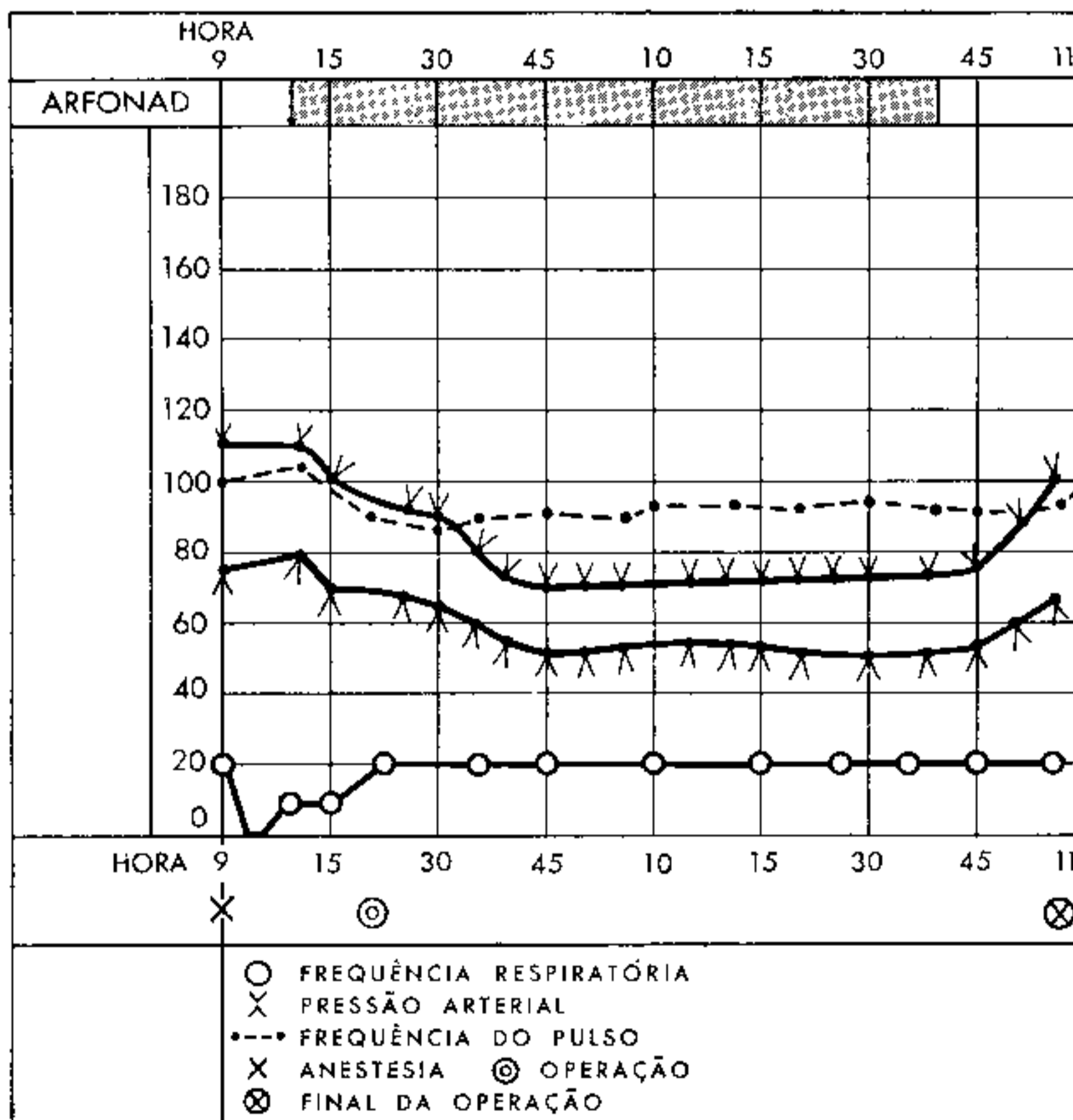


Fig. 4

meiros 5 minutos tomou 100 ml da solução. A pressão veio para 60 x 40. Mantivemos em torno de 80 a pressão sistólica, cifra em que permaneceu até o final da operação. Quinze minutos antes do término da operação a administração da solução foi interrompida. No fim da operação a pressão passou a 140 x 90.

4 — D. O., 30 anos. Pressão arterial: 110 x 80. Bócio difuso atóxico. Tireoidectomia subtotal. Duração: 90 minutos. Nos primeiros 10 minutos foram administrados 200 ml da solução. A pressão sistólica caiu para 90. Mantivemos a infusão de tal modo que a pressão permaneceu em 70. No final da operação a pressão passou a 100 x 70. Quantidade de solução de Arfonad usada, 500 ml.

5 — J. P. Bócio colóide. Tireoidectomia subtotal. Duração 3 horas. Nos primeiros 5 minutos administramos 200 ml da solução de Arfonad. A pressão caiu para 80 (sistólica), assim se mantendo durante 90 minutos. Interrompida a perfusão por ter a agulha saído da veia, o campo operatório passou a sangrar abundantemente. A pressão estava em 120 x 85. Recomeçada a infusão, a pressão passou para 95 x 70, e assim permaneceu durante 20 minutos. Terminados os 500 ml da solução, 50 minutos antes do término da operação, a pressão num período de 10 minutos passou para 125 x 80. Este paciente foi reoperado 48 horas depois, por hemorragia pós-operatória. A re-inspeção mostrou que a hemorragia decorreu de deficiência da hemostasia do coto glandular.

6 — F. R., 24 anos. Pressão arterial: 110 x 65. Bócio difuso tóxico. Duração: 75 minutos. A infusão de Arfonad foi instalada 15 minutos depois do início da operação. Após 10 minutos a pressão baixou para 70 (sistólica), sendo mantida em torno de 80. A solução foi retirada 15 minutos antes de finda a intervenção. No final da operação a pressão passou para 110 x 70. No pós-operatório foi observada hemorragia subcutânea que não exigiu intervenção.

Os tipos de anestesia usados em nossos pacientes foram os seguintes:

- 1) Protóxido de azoto — Pentotal — Flaxedil.
- 2) Éter — Pentotal — Flaxedil.
- 3) "Amplietil-Phenergan-Demerol-Novocaína" — Pentotal — Flaxedil.

O Arfonad é compatível com todos os anestésicos usuais. Quando o éter é usado como agente anestésico, o Arfonad desenvolve ação mais intensa que quando se utilizam outros anestésicos, o que se deve à dilatação arteriolar produzida pelo éter.

A conduta por nós adotada foi a seguinte: Iniciamos a perfusão venosa (250 mg de Arfonad ⁽¹⁾ dissolvidos em 500 ml de solução glicosada a 5 %) cerca de 10 minutos antes do início da intervenção, com o paciente já anestesiado. A pressão arterial foi tomada antes do início da infusão e, posteriormente, de 5 em 5 minutos. Inicial-

(1) O Arfonad nos foi gentilmente cedido por Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S. A.

NOME J. P.

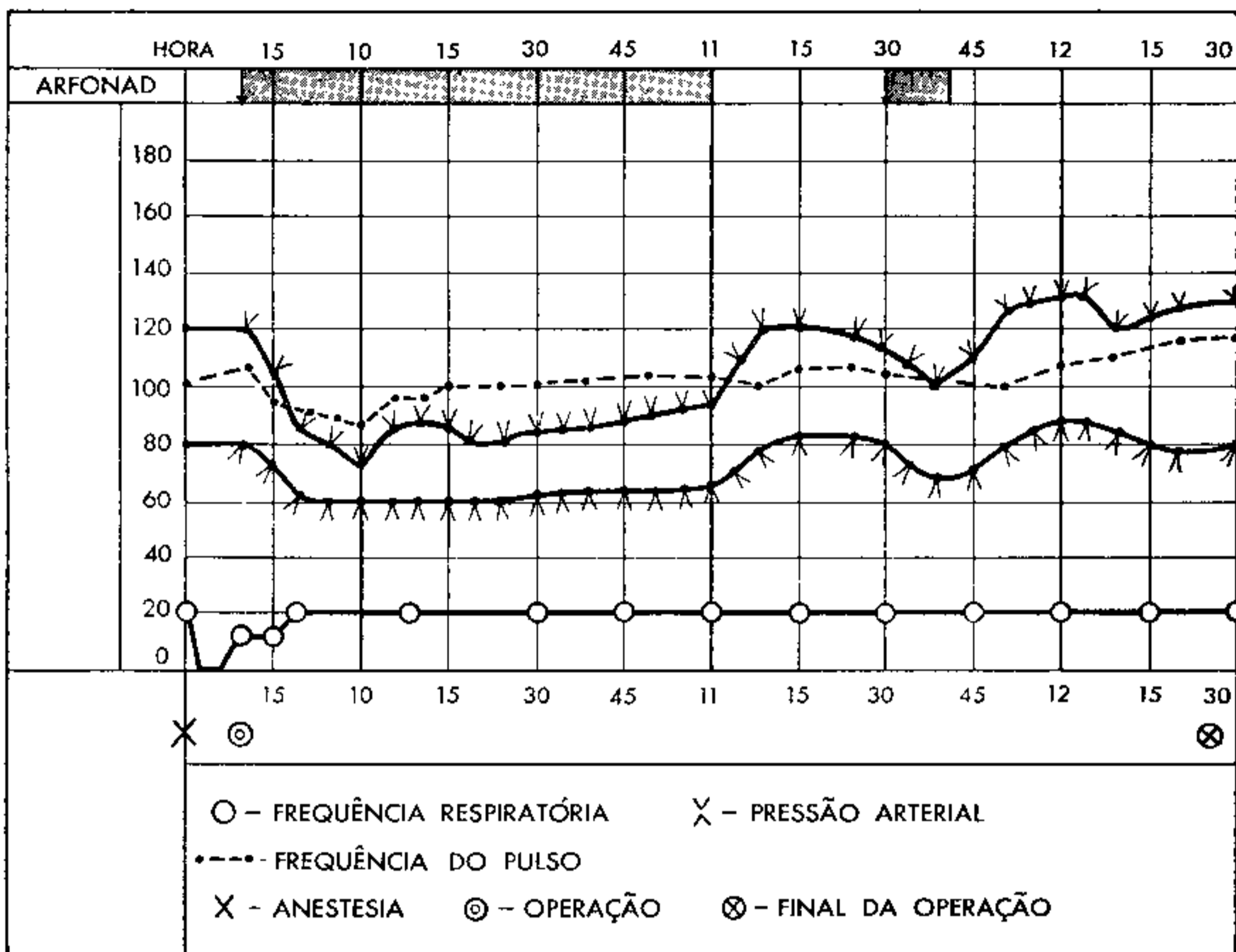


Fig. 5

NOME F. R.

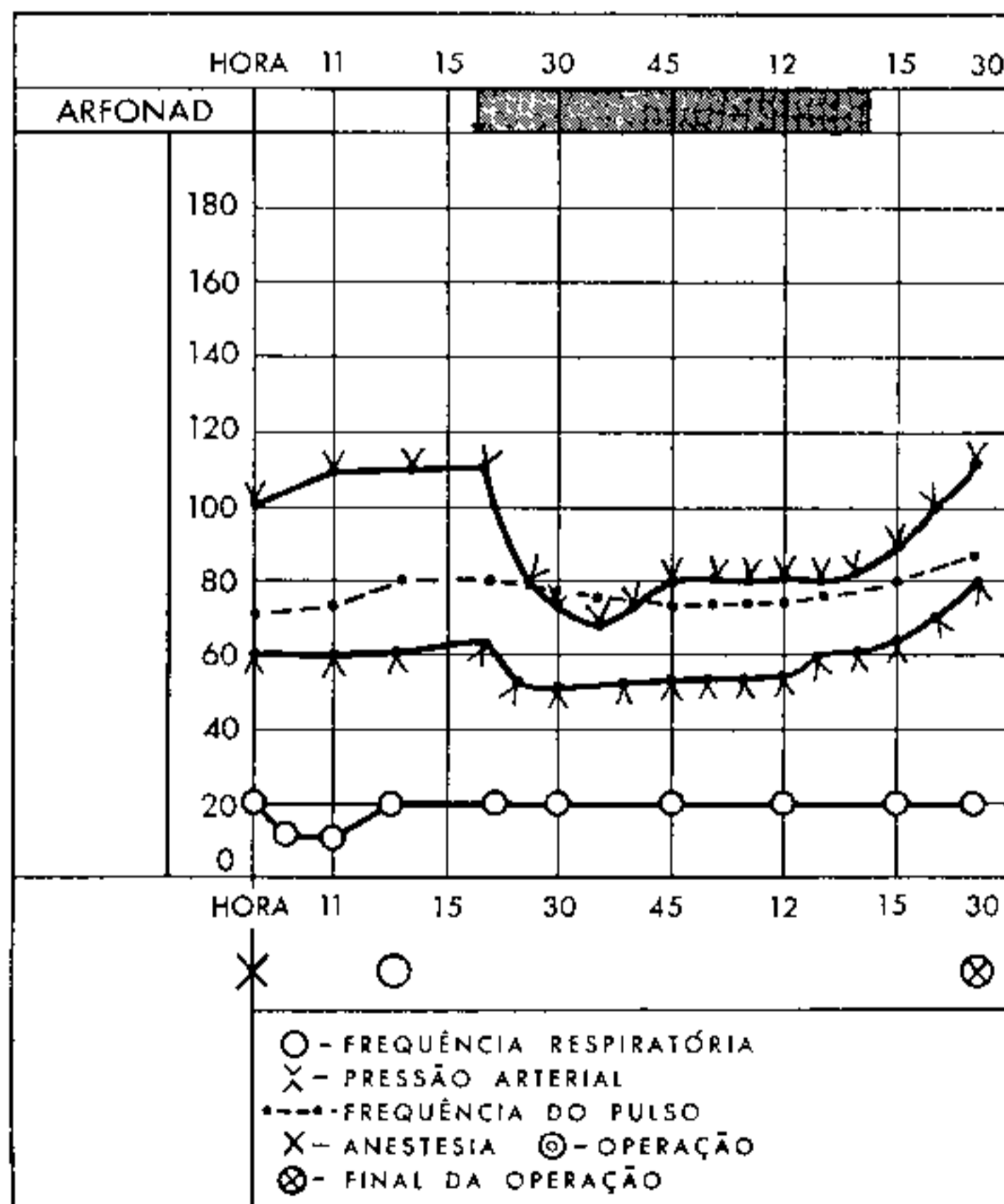


Fig. 6

mente, a injeção da solução de Arfonad foi feita de modo rápido, até que fôsem administrados 100-150 mg da droga. Obtido o nível desejado da pressão arterial (80-90 mm de mercúrio), o ritmo da infusão passou a ser mais lento, cerca de 60 gôtas por minuto. Salvo variações de pequena monta, de modo geral a pressão arterial se manteve em nível constante durante a infusão. Nos casos em que a administração da droga não foi suficientemente rápida no início, não se conseguiu a hipotensão desejada, mesmo com o aumento da velocidade da infusão.

Próximo do término da intervenção, a perfusão foi interrompida; entre 10 e 20 minutos, a pressão arterial voltou às cifras anteriores. O cirurgião era então solicitado a fazer rigorosa inspeção da hemostasia, a fim de corrigir qualquer possível ponto sangrante. Tal correção não foi necessária em nenhum dos nossos casos. Do mesmo modo, nunca foi preciso recorrer ao uso da efedrina ou da nor-adrenalina para combater a ação hipotensora do Arfonad.

As conclusões a que pudemos chegar da observação dos 30 casos são as seguintes:

1 — Em relação ao sangramento durante a intervenção, podemos dizer que o campo operatório permanece praticamente exangue.

2 — As hemorragias tardias atribuíveis à hipotensão não foram observadas em nossos casos. Tivemos 2 casos de hemorragia, mas no único paciente em que foi necessária reintervenção 48 horas após a operação, ficou demonstrado que a hemorragia decorreu em consequência da hemostasia deficiente do coto glandular por chuleio frouxo. Por coincidência, exatamente neste caso a administração do Arfonad teve que ser suspensa 50 minutos antes do término da operação, por se ter perdido a veia. A essa altura a pressão arterial era de 120 x 80, isto é, já havia voltado às cifras iniciais, mostrando que o paciente não estava mais sob a ação do medicamento. No outro caso de hemorragia observada no pós-operatório esta foi de localização subcutânea e não exigiu reintervenção.

3 — A freqüência do pulso caiu sistematicamente em nossos casos, o que aparentemente é paradoxal, pois o que se observa habitualmente quando há queda tensional é a aceleração do pulso. Tal fato deve ocorrer em consequência do bloqueio simpático determinado pelo Arfonad.

A queda da freqüência do pulso foi mais acentuada nos casos de bócio tóxico e guardou certa relação com a intensidade da queda tensional. Quanto maior esta, mais nítida foi a diminuição da freqüência do pulso. Além disso, pudemos observar que a baixa da freqüência cardíaca persiste 30 a 50 minutos após a suspensão da infusão do medicamento.

4 — Não ocorreu nenhum caso de tempestade tireoideana no ato cirúrgico ou no pós-operatório.

Em nenhum dos pacientes com tireotoxicose foi necessária a administração endovenosa de lugol ou de digital, novocaína, Am-

plietil ou outros medicamentos que habitualmente utilizamos para prevenir ou combater uma crise tireoideana durante o ato operatório.

As condições do paciente durante a intervenção foram nitidamente melhores que quando não se fez uso da droga e a seqüência pós-operatória foi mais tranquila.

Dêstes efeitos do Arfonad, o que mais nos chamou a atenção foi a queda de freqüência do pulso nos casos de hipertireoidismo, não se observando a taquicardia que habitualmente ocorre durante a intervenção nos pacientes que não fazem uso da droga.

Sumário e conclusões

Os A.A. fazem um estudo preliminar do Arfonad (Ro-2-2222), um agente hipotensor sintético derivado do tiofânio, em 30 casos de tireoidectomia operados sob hipotensão controlada. Puderam observar que a intervenção se torna praticamente exangue, que há uma nítida queda de freqüência do pulso sobretudo nos casos de tireotoxicose e que a seqüência pós-operatória é nitidamente superior nos pacientes aos quais a droga foi administrada. Não tiveram os A.A. nenhum caso de crise tireoideana operatória.

Embora seja ainda cedo para tirar qualquer conclusão definitiva, baseados em seus estudos preliminares, os A.A. acreditam poder adiantar ser o uso do Arfonad de real vantagem na cirurgia da tireóide.

Summary and Conclusions

The authors make a preliminary study of Arfonad (Ro-2-2222), a thiophanium derivative with hypotensive activity, on 30 patients undergoing thyroidectomy. Under hypotension with Arfonad, there was an almost bloodless operative field; no notable decrease of pulse-rate, specially in patients with thyrotoxicosis, was observed and the postoperative conditions of patients treated with Arfonad were much better than those of the rest of them. Thyroid crisis was never observed.

Despite the small number of cases, the authors, based on their preliminary studies, believe that the use of Arfonad in surgery of the thyroid gland is rather advantageous.

Bibliografia

- 1) *Randall, L. P.; Peterson, W. C. & Lehmann, G.* — The Ganglionic Blocking Action of Thiophanium Derivatives — "J. Pharm. Exp. Ther.", 97:48, 1949.
- 2) *Assali, N. S. & Suyemoto, R.* — The Place of the Hydrazinophthalazine and Thiophanium Compounds in the Management of Hypertensive Complications of Pregnancy — "Am. J. Obst. Gynec.", 64:1021, 1952.
- 3) *McCubbin, J. W. & Page, I.* — Nature of the Hypotensive Action of a Thiophanium Derivative (Ro 2-2222) in Dogs — "J. Pharm. Exp. Ther.", 105:437, 1952.
- 4) *Sarnoff, S. J.; Goodale, W. T. & Sarnoff, L. C.* — Graded Reduction of Arterial Pressure in Man by Means of a Thiophanium Derivative (Ro 2-2222). Preliminary Observations on its Effect in Acute Pulmonary Edema. — "Circulation", 6:63, 1952.

- 5) *Sarnoff, S. J. & Sarnoff, Ch. L.* — Neurohemodynamics of Pulmonary Edema. I. Autonomic Influence on Pulmonary Vascular Pressures and the Acute Pulmonary Edema State. — "Diseases of the Chest", 22:685, 1952.
 - 6) *Sarnoff, S. J. & Sarnoff, Ch. L.* — Neurohemodynamics of Pulmonary Edema. II. The Role of Sympathetic Pathways in the Elevation of Pulmonary and Systemic Vascular Pressures following the Intracisternal Injection of Fibrin. — "Circulation", 6:51, 1952.
 - 7) *Sarnoff, S. J., Berglund, E. & Sarnoff, L. C.* — Neurohemodynamics of Pulmonary Edema. III. Estimated Changes in Pulmonary Blood Volume Accompanying Systemic Vasoconstriction and Vasodilation. — "J. Appl. Physiol.", 5:367, 1953.
 - 8) *Sarnoff, S. J. & Berglund, E.* — Neurohemodynamics of Pulmonary Edema. IV. Effect of Systemic Vasoconstriction and Subsequent Vasodilation on Flow and Pressures in Systemic and Pulmonary Vascular Beds. — "Am. J. Physiol.", 170:588, 1952.
 - 9) *Nicholson, M. J.; Sarnoff, S. J. & Crehan, J. P.* — The Intravenous Use of a Thiophanium Derivative (Arfonad Ro 2-2222) for the Production of Flexible and Rapidly Reversible Hypotension During Surgery. — "Anest.", 14:215, 1953.
 - 10) *Magill, I. W.; Scurr, C. F. & Wyman, J. B.* — Controlled Hypotension by a Thiophanium Derivative — "Lancet", 1:219, 1953.
 - 11) *Assali, N. S.; Douglass, R. A. & Suyemoto, R.* — Observations on the Hemodynamic Properties of a Thiophanium Derivative, Ro 2-2222 (Arfonad), in Human Subjects. — "Circulation", 8:62, 1953.
 - 12) *Anderson, S. M. & McKissonck, W.* — Controlled Hypotension with Arfonad in Neurosurgery. With Special Reference to Vascular Lesions. — "Lancet", 2:754, 1953.
 - 13) *Sadove, M. S.; Wyant, G. M. & Gleave, G.* — Controlled Hypotension. A Study on Arfonad (Ro 2-2222). — "Anaesthesia", 8:175, 1953.
 - 14) *Frey, R.* — I. Fortschritte und Erfahrungen mit der Künstlichen Blutdrucksenkung — "Langenbecks Archiv und Deutsche Zeitschrift für Chirurgie", 276:671, 1953.
 - 15) *Kilduff, Chr. J.* — The Use of Arfonad in Controlled Hypotension — "Lancet", 266:337, 1954.
 - 16) *Scurr, C. F. & Wyman, J. B.* — Controlled Hypotension with Arfonad — "Lancet", 266:338, 1954.
 - 17) *Von Salis, S.* — Hypotonie bei Prostataktomien — "Helv. Chir. Acta", 21:119, 1954.
 - 18) *Moricca, G.* — Ipotensione controllata con Arfonad (Ro 2-2222) con particolare riguardo agli interventi di neurochirurgia — "Rassegna Int. di Clin. e Ter.", 34:1, 1954.
-

AMPLICTIL

Largactil - 4560 RP - Clorpromazina

Apresentada em França sob o nome original de LARGACTIL, a clorpromazina é fabricada em outros países, com licença de Rhône-Poulenc-Spécia, sob as seguintes marcas registradas:

AMPLIACTIL, na Argentina

AMPLICTIL, no Brasil

HIBERNAL, na Suécia

MEGAPHEN, na Alemanha

THORAZINE, nos Estados Unidos da América

WINTERMIN, no Japão



CLÍNICA GERAL

Náuseas, vômitos, soluços

Insônias

Asma

Distonias neurovegetativas

Algias rebeldes: dores cancerosas, reumáticas, zosterianas, pós-operatórias e outras



COMPRIMIDOS

Frascos de 10, de 30 e de 250, dosados a 25 mg

Frasco de 125, dosados a 100 mg, para uso psiquiátrico

AMPOLAS

Caixas de 5 e de 25 de 5 cm³, dosadas a 25 mg, para injeções intramusculares

Caixas de 5 e de 25 de 2 cm³, dosadas a 50 mg, para injeções intravenosas

GOTAS

Frasco de 10 cm³, de solução a 4%



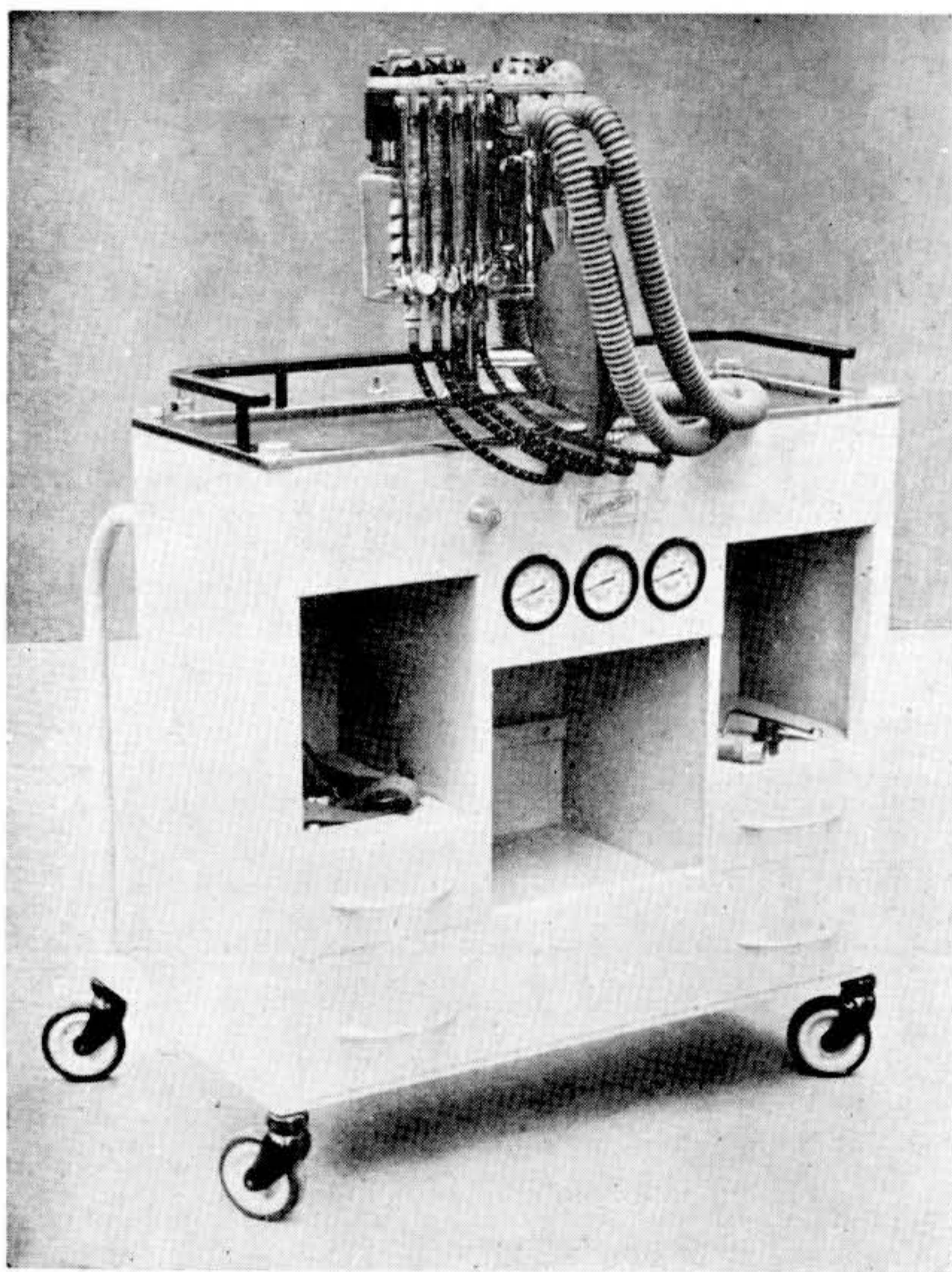
A marca de confiança

RHODIA

Caixa Postal 8095 - São Paulo, SP

**APARELHOS DE ANESTESIA, ANALGESIA
E OXIGENOTERAPIA**

Fabricados por
AIRMED LIMITED
LONDRES - INGLATERRA



Distribuidores exclusivos para o Brasil

DAVIDSON, PULLEN & CIA.

Rua Visconde de Inhauma. 134 - 8.º pavimento

Tels.: 23-1953 - 23-1954 - 23-1955

RIO DE JANEIRO

Vendas no Rio de Janeiro a cargo de

CARLOS CERQUEIRA

Rua Pedro Américo, 31 — Tel.: 25-5350

Oficina especializada para manutenção e consertos

KONDROCURARE

SOLUÇÃO a 0,25 % do CLORHIDRATO do DIMETILETER
da METIL-BEBEERINA

PROPRIEDADES:

- 1.º — Introduzido por via parenteral, produz diminuição do tonus muscular e paralisia flácida que atinge sucessivamente os vários grupos musculares. Os últimos músculos atingidos são sempre os da respiração e o último, o diafragma.
- 2.º — Introduzido por via venosa, os sintomas surgem quase imediatamente; quando introduzido no músculo, de 10 a 20 minutos após.
- 3.º — A duração dos sintomas depende da dose e da via de introdução. É relativamente curta (15 a 30 minutos), quando injetado na veia; 1 ½ a 3 horas, quando introduzido por via intramuscular.
- 4.º — A eliminação do **KONDROCURARE** se processa pela urina. É completa em menos de 24 horas, não se observando fenômenos de acumulação.
- 5.º — Não produz baixa acentuada da pressão arterial e brônquio-espasmos, complicações observadas com alguns curares.
- 6.º — Bloqueia primeiro os impulsos nervosos de maior frequência de emissão, donde a sua ação eletiva sobre o tonus e sobre o hipertonus, quando este existe.
- 7.º — Sua ação é periférica e se explica pela quebra do isocronismo entre nervo e músculo (Lapicque), conseqüente do aumento da cronaxia deste; pelo aumento do limiar de excitabilidade do músculo à ação da acetilcolina, se aceitarmos a teoria da transmissão química dos impulsos nervosos.
- 8.º — A prostigmina e a fisostigmina são antagônicos do curare e fazem desaparecer os sintomas da curarização.

INDICAÇÕES:

Coadjuvante da anestesia durante as operações abdominais. No decorrer da convulsoterapia, para evitar as complicações traumáticas. Nas síndromes espásticas e atetósicas. Medicação auxiliar do tétano.

MODO DE EMPRÊGO E POSOLOGIA:

Consultar a bula ou pedir literatura ao
DEPARTAMENTO DE DIVULGAÇÃO CIENTÍFICA
Rua S. José 50, 2.º andar — Tel. 52-4200 — RIO



I N S T I T U T O V I T A L B R A Z I L

NITERÓI - EST. DO RIO

As propriedades do

Dilaudid "Knoll"

superior à morfina em virtude de sua

*intensa ação analgésica e do seu
efeito rápido e mais prolongado, de sua
boa tolerância e
diminuta influência sobre o peristaltismo*

são aproveitadas nas combinações

Dilaudid = Atropina

cujo componente atropina aumenta a tolerância aos opiáceos, age opostamente à sua influência depressiva e diminui as secreções salivares e

Dilaudid = Escopolamina

especialmente indicado para produzir o sono crepuscular, permitindo, desta maneira,

uma medicação pré e pós-operatória individualizada.

Caixa Postal 1469

Rio de Janeiro

