

BASES CLÍNICAS E FARMACOLÓGICAS PARA O EMPRÊGO DA PROCAÍNA ENDOVENOSA (*)

DR. JOSÉ E. USUBIAGA (**)

DR. JAIME A. WIKINSKI (**)

AP2922
Os anestésicos locais, empregados por via endovenosa, possuem várias ações que se podem considerar benéficas e que, de certo modo, nos levam a escolhê-los, como agentes analgésicos, para a manutenção de uma anestesia geral. Entre as ações desejáveis dos anestésicos locais citamos: propriedade analgésica, rapidez de desdobramento, pequena incidência de náuseas e vômitos, inocuidade para o aparelho respiratório, não são inflamáveis, ausência de repercussão significativa sobre as funções hepato-renais e compatibilidade com a adrenalina e/ou prostigmina.

Quanto mais idoso o enfermo, melhor se presta a procaína como agente analgésico. Pode-se opor que a procaína possui uma potência anestésica reduzida, especialmente quando não se utiliza respiração controlada, e que deprime a condutibilidade e contratilidade miocárdicas, quando se ultrapassam as doses úteis.

Suas únicas contra-indicações absolutas, além da falta de conhecimentos, são: uma bradicardia tão acentuada que haja perigo de ritmo ventricular, e/ou sensibilidade comprovada para a droga. Para concluir que existe uma hipersensibilidade não bastam os antecedentes do enfermo; devem ser realizados os testes óculo-cutâneos para uma comprovação final, pois muitos pacientes ditos alérgicos nos quais os realizamos, não apresentaram uma reação francamente positiva.

A procaína não é um elemento inerte, como o protóxido de azoto. No entanto, ela possui a característica particular

(*) Trabalho apresentado no IX Congresso Argentino de Anestesiologia, Buenos Aires, Rep. Argentina, Outubro de 1963, sob o título «Bases para el empleo de la procaína endovenosa e relajantes en el abdomen agudo». Condensado e traduzido do original em espanhol, pela Redação, com autorização dos autores e do referido Congresso.

(**) Anestesiistas da Cátedra de Técnica Cirúrgica da Faculdade de Medicina de Buenos Aires, Rep. Argentina.

de ser rapidamente metabolizada no sangue, sem necessidade de atravessar qualquer órgão ou parênquima e não depende da capacidade funcional do rim para sua eliminação. Estes dois fatos distinguem a procaína dos outros agentes endovenosos e explicam a razão porque o uso endovenoso de anestésicos locais não tenha declinado; pelo contrário, é sugestiva a quantidade de artigos em revistas especializadas que estudam os efeitos da procaína e da lidocaína sobre diferentes funções do organismo. Estas 2 drogas, apesar de utilizadas com a mesma finalidade (lidocaína em países saxônicos e procaína em países latinos), apresentam características distintas, apresentadas no Quadro I.

QUADRO I — DIFERENÇAS ENTRE PROCAÍNA E LIDOCAÍNA		
CARACTERÍSTICA	ANESTÉSICO CONSIDERADO	
	Procaína	Lidocaína
1. Estrutura química	Éster	Amida
2. Estabilidade física	Relativamente instável	Muito estável
3. Metabolismo	Hidrolítico, especialmente no sangue	Não sofre hidrólise: fígado
4. Tolerância em anestesia endovenosa	Grande tolerância	Convulsões, depressão miocárdica em doses menores
5. Combinação com relaxantes	Compete com a succinilcolina para a pseudocolinesterase	Não compete com a succinilcolina
6. Inter-ação com acetilcolina	Ação antiacetilcolina = 1	Ação antiacetilcolina = 0,2
7. Inter-ação com histamina	Ação antihistamínica = 1	Ação antihistamínica = 0,5
8. Outros efeitos	Ação antissulfa	Ação antipenicilinase

Hidrólise da procaína: Um dos fatores mais importantes para justificar o emprêgo da procaína endovenosa é o seu mecanismo de hidrólise. O metabolismo da procaína é, na sua maior parte, um processo enzimático, a custa da pseudocolinesterase, que a desdobra rapidamente no sangue e no fígado. A pseudocolinesterase é a mesma enzima que desdobra a succinilcolina. A procaína tem a propriedade de deslocá-la do sistema enzima-substrato, pois a sua união com

QUADRO II — AFECÇÕES ASSOCIADAS COM UMA DIMINUIÇÃO DA ATIVIDADE COLINESTERÁSICA

1. Hepatomagalias parenquimatosas
2. Estados de hiponutrição
3. Câncer, especialmente do aparelho digestivo
4. Envenenamento por compostos orgânicos fosforados.
5. Injeção de inibidores da enzima (hexafluorênio, HNA, etc.)
6. Pessoas aparentemente normais, com enzimas atípicas (Kalow)

a enzima é mais forte do que a do relaxante. A velocidade de hidrólise da procaína varia nas diferentes espécies animais, de acôrdo com o teor de pseudocolinesterase plasmática. Aven assinala os seguintes animais, em escala descendente: ovelhas, gado, ratos, cães, cobaias, coelhos, gatos, etc.⁽¹⁾. Nos sêres humanos varia de acôrdo com a idade, sexo, pêso e tempo operatório.

QUADRO III — AUMENTO DA ATIVIDADE DA COLINESTERASE PLASMÁTICA

1. Bócio nodular
2. Obesidade
3. Nefrose
4. Psoríasis
5. Alcoolismo

Certas afecções modificam o consumo de procaína em consequência de perturbações da atividade colinesterásica. (Quadros II e III). Pelo contrário, a atividade enzimática pode achar-se aumentada em outros casos (Quadro IV).

A pseudocolinesterase é sintetizada no fígado, conjuntamente com as seroalbuminas e permanece na circulação aproximadamente duas semanas. Mesmo quando se instala uma necrose hepática, a sua concentração não diminui durante 4 a 8 dias⁽²⁾, pois existe certa quantidade de enzima em depósito. Isto explica porque nos pacientes, mesmo agudos, que não tenham tido uma afecção hepática prévia e grave, o desdobramento da procaína não será significativamente alterado por fatores enzimáticos. Os dois tipos de enzima existentes, típica e atípica, desdobram a procaína, porém a primeira o faz com uma velocidade 4 a 8 vezes maior.

QUADRO IV — FATORES QUE MODIFICAM OS NIVEIS DE PROCAÍNA NO SANGUE

- Quantidade injetada
- Velocidade de injeção
- Volemia do paciente
- Capacidade hidrolizante dos sistemas metabólicos
- Receptores específicos ou inespecíficos (sites of loss)
- Integridade do sistema hépato-renal

Em presença de uma função hepática ou renal deficiente, freqüentes nos enfermos com perturbações digestivas prévias, consideramos que a procaína deve ser preferida à lidocaína, já que o metabolismo da primeira não depende da incolumidade desses parênquimas. Nós utilizamo-la inclusive em pacientes anúricos com abdome agudo, sem sintomas clínicos que acusassem problemas tóxicos por retenção de procaína ou de ácido para-amino-benzóico. É lógico que a procaína deve ser sempre utilizada com rigorosa vigilância do enfermo, tanto ou mais do que com outros agentes anestésicos.

A concentração que empregamos depende do estado cardiovascular e do equilíbrio hídrico do paciente. Habitualmente utilizamos soluções a 1%.

Técnica de administração: Para administrar procaína endovenosa com eficiência, não basta fazê-la passar do frasco de solução para a veia do enfermo; é imprescindível que a procaína atinja níveis tissulares ativos. A concentração plasmática depende de vários fatores, relacionados no Quadro V.

Sabemos que nenhuma anestesia deve ser baseada em fórmulas matemáticas e que a observação clínica do pa-

ciente, atenta e cuidadosa, é fator mais importante para um bom procedimento anestésico. No que se refere à procaína endovenosa, estudos realizados pelo nosso grupo, em enfermos com contrôles do eletroencefalograma e dos níveis de procaína no sangue, mostraram a dose inicial deve superar 10 mg/kg em poucos minutos, para lograr concentrações com ação analgésica. Assim, um paciente de 70 kg deve receber de início 70 ml da solução a 1% em 2 ou 3 minutos. Não se pode administrar inicialmente quantidades pequenas de procaína, pois a droga vai sendo desdobrada a medida que se injeta e nunca se poderia alcançar concentrações ativas.

O fato de que são necessários vários minutos para ultrapassar a capacidade desdobradora da enzima plasmática e conseguir níveis tissulares efetivos, indica que o gotejamento de procaína deve ser iniciado antes de começar a intervenção e que o emprêgo de procaína em intervenções de curta duração é discutível.

Se nos acostumarmos a administrar a dose inicial de procaína em relação ao pêso, poderemos achar valores comparativos do consumo da droga em grandes séries de enfermos, que refletiriam fielmente suas condições metabólicas.

Após alguns minutos, o gotejamento é reduzido para a dose de manutenção que oscila entre 0,3 a 1,2 mg/kg/min., sendo a mais freqüente ao redor de 0,7 mg/kg/min. As quantidades dependem de vários fatores, assinalados, em parte, no Quadro V.

Sexo: O homem requer habitualmente quantidades maiores (figura 1), quer devido à sua constituição mais robusta ou por variações, genéticas ou adquiridas, da atividade enzimática⁽²⁾.

Idade: O aumento da idade diminui a quantidade de procaína⁽³⁾, como mostra a figura 2. Isto é devido a dois fatores principais:

a) Maior atividade da pseudocolinesterase nas pessoas jovens⁽⁴⁾.

b) Diminuição da necessidade de anestésicos com a idade, em consequência da redução do metabolismo geral, como assinala Guedel.

Pêso: O consumo de procaína/minuto aumenta em relação ao pêso, como mostra a Figura 3. As alterações na distribuição dos tecidos gordurosos e dos músculos, onde a procaína é solúvel, tem maior probabilidade de exercer um papel preponderante na relação procaína/pêso, do que modificações da volemia ou perturbações dos sistemas enzimáticos.

Duração da intervenção: Da mesma maneira que com outros anestésicos o consumo de procaína diminui com a duração da intervenção, como mostra a Figura 4. As intervenções curtas requerem, comparativamente, maiores quantidades de procaína do que as operações prolongadas. Isto é verdade em parte, pois se bem que o consumo horário diminui com o tempo, devemos recordar que a dose de indução

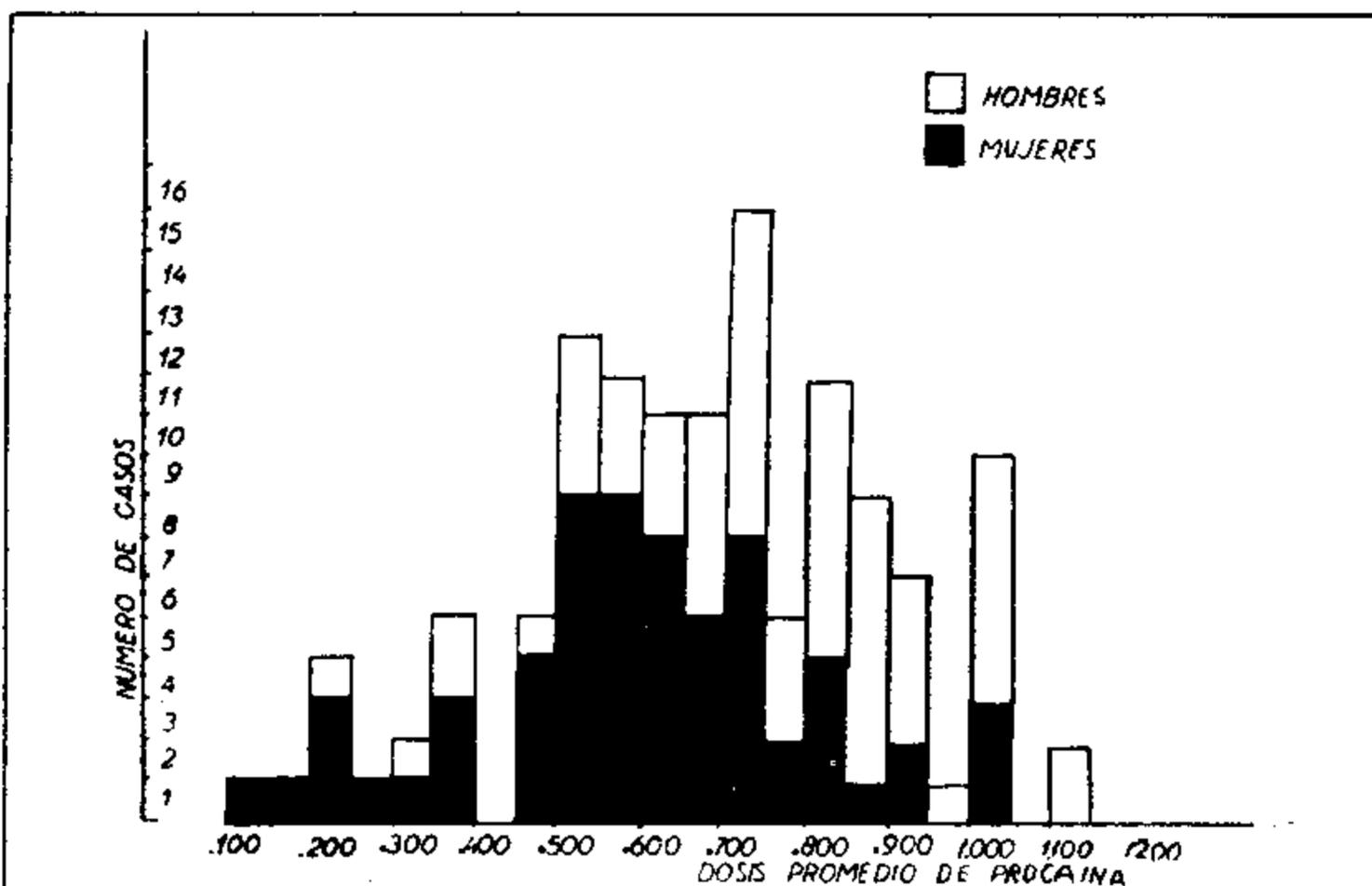


Fig. 1 - DOSIS DE PROCAINA ADMINISTRADA EN RELACION AL SEXO DE LOS PACIENTES

Obsérvese que los casos con mayor consumo de procaína (a la derecha) corresponden con mayor frecuencia a los hombres. En la mujer se requieren dosis menores.

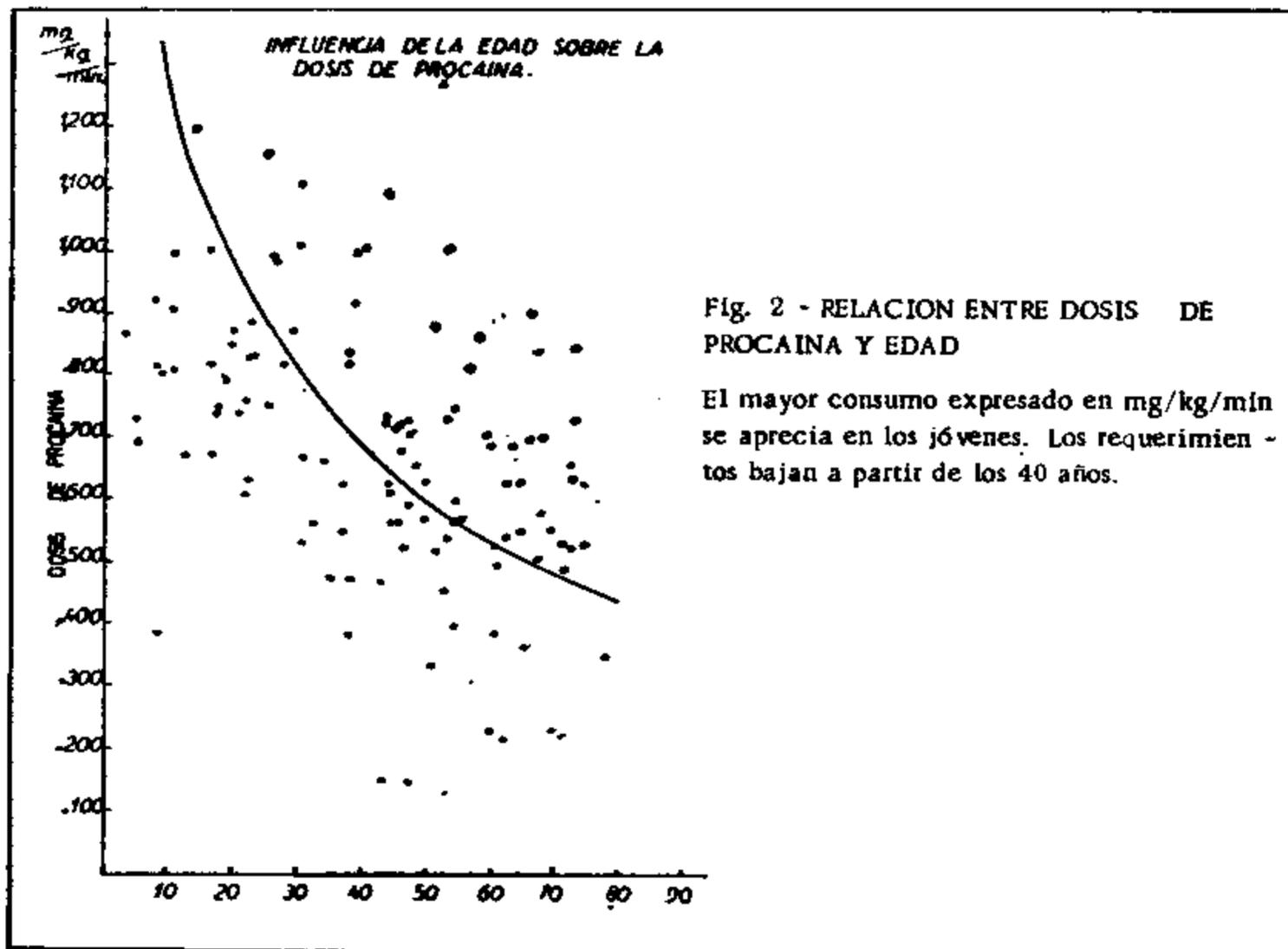
varia proporcionalmente com a dose total, que será indubitavelmente menor nas operações de pequena duração.

O menor consumo horário real estaria determinado por fatores que devem ser levados em conta, especialmente nos pacientes hemorrágicos ou eclúidos, a saber:

- 1 — Insuficiente concentração ou incapacidade funcional da pseudocolinesterase.
- 2 — Recirculação da procaína, que permanece unida durante algum tempo com proteínas ou mucopolissacarídeos
- 3 — Menor excreção renal de procaína e seus metabólitos devido à oligúria.

- 4 — Diminuição da necessidade de anestésicos, própria a qualquer intervenção prolongada.
- 5 — Ação analgésica da respiração controlada, que interfere com a condução nervosa central e periférica.

Clinica de anestesia: Não vamos alongar este tema por todos conhecido. A procaína endovenosa torna mais profunda a anestesia produzida por barbitúricos ou outros agentes hipnóticos, como se vê através do encefalograma e da respiração. Naquele, notamos ondas de sono que sempre precederam qualquer alteração cardiovascular. Em experiên-

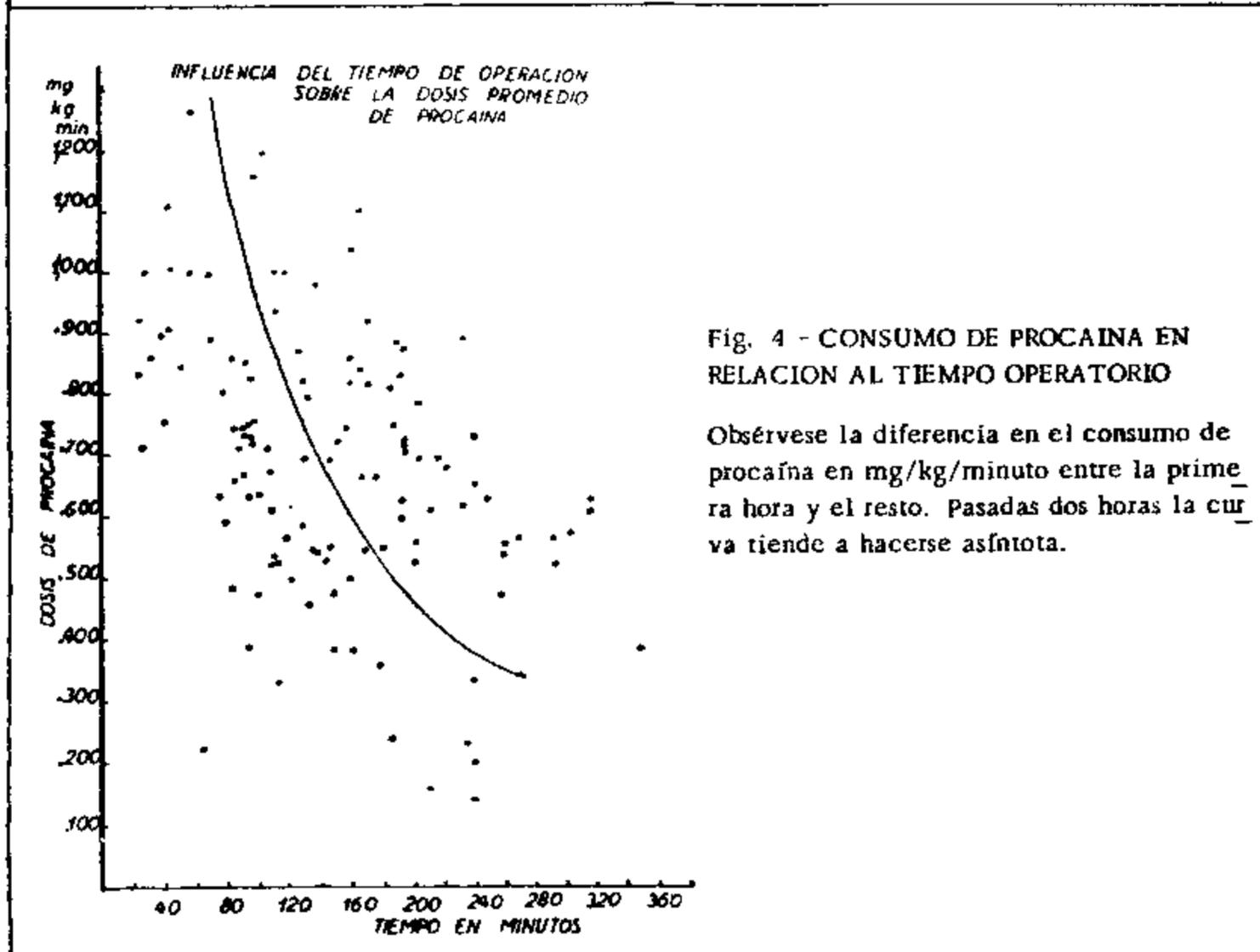
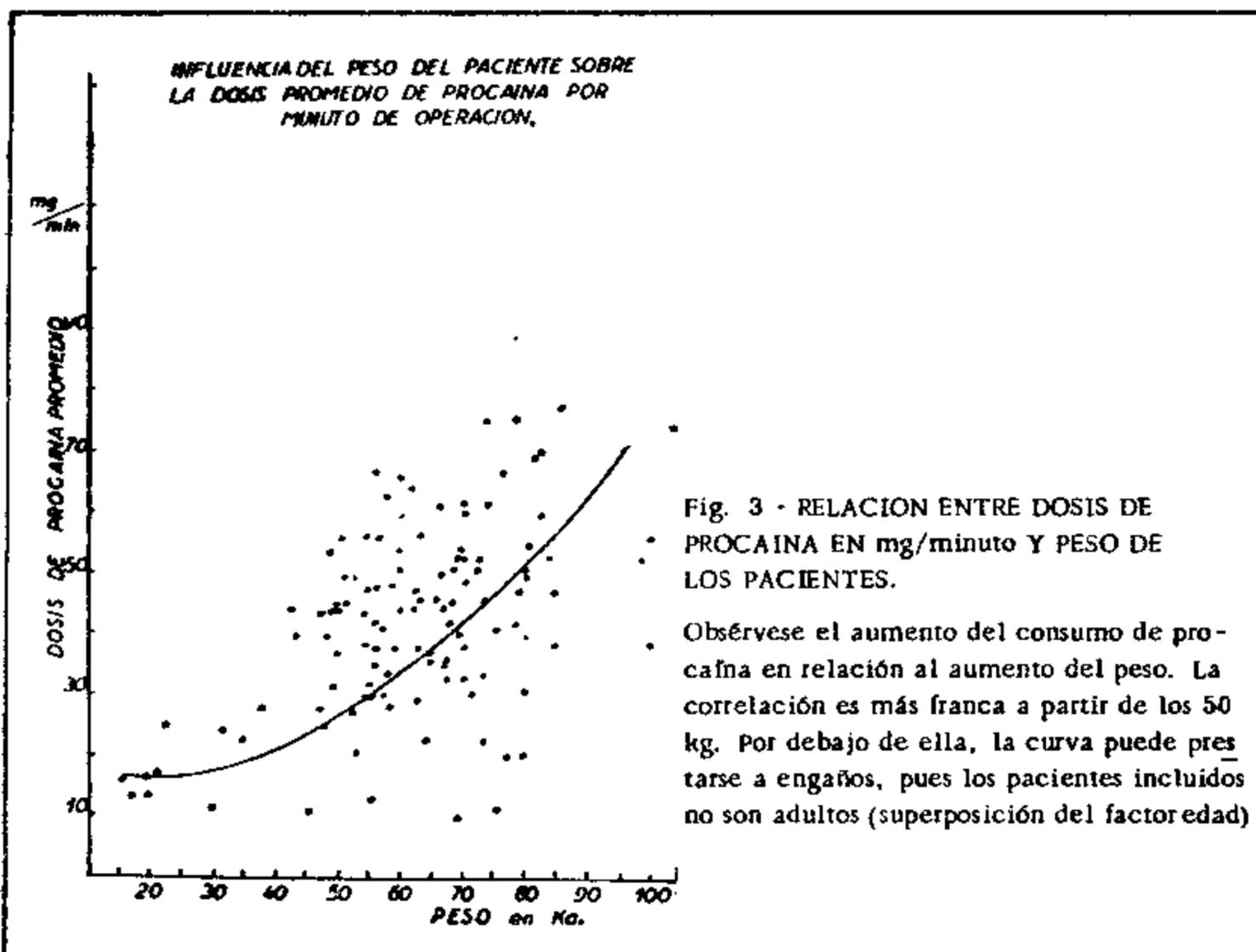


cias com doses convulsivantes de procaína, não observamos depressão da função circulatória. As concentrações da droga variaram de 1 a 2mg% (dados não publicados).

Utilizamos o plano superficial de anestesia, com seus sinais clínicos: globos oculares úmidos; pupilas de tamanho médio, que reagem à luz; reflexo corneano pouco ativo. A resposta motora aos estímulos cirúrgicos indica que deve-se aumentar a velocidade de gotejamento da procaína.

ANESTÉSICOS ASSOCIADOS

As drogas que melhor se combinam com a procaína são os barbituratos e os opiáceos. Os primeiros, além de produ-



zir hipnose — que a procaína não produz — permite aproveitar sua ação analgésica, suprimindo o efeito convulsivante. Estas convulsões, hoje ausentes, eram vistas anterior-

mente quando se pretendia utilizar a procaína como agente anestésico único.

Os barbituratos, ao eliminar a função auditiva, evitam a possibilidade da concomitância de analgesia e consciência. Esta situação de vigília durante a anestesia tem sido comprovada nos últimos anos, não somente quando se emprega a procaína, porém, também com outros agentes analgésicos. Os relaxantes muitas vezes suprimem totalmente a atividade motora como índice de profundidade anestésica e a respiração controlada permite um plano superficial — excessivo nêstes casos — de hipnose. Entretanto, é curioso assinalar que quando um enfermo refere tal experiência, não o faz com recordação de sofrimento.

A associação de barbiturato-procaína é particularmente feliz, pois, os tiobarbituratos não interferem com o desdobramento da procaína no sangue, ao contrário do éter ou dos halogenados, fato assinalado em 1950 por Hulpieu, Cole e Vieira⁽⁵⁾.

Nos enfermos jovens, adicionamos ao frasco que contém a solução de procaína e succinilcolina, 100 mg de meperidina, em virtude do seu efeito analgésico central. Não temos notado que esta quantidade interfira clinicamente com a motilidade intestinal.

Yansón, Lacour e Delorme utilizam um quarto elemento: fenotiazinas. Não temos experiência com essa mistura.

RELAXANTES

A seleção do relaxante depende do estado do paciente e da experiência do anestesiólogo. Quando não existem contra-indicações específicas, o anestesista pode empregar o relaxante com que está mais familiarizado. É conveniente, no entanto, principalmente em cirurgia de urgência ou no abdome agudo, evitar drogas de efeito prolongado, como a d-tubocurarina, pois, nem sempre é possível prever a duração da operação. Além disso, seus efeitos secundários histamínicos e hipotensores são indesejáveis, e o uso de descurarizantes provoca um aumento de secreções que nunca se vê com a succinilcolina. Nos pacientes deste tipo, preferimos relaxantes de ação menos prolongada: galamina ou succinilcolina.

Anotamos a duração da apnéia produzida pela primeira dose e reinjetamos doses mínimas compatíveis com o trabalho cirúrgico a ser realizado. Extubamos o paciente quando os anticolinesterásicos ou uma prudente espera permite uma ventilação adequada.

Na maioria dos pacientes, quando há indicação para relaxantes, preferimos a succinilcolina, de acordo com Foldes⁽⁶⁾, pois esta droga é desdobrada no sangue. Temos a certeza que, na ausência de um erro grosseiro de dose, chegaremos ao término da intervenção com a succinilcolina metabolizada e o paciente respirando em condições adequadas.

O metabolismo da succinilcolina depende de dois fatores: hidrólise enzimática e alcalina. A primeira, mais importante, se realiza em duas etapas, com a produção de succinilmocolina e, posteriormente, ácido succínico e colina. A succinilmocolina também tem propriedades relaxantes, porém menos marcantes do que a succinildicolina, tendo mesmo sido incriminada como responsável por paralisia residuais. Portanto, toda técnica que impeça seu acúmulo só poderá ser benéfica. Nós conseguimos prevenir esse acúmulo com o emprêgo da procaína, que deslocando a succinilcolina do sistema pseudocolinesterase-succinilcolina, aumenta sua concentração na placa mio-neural e prolonga o tempo de apnéia, evitando, a necessidade de injetar novas quantidades de relaxante.

Este mecanismo de potenciação assinalado por Foldes, não é o único. Stilman sugere outra interpretação adicional⁽⁷⁾ com a qual não concordamos. Queremos citar, no entanto, os trabalhos deste autor, como exemplos de raciocínios inteligentes, discutidos através uma exaustiva inferência estatística.

Os pacientes relacionados no Quadro II apresentam uma diminuição da atividade colinesterásica plasmática, que pode avaliar-se pelo aumento do tempo de apnéia produzido pela primeira dose de succinilcolina. A avaliação do efeito da primeira dose deve ser realizada em todos os enfermos.

Além das alterações quantitativas da enzima, podemos acrescentar perturbações qualitativas, pela presença de pseudocolinesterases atípicas, geneticamente determinadas, produzidas pela soma de caracteres recessivos, isto explica sua raridade, cerca de 1:2.800 (Kalow).

De qualquer forma, se ao terminar a intervenção o paciente apresentar uma hipopnéia, não devemos nos escudar em interpretações deste tipo, porém pensar primeiramente se não houve uma dose excessiva de relaxante ou se existe uma diminuição da perfusão sangüínea dos tecidos musculares: hipovolemia, frio, vasoconstrição.

A primeira dose de succinilcolina é injetada para entubar o paciente, logo após o início do gotejamento de procaína. Se a entubação foi realizada com anestesia tópica, a primeira dose de succinilcolina deve ser injetada presumivelmente antes da abertura do peritônio ou quando houver necessidade de

relaxamento muscular e/ou apnéia, com a finalidade de facilitar cirúrgico.

Um relaxamento suficiente pode ser mantido com um gotejamento intermitente de uma solução de procaína a 1% com 200 mg de succinilcolina. Quando há necessidade de maior relaxamento muscular e não se deseja aumentar a velocidade do gotejamento, basta injetar doses intermitentes adicionais do relaxante. Nas operações abdominais, principalmente no abdome agudo, é da boa técnica permitir a atividade diafragmática cada 10 a 15 minutos para avaliar a rapidez da recuperação da atividade muscular.

Preferimos a ventilação controlada, manual ou mecânica, e nunca a respiração assistida, pois a falta de sincronismo desta última, com as fases próprias do paciente ou o emprêgo de pressões inadequadas, podem transformá-la em ventilação "dificultada".

Nas condições descritas, o consumo de relaxantes habitualmente não ultrapassa de 200 mg/hora, com o que ficamos protegidas contra curarizações residuais e bloqueio dual. Este péqueno consumo de succinilcolina só é possível com a associação da procaína endovenosa e ventilação controlada.

RESUMO

Os Autores descrevem as bases farmacológicas para o emprêgo racional da procaína endovenosa em anestesia geral. Especial ênfase é colocada no processo de metabolização da procaína e nos diversos fatores que possam alterá-lo. O princípio básico para conseguir analgesia adequada com procaína endovenosa é a obtenção de níveis plasmáticos ativos da droga. A influência da idade, peso, sexo e tempo operatório é detalhadamente estudada com base experimental e estatística. A quantidade de procaína diminui com a idade e com a duração da intervenção; ela aumenta com o peso e é maior no sexo masculino.

A associação da procaína com barbitúratos, opiáceos ou seus derivados, e relaxantes é recomendada. Entre os relaxantes a preferência dos Autores recai sobre a succinilcolina em virtude da potenciação de sua ação relaxante pela procaína, pois ambos competem pela mesma enzima: a pseudo colinesterase.

SUMMARY

PHARMACOLOGICAL AND CLINICAL BASIS FOR THE USE OF INTRAVENOUS PROCAINE IN GENERAL ANESTHESIA

Intravenous procaine is used to provide analgesia during general anesthesia. Since it is hydrolised in the blood this drug is the analgesic of choice for this purpose, none of the important systems of the body take part in the process. Once convulsions are prevented by the use of barbiturates and /or muscle relaxants, procaine does not affect and it is not affected by the liver or the renal

function. Doses that are adequate for analgesia do not cause disturbances of the heart muscle.

It is essential that adequate blood levels are achieved: they are directly related to the ability of the blood to hydrolyse the drug. Other factors also play a part: sex, age, weight and operation time are studied by the authors. They influence markedly the blood levels of procaine.

REFERÊNCIAS

1. Aven, M. e Foldes, F. — Hydrolysis of procaine in various mammalian plasma. Fed. Proc. 12:289, 1953.
2. Davis, L. D., Borregos Hinojos, J. M. e Foldes, F. — Variations in hydrolysis rate of procaine in human plasma. Fed. Proc. 12:315, 1953.
3. Wikinski, J. — El clorhidrato de procaína como anestésico general. II: Algunas observaciones vinculadas a su uso clínico. La Semana Médica, 1017, 1960.
4. Hutchinson, A. O. e Widdowson, E. M. — Colinesterase activity in the serum of healthy British children. Nature (L) 169:284, 1952.
5. Hulpieu, H., Cole, V. e Vieira, Z. — Blood levels of procaine and Paba following the use of procaine in general anesthesia. Anesthesiology 11:333, 1950.
6. Foldes, F. — Muscle Relaxants in Anesthesiology. Charles C. Thomas Pub. Springfield, 111., USA, 1957.
7. Stillmann, A. — Potentiation of succinylcholine by procaine. Anesthesiology 22:899, 1961.
8. Kalow, W. — Familial incidence of low pseudocholinesterase level. Lancet 2:576, 1956.

DR. JOSÉ E. USUBIAGA
Ugarteche 3050
Buenos Aires, Rep. Argentina

APÓS O MUNDIAL

ASSISTA O

**VII CONGRESSO LATINO-AMERICANO
DE ANESTESIOLOGIA**

**29 de set. a 2 de outubro de 1964
MONTEVIDEO, URUGUAY**

Organizado pela

SOCIEDAD DE ANESTESIOLOGIA DEL URUGUAY

Agraciada 1301
Agrupación Universitaria
MONTEVIDEO, URUGUAY