

A ASSOCIAÇÃO PROPANIDID-DIAZEPAM EM ANESTESIA PARA CESARIANAS

DR. ANTONIO DE OLIVEIRA ALBUQUERQUE, E.A. (*)

DR. ROBERTO CARVALHO BRANDÃO (**)

AP 2429

Utilizou-se a associação Propanidid-Diazepam em 100 anestesias para operação cesareana como agente de indução e manutenção até a retirada do feto. A análise do material estudado e da técnica empregada, em relação ao binômio materno-fetal, mostrou a eficácia da associação e a sua superioridade em relação aos demais agentes empregados em anestesia geral para obstetria, no período que vai da indução à extração fetal, baseada nos extraordinários índices de Apgar obtidos, na indução rápida e suave e na ausência de complicações materno-fetais.

À rápida passagem transplacentária dos anestésicos, tem motivado a pesquisa incessante por parte dos anesthesiologistas de todo o mundo, no sentido de conseguir um agente anestésico isolado ou a associação de dois ou mais agentes, que embora não fugindo à regra da transposição placentária, determinem um bom resultado para o binômio materno-fetal.

Com o aparecimento do "Bayer 1420", utilizamo-lo a princípio em operações cesarianas, verificando de pronto o ótimo resultado em relação ao conceito, com o inconveniente porém de sua duração muito curta (8), obrigar ao emprego de doses repetidas para manutenção de plano anestésico satisfatório. Associamo-lo por isto a vários agentes inalatórios, tais como o metoxifluorano e óxido nitroso, no que observamos os inconvenientes já de há muito descritos do emprego destes agentes para anestesia obstétrica, observando-se nestes casos, uma queda do índice de Apgar.

Recorremos então à Associação Propanidid-Diazepam, conseguindo que este último, potencializando a ação do pri-

(*) Chefe do Serviço de Anestesiologia da Maternidade Clara Basbaum — Do Serviço de Anestesia do Hospital N. S. da Glória — A.M.S.A.

(**) Sub-Chefe do Serviço de Anestesiologia da Maternidade Clara Basbaum — Do Serviço de Anestesia do Hospital Estadual Miguel Couto.

meiro, prolongasse a duração da anestesia permitindo assim, que via de regra, uma dose única desta associação cobrisse o espaço de tempo até a extração fetal, ou seja, um período de até 10 minutos após a injeção.

DADOS FARMACOLÓGICOS

1 — *Propanidid*.

Foi Hiltmann (7) quem procedeu à síntese de um anestésico endovenoso não barbitúrico, a que chamou "Bayer 1420". Sua investigação clínica ocorreu em 1961 e estudos realizados a partir desta época mostraram a ausência de toxicidade do produto bem como seus efeitos anestésicos através de anestesia genuína eficaz e rapidamente reversível.

O Propanidid é um líquido oleoso, amarelado com ponto de ebulição 210°C, estável em soluções de pH, entre 7.0 e 7.4. É insolúvel na água. É encontrado comercialmente em ampolas de 10ml a 5% em solução aquosa tendo como solvente o cremóforo que resulta da etiloxidação do óleo de rícino.

Quimicamente, o Propanidid possui como princípio ativo o Ester-N-Propílico de ácido 3-Metoxi 4-(N,N-Dietilcarbaminoilmetoxi)-Fenilacético.

Metabolismo — Estudos realizados por Putter, (11) mostraram ser o Propanidid inativado rapidamente pelas esterases hemáticas e hepáticas. A degradação do ester ocorre no fígado e no sangue. Assim, há rutura enzimática da ligação do ester separando-se o Propanol do composto inativo que é o ácido 3-Metoxi 4-N-Dietil-Carbamido-Metoxi)-Fenilacético.

Os metabolitos carecem de atividade anestésica e são atóxicos. Sua excreção se realiza em torno de 95% pelos rins e 5% pelas fezes. Sobre o sistema nervoso central, é um fármaco de ação ultra-curta produzindo inconsciência e anestesia. Geralmente os reflexos córneos, pupilares e laringeos permanecem presentes, sendo abolido o faríngeo e há relaxamento dos músculos masseterinos. Para a entubação traqueal, é necessário porém o emprêgo de um mio-relaxante. Sua atividade parassimpaticomimética é menos pronunciada que a dos tiobarbituratos (9). Sobre a respiração produz uma hiperpnéia inicial aumentando o volume respiratório em 300% segundo Collins (3) e a frequência respiratória em torno de 50%. Esta hiperventilação dura em média 40 segundos o que é de suma importância em anestesia obstétrica, em contraposição com os tiobarbituratos onde se verifica imediata depressão respiratória.

Sôbre o aparelho cardiovascular, embora a maioria dos autores relate uma queda da pressão arterial mais pronunciada da sistólica, observamos contrariamente, um aumento inicial de pressão sistólica e diastólica em tôrno de 20%, o que corrobora a opinião de outros como Erra e Fasano (6). A taquisfigmia se faz presente. Sôbre o fígado, os autores são unânimes em afirmar que não há efeitos hepatóxicos importantes com as doses habituais. Náuseas e vômitos, são menos freqüentes do que com o uso dos tiobarbituratos.

Sôbre a função renal, com doses de 5 a 20 mg/kg, de La Fuente e Arevalo, (4) mostraram leve diminuição da mesma e a volta à normalidade após cessado o efeito anestésico. A injeção intra-arterial produz reação isquêmica, com transtornos menores que os provocados pelos tiobarbituratos (4).

Sôbre a barreira transplacentária, para elucidação definitiva, não encontramos estudos de análises gasométricas do sangue da veia umbelical e determinações espirométricas do volume minuto respiratório do recém-nascido.

Clinicamente achamos que todo fármaco atravessa a barreira placentária, entretanto, por sua rápida eliminação, não causa malefícios ao concepto, tendo sido obtidos nos 100 casos estudados elevado índice de Apgar. Quanto ao tónus e a contratibilidade uterina, e após a retirada da placenta, verificamos sempre uma resposta pronta do miométrio, não assinalando qualquer caso hemorrágico.

2 — *Diazepam*:

O Dizepam ou RO-5-2807 é uma substância da classe dos 1.4 Benzodiazepina, correspondente ao 7-Cloro-1-3-dihidro-1-Metil-5-Fenil-2H-1-4-Benzodiazepin-2-ona. É um potente anticonvulsivante e miorelaxante, (15). Diminui a atividade do cortex cerebral (2), o que torna válida a associação por nós proposta. Sôbre o aparelho cardiovascular há discreta hipotensão arterial o que não é observado com a associação do propanidid com succinilcolina.

Estudos feitos no homem por Randal (12,13) com Valium marcado com H³, revelaram que 71% da radioatividade podia ser recuperada na urina e 10% nas fezes. Segundo Hernandez (14), a eliminação do Diazepam pelos rins é muito muito reduzida fazendo-se supor que seja metabolizado no fígado. Seu pH está entre 6.4 e 6.9 (5) daí a compatibilidade da associação.

A êstes dois agentes associamos em todos os 100 casos, succinilcolina na dose de 1.3mg/kg e preferimos êste miorelaxante por seu período de latência menor e por não ultra-

passar, nestas doses, a barreira placentária pois é sabido que só em quantidades superiores a 300 mg é encontrada no cordão umbelical (10). Sem dúvida a succinilcolina é potencializada pelo Propanidid — provavelmente por sofrer o mesmo mecanismo de hidrólise. Talvez seja ela responsável pelo aumento de pressão arterial por nós citado.

MATERIAL E MÉTODO

Utilizamos a mistura Propanidid-Diazepam na indução anestésica até a extração fetal, em 100 intervenções cesarianas, sem o emprêgo de qualquer outro agente anestésico, até que êste desiderato fôsse realizado.

Como medicação pré-anestésica usamos apenas, como é de rotina em obstetrícia, 0,5 mg de sulfato de atropina ou por via muscular (15-30 minutos antes do ato cirúrgico), ou venosa, imediatamente antes do ato cirúrgico.

Com a paciente na mesa operatória, cateterizamos uma veia com agulha de grosso calibre, a qual adaptamos uma solução de glicose a 5%, adicionada de 2 μ de ocitocina e de 10 mg de Plasil^(R). Testamos o material para assistência ventilatória para a mãe e para o feto, bem assim, tomamos todos os cuidados necessários para uma cirurgia, que, em sua grande maioria, é de urgência. Após todos os preparos relativos à intervenção cirúrgica tais como antisepsia, colocação de campos operatórios, preparo de fios, etc., damos início à anestesia que obedece à seguinte técnica:

1 — Numa mesma seringa, contendo uma solução de 500 mg de Propanidid a 5% e 10 mg de Diazepam injetamos 7 mg/kg de Propanidid e Diazepam na proporção de 50:1. Em seguida, procedemos a administração do miorelaxante succinilcolina, na dose de 1.3mg/kg. As razões da preferência pela succinilcolina são por permitir uma entubação traqueal mais rápida, fazendo assim a profilaxia de uma aspiração por vômitos tão temida em anestesia obstétrica.

Procedemos à laringoscopia, anestesia tópica com xilocaína-spray e entubação oro-traqueal.

3 — Após a entubação, autorizamos o início da cirurgia e simultâneamente, colocamos a paciente em posição de Trendelenburg para facilidade da extração fetal.

4 — A incisão efetuada foi à Pfannenstiel, em 94 casos e em 6 casos foi empregada a incisão longitudinal infra-umbelical por se tratarem de pacientes portadoras de cicatriz anterior.

Geralmente a dose supracitada é suficiente para cobrir o tempo que vai da indução da anestesia até a extração fe-

tal. Entretanto, por vêzes, houve necessidade de uma dose adicional de Propanidid não associado ao Diazepam quer por um prolongamento anormal no tempo de extração fetal, quer por uma menor sensibilidade da paciente aos agentes empregados.

5 — Durante o período de apnéia procedemos à ventilação controlada manual com pressão positiva intermitente até que haja a hidrólise da succinilcolina o que ocorre em tôrno de 7 a 10 minutos e esta demora de ação atribuímos ao sinergismo do miorelaxante empregado com o Propanidid, já que têm o mesmo mecanismo de hidrólise.

6 — Logo após a extração fetal e antes do secundamento usamos um uterotônico na dose de 0.4mg por via venosa e simultâneamente empregamos um agente anestésico inalatório de manutenção. e o escolhido foi o Metoxifluorano em vaporizador Pentranec^(R) em um sistema circular com reinalação parcial, sendo o vaporizador colocado dentro do circuito. Assim, o plano anestésico desejado é rapidamente atingido e a paciente permanece em respiração espontânea até o final da intervenção.

TABELA I

INDICAÇÕES DAS CESAREANAS

Primipara Idosa	4
Descolamento de Placenta	24
Iterativa	26
Discinesia de Colo	10
Insuficiência Placentária	2
Apresentação Córmica	1
» Face	1
» Pelvica	7
Gravidez Protraída	7
» Gemelar	1
Fator Rh — Título Alto	3
Descolamento Prematuro da Placenta	3
Sofrimento Fetal	9
Infertilidade Anterior	2
TOTAL	100

Outros processos de manutenção de anestesia podem ser usados, pois o que interessa fundamentalmente neste trabalho é a técnica anestésica usada para indução até a extração fetal e as condições de nascimento do recém-nato.

As causas determinantes das cesarianas, foram as mais variadas possíveis e em nosso trabalho não fizemos qualquer

escolha; — empregamo-la em tôdas as pacientes que se nos apresentaram em um determinado período (Tabela I).

Não possuindo até o momento dados precisos sôbre a forma pela qual se processa a passagem transplacentária, fizemos uma observação minuciosa sôbre o índice de Apgar, para o que contamos com o auxílio dos pediatras que atenderam os recém-natos, na sala de operações, e de acôrdo com o grau por êles fornecido ou por nós determinado, em algumas ocasiões por ausência dos mesmos (Tabela II).

TABELA II

INDICE DE APGAR DOS RECÉM-NATOS

APGAR	N.º de casos
2	1
5	1
6	1
7	5
8	6
9	69
10	18
TOTAL	101

As reações dos fetos ao serem extraídos, são clinicamente superiores àquelas observadas com qualquer outra técnica de anestesia geral, não apresentando os mesmos, aquela coloração de pele imprecisa e difícil de classificar. Os fetos, exceção feita aos de Apgar abaixo de 7 inclusive, e que representaram apenas 8% de nossa estatística, nasceram com excelente vitalidade, choraram e respiraram ainda na mesa de operações sem quedas posteriores dessas condições.

No caso constante do Apgar 2, refere-se a um grave sofrimento fetal, provavelmente proveniente de intensa hiper-sístolia com trabalho de parto prolongado e uso de sedativos e analgésicos durante êsse mesmo trabalho. O feto em precárias condições ao nascer, foi reanimado com respiração artificial e entubação traqueal, com boa recuperação posterior.

Os dois outros, de Apgar 5 e 6, responderam à respiração sob máscara, não sendo preciso outra qualquer manobra reanimadora. Tratava-se respectivamente, de um caso de sofrimento fetal — (Apgar 5 e de um descolamento prematuro da placenta — Apgar 6). Em relação ao pêso do feto ao nascer encontramos os seguintes dados (Tabela III).

TABELA III

PÊSO DOS FETOS AO NASCER

Até — 2000g	2 casos
2001 a 2500g	3 casos
2500 a 3000g	29 casos
3001 a 3500g	58 casos
3500 a 4000g	5 casos
4001 a 4500g	3 casos
4501 a 5000g	1 caso
TOTAL	101 casos

É nossa firme opinião hoje, que os casos de Apgar baixo, verificados em fetos submetidos a anestesia geral, bem conduzida, pouco têm a ver com a anestesia em si e sim principalmente, com as condições fetais intra-uterina, vigentes na hora da extração, destacando-se sobretudo a acidose metabólica e a dosagem de estriol que infelizmente, em nosso meio por condições óbvias não podem ser tomadas "a priori".

Observamos que, o tempo para extração fetal foi maior do que o registrado em trabalhos anteriores com o uso de tiobarbituratos ⁽¹⁾ não se respeitando mais os famosos tempos de Helmann. (Tabela IV).

TABELA IV

TEMPO DE EXTRAÇÃO FETAL EM MIN.

MINUTOS	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
NÚMERO DE CASOS	1	6	7	15	9	15	29	6	8	1	1	1	2

É importante assinalar que nos dois casos em que os tempos de indução até extração fetal foram de 16 minutos e 15 minutos os índices de Apgar, destes fetos foram de 10 e 9 respectivamente.

A dose usada até a extração fetal foi de 500 mg de Propomid + 10 mg de Diazepam em 66% dos casos, os demais tiveram as seguintes doses:

400mg com 8mg Diazepam	600mg	650mg	700mg	750mg	900mg	1000mg
7%	6%	2%	5%	9%	1%	4%

Note-se que nos casos em que doses usadas foram superiores a 500mg de Propanidid, o Diazepam não foi mais empregado.

Como complicações registradas temos que assinalar um caso de apnéia prolongada (55 minutos) atribuível a presença de uma colinesterase atípica da paciente e um outro de erecção pilosa durante a anestesia e intenso calafrio ao findar a mesma, o que poderá ser atribuído a uma reação anormal da paciente na eliminação do metoxifluorano empregado na manutenção da anestesia e ao ambiente frio da sala de operações.

Complementando a presente estatística tivemos nos 100 casos:

1) Quanto à paridade:

Primípara	Secundípara	Múltipara
29%	20%	51%

2) Quanto à idade:

Até 20 anos	21 a 30 anos	31 a 40 anos
3%	65%	32%

CONCLUSÕES

Nas 100 operações cesarianas em que empregamos a Associação Propanidid-Diazepam não tivemos qualquer problema quer na fase de indução, quer na manutenção da anestesia. Os agentes utilizados não tiveram outrossim, interferência no tônus ou na contratibilidade uterina. As pacientes inquiridas no pós-operatório imediato, não relataram qualquer ocorrência relativa ao ato cirúrgico. Não foi observado sangramento exagerado ou atonia do 4º período e bem assim, os fetos no berçário, não apresentaram depressões posteriores. Não relacionamos um único episódio de morte fetal e pela rapidez da eliminação de Propanidid, por todos comprovada, concluimos ser a associação com o Diazepam já rotineiramente usado em trabalho de parto, um método anestésico de real valia para o período crucial que vai da indução à retirada do feto.

Usamos naqueles casos em que houve superficialização evidente da anestesia novas doses de Propanidid sem que êste fator se mostrasse de agravo com relação à vitalidade fetal.

SUMMARY

THE ASSOCIATION OF PROPANIDID AND DIAZEPAN
FOR INDUCTION OF ANESTHESIA CESAREAN SECTIONS

A mixture of propanidid-diazepan (50:1) was used in the induction of anesthesia for C-section combined with succinylcholine up to the deliverance of the child, which occurred in most cases between five and twelve minutes. Anesthesia proceeded afterwards with methoxyflurane vaporized within the semiclosed circle system. The excellent conditions of the newborn and the high Apgar scores, as well as the absence of maternal complications, fast induction of anesthesia and good operating conditions do make this method of general anesthesia very efficient and satisfactory for the obstetrician, the anesthetist, the mother and the child.

REFERÊNCIAS

1. Albuquerque, A. O. — A Anestesia Obstétrica — J. Bras. Cir. 2:703, 1963.
2. Arrigo, A.; Jann, G.; Tonali, P. — «Some aspects of the action of valium e librium on the electrical activity of the rabbit brain». Arch. Intern. Pharmacodyn: 154:364, 1965.
3. Collins, V. S. — Anestesiologia Edit. Interamericanas: 1968.
4. De La Fuente, F. R.; Arevado, S. M. — «Emprego do novo anestésico endovenoso, Ester-N-Propílico do Ácido 3-Metoxi-4-(N-N-Dietil-Carbamoilmetoxi)-Fenilacético» O Hospital: 3:885-889, 1968.
5. Dundee, J. W.; Haslett, W. H. K. — The Benzodiazepines a review of their actions and uses relative to anesthetic practice. Brit. J. Anaesth 42:217, 1970.
6. Erra, U.; Fasano, M. — Minerva Anest.: 32:(11); 609-612, 1966.
7. Hiltmann, R. — «Reports on new synthetic intravenous drugs anesthesia Farbenfabriken Bayer, Leverkusen».
8. Koerner, M. — A Propanidida (Fabantol(R) com anestésico de base em cirurgia otorrinolaringológica. O Hospital: 5; 1681, 1686, 1968.
9. Hofmann, R. — Observações realizadas com Propanidid — Anestésico-Intravenoso de curta duração, utilizado em algumas intervenções ginecológicas e obstétricas com especial consideração em anestesia no parto de apresentação cefálica, Gynak, 1965.
10. Moya, F. and Kvisselgaard, N. — «The placental transmission of succinylcholine» Anesthesiology 22:11, 1961.
11. Putter, J. — Report on the Enzymatic Breakdown of Bayer 1420.
12. Randall, L. O. — Pharmacodynamic of chlordiazepoxide and other Benzodiazepin derivatives. Psychosomatic Medicine, the first Halinemann Symposium. Lea and Febiger Philadelphia: 476, 1962.
13. Randall, O. O.; Heise, G.A.; Schallek, W.; Bagdon, R. E.; Banziger, R.; Borris, A.; Noe, R. A. and Abrams, W. B. — Pharmacological and Clinical studies on Valium, a new psychoterapeutic agent of the benzodiazepine class. Current Therapeutic Research: 16:405, 1961.
14. Sanchez, H. — Gazeta Médica de México: Tomo XCV; n. 3, 1965.
15. Santos, C. B.; Maia, J. C. e Gonçalves, B. — «Aplicações do Diazepam (Valium) em Anestesia» — Rev. Bras. de Anest. 18:25, 1968.