

DEXTRO-PROPÓXIFENO: UM NOVO ANALGÉSICO (*)

DR. BENTO GONÇALVES, E.A. (**)

DR. ITALO RODRIGUES, E.A. (***)

DR. PETER SPIEGEL, E.A. (**)

AD2907

Analgésicos são substâncias que suprimem a dor atuando no sistema nervoso central, sem alterarem significativamente a consciência; o exemplo fundamental deste tipo de droga é a morfina. Todos os analgésicos potentes semelhantes a morfina apresentam, além da analgesia, certos efeitos colaterais indesejáveis, tais como, depressão respiratória, vômitos, constipação, tendência ao hábito, miose e certo grau de hipotensão. Depois da introdução de meperidina e da descoberta da metadona, determinou-se que os analgésicos potentes tinham mecanismo de ação semelhante e que as suas propriedades não eram dependentes da presença do núcleo fenantrênico em sua molécula e sim de outras configurações de estérico-isomeria, comuns a todos (5). Com isto surgiu a possibilidade de síntese de novos analgésicos que apresentassem menores efeitos colaterais, buscando-se um composto que proporcionasse analgesia pura. Grande número de drogas tem sido estudadas e introduzidas em clínica com esta finalidade.

O propóxifeno (α-d.1-dimetilamino-1-2-difenil-3-metilpropionóxibetano) sintetizado por Pohland e Sullivan⁽¹⁰⁾ é um analgésico conforme foi demonstrado experimentalmente em animais e em homens^(3, 11). Seu dextro isômero foi reconhecido como sendo a substância ativa e quando comparado com a codeína, nas mesmas doses por via oral, foi considerado eficiente e apresentou menores efeitos secundários gastro-intestinais⁽⁴⁾. Também foi demonstrado que não ocorre dependência da droga, tolerância ou hábito pela ausência de eufo-

(*) "DARVON" — do Laboratório Ely Lilly Co.

(**) Do serviço de Anestesia do Hospital de Clínicas Pedro Ernesto, Rio de Janeiro, GB.

(***) Do serviço de Anestesia do Hospital Miguel Couto, Rio de Janeiro, GB.

Trabalho apresentado no X Congresso Brasileiro de Anestesiologia, Poços de Caldas, M.G., outubro de 1963.

ria, em experimentação realizada com pacientes de dor crônica que receberam a droga por período de 6 meses⁽¹⁾. Estas particularidades caracterizam o dextro-propóxifeno como analgésico não narcótico e possibilitam por isso mesmo, o seu uso em pacientes que necessitam um analgésico potente para tratamento ambulatorio.

Êstes aspetos interessantes de sua fármacodinamia, levaram-nos a verificar qual seria o seu possível lugar como analgésico em anestesiologia; outrossim, poderíamos ter a oportunidade de observar suas propriedades em pacientes cirúrgicos. Tôdas as anestésias se fundamentam em graus variáveis de analgesia, hipnose, relaxamento muscular e diminuição de atividade reflexa. É possível que êstes diferentes efeitos sejam obtidos com apenas uma determinada droga ou por uma técnica, mas é preferível que sejam usadas drogas com efeitos específicos capazes de dar como resultado uma anestesia balanceada⁽⁶⁾ onde se usam doses menores e menos tóxicas. Diversos analgésicos tem sido usados durante os procedimentos anestésicos^(7, 8, 9) e demonstrado as vantagens de sua utilização, bem como, apresentado efeitos colaterais indesejáveis. Desta maneira, as propriedades farmacológicas de novos analgésicos podem ser avaliadas confrontando-os com os já conhecidos e determinando sua verdadeira posição; foi o que tentamos realizar com o dextro-propóxifeno.

MATERIAL E MÉTODOS

Um total de 172 pacientes adultos de ambos os sexos, que iam se submeter a diferentes tipos de intervenções cirúrgicas receberam a droga de diferentes maneiras.

Doses de 50 a 100 mg de dextro-propóxifeno foram administradas por via intramuscular, juntamente com 0,5 mg de atropina, cêrca de uma hora antes da indução da anestesia em 10 pacientes e outros 6, receberam uma injeção intravenosa de 50 mg da droga, 10 minutos antes do início da anestesia, para se observar a existência de alguma ação sedativa ou hipnótica.

Durante a anestesia, o dextro-propóxifeno foi injetado por via intravenosa em três grupos de pacientes:

1.º grupo — Em 100 pacientes, o dextro-propóxifeno foi usado como complemento analgésico de anestésias realizadas com tiobarbiturato, relaxante, N20 e O2. Como pré-anestésico usou-se uma mistura de meperidina, 100 mg, perfenasi-na 5 mg, e atropina 0,5 mg por via intramuscular uma hora antes do início da anestesia. A indução foi feita com tiopental entre 200 e 400 mg e galamina entre 80 e 120 mg ou succinilcolina entre 50 e 110 mg seguida de entubação traqueal. Alguns doentes receberam doses menores de relaxantes,

quando não se usou entubação traqueal. A manutenção da anestesia foi feita por inalação de 3 litros de N₂O e 1 litro de O₂ através um sistema circular com absorção de CO₂. Logo após a indução da anestesia era feita uma dose de 50 mg de dextro-propóxifeno. A respiração foi mantida sob controle manual durante o tempo necessário, dependendo do tipo de intervenção cirúrgica, ou foi assistida até a retomada dos movimentos respiratórios espontâneos para manter uma ventilação normal. Um plano anestésico estável foi conseguido com doses variáveis de 25 a 50 mg de dextro-propóxifeno cada vez que se suspeitava de analgesia inadequada pelo aparecimento de reações reflexas ou alterações respiratórias. Doses adicionais de tiobarbiturato só foram feitas quando se julgou que o grau de hipnose estava muito superficial. Sempre que necessário foram repetidas pequenas doses de relaxante muscular. A duração das anestésias variou entre 20 minutos e 8 horas e meia com um tempo médio de 2 horas e trinta minutos. As doses de dextro-propóxifeno variaram entre 25 mg até 250 mg nas operações mais longas, tendo como termo médio uma variante de 75 a 150 mg.

2.º grupo — Em 20 pacientes sob anestésias condutivas, foram usadas uma ou duas doses de 50 mg de dextro-propóxifeno como suplemento da anestesia, quando o nível do bloqueio anestésico era insuficiente ou quando o paciente apresentava alguma reação dolorosa.

3.º grupo — Outros 36 pacientes que receberam anestesia geral por agentes venosos e foram mantidos em respiração controlada ou em anestésias mantidas com éter, receberam doses de 50 a 100 mg de dextro-propóxifeno para acentuar a analgesia.

Durante todas as anestésias foram observadas e anotados os sinais clínicos e a recuperação do paciente foi acompanhada pelo anestesista.

RESULTADOS E COMENTÁRIOS

Sistema nervoso central — O uso pré-anestésico de dextro-propóxifeno, tanto por via intramuscular como por via intravenosa, não produziu alteração digna de nota nem ofereceu sedação desejável para um agente pré-anestésico. Com as doses aplicadas, nenhum paciente exibiu sinais de sonolência que denotasse hipnose e a tranquilidade que se pretende.

Durante as anestésias gerais houve acentuação do grau de depressão central pela injeção de doses de 50 mg evidenciados pela abolição de reflexos palpebrais porventura presentes e com aparecimento de miose. As doses complementares de

tiobarbiturato foram consideradas baixas e só se repetiram em incrementos de 50 a 75 mg por vez. Todos os pacientes, ao final das anestésias deixaram a sala de operações lúcidos ou semi-conscientes⁽²⁾ apresentando certo grau de analgesia. Quando o paciente, nesta hora, se queixava de dor, uma dose adicional de 25 mg, de dextro-propóxifeno aumentava o grau de hipnose e oferecia acentuada analgesia com amnésia por quase uma hora.

Nos pacientes que estavam conscientes durante as anestésias regionais e que se queixavam de alguma forma de dor, houve evidente analgesia, sem depressão da consciência.

Respiração — Sempre que o paciente estava com respiração espontânea, logo após uma injeção de dextro-propóxifeno ocorria uma depressão respiratória em menos de um minuto que se acentuava com redução predominante da frequência, chegando por vezes a apnéia. A instituição de respiração controlada foi sempre muito fácil. Quando os movimentos respiratórios estavam com aspeto irregular ou com frequência elevada, indicando anestesia superficial, foi sempre possível diminuí-los com o dextro-propóxifeno. Esta vantagem foi utilizada em anestésias pelo éter quando aparecia taquipnéia e não se pretendia aumentar a sua concentração.

No final da anestesia 4 pacientes referiram dificuldade em tomar a respiração, com aflição na garganta e no peito. Uma senhora que recebera 100 mg de dextro-propóxifeno, como suplemento analgésico por nível insuficiente de uma raqui-anestesia, apresentou, mesmo consciente, uma acentuada depressão respiratória. Todos estes casos responderam prontamente à injeção de 0,5 mg de levalorfan, recuperando os movimentos respiratórios normais. Outros 8 casos receberam 0,5 mg de levalorfan com a finalidade de antagonizar os efeitos depressores da respiração provocados pelo dextro-propóxifeno, e todos responderam a medicação.

Circulação — Nenhum paciente demonstrou hipotensão arterial, mesmo após receber doses de 100 mg de uma só vez. Sempre que não havia outro fator intercorrente durante as anestésias observou-se o aparecimento de uma bradicardia. Se ficar provado em futuras observações que o dextro-propóxifeno não produz a queda da pressão arterial, só este fato é capaz de oferecer uma vantagem da droga como analgésico durante as anestésias.

Outras observações — Logo após a injeção intravenosa 3 pacientes apresentaram ruborização da pele, como também placas eritematosas, por todo o corpo que cederam após 10

ou 15 minutos. Também se observou vermelhidão no trajeto da veia utilizada para a injeção, em dois casos. Estas reações são a evidência de libertação de histamina pelos tecidos. As soluções de tiobarbituratos e de galamina, quando em contato com a solução de dextro-propóxifeno provocam sua precipitação. No pós-operatório imediato a analgesia acentuada não se acompanhou de efeito sonífero correlato, colaborando o paciente nas mudanças de posição.

CONCLUSÕES

O dextro-propóxifeno usado durante a anestesia demonstra um nítida ação analgésica em doses entre 25 e 75 mg com uma duração de ação entre meia hora e 45 minutos.

Há uma depressão respiratória central acentuada, principalmente a custa da frequência, podendo chegar a apnéia; isto facilita a instalação de respiração controlada. Esta depressão é facilmente reversível pelo uso de levalorfan.

Não se conseguiu observar hipotensão arterial ao contrário do que é observado com os analgésicos narcóticos. Existe uma ação bradicardisante. É possível ocorrer depois de injeções intravenosas a libertação de histamina, de curta duração.

A principal característica do dextro-propóxifeno parece ser sua ação analgésica quase desprovida de ação sonífera, o que o aproxima do analgésico puro.

S U M M A R Y

DEXTROPROXYPHENE: A NEW ANALGESIC DRUG

The drug was used in 170 patients submitted to various surgical procedures. It was use intramuscularly for premedication or intravenously during the course of general anesthesia or analgesic blocks to reinforce or supplement analgesia.

The drug is of little or no value for premedication. When used during the course of anesthesia in doses from 25 to 75 mg there was an effective analgesic action lasting 30 to 45 minutos.

It did not cause hypotension in direct contrast to the known narcotic-analgesic drugs. It produces bradycardia. It may occur liberation of histamine, of short duration, after intravenous injections.

It causes severe respiratory depression, (central action). The rate decreases rapidly and apnea may result. Due to this effect controlled respiration can easily be induced during general anesthesia. The respiratory depression responds rapidly to adeseuate doses of levalorphan.

The main characteristic of dextropoxyphene seems to be an analgesic action almost deprived of somnolence and drowsiness, approaching it to the pure analgesic.

REFERÊNCIAS

1. Chernish, S. M. e Gruber, C. M. — Demonstration of absence of physical dependence to therapeutic doses of Dextropropoxyphene hydrochloride (Darvon) using the "Aliyl test". — *Antib. Med. & Clin. Therapy* 7:190-192, 1960.
2. Gonçalves, Bento — A recuperação da anestesia geral. — *Rev. Bras. Anest.* 9:53-61, 1959.
3. Gruber et al. — Clinical bio-assay of oral analgesic activity of propoxyphene, acetyl'salicylic acid, and codeine phosphate and observations on placebo reactions. *Arch. int. Pharmacodyn.* 104:156-166, 1955.
4. Gruber, C. M. — Codeine Phosphate, propoxyphene hydrochloride and placebo. *J.A.M.A.* 164:966-969, 1957.
5. Janssen, P. A. J. — A review of the chemical features associated with strong morphine-like activity. *Brit. J. Anaesth.* 34:260-269, 1962.
6. Little, D. L. e Stephen, C. R. — Modern Balanced anesthesia. *Anesthesiology.* 15:246-261, 1954.
7. Monte, A. e Silva L. C. — Anestesia e hemostasia por electrocoagulação — Considerações sobre o uso dos derivados piperidínicos. *Rev. Bras. Anest.* 4:256-278, 1954.
8. Narvaes, C. e Mosterio Jr., E. B. — Dextromoramida — Resultados de primeiras observações clínicas. *Rev. Bras. Anest.* 11:131-138, 1961.
9. Pavan, W. L. — Anileridine: analgesia cirúrgica. *Rev. Bras. Anest.* 11:229-231, 1961.
10. Pohland, A. e Sullivan, H. R. — Analgesics: esters of 4-dialkylamino-1-2-diphenil-2-butanols. *J. Am. Chem. Soc.* 75:4458-4465, 1953.
11. Robbins, E. B. — Pharmacologic effects of new analgesics-a-4-dimethylamino-1-2-diphenil-3-methyl-2-propionyloxibutane. *J. A. M. Pharm. A.* (Scient. ed.) 44:497-500, 1955.

Dr. BENTO GONÇALVES
Rua Gustavo Sampaio, 358/401
Rio de Janeiro, GB.

**III CONGRESSO MUNDIAL
DE ANESTESIOLOGIA**

20 a 26 de Setembro de 1964

SÃO PAULO — S. P. — BRASIL