

RO-5-4200 (1) — NOVO DIAZEPÍNICO NA INDUÇÃO DE ANESTESIA GERAL

Observações Clínicas e Laboratoriais sobre 50 casos (2)

DR. RENATO R. DEL NERO, E.A. (3)

DR. ALVARO SAVIANO, E.A. (4)

DR. ABAETÉ P. CARNEIRO, E.A. (5)

DR. JOSÉ T. C. TELLINI (6)

DR. DJALMAS N. GONZALLES (7)

DR. ROBERTO D'ALESSANDRO (8)

DR. LUIZ E. S. PERLANTE (9)

Os AA apresentam o resultado sobre seus estudos de 50 casos em que empregaram o novo derivado diazepínico, flunitrazepam — (RO-5-4200 Roche). São analisados os efeitos respiratórios e cárdio-circulatórios do produto, usado por via venosa.

Os resultados laboratoriais, ventilométricos, gasométricos, eletroencefalográficos, eletrocardiográficos e clínicos permitem considerar a droga para interessante e proveitosa indução de anestesia geral bem como hipnagênica útil durante anestesia de condução.

AP 21 45

Após a introdução dos barbitúricos de ação ultra-rápida em anestesia por Lundy em 1935, as induções anestésicas deixaram de ser tormentosas, demoradas e desagradáveis.

(1) RO-5-4200 — medicação experimental dos Laboratórios Roche.

(2) Trabalho realizado no Serviço de Anestesiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e apresentado ao XIX Congr. Bras. Anestesiologia de Fortaleza, novembro 1972.

(3) Prof. Associado da F.C.M.S.C.M.S.P.; Médico Chefe do Serviço de Anestesia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

(4) Prof. Associado da F.C.M.S.C.M.S.P.

(5) Prof. Assistente da F.C.M.S.C.M.S.P.

(6) Médico Residente de Anestesiologia do Hospital Central da Santa Casa de São Paulo.

(7) Prof. Assistente da F.C.M.S.C.M.S.P.; Chefe da Secção de Eletroencefalografia do Dep. de Neuro-Cirurgia do Hosp. Central da S.C.M.S.P.

(8) Chefe da Secção de Bioquímica e da Secção de Pediatria do Laboratório Central da S.C.M.S.P.

(9) Instrutor de Cardiologia da F.C.M.S.C.M.S.P.

A esperança dos inúmeros pesquisadores de encontrar um preparado que tivesse efeito clínico igual ou superior aos barbitúricos evitando seus inconvenientes, fez com que fossem introduzidos produtos interessantes como certos esteróides, e propanidid e mais recentemente a ketamina e os diazepínicos.

Vega em 1971 ⁽¹⁾ apresentava suas primeiras impressões com o RO-5-3200, derivado benzodiazepínico, que sob forma injetável, foi testado em condições anestésicas, por via venosa, em substituição aos barbitúricos.

Tivemos a oportunidade de usar este produto por via venosa, empregando-o principalmente como agente indutor de anestesia geral e avaliando seus efeitos clínicos, laboratoriais, eletroencefalográficos e eletrocardiográficos.

Este estudo revela os resultados obtidos com a droga isoladamente combinada a anestésicos inalatórios e nas anestésias de condução.

CONSIDERAÇÕES FARMACOLÓGICAS

O RO-5-4200 é o flunitrazepam ⁽²⁾ ou 5-(0-fluorofenil)-1-3-dihidro-1-metil-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (C₁₆H₁₂FN₃O₃). A fórmula estrutural é muito semelhante à do nitrazepam (Mogadon^(R)).

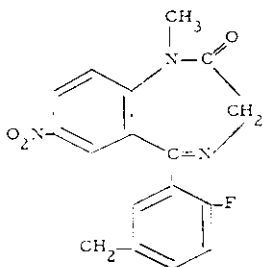


FIGURA 1

Fórmula estrutural do flunitrazepam

É pois um derivado benzodiazepínico. O produto usado apresenta-se em ampolas de 1 ml de solução contendo 2 mg de droga. Deve ser misturado a 1 ml de diluente contido em outra ampola, pois a substância química, que é cristalina amarelada, é insolúvel na água, porém solúvel no álcool. A mistura final contém 1 mg por ml. As pesquisas experimentais ⁽³⁾ realizadas em animais, mostraram que o produto em questão possui propriedades sedativas, miorelaxantes e anti-convulsivantes, além de evidente efeito hipnótico, em doses inferiores às da clordiazepóxido.

A pressão arterial sofre pequena influência em cães, enquanto que em gatos, além da redução da frequência do pulso, doses elevadas provocam queda pressórica.

Ações da noradrenalina, histamina, acetilcolina e serotonina são pouco modificadas pelo RO-5-4200.

Não se observou repercussão sobre a frequência respiratória do cão.

A evolução da frequência respiratória durante um tratamento pela droga no cão não sofreu nenhuma repercussão.

Não houve baixa do tono basal da membrana nictitante do gato, nem alterações no traçado eletrocardiográfico no cão.

A dose letal (DL 50), após uma só administração oral foi de 2.100 mg/kg em ratos e de 1.400 mg/kg em camundongos.

A administração de 10 mg/kg diários de flunitrazepam a cães durante um mês, mostrou leve sedação 1 a 2 horas após, com ataxia que se prolongou por 5 a 6 horas; observou-se nestes animais nítido aumento de apetite e conseqüente elevação de peso corporal. Não houve alterações hematológicas nem nas provas de funções hepáticas e renais. Os exames anatomo-patológicos não revelaram anomalias dignas de nota.

A droga não evidenciou efeitos teratogênicos em ratos.

No homem, doses crescentes, durante 42 dias, revelaram tolerância diária máxima de até 20 mg em um paciente (4). Exames da fórmula hematológica, de fosfatase alcalina, do azoto, da SGOT e de urina, efetuados cada 2 semanas, não revelaram anormalidades. Não houve alteração na pressão arterial.

O efeito clínico traduziu-se por relaxamento psíquico ou sedação e em 60% dos casos observou-se loquacidade anormal.

Com doses elevadas, houve fadiga, constipação disartria e ataxia.

O flunitrazepam tem ação hipnógena evidente e estudos clínicos mostraram que a dose eficaz, por via oral, para insnias médias e graves é de 1 a 2 mg (5).

MATERIAL E MÉTODO

O Ro-5-4200 foi empregado em 50 indivíduos, 15 homens e 35 mulheres, 42 brancos, 7 pretos e 1 amarelo, de idades de 5 a 74 anos, estando 62% deles na faixa etária de 21 a 50 anos.

Em 35 casos verificados, o peso variou de 22 a 90 kg e a altura de 0,94 m a 1,80 m.

Em todos os casos o RO-5-4200 foi aplicado via venosa na velocidade de 1 mg por 30 segundos.

Os 50 casos foram distribuídos em grupos, conforme o quadro I.

QUADRO I

Grupo I	RO-5-4200 + Anestesia	inalatória — Respiração	controlada	23
			espontânea	06
(Cirúrgico)		condução	Raqui anestesia	15
			Peridural	01
TOTAL DO GRUPO I (cirúrgico)				45
Grupo II	RO-5-4200 isolado (provas laboratoriais, E.E.G.)			05
(Não Cirúrgico)				
TOTAL GERAL (grupo cirúrgico + não cirúrgico)				50

Procedimento usado no grupo I (cirúrgico):

1 — *Pré-medicação*: a) 0,5 mg de atropina por via venosa, 5 minutos antes da indução ou:

b) 0,5 mg de atropina associada a 2,5 mg de dihidrobenzoperidol (Droperidol^(R)) por via venosa 5 minutos antes da indução; ou ainda:

c) petidina, prometazina e atropina nas doses usuais por via intramuscular 45 minutos antes da indução.

2 — Injeção de 1 a 4 mg de RO-5-4200 por via venosa para a indicação do sono.

Em 28 casos foi usado o flunitrazepam como indutor do sono em doses de 1 a 4 mg, sendo a anestesia mantida apenas com halotano (Fluotane^(R)) sob respiração espontânea em 6 casos e em 22 casos, com halotano e relaxantes musculares (galamina precedida em 12 casos por succinilcolina), entubação traqueal e ventilação artificial.

Em um caso, o RO-5-4200 precedeu a técnica de neuroleptoanalgesia com protóxido de azoto a 66,6% e oxigênio, Inoval e dialil-bis-nortoxiferina (Aloferine^(R)).

Em 6 casos cirúrgicos foi realizada a medida de pH e de gasometria.

Em 4 casos de anestesia de condução foram realizadas medidas da ventilação pulmonar antes e após da droga em estudo.

Finalmente o *grupo II* (não cirúrgico) constituído de voluntários médicos, recebeu o RO-5-4200 na dose de 2 mg via venosa, e exames laboratoriais de funções hepáticas e renais, assim como traçados eletroencefalográficos foram realizados antes, durante e após o emprego da droga.

Maiores detalhes sobre a metodologia utilizada estão descritos na parte referente a resultados.

RESULTADOS

A — Grupo I (cirúrgico) — Nesse grupo de pacientes, as intervenções variaram de 15 minutos de duração a 4 horas e 20 minutos e os tipos de cirurgia constam do quadro II.

QUADRO II

Cirurgias ginecológicas	15
Cirurgias gastro-intestinais	13
Cirurgias vascular-periféricas	08
Cirurgias pulmonares	02
Cirurgias protológicas	02
Cirurgias urológicas	02
Cirurgias com circulação extra corpórea	02
Cirurgias oftalmológicas	01
TOTAL	45

Dose do RO-5-4200 — 40 casos receberam 2 mg, 5 casos receberam 4 mg, 3 casos 1 mg, 1 caso, 3 mg e um caso 1,5 mg.

Início da hipnose — Em 96% dos casos o início do sono foi suave e gradual. Em 1 caso, apesar da administração fracionada de droga, não houve hipnose e pela excitação ocorrida, optou-se pela indução barbitúrica. Outro caso apresentou sonolência e agitação após uma primeira dose de 2 mg E.V. da droga. A agitação desapareceu após aplicação da segunda dose de 2 mg.

Dentre 42 casos pesquisados, 27 (64,28%) adormeceram entre 15 e 50 segundos e quinze ((30,95%) em 15 segundos.

Duração da hipnose — Nos 16 casos de anestesia de condução, pré-medicados com atropina apenas, a hipnose variou de 5 a 60 minutos, com média de 37 minutos e 25 segundos, sendo que tiveram duração de hipnose entre 21 a 30 minutos.

Os 5 casos não cirúrgicos e sem interferência de nenhuma droga anestésica serão analisados posteriormente, quanto à duração da hipnose.

Pressão arterial — a) Sistólica — Em 36 casos cirúrgicos (afastados os casos em que se empregou vasoconstritor durante anestesia de condução) a pressão arterial ficou inalterada em 16 casos (44,44%), elevou-se ou houve queda de até 2 cm Hg em 16 casos (44,44%) e queda de até 3 cm Hg em 4 casos (11,11%).

Considerando-se desprezíveis oscilações de até 2 cm Hg, temos 32 casos (88,88% sem alterações dignas de nota na pressão sistólica, logo após a indução da hipnose.

b) Diastólica — Inalterada em 16 casos (alguns não coincidindo com os de sistólica inalterada). Elevou-se até 2 cm Hg em 7 casos (19,72%) e baixou até 2 cm Hg (33,33%). Queda de até 3 cm Hg em 1 caso (2,77%).

Pulso — Determinada a frequência antes e após a injeção de flunitrazepam em 36 casos cirúrgicos (com exceção dos que receberam vasoconstritor, ver ficou-se pequena ou nenhuma alteração em 20 casos (87,12%).

Pré-anestésico — As doses médias de RO-5-4200 variaram com as drogas pré-anestésicas empregadas (quadro III).

Com 0,5 mg de atropina na veia 5 minutos antes, as doses médias de RO-5-4200 foram acima de 2 mg, ficando em torno de 2 mg quando o pré-anestésico consistia em 2,5 mg de droperidol⁽¹⁾ + 0,5 mg de atropina na veia 5 minutos antes. Cairam as doses médias para 1,9 mg quando o pré-anestésico empregado constou de petidina 50 a 100 mg, prometazina 50 mg e atropina 0,5 mg no músculo, 45 minutos antes.

O início da hipnose foi em média mais baixo quando se usou droperidol ou petidina-prometazina, além da atropina.

Quando a atropina foi usada isoladamente como pré-anestésico e RO-5-4200 determinou início de hipnose mais demorada (58, 180 e 270 segundos apesar de ter sido usado em dose média superior a 2 mg).

Doses — Houve necessidade de concentrações médias mais elevadas de Flutane, quando se empregou atropina como pré-anestésico único.

Reflexos pesquisados — O palpebral foi abolido em 100% dos casos, enquanto que o corneano e o pupilar à luz não o foram. Observou-se miose, nistagmo e estrabismo divergente.

O reflexo laringeo esteve hiperativo em 2 casos que apresentaram espasmo de glote na indução (talvez por excesso de secreções) e ainda num 3.º caso em que houve tentativa de entubação, sem o auxílio de relaxante muscular.

Variações intra-operatórias de pressão arterial e do pulso — As verificações da pressão arterial sistólica, diastólica e frequência do pulso durante as cirurgias evidenciaram poucas variações em relação às cifras pré-operatórias.

QUADRO III
RO-5-4200 EM RELAÇÃO COM TÉCNICAS E DROGAS ANESTÉSICAS E PRE-ANESTESIAS USADAS

Pré-anestésico	Idade	Peso	Sexo	RO	% Fluotane	Início hipnose	Reflexos abolidos	Pressão sistólica	Pressão diastólica	Pulso	Despertar	R. M.
Droperidol +	MX 47 a.		masc.		máxima 0,8%	máxima 45''	Palpebral 100%			+ 20%	máxima 75'	Gala- mina
Atropina	MD	MD	2	2	média	média	Corneano	+ 2%	- 8%		média	média
5 casos	34 a.	58 kg	fem.	mg	0,54%	26''	0%				27'	1,5
	MN 16 a.		3		mínima 0,4%	mínima 10''	Doloroso 0%			- 2%	mínima 5'	mg/kg
Atropina	MX	MX		MX	máxima	máxima	Palpebral				máxima	Gala- mina
10 casos	74 a.	60 kg	masc.	4	1,8%	1020''	100%			+ 16%	420'	média
	MD	MD	4	MD	média	média	Corneano	+ 4%	- 12%		80'	média
(9 casos pesquisados)	45 a.	52 kg	fem.	2,4	0,85%	180''	0%				mínima	3,3
	MN 14 a.	MN 42 kg	6	MN 1	mínima 0,45%	mínima 15''	Doloroso 0%			- 8%	mínima 10'	mg/kg
Petidina	MX	MX		MX	máxima	máxima	Palpebral				máxima	Gala- mina
Prometazina	64 a.	63 kg	masc.	2	0,65%	50''	100%			+ 8%	225'	média
Atropina	MD	MD	0	MD	média	média	Corneano	+ 16%	- 24%		97'	média
5 casos	46 a.	51 kg	fem.	1,9	0,36%	19''	0%				mínima	3,2
	MN 14 a.	MN 35 kg	5	MN 1,5	mínima 0,19%	mínima 0''	Doloroso 0,5%			- 10%	mínima 15'	mg/kg
Atropina	MX			MX	máxima	máxima	Palpebral				máxima	
6 casos	44 a.		masc.	4	2%	900''	100%			+ 2%	60'	
Respiração	MD	MD	0	MD	média	média	Corneano	+ 7%	- 7%		média	
Espontânea	24 a.	36 kg	fem.	2,3	1,35%	270''	0%				35'	
	MN 5 a		6	MN 1	mínima 0,9%	mínima 15''	Doloroso 0%			- 15%	mínima 15'	
Atropina	MX	MX	masc.	MX		máxima	Palpebral				máxima	
9 casos	73 a.	90 kg	5	4		120''	100%	5 casos não alterou			105'	
Condução	MD	MD		MD		média	Corneano				média	
	50 a.	63 kg		2,2		58''	0%	4 casos com veritol			44'	
	MN 14 a.	MN 48 kg	fem.	MN 2		mínima 15''	Doloroso 0%				mínima 4'	

Em todos os métodos anestésicos empregados, a aplicação venosa da droga não determinou instabilidade circulatória.

Estes parâmetros não se alteraram nas anestésias de condução sem emprego de vasoconstritor.

Despertar — Foi tranqüilo em ambos os grupos, com exceção de 1 caso, no grupo não cirúrgico.

No grupo I (cirúrgico) os reflexos estiveram presentes no final da cirurgia e os pacientes que foram entubados puderam ser extubados logo após, com doses usuais de atropina e neostigmina.

56% retornaram à consciência plena nos 15 minutos consecutivos à cirurgia, sendo que 28% tiveram despertar imediato.

Um doente demorou três horas e cinquenta minutos para recobrar a consciência; esse mesmo paciente apresentou hipossístolia após a indução, fato que será comentado posteriormente.

Exames eletrocardiográficos — Foram realizados em 8 pacientes do grupo cirúrgico, com o aparelho "LOWN Cardioverter" da American Optical Company, nas derivações D₁, D₂ e D₃, antes e 3 minutos após 2 mg de RO-5-4200.

Em todos os traçados obtidos não foram observadas alterações do ritmo, frequência, amplitude ou morfologia.

Ventilometria — Medida através de máscara facial ligada a ventilômetro de Wright em 4 doentes do grupo I, de 21 a 50 anos, pesando 48 a 60 kg, sendo 3 de sexo feminino e 1 do sexo masculino. Foram injetados 2 mg da droga conforme a técnica descrita e realizadas medidas antes e a cada 5 minutos após a dose venosa, até 20 minutos.

O volume minuto (V.M.) teve queda média de 18,2% na segunda e terceira verificações (5.^o e 10.^o minutos), com tendência a se elevar entre o 10.^o e 15.^o minutos.

Um caso teve o VM aumentado em 31% no 20.^o e 25.^o minutos.

Em 100% dos casos as frequências respiratórias se elevaram a partir do 5.^o minuto e até o 20.^o minuto ainda estavam acima do valor inicial.

Medidas de pH e gases sanguíneos — Houve queda média de 0.03 pontos no pH em 5 pacientes cirúrgicos, após 2 mg de RO-5-4200, e aumento do pCO₂. A saturação da hemoglobina diminuiu em 4 casos e se elevou em um. Os 2 últimos pacientes foram ventilados logo após a indução com a droga e a 2.^a amostra de sangue arterial não foi portanto, obtida em condições de respiração espontânea. (Quadro IV).

QUADRO IV
MEDIDAS DE pH E GASES SANGUÍNEOS

Idade	Sexo	Peso	RO	p H		p CO ₂		B E		SAT		p O ₂	
				antes	após	antes	após	antes	após	antes	após	antes	após
36 a.	fem.	78 kg	2mg	7,440	7,390	35,5	37,0	+ 0,5	- 1,8	95,7	96,2	81,8	89,0
42 a.	fem.	74 kg	2mg	7,410	7,375	37,0	39,5	- 0,5	- 1,5	96,5	94,7	91,0	80,0
33 a.	fem.	74 kg	2mg	7,395	7,370	36,0	37,0	- 2,0	- 3,0	95,9	94,1	86,0	77,0
53 a.	masc.	60 kg	2mg	7,470	7,425	33,0	38,5	+ 1,0	+ 1,0	92,0	88,8	61,0	56,0
40 a.	fem.	62 kg	2mg	7,355	7,335	34,0	37,5	- 5,5	- 5,0	95,6	93,5	88,0	77,0
40 a.	fem.	41 kg	2mg	7,500	7,415	31,5	34,0	+ 2,2	- 2,0	91,0	100,0	91,0	365,0
17 a.	masc.	47,4 kg	2mg	7,405	7,470	39,5	30,5	+ 0,2	0	95,2	97,4	81,0	95,0

Complicações — a) Dor no trajeto venoso durante aplicação da droga: 2 casos, 1 do grupo cirúrgico e 1 do não cirúrgico.

b) Espasmo de glote em 2 casos durante a indução: ambos com abundantes secreções buco-faríngeas.

c) Falha de instalação de hipnose: em um caso, no qual houve também agitação após o uso da droga. A indução foi realizada com tiopental.

d) Agitação e sonolência após uma dose de 2 mg; em 1 caso, seguindo-se indução de hipnose e sono tranqüilo após outra dose de 2 mg.

e) Extrasístoles em salva após inalação de halotano, em respiração espontânea em 1 caso. Reversão espontânea logo após.

f) Hipossístolia em portador de bolha gigante de enfise-ma pulmonar bilateral, após 1,5 mg de RO-5-4200. Houve recuperação imediata da pressão arterial e pulso periférico após rápidas manobras de massagem cardíaca externa. Talvez a ventilação precoce deste pacientes tivesse evitado o acidente.

B — Grupo II (não cirúrgico) — Foi feito o estudo do traçado eletroencefalográfico e provas funcionais hepáticas e renais após administração do RO-5-4200 em 5 voluntários de 26 a 33 anos, de pesos de 62 a 75 kg, sendo 3 do sexo masculino e 2 do feminino.

A dose de RO-5-4200 foi única para todos os casos, 2 mg injetados em 60 seg. na veia do antebraço.

Provas de laboratório — a) *Técnica de colheita de material* — Imediatamente antes e após a administração da droga colheram-se amostras para exames de transaminases, bilirrubinas, sedimento urinário, proteína s totais e frações. Durante a administração da droga foi realizado E.E.G.

Após um intervalo de 4 a 6 dias, foram colhidas novamente amostras para os exames de sangue, incluindo a prova de retenção de Bromossulfaleína^(R).

Após mais de 15 dias, foi feita nova colheita de material para prova de retenção de Bromossulfaleína^(R) e exame de sedimento urinário.

b) Técnicas laboratoriais usadas nos exames realizados:

- 1) Transaminases — método de Reitman e Frankel.
- 2) Bilirrubinas — método de Malloy-Evelyn.
- 3) Dosagem de proteínas totais — método do biureto.
- 4) Prova de retenção da Bromossulfaleína^(R) — injeção endovenosa de solução de bromossulfaleína 0.1 mg/kg de

peso corporal. Retirada de sangue da veia do antebraço oposto 45 minutos após a injeção.

5) Sedimento urinário — examinado imediatamente após a colheita da urina, inclusive com pesquisa de substâncias reductoras e proteínas.

Resultados — As provas de função hepática feitas antes e imediatamente após a administração da droga, não revelaram modificações nas transaminases glutâmico-pirúvica e oxalacética, o mesmo acontecendo com a dosagem de bilirrubinas. Um caso com elevação de bilirrubinas à custa da bilirrubina indireta, observada antes da administração da droga manteve os mesmos níveis após ter recebido o RO-5-4200. Novas dosagens feitas cinco e vinte dias mais tarde confirmaram os níveis elevados de bilirrubina do RO-5-4200 e aventando-se a hipótese de ser o paciente portador de icterícia congênita sem manifestações clínicas.

A prova de retenção de Bromossulfataleína^(R) apresentou resultados normais em todas as amostras colhidas. A dosagem de proteínas totais e frações não apresentou modificações dignas de nota.

O sedimento urinário e o aspecto químico da urina, foram normais em todos os casos dos resultados.

Avaliação clínica objetiva e subjetiva do grupo II — A hipnose variou de 15 a 90 segundos para se instalar. Em um caso houve referência de dor no trajeto da veia.

Todos apresentaram diminuição de frequência respiratória imediatamente após o início da hipnose, seguindo-se respiração mais rápida e superficial.

Acusaram adormecer tranqüilo e súbito, despertar gradativo. Houve sensação de sono profundo e intenso relaxamento muscular.

Ao despertar houve um caso de loquacidade, outro de discreta excitação com sensação descrita como de vazio, com pronunciada síndrome vestibular.

Excetuando este caso, os demais permaneceram tranqüilos, acusando sono e grande relaxamento. Ao despertar, a deambulação foi tentada precocemente, porém todos apresentaram ataxia. Houve disartria e amnésia nos 5 casos.

Aproximadamente 90 minutos após o despertar, a marcha foi possível sem apoio. Todos acusavam “sono pesado” e acentuado relaxamento muscular no dia seguinte à injeção do RO-5-4200.

Não houve cefaléia, náuseas nem vômitos; apenas confusão experimental.

Aspectos eletroencefalográficos — O traçado eletroencefalográfico foi feito em aparelho Kaiser de 8 canais. Os ele-

trodos, aderidos com pasta de bentonite, foram colocados segundo o sistema 10-20 preconizado pela Federação Internacional de Eletroencefalografia.

A constante de tempo utilizada foi 0,3 seg. e a velocidade do papel 3 cm./seg. O ganho do aparelho foi de 5 mm.

Após ter sido captada a atividade elétrica cerebral em repouso, foram aplicados, por via endovenosa, lentamente, 2 ml do RO-5-4200 conforme técnica descrita.

Entre 15 a 25 segundos após a aplicação da droga, o ritmo de base fisiológico passou a ser substituído por ritmos teta de amplitude reduzida, denotando a fase A do sono medicamentoso. Aproximadamente trinta segundos após a aplicação, o ritmo de sono mostrou discreto aumento de amplitude, falando a favor da fase B do sono induzido. Cinco minutos após a aplicação foi notada a presença de pontas do vertex, ao lado de ritmo excessivamente rápido, mostrando traçado da fase C do sono induzido. Em nenhum dos casos notou-se a lentificação acentuada do ritmo (que indicando a fase D), ou característica de fase paradoxal do sono, ou mesmo acentuada depressão da atividade elétrica demonstrando narcose profunda.

Dez minutos após a aplicação não foram mais notadas as modificações de ritmo descritos anteriormente. Estimulos dolorosos ou sonoros davam eventualmente aparecimento a complexos K ou produziam movimentos acarretando os artificios típicos de tal eventualidade.

Quarenta ou quarenta e cinco minutos após a aplicação da droga os pacientes foram estimulados no sentido de serem acordados. Enquanto respondiam à solicitação notava-se um ritmo de base excessivamente rápido, de amplitude reduzida, denotando ainda ação medicamentosa na atividade de base fisiológica.

Em resumo, os principais fatos observados no estudo realizado nos 5 voluntários foram os seguintes:

1 — Foi notado ritmo de sono 15 a 20 segundos após a aplicação da droga, em média.

2 — Cinco minutos após a aplicação, em média, os pacientes mostravam ritmo de sono, atingindo a fase G.

3 — Observou-se em todos os casos resposta aos estímulos acústicos e dolorosos.

4 — Quando solicitados no sentido de acordar, todos agiram de imediato, apresentando ritmo de base fisiológico (constituído predominantemente por ritmos beta), o que faz supor permanência do efeito medicamentoso.

CONCLUSÃO

Apesar da falha na instalação de hipnose em 1 caso, o sono suave e gradual, com início entre 15 e 50 segundos, confere ao RO-5-4200 características de droga indutora de anestesia geral.

A pequena variação nas cifras de pressão arterial sistólica e diastólica e da frequência do pulso, tanto logo após a hipnose, como no transcorrer das técnicas por nós adotadas, e a ausência de depressão respiratória intensa, diferenciam o RO-5-4200 dos barbitúricos usados em anestesia.

Há elevação da frequência respiratória e queda do V.M., que tende a se elevar após 10 minutos. Há também discreta acidose respiratória.

A exaltação dos reflexos laringeos deve ser lembrada, assim como a ausência de propriedades analgésicas.

O uso de um hipnoanalgésico (petidina) e um neuroléptico (dihidrobenzoperidol) abreviou o início de hipnose. Possibilitaram menores doses hipnóticas de RO-5-4200.

As concentrações de halotano durante a manutenção das anestésias foram inferiores às habituais.

O uso da droga não determinou alterações eletrocardiográficas, nem das provas laboratoriais de função hepática e renal. Os resultados dos traçados eletroencefalográficos em relação a início e duração de ação da droga se superpuseram às impressões clínicas.

Empregada isoladamente, a substância não produziu cefaléias, náuseas ou vômitos, porém determinou ataxia, desartria e amnésia; "ressaca" e relaxamento muscular foram constatados no dia seguinte.

Apesar do pequeno número de ensaios realizados, acreditamos ser a droga útil como: a) indutora em anestésias gerais mantidas com anestésicos potentes; b) precedendo neuroléptoanalgesia e c) como hipnógena e sedante em anestésias da condução; d) associado a outras drogas anestésicas em associações a serem ensaiadas (propanidid, ketamina, etc.).

SUMMARY

RO 5-4200 A NEW DIAZEPINE DERIVATIVE FOR INDUCTION OF GENERAL ANESTHESIA

The results of studies realized in 50 patients in whom the drug was administered intravenously are presented and are analysed the effects on respiratory and circulatory systems.

Laboratory, ventilometric and gasometric results as well as EEG, ECG and clinical date permits do consider the drug effective as an induction agent and as an usefull hypnotic during conduction anesthesia.

BIBLIOGRAFIA

1. Vega D E — Inducción del sueno anestésico con un nuevo derivado benzodiazepínico. Comunicación preliminar. Rev Urug Anesthesiol 5 (1): 41-44, 1971.
2. Wld Hlth Drg Chronicle 25 (10): 476, 1971.
3. Roche, Département de Recherche: «Preparation Ro 5-4200». Basileía, 1971.
4. Polisená A A, et al — Empleo del Ro 5-4200 en anestesiología XI Jornadas argentinas de anestesiología Villa Carlos Paz Cordoba II de noviembre de 1972.
5. Munari C, et al — Double blind study di una nuova benzodiazepina (Ro 5-4200) del Mogadon e di un placebo sul sonno di soggeti normali — Revista Sperimentale di Freniatria Vol XCV Fasc VI 1971.