

**PROPANIDID (BAYER-1420), ANESTÉSICO
INTRAVENOSO DE AÇÃO ULTRACURTA:
Avaliação Clínica**

**DR. RENAUD ALVES MENEZES, E.A.
DR. MAURÍCIO LOSSIO SEIBLITZ, E.A.
DR. PAULO EDUARDO GUIMARAES DE FREITAS
DR. BENTO GONÇALVES, E.A.**

O Propanidid, anestésico intravenoso, foi empregado em 68 pacientes, para aquilatar-se sua potência anestésica, duração da hipnose, e seus efeitos em geral. Numa primeira série, foi usado em dose única de 8 mg/kg., até 500 mg., e em outra, somente como agente de indução.

Sua principais vantagens foram: indução e recuperação rápida (2 a 3 minutos), com lucidez precoce e ausência de tonteiras. É de se notar uma fase inicial de hiperventilação, seguida de uma fase de hipoventilação ou de apnéia curta. Pequena e ligeira queda de tensão arterial foi observada, com taquicardia compensadora. Não foram verificados efeitos colaterais atribuíveis ao anestésico.

O seu uso em dose única estaria indicado em cirurgias de ambulatório, ou para indução de anestésias que seriam mantidas com N20 ou halotano, quando se desejar uma recuperação rápida.

Devido à sua eliminação pelos rins, deve ser evitado nos pacientes com doenças renais.

Se já estavam difíceis as alterações na molécula do ácido barbitúrico para uso em anestesia ⁽¹⁾, após a síntese do metoexital sódico esgotaram-se praticamente as possibilidades de pesquisas nesse setor. Sabe-se que outras substâncias não barbitúricas injetadas por via intravenosa têm ação hipnótica, como certos esteróides ⁽²⁾; no entanto, estes têm um período de latência bastante prolongado, além de produzirem irritação na parede da veia. Surgiu há cerca de 1 ano, sintetizado nos laboratórios Bayer, um composto derivado do Eugenol, denominado Bayer — 1420, (para fins de pesquisas), atualmente com o nome de **Propanidid** (Eponal, Propinal). Havendo recebido um número limitado de amostras para experimentação clínica desde julho de 1964, vimo-nos obrigados, por ausência praticamente total de tra-

Trabalho do Serviço de Anestesia do Hospital de Clínicas Pedro Ernesto, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Guanabara. Apresentado no XII C.B.A. e I Congresso da F.S.A.P.L.P., outubro de 1965, Rio de Janeiro.

AP 2.100

balhos experimentais publicados sobre essa substância na época, a esperar que aparecesse na literatura mundial, alguma comunicação nesse sentido. Assim, somente agora podemos apresentar os resultados de nossos estudos clínicos sobre essa nova droga.

QUÍMICA E FARMACOLOGIA

O Bayer 1420 é o **3-metoxi-Fenilacetato de Propil-4-(NN-Dietil Carbamidometoxi)** ^(5, 9). É pois um derivado oxifenilacético. Apresenta-se como uma substância oleosa de coloração amarelo claro, com ponto de ebulição em torno de 210° C. É apresentado em ampolas de 10 ml a 5% e de 20 ml, a 2,5% com 0,9% de Cloreto de Sódio. A solução vem adicionada do Cromophor El, como solubilizante, obtido a partir do óleo de rícino. A solução é bastante viscosa, necessitando do emprêgo de agulha mais ou menos grossa para sua administração.

O Propanidid foi testado em diversos animais de experimentação (ratos, gatos, cães, coelhos e macacos), com resultados plenamente satisfatórios; estudos EEG foram também efetuados, demonstrando que o Propanidid possui realmente uma ação anestésica ⁽⁹⁾.

Metabolização e Eliminação — O local de metabolização é no fígado, por esterificação, sendo que também no homem o sangue desempenha algum papel. Devido à rápida hidrólise esterásica, seu efeito anestésico é de pouquíssima duração ⁽⁷⁾. A excreção é feita 95% pelos rins, 5% pelas fezes e 0,1% pelo ar expirado, sob forma de CO₂ ⁽⁹⁾.

Ações Clínicas — Após a injeção intravenosa de Propanidid, o paciente adormece em segundos, entrando em plano anestésico cirúrgico; concomitante à perda da consciência, há uma curta fase de hiperventilação, provavelmente por estimulação central, e seguida na maioria das vezes por uma fase de hipoventilação, podendo aparecer, embora não seja a regra, uma fase ligeira de apnéia, principalmente notada em maiores doses e administração rápida ^(6, 7). Ao iniciar-se a hiperventilação, o paciente pode suportar o início do ato cirúrgico. Nessa fase, seria facilitada a entubação, às cegas ⁽⁵⁾. A duração da ação anestésica é de cerca de 3-5 minutos, podendo sofrer diminuição ou aumento conforme o tipo de pré-anestésico utilizado. O despertar ocorre com recuperação imediata da lucidez. Doses equivalentes de Tio-pental causam maior depressão respiratória e despertar mais tardio (30-45 min.) ⁽⁹⁾.

Sua ação sobre o aparelho circulatório se faz sentir por uma queda passageira da pressão arterial de cerca de 20-30 mm Hg que pode ser atribuída à vasodilatação periférica, por diminuição da resistência vascular. Há um aumento compensatório da frequência cardíaca e do volume minuto ^(8,9).

Ação anestésica local — Comparando o efeito do Propanidid com o da Novocaína em concentrações iguais (2,5%), verificou-se que a ação do primeiro é de início muito mais rápida (3 min.), e de muito maior duração (4-6 horas) ^(7, 9).

Antagonismo — O Bayer 1420 diminui o efeito convulsivante dos analépticos tipo Metrazol e Bemegrade, bem como a ação convulsivante do eletrochoque em ratos ⁽⁹⁾.

Potencialização — Segundo alguns autores ^(3, 7) o Propanidid potencializa a ação da Suceinileolina, havendo maior demora na recuperação da apnéia.

Ação sobre as hemátias — Embora os compostos do ácido Fenoxiacético apresentem tendência a causar hemólise, as experiências efetuadas com o Propanidid não o demonstraram, quando dissolvido em soro fisiológico; em água destilada pode haver uma leve hemólise ⁽⁹⁾.

Ação sobre os rins — Não há praticamente diferenças nos efeitos entre o Propanidid e os anestésicos venosos já conhecidos. Com os testes de Clearance da inulina e do PAH, não foram encontradas alterações na filtração glomerular com doses medicamentosas (ratos e cães). Com doses excessivamente altas, verificaram-se lesões renais tipo nefrose cromoproteínêmica ⁽⁹⁾. Deve ser lembrado que os rins desempenham o papel principal na eliminação desse medicamento.

Ação sobre o fígado — Alguns testes de função hepática efetuados não revelaram alterações ⁽⁹⁾.

Tolerância local — Foi demonstrado não provocar, praticamente, irritação na parede venosa. Por via intra-arterial, demonstrou-se em animais que há uma tolerância igual, se não superior, à com doses correspondentes de Tiopental ⁽⁹⁾.

Quantidades variáveis à 5%, injetadas por via subcutânea e intramuscular, em ratos e gatos, não demonstraram ação irritante. Injeção intracutânea na orelha de coelhos causaram certo grau de necrose ⁽⁹⁾.

ESTUDO CLÍNICO

Material e Método — Empregamos o Bayer 1420 em 68 pacientes de ambos os sexos e diversas idades entre 2 e 68 anos, para vários tipos de operações (Tabelas 1 e 2). A

maior parte dos pacientes poderia ser considerada em bom estado físico.

TABELA 1

EMPREGO DO PROPANIDID (DURAÇÃO ATÉ 10 MINUTOS)

— eletrochoques	6
— tonometria ocular	1
— incisão e drenagem de abscessos	2
— cauterização de polipos uretrais	1
— colocação de Ra no colo uterino	3
— biópsia de gínglio pré-esternal	1
— exame ginecológico	1
— curetagem de restos ovulares	2
— extrações dentárias	1
— arteriografia femural	1
— arteriografia cerebral	1
— teste para tempo de hipnose	4
— redução de fratura de ante-braço	7
— redução de fratura de calcâneo	1
— redução de luxação de cotovêlo	1
— redução de luxação escápula-umeral	4

TABELA 2

PROPANIDID USADO COMO AGENTE DE INDUÇÃO

— histerectomias	1
— postectomias	1
— extrações dentárias diversas	4
— adenoamigdalectomias	8
— plásticas diversas	6
— perineoplastias	2
— cirurgias odontológicas	5
— cistoscopias	1
— apendicectomias	1
— salpingectomias	1
— curativo pequeno queimado	1

Inicialmente procuramos verificar sua potência anestésica e duração da hipnose em pacientes sob anestesia lóco-regional, ou subaracnóidea. Em outra série de casos, utilizamos a droga como anestésico único, sendo que por último a empregamos somente para a indução (Tabela 3).

A medicação pré-anestésica na maioria dos casos não foi utilizada, ou consistiu unicamente de atropina intravenosa.

A dose utilizada para indução foi de 8 mg/kg nos adultos e 5 mg/kg nas crianças. No entanto, na maioria dos adultos hígidos empregamos 500 mg, em dose única ou dividida em duas vezes. A maior dose utilizada durante um

ato anestésico foi de 2 g total (paciente de 59 kg). A injeção do anestésico, no caso de operações de até 10 min. de duração, era feita somente quando o cirurgião já estava pronto para dar início à incisão operatória, ou à manobra cirúrgica nos casos de redução de fratura ou luxação.

TABELA 3

DISTRIBUIÇÃO CASUÍSTICA DE AGENTES EMPREGADOS

Propanidid isoladamente	27 *
Propanidid associado a: N20/halotano	12
Halotano	9
N20 e ou éter	6
Inoval	2
Barbiturato	2
Raquianestesia	4 *
Bloqueio lóco-regional	6 *

Obs. — à exceção dos casos assinalados com *, nos restantes, associou-se a succinilcolina.

Resultados e Comentários — Imediatamente após a injeção, nota-se a ação hipnótica, às vezes precedida por um bocêjo, levando o paciente à adormecer em poucos segundos. A primeira fase, de hiperventilação e a segunda de hipovenilação, são bastante nítidas. Nos dois térços iniciais da primeira fase, verificamos a possibilidade de atos cirúrgicos de pequena duração. Os reflexos palpebral e córneo conjuntival, após estarem abolidos por segundos, retornam prontamente tornando difícil a sua pesquisa. Em pacientes não pré-medicados, encontramos, com uma dose única de 500 mg, a duração do efeito hipnótico em torno de 3 minutos, havendo alguns casos entre 1 e 2 minutos. No despertar o paciente reencontra a sua lucidez, estando após 10 a 20 minutos pronto a retornar aos seus afazeres, sem efeitos tardios (tonteiras, náuseas).

Sobre o aparelho circulatório, verificamos uma queda de pressão sistólica de cerca de 20% logo no início da indução. Após dois a três minutos a pressão já está quase normalizada. Taquicardia compensatória aparece na maioria das vezes.

Em 7 casos verificamos movimentos musculares clônicos de extremidades. Em 40% dos casos em que o Propanidid foi utilizado como agente único, tivemos de repetir doses de 250 mg, por duas ou três vezes.

Em 9 casos, a complementação foi necessária, por plano anestésico insuficiente. Em 2 casos em que empregamos a técnica por gotejamento de uma solução a 2^o/₀₀ (dois por mil), não notamos qualquer vantagem.

Segundo Howells ⁽⁷⁾, doses altas do anestésico provocam relaxamento dos músculos da mandíbula, permitindo entubação traqueal, embora com atividade reflexa presente. Após algumas tentativas iniciais com doses únicas de 500 mg em pacientes adultos, abandonamos o procedimento, devido a não obtenção de relaxamento com essa dose e a perda do efeito inicial.

A possibilidade de mistura compatível entre o Propanidid e a Succinilcolina ensejou-nos o seu aproveitamento para os casos em que desejávamos aproveitar um relaxamento rápido sem perda de tempo da ação do anestésico.

Não conseguimos observar nenhum efeito colateral que pudesse ser atribuído ao Propanidid. Por duas vezes, a substância extravasou ao ser injetada, não provocando, porém, irritação local. Nos nossos pacientes não ocorreu nenhum caso de hematoma, não podendo pois confirmarmos a alta incidência encontrada por Goldman e Kennedy ⁽⁵⁾, talvez por usarmos solução a 2,5% em lugar da concentração de 5% que êsses autores utilizaram. Náuseas e vômitos não foram observados a não ser num paciente que além de receber a droga, recebeu Inoval (ação emética do Fentanil), e foi submetida a um exame ginecológico por suspeita de prenhez ectópica.

Não tivemos nenhum caso de laringoespasma ou broncoespasmo. Um paciente apresentou edema subpalpebral e outro referiu ardência à micção seis dias após, não ficando porém caracterizada a culpabilidade do anestésico.

Um fato interessante deve ser destacado: alguns pacientes que reagiram ou gemeram no início da cirurgia, ainda na fase anestésica, mostraram amnésia total, posteriormente, referindo nada haverem sentido.

Indicações — As principais, estão contidas na Tabela 4.

TABELA 4

INDICAÇÕES DO PROPANIDID

- Intervenções de curta duração.
- biópsias, incisões.
- redução de fraturas e luxações.
- extirpação de unhas.
- punções articulares.
- extrações dentárias rápidas.
- cateterismo vesical.
- laringoscopias.
- exames ginecológicos, curetagens.
- certas dores de parto.
- tonometria dos olhos.
- eletrochoques.
- Colocação de Ra no colo uterino.
- arteriografias, Raios-X em crianças.
- Cauterizações.

Contraindicações — O seu emprêgo deve ser evitado em pacientes com doenças renais.

CONCLUSÕES

Há certamente um lugar para essa nova substância no arsenal anestesiológico. As características de tempo curto de latência e duração de ação com recuperação integral da consciência em 2 a 3 minutos, bem como a ausência de efeitos espasmódicos e irritantes, fazem do Propanidid em excelente anestésico para ser utilizado em dose única, em casos de cirurgia em pacientes de ambulatório ou para indução de anestesia quando se deseja uma recuperação rápida ou pouco prolongada. A seqüência Bayer 1420, protóxido de azôto, halotano estará bem indicada nesses casos.

Nossos agradecimentos ao Dr. Pedro Roberto Dohan, do Laboratório Bayer, pela cooperação e fornecimento das amostras utilizadas no presente trabalho.

SUMMARY

CLINICAL STUDY OF PROPANIDID- AN INTRAVENOUS ANESTHETIC

Propanidid was injected intravenously in 68 patients and the potency of anesthesia, duration of hypnosis and other effects were studied. In a first series, a single dose around 8 mg/kg and up to 500 mg was given as the induction agent.

Induction and recovery were very fast, its effects lasting 2 to 3 minutes only. Recovery was marked by absence of lightheadedness and full conscience was established early. An initial phase of hyperventilation and tachypnea is followed by hypoventilation and occasionally a short period of apnea. The blood pressure may fall slightly with compensatory tachicardia. There were no other side-effects.

Propanidid is useful in single dose for anesthesia in ambulatory patients for very short procedures or as an induction agent, to be followed by nitrous oxide or halothane. This drug is eliminated through the kidneys, renal insufficiency being a contraindication to its use.

BIBLIOGRAFIA

1. Gonçalves, B., Spiegel, P., Menezes, R. — Metoexital. Experiência clínica com um novo barbiturato de ação rápida. *Rev. Bras. Anest.* 13:50, 1965.
2. Gonçalves, B. — Anestesia por um esteróide, *Rev. Bras. Anest.* 7:51, 1957.
3. Clarke, R. S. J., Dundee, J. W., Daw, R. H. — Clinical studies of induction agents. The influence of some intravenous anaesthetics on the respiratory effects and sequelae of suxamethenium. — *Brit. J. Anaesth.*, 36:307, 1964.

4. Clarke, R. S. J., Dundee, J. W. — Clinical studies of induction agents. The influence of some premedicants on the course and sequelae of propanidid anaesthesia. *Brit. J. Anaesth.* 37:51, 1965.
5. Goldman, V., Kennedy, P. — a non-barbiturate intravenous anaesthetic. *Anaesthesia.* 19:424, 1964.
6. Hernith E. — A study of the bybasic ventilatory effects of propanidid. *Brit. J. Anaesth.* 36:655, 1964.
7. Howells, T. H., Adell, J. R., Hawkins, T. J., Steane, P.A. — An Introduction to F.B.A. — 1.420. A new Non-barbiturate, Intravenous anaesthetic. *Brit. J. Anaesth.*, 36:295, 1964.
8. Neri, F., Quarantelli, M. — Alcune Ossevazioni sull' impiego del Bayer — 1420, nuovo anestetico endovenoso. *Acta anaesthesiologica* 16:137, 1965.
9. Publicação do Laboratório Bayer — 8 Jan. 1964.

DR. RENAUD ALVES MENESES
Rua Conde de Bonfim, 1328, apt. 604
Rio de Janeiro — GB.



XIII CONGRESSO BRASILEIRO DE ANESTESIOLOGIA

25 a 30 de outubro de 1966

VITÓRIA — ESPÍRITO SANTO

Organizado pela Sociedade de Anestesia de Vitória (SAVI)