

## ASPECTOS FARMACOLÓGICOS E CLÍNICOS DO PROPANIDID (\*)

DR. D. LANGREHR (\*\*)

Após uma revisão da farmacologia do propanidid é apresentada uma grande experiência pessoal em cirurgia de curta duração, especialmente em pacientes ambulatorios, graças à recuperação rápida e sem sequelas. Também se recomenda a pacientes clínicos que deverão ter recuperação extremamente rápida (diabéticos) como anestésico de indução em associação com agentes inalatórios e especialmente na cirurgia obstétrica e no parto espontâneo com episiotomia.

Do Eugenol, a substância perfumada do cravo e base para a síntese do ácido vanílico, um par de derivados nos interessaram devido a que alguns deles mostraram efeitos narcóticos. A substância 2-M-4-A, em si, pode ser utilizada para a anestesia clínica, porém agora, já não é mais fabricada. (Fig. 1).

O propanidid, preparado em solução a 5%, com um ácido etoxilado ricinolêico triglicerídeo (Cremophor EL) como agente de dispersão, pode ser dissolvido a 2,5% em água destilada ou em solução de Ringer. A substância narcótica é rapidamente metabolizada, em questão de minutos, por esterases, principalmente no fígado e no sangue de homens e animais. Os metabólitos não têm efeitos tóxicos nem narcóticos; a eliminação média dos mesmos através do rim (95%) se dá em cerca de 20 minutos. Após 24 horas, o nível de metabólitos não narcóticos está abaixo de 2% (15).

Todos os derivados da figura 1 mostram um efeito de hiperventilação — o que fala muito a favor de que — este efeito depende dos metabólitos comuns e não das diferentes substâncias.

(\*) Apresentado no II Congresso Luso-Brasileiro de Anestesiologia, setembro de 1968, Lisboa, Portugal.

(\*\*) Chefe do Departamento de Anestesiologia do Hospital Central de Bremen, Alemanha.

*Efeitos anestésicos comuns na circulação e dosificação.* Após a administração intravenosa de 5-10 mg/kg de propanidid, observa-se normalmente a instalação rápida de anestesia, juntamente com o comêço da hiperventilação inicial.

	PODER Narcótico	Substância	Hiperpnéia
<chem>CC(C)C1=CC=C(C=C1)OC(=O)CCN(CC)CC</chem>	+	2-M-4-A (G 29505)	++
<chem>CC(C)C1=CC=C(C=C1)OC(=O)CCN(CC)CC</chem>	✓	3M-4-Di	++
<chem>CC(C)C1=CC=C(C=C1)O</chem>	(+)	Eugenol	++
<chem>CC(C)C1=CC=C(C=C1)OC(=O)CCN(CC)CC</chem>	✓	Phen-Di	++
<chem>CC(C)C1=CC=C(C=C1)OC(=O)C</chem>	✓	Acetato de EUGENOL	+
<chem>CC(C)C1=CC=C(C=C1)OC(=O)CCN(CC)CC</chem>	✓	3M-4-Di-Pro	+
<chem>CC(C)C1=CC=C(C=C1)OC(=O)CCN(CC)CC</chem>	✓	2-M-Di	+
<chem>CC(C)C1=CC=C(C=C1)OC(=O)CCN(CC)CC</chem>	+	3-M-4-Di Propanidid (Bayer 1420)	++

FIGURA 1

Fórmula estrutural dos derivados do Eugenol, sua capacidade narcótica e produção de hiperpnéia.

Pouco depois do início da hiperventilação típica, a pressão arterial diminui ligeiramente — após uma dose maior, é mais pronunciada a queda — com aumento concomitante de frequência cardíaca. Depois de 3 a 5 minutos o despertar vem prontamente. (Fig. 2).

A queda inicial da pressão arterial, sempre observada, é causada pelo efeito direto da substância na musculatura lisa vascular, com vasodilatação periférica subsequente.

A vasodilatação acompanhada de aumento reflexo da frequência cardíaca, aumento do rendimento cardíaco e o aumento do fluxo coronário, dura de 3 a 5 vezes mais nos homens, que a depressão da pressão arterial (8,11,15,16).

A causa do restabelecimento rápido da pressão arterial é, em parte, reflexa, porém, o propanidid possui, além de

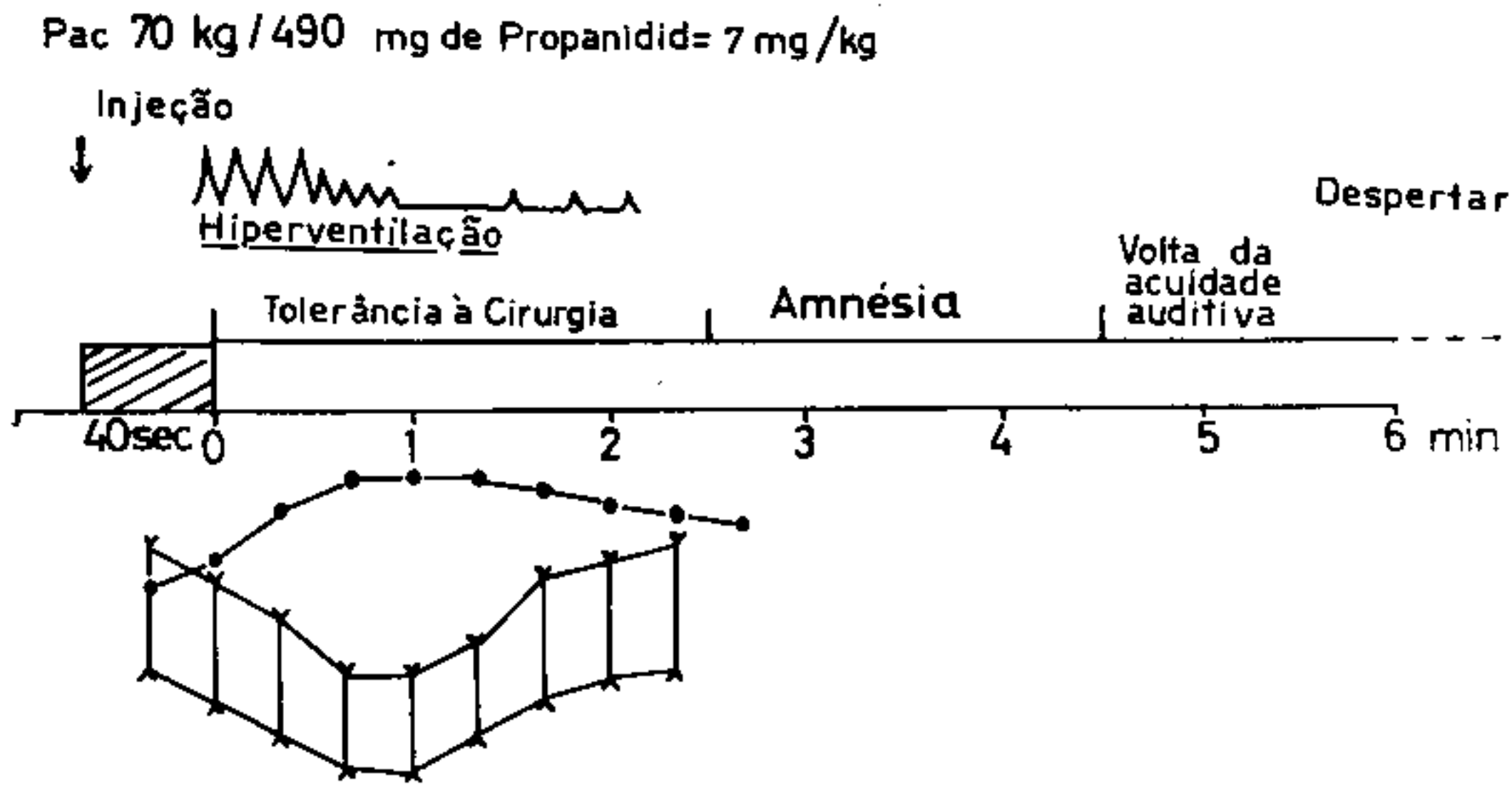


FIGURA 2

Atuações de dose única do Propanidid sobre a respiração, pressão arterial, pulso e tempo da inconsciência.

seus efeitos narcóticos, efeitos colaterais de anestesia local. Portanto, os presso-receptores arteriais periféricos e cardíacos são, transitòriamente, anestesiados e sua dissensibilização provoca, por outro lado, a rápida volta da pressão arterial ao nível normal. (Fig. 3). Um notável efeito do propanidid sobre a contratilidade miocárdica — outra possível fonte de diminuição da pressão arterial — dentro dos limites usuais de dosificação, não existe. Um efeito anestésico local — igual à procaína — sobre o sistema de condução miocárdica, depois de uma dose alta, é possível (9).

A dosificação e duração da anestesia resultante se vêm aqui em ampla margem — no caso dos estudos de Clarke e Dundee (3). O Propanidid combinado com a aplicação de N2002 (Fig. 4). A dose normal oscila entre 5 e 15 mg/Kg; a tolerância cirúrgica subsequente corresponde de 2 até 8-10 minutos. Com dosagem alta, até 60 mg/Kg, mediante injeções subsequentes, ou pela técnica de infusão, é possível prolongar a duração da tolerância cirúrgica até 50-60 minutos. Doses tão grandes são também bem toleradas, não se tendo visto efeitos tóxicos; porém, normalmente um anestésico ultra-curto não deve ser utilizado para realizar uma anestesia de 1 hora — Clarke e Dundee (3) realizaram isto unicamente por razões experimentais concernentes à dosificação máxima.

Resumindo a experiência clínica e experimental, podemos afirmar que a dose normal de 5-15 mg/K de Propanidid

não causa transtornos consideráveis no coração nem na circulação.

Em pacientes idosos e em casos que signifiquem risco, a dose venosa mínima de 3-5 mg/Kg, é suficiente para a anestesia desejada.

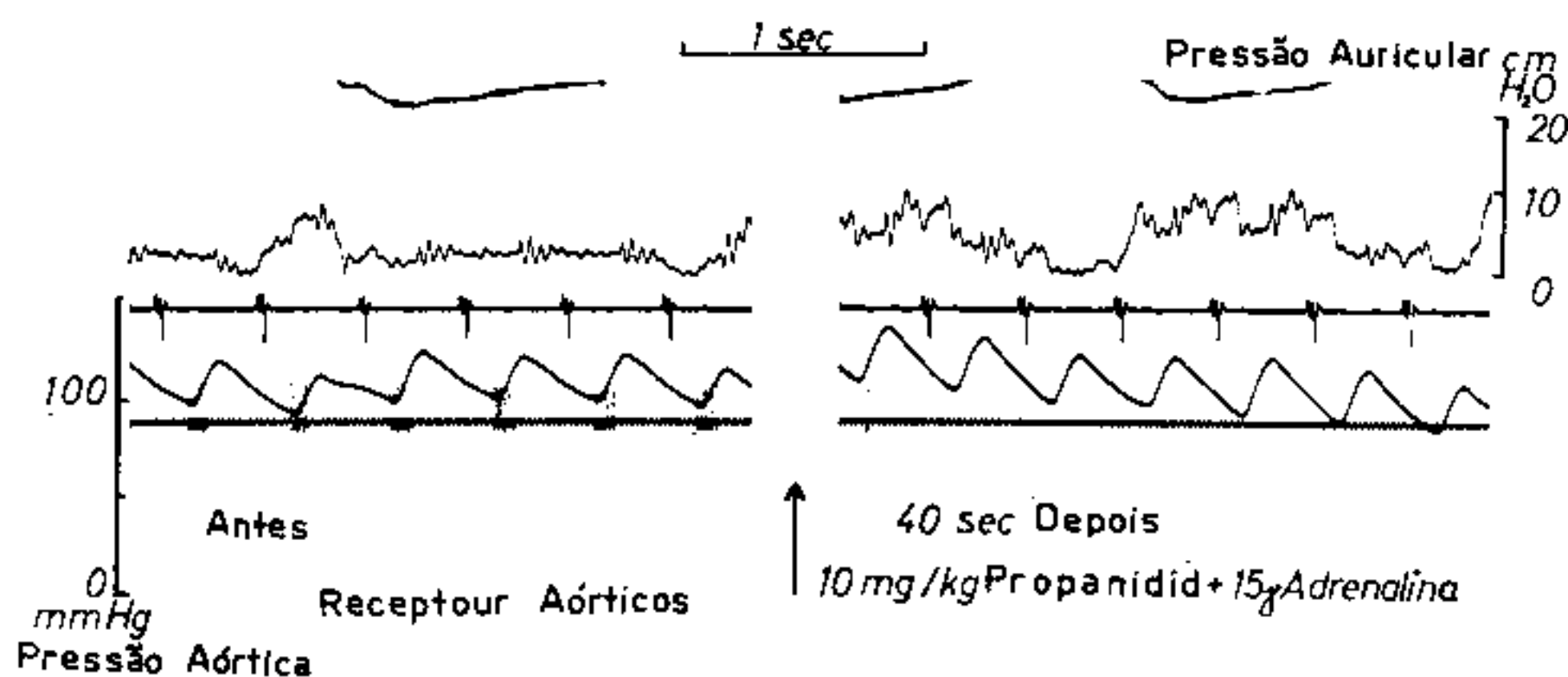


FIGURA 3

Dissensibilização de um receptor de seio carotídeo em cão. De cima para baixo: Registro do movimento respiratório. Pressão de aurícula, ECG. Pressão aórtica, registro dos potenciais do seio carotídeo. A adrenalina foi administrada concomitantemente com o Propanidid para impedir a queda de pressão arterial.

*Respiração, sistema motor espinal:* A hiperventilação inicial é de curta duração — 30 a 60 segundos — e é seguida de respiração normal ou de uma apnéia de curta duração. Depois do aparecimento da apnéia, a ventilação mostra frequentemente um caráter periódico, antes de normalizar-se em frequência e volume; a razão principal disto pode ser uma estimulação inadequada do químio-receptor por metabólitos intermediários, sobre a formação reticular do tronco cerebral, a qual ativa o arco reflexo Gama. Outros dois pontos são: 1) Diminuição da pressão arterial com diminuição do fluxo sanguíneo no corpo carotídeo químio-receptor e 2) dissensibilização transitória dos receptores pulmonares de distensão. Para o aumento do volume respiratório talvez sejam de importância os chamados receptores pulmonares de distensão de adaptação lenta. Por outro lado, os receptores de adaptação rápida são sensibilizados somente por um tempo muito curto (Fig. 5); êsses receptores são os principais aferentes nos reflexos faríngeos e laringotraqueais, que podemos encontrar intáctos.

O tipo de apnéia eventualmente vista, seguramente é uma apnéia pós-hiperventilação. Medidas de  $P_{O_2}$ , pH,  $P_{CO_2}$  feitas por Podlesch, Ulmer e Zindler (<sup>7</sup>), revelaram que não

há falta de oxigênio, não há aumento considerável na  $PCO_2$ , e não há acidose subsequente ao propanidid.

Nós, encontramos depois da administração do propanidid, um aumento da excitabilidade reflexa dos neurônios motores espinais, uma facilitação dos reflexos extensores e da transmissão monossináptica através da medula, simultaneamente com a hiperventilação inicial; em casos humanos pode ser visto sob a forma de tremores e movimentos musculares ou aumento do tônus muscular.

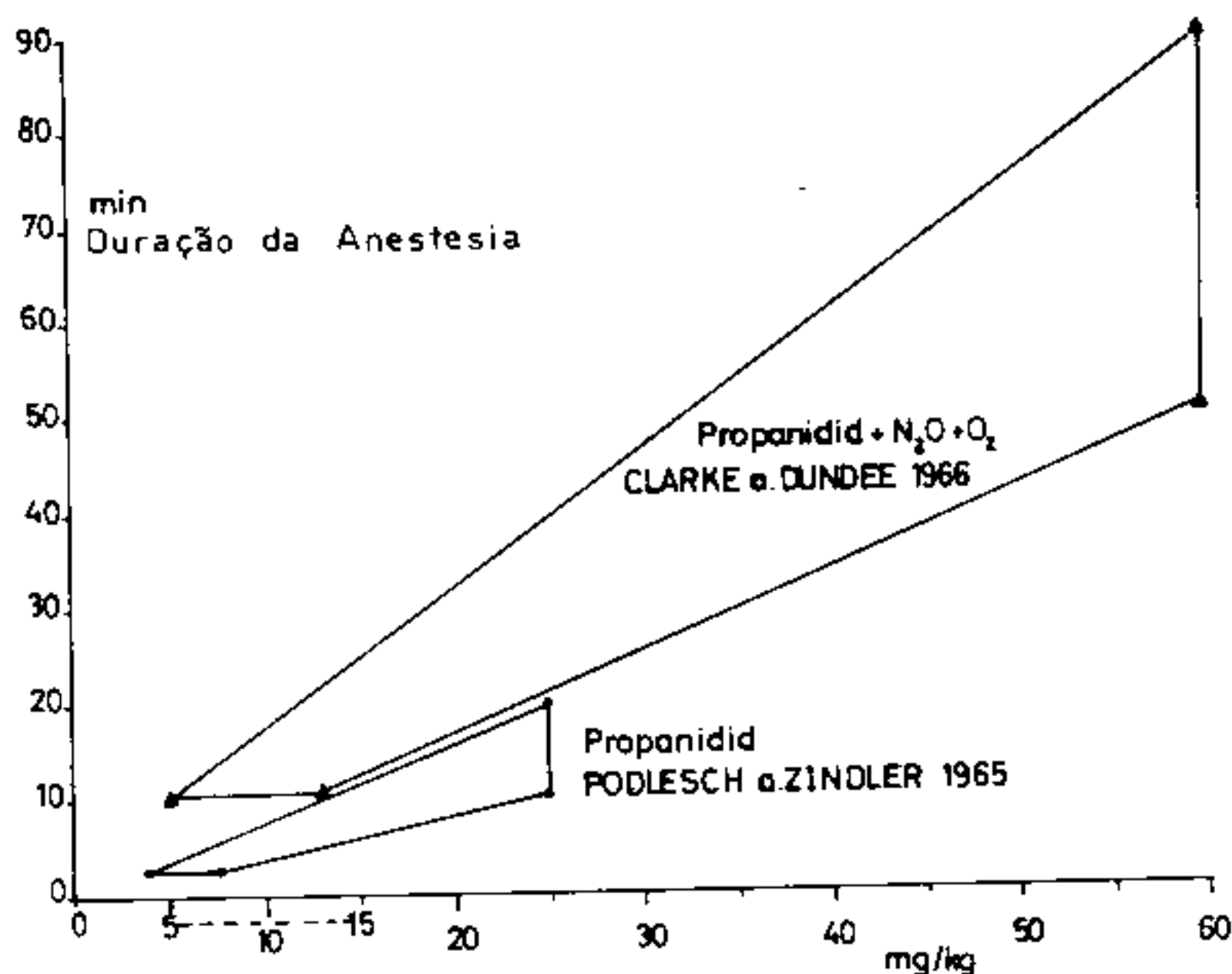


FIGURA 4

Duração da Anestesia.

*Ação ultracurta, efeitos colaterais e indicações:* Nenhum derivado barbitúrico tem um período de recuperação de 5 a 10 minutos tal como tem o Propanidid, boa tolerância ao álcool, desaparecimento completo dos efeitos em 30 minutos e possibilidade de participação ativa no tráfego, 2 horas depois da anestesia. Kugler e Doenicke, <sup>(10)</sup>, realizaram o registro eletroencefalográfico integral durante 12 horas após a administração de metoexital e de propanidid e a apresentação dos períodos de sonolência e de sono. A única droga que não apresenta, depois de 30 minutos, nenhum efeito considerável, é o propanidid. Até agora não há outra droga igual, com respeito ao tempo de recuperação.

O propanidid tem muito poucos efeitos colaterais, e apenas em dosagem maior; reações alérgicas são muito raras; influência muito ligeira sobre o hepatócito no que diz

respeito à sua produção de enzimas; vômitos se vêm em cerca de 1%, soluços em 2%, movimentos musculares em cerca de 7%, sudorese em 1,2% e salivação pronunciada em 1% dos casos.

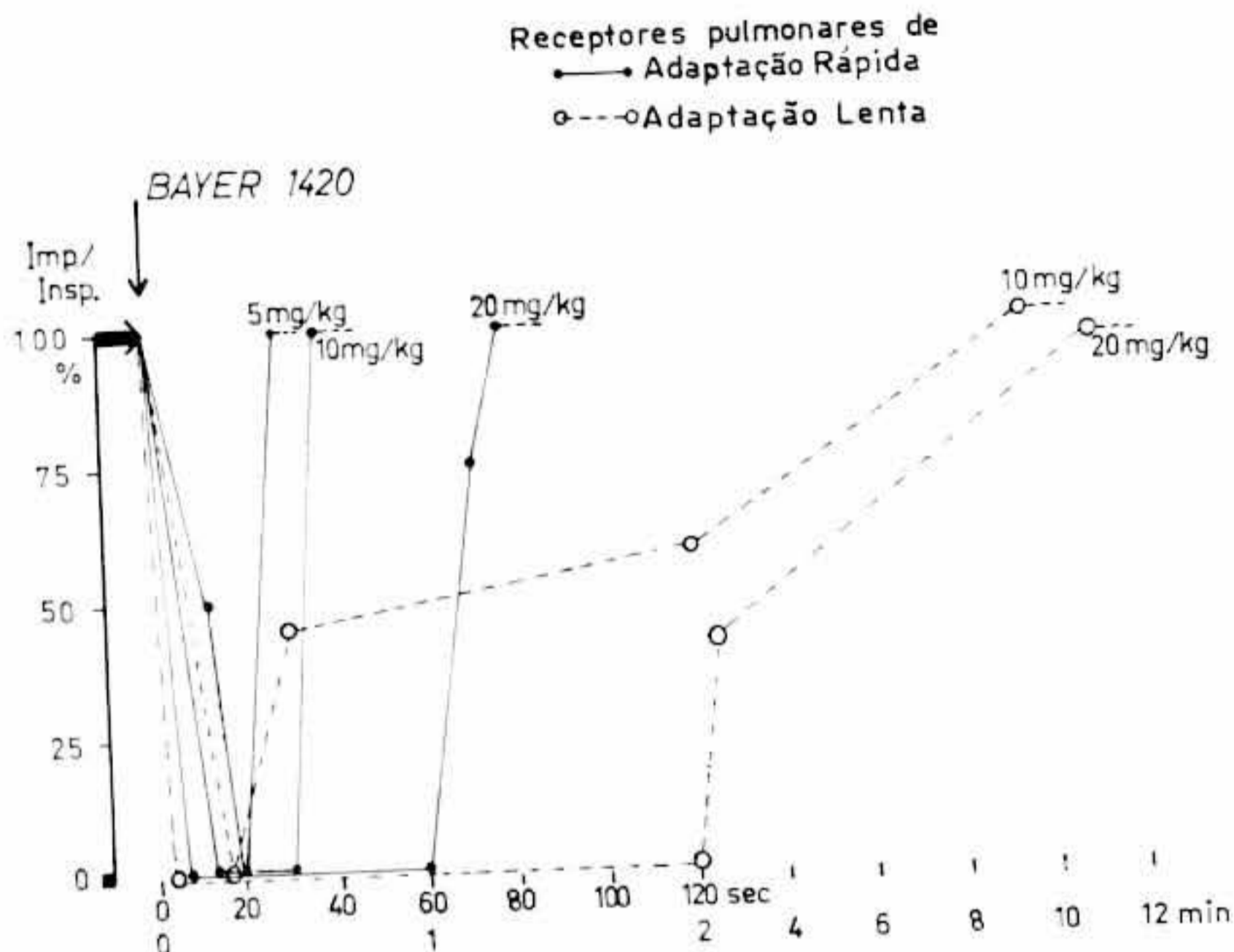


FIGURA 5

Dependência de dose sobre a dissensibilização de receptores de distensão pulmonar lento e rápido. Cão paralizado com Imbretil, respiração com volume constante com aparelho Engstron. Há uma dissensibilização total de ambos os tipos de receptores após 5 a 20 mg de Propanidid, de observação mais nítida nos receptores de adaptação lenta.

A incidência de irritação vascular, não é alta, e as complicações vistas não são severas; a incidência de tromboflebite não é maior que 0,1 a 0,2%. A injeção acidental intra-arterial deverá ser evitada sempre.

Combinando-se o propanidid com relaxantes musculares, dever-se-á ter em mente os achados de Doenicke (4,5) os quais correspondem à sua própria experiência. No caso de uma injeção muito rápida — normalmente desnecessária — isto é, uma injeção de 5 a 10 segundos para 10 ml de propanidid, há uma inibição mensurável da colinesterase e, portanto, a duração do efeito do suxametônio, aplicado simultaneamente, se prolonga aproximadamente até em uns 20%.

A sua indicação principal é a pequena cirurgia de curta duração. No caso de anestesia em paciente de ambulatório, nós preferimos para o prosseguimento o N20:02; Fluotane, com ventilação manual assistida, sob máscara.

Usando-se o propanidid como anestésico único, os anestesiológicos experimentados podem omitir a prémedicação com atropina. Nos casos de associação com N<sub>2</sub>O e Fluotane, costumamos injetar 0,25 a 0,5 mg de atropina antes ou concomitantemente, (Fig. 6).

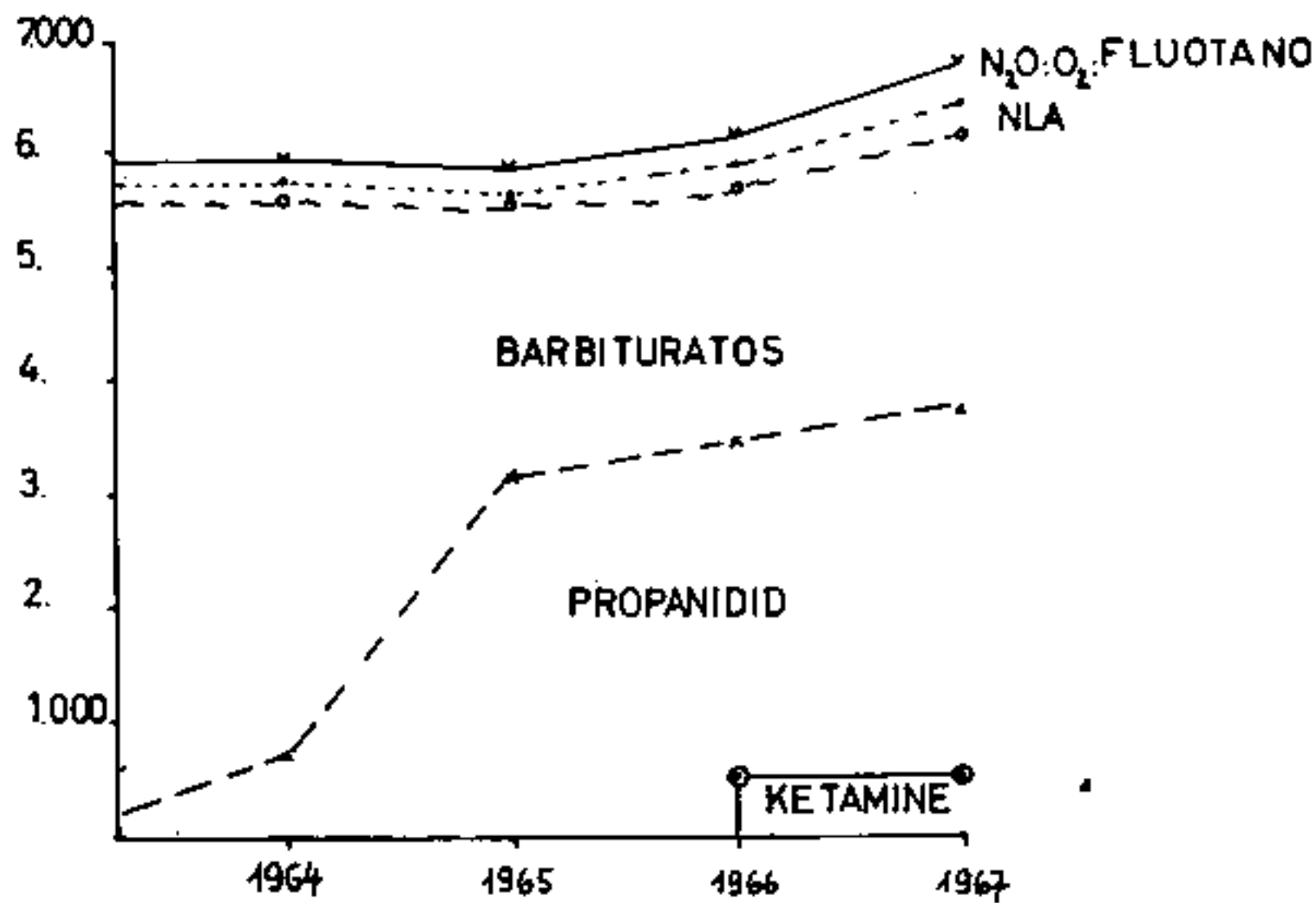


FIGURA 6

O uso de diferentes agentes de induções nas anestésias anuais. Bremen-Nolth.

Fizemos até o momento vários milhares de anestésias com propanidid. Não há dúvida de que temos no propanidid um anestésico muito cômodo e importante nas seguintes indicações principais:

- 1) Procedimentos cirúrgicos de curta duração para pacientes de ambulatórios.
- 2) Idem para pacientes clínicos que deverão ter uma recuperação extremamente curta depois de pequenas cirurgias (diabéticos).
- 3) Como anestésico único ou indução para associações de gases em casos de pacientes considerados como perigosos para evitar o efeito residual pós-anestésico.
- 4) Como anestésico único ou indução para associações com gases em todos os casos de cirurgia obstétrica, assim como nos casos de parto espontâneo com episiotomia.

## . SUMMARY

## PHARMACOLOGIC AND CLINICAL ASPECTS OF PROPANIDID

A pharmacologic review of propanidid is followed by the clinical analysis of this short acting compound, useful in outpatient anesthesia with a very rapid recovery. The drug can be used with advantage also for the induction of clinical anesthesia with inhalation agents when recovery should necessarily be fast, as in diabetic patients and in obstetric anesthesia especially for normal delivery with episiotomy.

## REFERÊNCIAS

1. Beaufort, Ch. — Ann. Univ. sarav. Med. 4:216, 1958.
2. Brinling, I., I. D. Shopiro a. E. B. Sigg — Arch. intern. Pharmacodyn. 136:113, 1962.
3. Clarke, R. S. J., Dundee, J. W. e Daw R. H. — Clinical studies of induction agents XI: The influence of some intravenous anaesthetics on the respiratory effects and sequelae of hexamethonium. Brit. J. Anaesth. 36:407, 1964.
4. Doenicke, A.; Spiess, W. — Analyses of the blood circulation after administration of propanidid — Acta Anaesth. Scand — Supl. XVII, 53, 1965.
5. Doenicke, A. W. Spiess u. A. Schellenberger — Munch. med. Wschr. 108: 2615, 1966.
6. Goedde, H. W., A. Doenicke U. K. Altland — Pseudocholesterasen, Springer, 1967 p. 203 ff.
7. Ey, W., W. T. Ulmer u. G. Reichel — Untersuschungen über die wirkung eines kurznarkoticums (2-Methoxy-4-allyl-phenoxy-essigsäure-N-N-diäthylamid) mit ventilations teigrnder wiahung anf den gasstoffwechsel.
8. Henschel, F. W. e Buhr, G. Kreislanfuntersuchungen Wahrend dei Propanidid Kurznarhose — Die intravenose Kurznarhose mit dem neuen. Phenoxyessigsänrederivat Propanidid (Epontol) Springer — Verlag 227, 1965.
9. Johnstone, M. a. P. T. Barron — The cardiovascular effects of Propanidid — Anaesthesia 23:180, 1968.
10. Kugier, J. e Doenicke, A. — Eletrical brain function during emergence time after methohexital and propanidid anaesthesia Acta Anaestd. Scand. Supl. XVII, 99, 1965.
11. Langrehr, D. u. N. Pamukcuoglu — Conferência Springer, 1964.
12. Langrehr, D. u. H. L. Allemand — Über das venhalten von kreuslanf und atmung bei intravenösen kurznarkosen mit 2 -methoxi-4-allylphenoxyessigsire -N-N- diäthylamid. Anasthesist 12:325, 1963.
13. Shopiro, I. D. u. E. B. Sigg — Arch. intern. Pharmacodyn 134:126, 1962.
14. Thullier, M. J. u. R. Domenjoz — Zur pharmakologie der intravenösen kursnarkosen mit 2 -methyl - 4 - allylphenoxyessig saüre-N-N-diäthylamid (G24505) — Anasthesist 6:163, 1957.
15. Wirth, W.; Hoffmeister, F., Pharmakologische untersuschungen mit propanidid die intravenose kurznarkose mit den neuen phenoxyessigsänrederivat propanidid (Epontol). Springer Verlag 17, 1965.
16. Zindler, M., Indications for propanidid — Acta Anaesth. Scand Supl. XVII; 29, 1965.