

**AÇÃO DO BROMETO DE FAZADINIUM (AH 8165) SOBRE  
A JUNÇÃO MIONEURAL DE CÃES NORMAIS  
E NEFRECTOMIZADOS (\*)**

**DRA. EUGESSE CREMONESI (\*\*)**

**DRA. EUZA CREMONESI (\*\*\*)**

**DRA. ILDA DE JESUS RODRIGUES (\*\*\*\*)**

*Foi analisado o efeito do brometo de fazadinium (AH 8165), administrado por via venosa, na dose de 0,5 mg/kg, sobre a junção mioneural de 10 cães normais e 10 cães submetidos à nefrectomia bilateral recente.*

*O agente induziu relaxamento muscular reversível espontaneamente, nos cães normais e nefrectomizados previamente. Nos primeiros, a duração da curarização variou de 13 a 30 minutos (média de 22,5 min.) e nos últimos variou de 12 a 55 minutos (média de 25,5 min.). A diferença de médias não foi significativa, quando analisada estatisticamente pelo teste T de Student.*

*Os resultados, obtidos em cães, não podem ser transpostos com segurança para o homem, devido à diferença biocinética da droga.*

O brometo de fazadinium (AH 8165) é um bloqueador neuromuscular não despolarizante <sup>(10)</sup>, com início de ação pronta e duração curta em cães e gatos e mais prolongada em macacos <sup>(1)</sup>.

No homem, a duração de seu efeito é semelhante à do brometo de pancurônio <sup>(5,8)</sup>.

(\*) Trabalho realizado no Laboratório de Anestesiologia Experimental da Disciplina de Terapêutica Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

(\*\*) Professora Livre Docente.

(\*\*\*) Assistente Voluntário.

(\*\*\*\*) Preparador.

recebido em 9/12/77

aprovado p/publicação em 26/12/77

A droga determina, em animais e no homem, um bloqueio ganglionar (em doses elevada) e vagal, induzindo taquicardia intensa (<sup>5,6,7</sup>). Também ocorre aumento do rendimento cardíaco, redução da força de contração do miocárdio, da pressão venosa central e da resistência periférica. A pressão arterial e ritmo cardíaco não são alterados (<sup>7</sup>).

O AH 8165 desaparece rapidamente do plasma, sendo eliminado pela urina, em 24 horas (<sup>9</sup>).

Em pesquisa anterior (<sup>2</sup>) analisamos o efeito da nefrectomia bilateral prévia sobre a ação bloqueadora neuromuscular de vários agentes curarizantes em cães. Observamos que a ação da d-tubocurarina é menos alterada, sendo que a da galamina torna-se irreversível, após a nefrectomia.

É nosso objetivo analisar o que ocorre com o AH 8165, nas mesmas condições de pesquisa.

#### METODOLOGIA

Foram utilizados 20 cães adultos, de ambos os sexos, sem idade ou raça definidas, com peso variando entre 6 e 15 kg.

Após anestesia com 30 mg/kg de tiopental sódico, os animais eram colocados em decúbito dorsal numa goteira de madeira e convenientemente fixados, procedendo-se então, ao seguinte preparo:

a - Entubação oro-traqueal com sonda de borracha tipo Rusch, provida de balonete, que era inflado. Ventilação artificial com o respirador Takaoka modelo 600 (volume corrente de 14 ml/kg: frequência respiratória 20 movimentos/minuto).

b - Cateterismo da veia femoral ao nível da raiz da coxa direita, para injeção das drogas utilizadas nas pesquisas.

c - Dissecção e isolamento do nervo ciático poplíteo externo, que era amarrado com fio de algodão e seccionado logo acima da ligadura.

d - Trepanação da tíbia para fixação do membro a um miógrafo tipo Palmer.

e - Isolamento, ligadura e secção do tendão do músculo tibial anterior, e conexão da sua extremidade proximal com a alavanca inscritora de um miógrafo de contração semi-isométrico do tipo Palmer.

f - Colocação do coto periférico do nervo ciático poplíteo externo sobre eletrodos de platina umedecidos com solução fisiológica e cloreto de sódio a 0,9% e conectados a um estimulador Grass S4.

g - Estimulação do coto periférico do nervo ciático poplíteo externo com estímulos supramaximais de 2 volts e frequência cardíaca de 30 ciclos/minuto e registro das contrações musculares do tibial anterior, durante toda a experiência, em papel esfumado em quimógrafo tipo Palmer.

Os animais foram distribuídos em dois grupos de dez animais:

Grupo A — animais normais.

Grupo B — animais nefrectomizados.

Nos cães do grupo A, após os 10 minutos de registro controle da contração muscular, era administrado o brometo de fazadinium, na dose de 0,5 mg/kg. Anotou-se o tempo de início da preparação e do início do registro, da injeção do curare e da duração da curarização. O registro era mantido até 15 minutos após a normalização do traçado.

Nos animais do grupo B, imediatamente antes do início da estimulação neuromuscular e registro das contrações, era feita nefrectomia bilateral por laparotomia mediana. A seguir iniciava-se a estimulação do nervo e registro das contrações musculares, procedendo-se, então, como nos animais do grupo A.

Ao término da experiência os animais eram sacrificados por injeções de 50 cm<sup>3</sup> de ar, sendo seus rins examinados macroscopicamente, para constatarem-se alterações patológicas grosseiras. Os animais que apresentavam qualquer modificação desse tipo eram desprezados e substituídos por outros.

Em todos os animais foi feita estimulação direta do músculo tibial anterior, e tetanizante do nervo ciático poplíteo externo, antes, e, em tempo variável, após o uso das drogas.

Foi aplicado o teste T de Student para análise estatística dos resultados, tendo sido escolhido o nível de significância de 0,05 para tomada das decisões.

## RESULTADOS

A tabela I mostra os resultados obtidos com os cães dos dois grupos. Observa-se que a curarização foi reversível em todos os animais de ambos os grupos, após período de tempo variável.

Com a dose administrada, houve curarização incompleta em alguns animais.

TABELA I

| N.º do Cão | 1  | 2  | 3  | 4  | 5  | 6  | 7  | 8  | 9  | 10 | Média          | 0,05tc <sub>81</sub><br>2,101 |
|------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----------------|-------------------------------|
| Grupo A    | 30 | 20 | 15 | 25 | 13 | 36 | 20 | 30 | 16 | 20 | 22,5<br>± 7,5  | taxb                          |
| Grupo B    | 27 | 20 | 12 | 27 | 55 | 13 | 25 | 15 | 25 | 33 | 25,2<br>± 12,5 | 0,584                         |

Duração (em min.) do bloqueio mioneural induzido pelo brometo de fazadinium (0,5 mg/kg) em cães normais (grupo A) e nefrectomizados (grupo B)

A duração da curarização foi semelhante em ambos os grupos, quando os resultados foram analisados pelo teste T.

Houve caracteristicamente potenciação pós-tetânica, com recurarização posterior em todos os animais, bem como contração muscular por estimulação direta.

#### DISCUSSÃO

O brometo de fazadinium permitiu reversão rápida e completa do bloqueio neuromuscular, em todos os animais. Esse fato sugere ser ele um bom agente curarizante para enfermos com insuficiência renal aguda principalmente se compararmos os resultados do presente estudo com os de pesquisa anterior (2), com a succinilcolina, galamina, dialil nortoxiferina, pancurônio e d-tubocurarina. Entretanto os resultados obtidos em experimentação animal devem ser transferidos com cautela para o homem, devido à biocinética da droga. Estudos experimentais (4,5,8,10) e clínicos (4,9), mostraram que a duração de efeito do AH 8165 é diferente, nos animais e no homem. Em cães, gatos, ratos e cobaias, essa droga possui um efeito bloqueio neuromuscular de curta duração ao passo que em macacos e no homem ele é mais prolongado. Essa diferença é explicada pela presença, no plasma de alguns animais, inclusive do cão, de uma azo-redutase que inativa o AH 8165 (8).

No homem esse fenômeno não ocorre, sendo a droga eliminada "in natura" pelos rins em 24 horas (9). Sob esse aspecto a droga seria contra-indicada em portadores de insuficiência renal. Entretanto Strumin refere ter sido a droga utilizada sem problemas em doentes desse tipo (9).

Talvez a droga tenha uma cinética semelhante à da d-tubocurarina, que tem uma grande capacidade de fixação

às proteínas plasmáticas (3). Esse fato aguarda ainda confirmação.

### SUMMARY

#### NEUROMUSCULAR-BLOCKING EFFECTS OF AH 8165, IN NORMAL AND NEPHRECTOMIZED DOGS

The effect of intravenous fazadinium bromide (AH 8165) (.5 mg/kg) upon neuromuscular junction was studied in 10 normal and 10 nephrectomized mongrel dogs.

AH 8165 induced a spontaneously reversible muscular relaxation in all animals. As to the duration of this effect there was no significant difference between normal and nephrectomized dogs.

Because of the different pharmacodynamic activity of this drug in experimental animals and in man, its clinical utility remains questionable, so far.

### REFERÊNCIAS

1. Brittain R T & Tyers M B — The pharmacology of AH 8165: a rapid — acting, short-lasting competitive neuromuscular blocking drug. *Brit J Anaesth* 45:837, 1973.
2. Cremonesi E & Rodrigues I J — Ação de agentes curarizantes sobre a junção mioneural de cães normais e nefrectomizados. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo*, 2:217, 1977.
3. Ghoneim M M, Kranier S E, Bannow R, Pandya H & Douth J I — Binding of d-tubocurarine to plasma proteins in normal man and in patients with hepatic and renal failure. *Anesthesiology*, 39:410, 1973.
4. Hiser P T, Dretschel K L & Kruger G O — In vitro investigation of a new neuromuscular relaxant, AH 8165. *Anesthesiology*, 42:245, 1975.
5. Hughes R, Payne J P & Sugai N — Studies on fazadinium bromide (AH 8165): a new non-depolarizing neuromuscular blocking agent. *Canad Anaesth Soc J* 23:36, 1976.
6. Marshall I G — The ganglion blocking and vagolytic actions of the short-acting neuromuscular blocking drugs in cats. *J Pharm Pharmacol* 25:530, 1973.
7. Savege T M, Glogg C E, Ross L, Lang M & Simpson B R — The cardiovascular effects of AH 8165. A new non-depolarizing muscle relaxant. *Anesthesia*, 28:253, 1973.
8. Simpson B R, Strunin L, Savege T M, Walton B, Blogg B, Faley E I, Maxwell M P, Ross L A & Harris D M — An azobis-anylimidazopyridinium derivative: a rapidly acting non-depolarizing muscle relaxant. *Lancet* 1:516, 1972.
9. Strunin L — Clinical use of AH 8165 (fazadinium). *Acta Anesth Belg* 27:97, 1976.
10. Wand B E — Kinetic analysis of the AH 8165 — receptor interaction at the mammalian neuromuscular junction. *Anesthesiology*, 46:94, 1977.