

SÔBRE A UTILIZAÇÃO DO RELAXANTE MUSCULAR DIALIL-TOXIFERINA (*) EM ANESTESIOLOGIA

DR. F. MATOS RODRIGUES (**)

AP 2630

Depois de uma introdução acêrca da importância dos curarizantes em anestesiologia e de algumas considerações destinadas a chamar a atenção para as ações secundárias dos curarizantes mais utilizados, é apresentado um resumo das principais características de um novo relaxante muscular, a dialil.nor-toxiferina, comparadas com as dos curarizantes referidos.

Em seguida, apresentam-se 22 casos pessoais, em que foi utilizado o novo relaxante muscular, apontando-se os dados de observação clínica recolhidos e as técnicas utilizadas, tendo sido confirmadas algumas das principais características do produto.

Além da supressão da percepção dolorosa, é um dos deveres do anestesiologista, na mira dos casos, imobilizar a musculatura, a fim de possibilitar não só o trabalho como algumas das suas próprias técnicas. Essa finalidade, conseguida outrora à custa de narcoses profundas, é hoje possível com narcoses ligeiras, graças a emprêgo dos curarizantes.

A importância crescente dos curarizantes em anestesiologia lançou os investigadores e os laboratórios na pesquisa de uma droga que satisfizesse um determinado número de condições consideradas ideais e que seriam, essencialmente:

- um efeito de curta duração que permitisse um doseamento fácil e tornasse desnecessário o uso de antagonistas;
- ser eliminado por mecanismos infalíveis, devendo os produtos de degradação ser farmacològicamente inativos;

(*) Aloferine — Roche.

(**) Interno do Serviço Central de Anestesia do Hospital Sta. Maria — Lisboa, Portugal.

- deveria atuar especialmente sobre a musculatura estriada e não ter qualquer efeito secundário;
- deveria ter sempre um efeito idêntico, mesmo em caso de emprêgo prolongado;
- em caso de ação prolongada e de falha dos mecanismos de inativação, deveria haver à disposição um antagonista capaz de transformar imediatamente o curarizante numa forma inativa, antagonista que por sua vez não deveria ter qualquer outro efeito.

A tubocurarina é um curarizante satisfatório para intervenções de hora e meia e várias horas de duração, mas tem o inconveniente da libertação de histamina (que impede a sua administração em doentes asmáticos ou alérgicos) e de uma ação ganglioplégica que diminui as suas possibilidades de associação com outros anestésicos, como por ex. o halotano (7).

A Succinilcolina é insubstituível para períodos de relaxamento de cerca de 5 min., em dose única, mas além de determinar a libertação de histamina, causa uma certa perturbação na formação dos influxos cardíacos e na condução, aumenta a tensão ocular e é susceptível de causar apnéia prolongada em casos de insuficiência hepática ou perturbações metabólicas importantes. Além disso, determina, por vezes, dores musculares no pós-operatório e, em determinadas circunstâncias, pode provocar, além da despolarização, um bloqueio do tipo inibidor da despolarização, o que torna muito difícil a apreciação do estado do doente no fim da operação. Por outro lado, o produto de degradação — succinilmonocolina — não é farmacologicamente inativo, pois possui um ligeiro poder relaxante, e em caso de influência dos mecanismos de inativação, não possuímos antagonista.

Para intervenções de duração média, têm-se procurado um relaxante não despolarizante de duração de ação intermediária. Neste sentido, muitos anestesiólogos utilizam a galamina, que tem o inconveniente da traquicardia e hipertensão, por efeito sobre o parassimpático, (inibição vagal). Recentemente, Walts (10) observou taquicardia ventricular quando a galamina era usada com ciclopropano.

A DIALIL-NOR-TOXIFERINA

A dialil-nor-toxiferina é um curarizante sintético derivado da C-toxiferina I pela substituição de um radical alil em ambos os grupos de amônio quartenário. É solúvel no

álcco¹, e na água e relativamente estável em solução aquosa, ao abrigo da luz e do oxigênio (3).

Em 1961, Hugin e Kissiling ensaiaram pela primeira vez este novo relaxante e verificaram que produz um bloqueio de tipo não despolarizante, de duração média, neutralizável pela neostigmina. Em 86 doentes a quem foi administrado, não foram observados efeitos indesejáveis. (7) Mais tarde, Alder (1), Lund e Stovner (8) Waser e Harbeck (6), Gonçalves e Co's (5) Foldes (4), também ensaiaram o produto, não tendo sido referidas complicações.

Seu efeito distingue-se do da tubocurarina por uma ação de duração mais curta e cerca de duas vezes mais potente (o que permite um melhor controle da ação); pela ausência de efeito ganglioplégico (2, 3, 7) não provocando portanto nem bradicardia nem hipotensão em doses habitualmente usadas na clínica); não liberta histamina, podendo portanto ser administrada a doentes asmáticos e alérgicos. Além disso, como demonstraram os controles da coagulabilidade, a dialil-nor-toxiferina não provoca hipocoagulabilidade durante ou após a operação, (o que por vezes se observa com a tubocurarina), não aumentando também o risco de tromboembolia. Também ao contrário da tubocurarina, não provoca hiperemia cutânea.

As suas vantagens sobre a galamina (1) são a ausência de efeito sobre o parassimpático, não provocando inibição vagal (com taquicardia ou hipertensão) nem estimulação vagal, com bradicardia, hipotensão e aumento de secreções.

Contrariamente à succinilcolina, a dialil-nor-toxiferina não perturba nem a formação dos impulsos cardíacos nem a sua condução; não aumenta a tensão ocular, o que a torna útil em Oftalmologia; não é degradada pela colinesterase plasmática ou outros fermentos hepáticos, pelo que não se produz apnéia prolongada em casos de doenças hepáticas ou atipias daqueles fermentos; não causa dores musculares pós-operatórias (1). Outra vantagem é a ausência da libertação de potássio e de outras perturbações eletrolíticas, pois a sua ação não modifica a relação entre o potássio intracelular e o extracelular, ao passo que esta relação é modificada pela succinilcolina, d-tubocurarina e galamina.

Além disso, com dialil-nor-toxiferina, há uma dissociação relativamente elevada entre a paralisia da musculatura respiratória e a da musculatura estriada não respiratória, o que permite uma respiração espontânea, assistida periodicamente desde que não seja necessário um relaxamento muito profundo (2). Por outro lado, pode obter-se facilmente

o relaxamento necessário para a entubação e a prática da respiração controlada.

Segundo Keating (7), o tempo de latência até ao início da ação após injeção intravenosa é de 1/2 min. A intensidade máxima do relaxamento é atingida ao fim de de 3 min. Este autor afirma não haver uma relação fixa entre a dose, o peso corporal e os efeitos sobre a respiração, existindo grande variação da suscetibilidade individual. Verificou que durante anestésias com N₂O, O₂ e Fluotano (0,5%) a dose de dialil-nor-toxiferina necessária para produzir paralisia respiratória é de cerca de 0,2 mg/Kg de peso, em indivíduos com bom estado geral. O efeito sobre a respiração geralmente termina ao fim de 10 min., mas pode durar 25 min.; e a recuperação dos movimentos respiratórios é súbita.

Para Foldes (2), a dose de 0,2 mg/Kg, de peso, causa apnéia em 50% dos indivíduos e acentuada depressão respiratória nos restantes 50%; a duração da apnéia é de 1 a 8 min. Segundo este autor, a dose de 0,125 mg/Kg de peso reduz de 64% a capacidade respiratória quando administrada 8 a 10 min. após uma dose de 0,6 mg/Kg de peso de succinilcolina. A dose de 0,03 mg/Kg de peso (cerca de 1/4 da inicial), administrada 20 min. após a mesma, restabelece satisfatoriamente o relaxamento muscular. Ainda segundo Foldes o fluotano potencia a intensidade mas não prolonga a duração da ação da dialil-nor-toxiferina, quando a manutenção da anestesia é feita com fluotano, é suficiente a dose inicial de 0,08 mg/Kg de peso e as doses complementares de 0,015 mg/Kg de peso, com os mesmos 20 min. de intervalo. Mesmo nos casos em que associou o fluotano, não se verificou efeito sobre o pulso ou a tensão arterial.

Lund (8) obteve efeitos cumulativos que são nítidos quando é usada em operações que necessitam mais de 1 hora de relaxamento: a dose necessária na segunda hora é cerca de 1/6 da utilizada na 1ª hora e a dose necessária na 3.ª hora, cerca de 1/9. Foldes (2), no entanto, não encontrou efeito cumulativo significativo.

Keating (7) em 168 intervenções, utilizou a seguinte técnica: em indivíduos de 20 a 50 anos, de peso médio e tensões arteriais normais, após entubação com succinilcolina e uma vez desaparecidos os efeitos desta, administrou 5 mg de dialil-nor-toxiferina; depois cada 5 min, 5 mg até obter o efeito desejado. Em doentes débeis e idosos utilizou doses de 2 mg repetidas ao fim de 10 min. Este autor não observou arritmias nem taquicardia atribuíveis ao relaxante. O mesmo foi verificado por Foldes (3) em 100 doentes. Na opinião de Keating quando a operação dura mais de 40 min.,

os doentes que receberam 10 mg ou menos de dialil-nor-toxiferina não necessitam de neostigmina. Nos casos em que foi necessário recorrer ao neutralizante, não foi observada recurarização.

A grande molécula deste produto (pêso molecular 737,79, ⁽³⁾), leva crer que não atravessa a barreira placentária. Tay (referido por Keating), afirma que usou a dialil-nor-toxiferina com sucesso em 13 cesarianas.

CASUISTICA

Utilizamos a dialil-nor-toxiferina (Alloferine Roche), apresentada em ampolas de soluto de 2cc contendo 10mg do produto, num grupo heterogêneo de 22 doentes, de idades compreendidos entre os 11 e os 72 anos e de pesos (aproximados entre os 30 e os 85 Kg.

Em 14 dos doentes foi feita a pre-medicação intramuscular 1/2 hora antes da intervenção:

demerol-atropina-fenergan-atarax-12 casos,
demerol-atropina-atarax-1 caso,
demerol-escopolamina-1 caso.

Nos restantes 8, foi feita pre-medicação endovenosa 5 min. antes da indução:

demerol-atropina em 6 casos, demerol-atropina fenergan num e noutro apenas atropina.

Em todos os doentes a indução foi feita com Tiopental a 2,5% e utilizados sistemas com reinalação parcial com absorção, circular ou de vai-vem.

Em relação às doses iniciais da Alloferine utilizadas, seguimos as instruções indicadas pelo laboratório assim, consideramos duas situações:

1) — Doente em que a entubação traqueal foi feita sob a ação da Alloferine.

Nêste grupo (7 casos) utilizamos a dose inicial de 200-250 μ /Kg pêso.

2) — Doentes em que a entubação foi feita sob a ação da succinilcolina (12 casos) ou em que foi feita entubação traqueal (3 casos)

Nêste grupo, consideramos 3 sub-grupos, consoante se tratava de operações usuais do abdómen (7 casos), de operações do abdómen superior e diafragma (6 casos) ou de operações pélvicas e das extremidades (2 casos). Em cada um destes sub-grupos a dose de Alloferine variou ainda, consoante utilizássemos apenas N₂O ou N₂O Fluotano.

QUADRO I

c/ intub. sob Aloferine	N20		6	7	
	N20+Fluotano		1		
c/ intub. apos succinilcol. ou s/ intub.	Oper. usuais do abdo- men	N20	4	7	
		N20+F1.	3		
	Oper. pelvi- cas e das extre- mid.	N20	2	2	
		N20+F1.	—		
	Oper. do abdo- men super.	N20	5	6	
		N20+F1.	1		
	Total			22	

Assim, nas intervenções em que usamos apenas $N_2O + O_2$, utilizamos as seguintes doses iniciais:

- a) — Nas operações usuais do abdome, 125 y/Kg.
- b) — Nas operações pélvicas e das extremidades, 100y/Kg;
- c) — Nas operações do abdome superior e torax 150 y/Kg

Nêstes casos, utilizamos doses complementares de pentotal a 2,5% e, num caso, também demerol. Nas intervenções em que usamos $N_2O + Fluotano$, usamos, respectivamente, 60, 80 e 90 y/Kg. Só num caso utilizamos N_2O -Eter, mas neste doente a dose inicial foi administrada na intensão de utilizar apenas N_2O .

As doses complementares 30 a 50 min. após esta, para o caso da entubação sob a ação da Alloferine ou com 15 a 20 min. de intervalo, nas restantes situações. Discriminamos seguidamente as doses máximas e médias por tipo de intervenção:

QUADRO II

	n.º	Duração média das op.	Dose máxima (mg)	Dose média (mg)	Obs.
Apendicéctomias	2	52m.	10	7,5	N20 N20-3
Hernias inguin.	4	1h.14m.	10	7,9	+F1-1
Histerectom. sub-t.	2	1h.52m.	10	10	N20+F1
Interv. por grav. ectopica	2	48m.	12,5	11,2	N20
Histeréct. total alargada	1	1h.40m.	17,5	17,5	N20
Gastrect. sub-t.	4	3h.01m.	20	13,5	N20-1 +F1-3
Vagotomia + Piloroplastia	1	1h.50m.	17,5	17,5	N20
Colecistéct. retr.	1	2h.00m.	20	20	N20+F1
Esplenéctomia	1	2h.05m.	7,5	7,5	N20+F1
Hemicoléctomia	1	3h.55m.	15	15	N20+Ete
Quistéctomia + marsupialização	1	3h.10m.	15	15	N20
Cura prolapso uro-genital	1	2h.20m.	12,5	12,5	N20
Amput. 1/3 inf. coxa	1	35m.	10	10	N20
	22	1h.53m.		11,7	

Em nenhum dos casos em que utilizamos o produto foi observada taquicardia após a sua administração endovenosa. Nos 8 casos em que foi utilizado fluotano (em concentrações de 0,5 a 1%), só num caso se observou diminuição acentuada da T.A., que atingiu o mínimo de 85-60, mas cremos que neste caso (histerectomia sub-total) a queda tensional possa ser atribuída a expoliação sangüínea.

Em 6 doentes pode precisar-se o intervalo entre a administração por via endovenosa e o início da ação, traduzido por apnéia ou diminuição acentuada da amplitude dos movimentos respiratórios. Em 5 destes doentes, esse intervalo foi de 1 min. e num de 2 min.

Dez dos nossos doentes não chegaram a entrar em apnéia após a administração da dose inicial da Alloferine; em 9, registrou-se um tempo de apnéia que variou de 1 a 10 min. (média 6,2); em 3 doentes não pôde precisar-se esse tempo.

Os intervalos entre a última dose (ou única) de Alloferine variaram entre 2h.50m. e 15min., 9 doentes (incluindo um em que foi administrada a última dose 15 min. antes) executaram movimentos ativos das pálpebras no momento da extubação, retiraram por seus meios a cânula oro-faríngea e tinham nítida respiração intercostal, mas só 2 não tiveram dificuldade em levantar a cabeça da almofada. Em 2 doentes os movimentos das palpebras só foram recuperados 15 min. após a terminação da intervenção e num após 30 min. Noutro doente que mantinha sinais de curarização no final da intervenção (última dose 20 min. antes do final) foi administrada prostigmina (1 mg) após 0,5 mg de atropina, endovenosa, tendo-se verificado a imediata recuperação da atividade muscular.

SUMMARY

ON THE USE OF DIALLYL-NOR-TOXIFERINE, IN ANESTHESIOLOGY

The main properties of diallyl-nor-toxiferine are reviewed and its side reactions are compared with those of other muscle relaxants.

In 22 cases this relaxant was given during anesthesia, using different techniques and confirming clinically the properties reviewed. The degree of recovery after this relaxant was determined clinically.

BIBLIOGRAFIA

1. Alder, A. — Praktische Erfahrungen mit Diallyl-nor-toxiferine — Anaesthetist 12:172, 1963.
2. Duncalf, D. — «Diagnostic and therapeutic uses of muscle relaxants» — Clinical Anesthesia 2:161-166, 1966.
3. Foldes, F. F., Brown, I. M., Lunn, J. N., Moore, J., Duncalf, D — «The neuromuscular effects of diallyl-nor-toxiferin in anesthetized subjects» — Anesthesia and Analgesia 42:177, 1963.
4. Foldes, F. F. — «The choice and mode of administration of relaxants» — Clinical Anesthesia 2:1, 1966.
5. Gonçalves, B., Drumond, J. P., Menezes, R. e Forastieri, E. — Um Relaxante Muscular derivado da Toxiferina — RO 4-3816 — Rev. Bras. Anest. 323, 1961.
6. Hügin, W. — «Lá signification des myoresolutifs en chirurgie et la place du nouveau curarizant Alloferine Roche» — Brochura sobre Alloferine, Roche.
7. Keating, V., Russel-Jones, C. — «Diallyl-nor toxiferin-a useful medium range non-depolarizing relaxant.» A preliminary report» — Anaesthesia 19: 387, 1964.
8. Lund, I., Stovner, J. — Experimental and clinical experiences with muscle relaxant Ro 4-3816, diallyl-nor-toxiferine — Acta Anaesth. Socied. 6:85, 1962.
9. Reis Jr. Almiro dos — O diallyl-nor-toxiferine como relaxante muscular em Anestesia pediátrica — Rev. Bras. Anest. 15:169, 1965.
10. Walts, L. F. — «Ventricular Tachycardia with gallamine and cyclopropane anesthesia» — Anesthesiology 24:119, 1963.