

**HEXAMETILENO-BIS-CARBAMINOILCOLINA - HCC
("IMBRETIL")**

✓ **Um novo relaxante muscular**

EUGEN WAGNER, ARMANDO OBLADEN

e

ERNANI OBLADEN

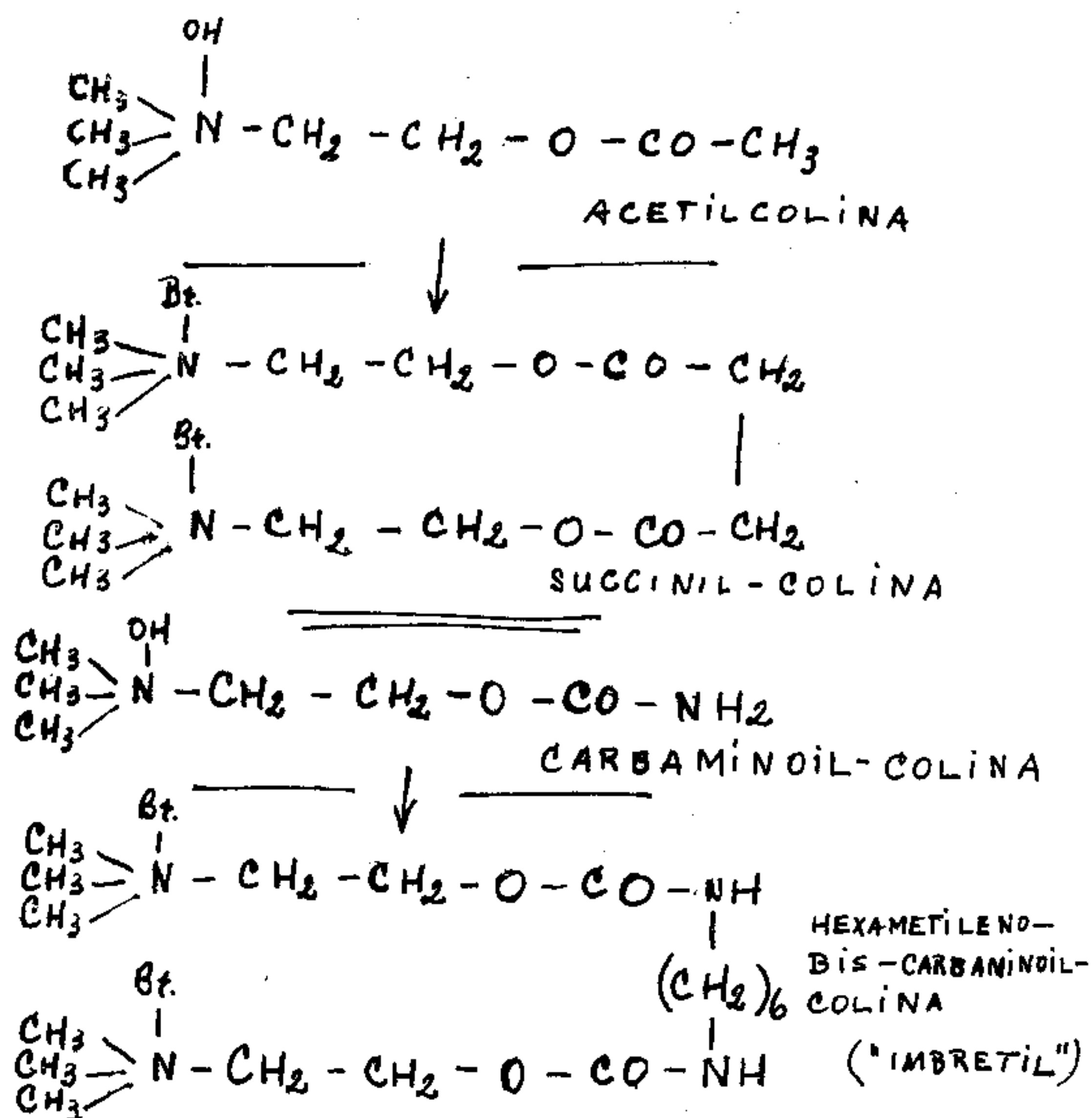
Curitiba, PR.

Histórico

AP3174
No ano de 1951, foi dado um importante passo no setor dos relaxantes musculares, com a introdução da succinil-bis-colina (S. C.), um relaxante muscular de efeito rápido (1, 2, 3, 4). Tanto o cloreto de S. C., como o brometo de S. C., desde há muito vem sendo utilizados em grande escala em toda Europa e América. Suas vantagens consistem na ausência completa de efeitos colaterais, assim como ausência de efeito cumulativo por sobredosagem. Devido seu efeito fugaz, representa um meio ideal para a entubação traqueal, exames diagnósticos, reposição de luxações e fraturas, em resumo, nas intervenções de curta duração que exigem relaxamento completo. Esta ação fugaz, entretanto, não confere à droga preferência para operações de longa duração. Sua administração por gotejamento, em diluição, resolve esta inconveniência, porém, este método não conseguiu impor-se como seria de esperar. Daí o interesse havido, no sentido de buscar-se um relaxante muscular com as vantagens da S. C., mas de ação mais duradoura.

Neste sentido, as pesquisas iniciaram-se pela molécula da S. C., que, como é sabido, consiste quimicamente quase da combinação de 2 moléculas de acetilcolina. Desta combinação depende a cisão rápida da S. C., da solinesterase em colina e ácido succínico. Essa cisão foi possível ser evitada pela combinação de 2 moléculas de carbaminoilcolina, que não é atacada pela colinesterase ou pseudo-

colinesterase. Esta conquista data de 1951, e deve-se à Bovet e colaboradores (5). Mas naquela época esta substância não surgiu como de utilidade clínica. Só mais recentemente, Klupp, Kraupp, Stormann, Stumpf e colaboradores (6), no Instituto Farmacológico de Viena, e também os franceses Cheimol e colaboradores (7), conseguiram produzir relaxantes musculares muito eficazes, interpondo um grupo metilênico como intermediário de duas moléculas de carbaminoilcolina. A combinação com 6 grupos metilênicos foi a que melhor resultou (8), e além disso, a que mais se prestou para ensaios clínicos (9, 10), pela ausência de efeitos colaterais nicotínicos (11).



O mecanismo de ação do HCC surgia como sendo idêntico ao Decametônio (8), por despolarização demorada do músculo. Isto era de se esperar pela sua constituição química, sendo demonstrada em experimentos biológicos, verificando-se contratura do músculo

reto do abdome na rã, e da musculatura das extremidades nas aves, típica do Decametônio. Todavia, nas pesquisas posteriores observou-se que a liberação do Potássio para a corrente sanguínea, típica da despolarização, surgia somente com a primeira dose, e não se manifestava com as doses de repetição.

De mais a mais, o HCC causava, em determinadas condições, uma redução da excitação muscular indireta, à semelhança do curare, ocasionando um relaxamento mais prolongado (12). Considerando este resultado, e de acordo com as publicações feitas por diversos autores, principalmente Zaimis (13, 14), que referiam um "duplo mecanismo" do Decametônio, observou-se que o mesmo mecanismo podia ser atribuído ao HCC. Este mecanismo consiste em: 1.º) efeito inicial, fugaz, por despolarização da membrana mio-neural, como da S. C., e 2.º) um efeito mais prolongado por um bloqueio neuro-muscular, como do curare. Com isso resulta que, uma vez cessado o efeito por despolarização, o seu segundo modo de ação, tipo curare, sofre a ação dos medicamentos antagônicos. Em pesquisas feitas (12), verificou-se como sendo a Neostigmine o mais potente antagônico, resultando o mesmo das observações clínicas (15, 16). O efeito da Neostigmine é tanto mais forte, quanto maior for o tempo passado do momento da aplicação do HCC, da mesma maneira como ocorre com o curare.

Nossas observações

De nossa parte, pretendemos relatar as primeiras impressões obtidas com o emprêgo deste novo medicamento, recentemente no comércio europeu.

As características do HCC são as de atuar simultaneamente como a S. C. e o curare. Inicialmente atua por despolarização das membranas mio-reurais, de modo idêntico à S. C., sendo distinto unicamente por não ser de efeito imediato, tardando cerca de 1-3 minutos a instalação do relaxamento total, segundo nossas verificações. Tardamente age por antagonismo à acetilcolina, por inibição da despolarização, ou seja, atua de modo idêntico ao curare.

É um medicamento que goza da vantagem do antagonismo para com a Prostigmine. Este antagonismo, entretanto, não é tão acentuado como para o curare, e nós desconhecemos se ele se verifica desde início, quando o HCC atua pelo mecanismo idêntico ao da S. C. Não tivemos oportunidade de provar este particular, que teoricamente, pelo menos, é impossível. Anotamos, porém, que o efeito inicial é de maior intensidade e duração que da S. C.

A S. C., quando utilizada para complementar o HCC, age de forma mais acentuada, e a duração do seu efeito é mais prolongada, fato que não se explica teoricamente.

A molécula do HCC é estável, e disto resulta que não é inibido pela colinesterase ou pseudo-colinesterase, como ocorre com a S. C. A cessação dos seus efeitos iniciais, segundo referências, ocorre lentamente, de acôrdo com sua eliminação pelos rins. Disto resulta que as afecções renais contra-indicam sua utilização, desde que a eliminação se faz sem alteração de sua molécula. Importa dizer, que, não é a cirurgia sôbre o rim que contra-indica o HCC, mas as condições de insuficiência urinária.

A impressão que tivemos, foi de que as doses suplementares de outros relaxantes, que venham a ser utilizados, devem ser menores do que as usuais (— 10 mg de Flaxedil são suficientes para atuar durante 20 a 30 minutos). Isto resulta da eliminação lenta do HCC, o que ocasiona fâcilmente a somação de efeitos.

Como é referido na literatura, também verificamos que seu efeito como relaxante é bem mais acentuado do que dos curares habitualmente utilizadas. É referido, quando comparado à d-Tubocurarina, como de ação mais intensa, na razão de 3 a 4 vêzes. Êste fato anotamos com relação ao Flaxedil, e foi bem nítido numa oportunidade em que tratava-se de abdome agudo, com intensa contratura abdominal. Por êste mesmo motivo, os sinais de anestesia superficial são muito menos perceptíveis, o que requer do anesthesiologista maior habilidade na condução da anestesia. O HCC apresenta características de potencializador.

Não nos deparamos com ações colaterais de qualquer ordem. As referências de autores diversos assinalam que podem ser observadas variações mínimas da pressão arterial, com doses 20 a 30 vêzes superiores à dose útil. É eliminado pela urina sem alteração, sendo referida a razão de 50 % ao cabo de duas horas, 75 % em 6 a 8 horas, e totalmente em 48 horas. Diante dêstes dados, é lógico pensar-se em recurarização, uma vez passado o efeito da Prostigmine. Entretanto, não há referências neste sentido, e nós também nada observamos. A Prostigmine é seu antídoto, e sôbre esta propriedade anotamos que o efeito desta não é sempre nítido, como quando é utilizada para neutralizar os curares habituais. Em poucas oportunidades, utilizamos Mestion, que aparenta atuar melhor como antídoto.

A ação do HCC instala-se gradativamente, e revela-se em sua plenitude após 2 a 3 minutos. De modo idêntico à S. C., ocorre em alguns casos a miofibrilação característica da despolarização mio-neural (— não em todos, — anotamos 9 casos). De início o relaxamento é notado nos músculos da face, posteriormente no pescoço, passando gradativamente para o tronco e extremidades, e por último o diafragma. Nisto se identifica com outros relaxantes. O desaparecimento do relaxamento obedece à mesma ordem, sendo que o diafragma liberta-se antes, e a duração dos efeitos sôbre o

abdome e membros tarda mais, sendo considerada $1,1/2$ vêzes maior que sôbre o diafragma. Cessado o relaxamento diafragmático, recuperam-se os movimentos respiratórios, que na maior parte das vêzes anotamos como sendo suficientemente amplos e satisfatórios. A recuperação dos movimentos respiratórios surge habitualmente ao cabo de 20 a 30 minutos. Confere bom silêncio da zona glótica, facilitando a entubação traqueal.

A dosagem deve ser baseada no pêsso do paciente e na duração provável da operação. É aconselhada a seguinte norma para administração de doses únicas:

0,02 — 0,04 mg/kg	= relaxamento por 30 minutos
0,04 — 0,08 mg/kg	= relaxamento por 60 minutos
0,08 — 0,10 mg/kg	= relaxamento por mais de 60 minutos

Aconselha-se não ultrapassar 0,12 mg/kg, e não utilizar doses de repetição, devido à ação excessivamente prolongada. Diante da necessidade de aumentar o efeito relaxante, deve ser utilizada a S. C., ou qualquer curare em doses menores do que as habituais. É aconselhável a diminuição de sua dose útil para 50 % quando se pretende usar ganglioplégicos.

Pode ser utilizado com qualquer anestésico. Foi por nós utilizado para complementar anestésias endovenosas, que tiveram por agentes principais o Thionembutal e a Novocaína. Todos pacientes eram adultos.

A série de casos que nos serviram para observações corresponde às seguintes intervenções:

Nefrectomia (por traumatismo)	1
Nefrostomia	1
Úlcera gástrica perfurada	1
Safenectomia bilateral	3
Gastrectomias	5
Colpoperineorrafias	4
Herniorrafias inguinais	2
Eventração	1
Colecistectomias	3
Osteomielite de fêmur (ress. sequestros)	1
Tireoidectomias	3
Ress. de fístula peri-anal	1
Mastectomias	2
Colectomia	1
Hemorroidectomias	2

Lobectomia	1
Pneumectomia	1
Wertheim	1
Esofagectomia	1
Toracoplastia	1
Lap. ginecológicas	8
	<hr/>
Total	44

Resumo das anotações

- 1 — O HCC difere da S. C., no seu efeito inicial, por ser lento e retardado. Sua ação instala-se gradativamente, e revela-se totalmente ao cabo de 2 a 3 minutos.
- 2 — O antagonismo à Prostigmine não é tão nítido como para com os curares habituais. O Mestinon parece resultar melhor.
- 3 — O efeito relaxante do HCC é mais acentuado do que dos curares usuais.
- 4 — Não temos anotado efeitos colaterais.
- 5 — A duração do relaxamento é mais prolongada que dos curares usuais.
- 6 — Não observamos casos de recurarização.
- 7 — A miofibrilação inicial não surge sistematicamente.
- 8 — Os efeitos se instalam gradativamente, progredindo da cabeça para o pescoço, — tronco, membros, e por último o diafragma.
- 9 — A recuperação da tonicidade muscular obedece à mesma ordem, recuperando-se, porém, o diafragma em primeiro lugar.
- 10 — O relaxamento, mesmo prolongado, permite após 20 ou 30 minutos, movimentos respiratórios espontâneos, na maior parte das vezes suficientes.
- 11 — O efeito inicial, que se identifica com a S. C., mostra ser mais durável que desta.
- 12 — Quando exigido um relaxante suplementar, são suficientes doses pequenas (Flaxedil — 10 mg para 20 a 30 minutos).
- 13 — Os sinais de anestesia superficial são menos perceptíveis, devido à intensidade do relaxamento. Apresenta características de potencializador.

Comentário final

Trata-se de uma novidade farmacológica que apresenta propriedades bastante interessantes. Caracteriza-se principalmente por atuar simultaneamente com os mecanismos da S.C. e do curare, e por conferir um nível de relaxamento muscular bem acentuado e constante. Suas propriedades, entretanto, não são excepcionais, a ponto de merecer especial preferência sobre os relaxantes habitualmente empregados. É excelente para operações prolongadas, torácicas, principalmente quando requeridos recursos de respiração controlada. Sua eliminação lenta, e o seu antagonismo nem sempre bem nítido para com a Prostigmine, se afiguram como desvantagens que, talvez possam ser contornadas com o emprego de Mestinon.

Final commentary

The subject deals with a new pharmacological product that presents properties of an interesting character.

The principal characteristics are the simultaneous actions of the mechanisms of the S.C. and curare, and establishes a level of well accentuated muscular relaxation.

Its properties, however, are not exceptional to a point that they deserve special preference over the relaxants which are habitually employed.

Excellent for operations of great length, principally chest operations when recourses of controlled respiration are required.

Its slow elimination and antagonism, not always so well accentuated with Prostigmine, appears as a disadvantage, which may be overcome with the use of Mestinon.

Bibliografia

- 1) Bocet, D.; Bobet Nitti, F.; Guarino, S.; Longo, V. A. e Maotta, M. — "Inst. Sup. di Sanita", Vol. 12 (106), 1949.
- 2) Ginzel, K. H.; Klupp, H. e Werner, A. — "Arch. Internat. Pharmacodyn.", Vol. 87 (78), 1951.
- 3) Brucke, H.; Ginzel, K. H.; Klupp, H.; Pfaffenschage, F. e Wernwer, G. — "Wiener Klin. Woschr.", Vol. 63 (464), 1951.
- 4) Thesleff, S. — Pharmacological and clinical tests with LT 1 (o-o-succinylcholine-iodide) — "Nord. Med.", Vol. 46 (1045), 1951.
- 5) Bovet-Nitti, F.; Guarino, S.; Longo, V. G. e Fusco, R. — "Arch. Internat. Pharmacodyn.", Vol. 88 (1), 1951.
- 6) Klupp, H.; Kraupp, O.; Stormann, H. e Stumpf, C. — "Arch Internat. Pharmacodyn. et Thér.", Vol. 96 (161), 1953.
- 7) Cheimol, J.; Delaby, R.; Nyger, H. e Gay, Y. — "C. R. Acad. Sci." (Paris), Vol. 235 (1711), 1952.
- 8) Brucke, H.; Klupp, H. e Kraupp, O. — "Vien. Klin. Woschr.", Vol. 66 (260), 1954.

- 9 — *Holzer, H.; Valtner, H. e Willomitzzer, E.* — “Wiener Mediz. Woschr.”, Vol. 104 (637), 1954.
- 10) *Reis, H.* — “Der Anaesthetist”, Vol. 4 (10-12), 1955.
- 11) *Brucke, H. e Reis, H.* — “Wiener Mediz. Woschr.”, Vol. 104 (283), 1954.
- 12) *Herzfeld, E.; Kraupp, O. e Stumpf, C.* — “Der Anaesthetist”, Vol. 4 (171), 1955.
- 13) *Zaimis, E. J.* — “Nature” (Londres), Vol. 170 (617), 1952.
- 14) *Zaimis, E. J.* — “Journ. Physiol.”, Vol. 122 (238), 1953.
- 15) *Brucke, H. e Reis, H.* — “Der Anaesthetist”, Vol. 4 (170), 1953.
- 16) *Mayrhofer, O.; Remes, J. e Schuster, H.* — “Der Anaesthetist.”, Vol. 4 (174), 1955.
-

Aparelho de Anestesia - A G A - S U E C I A

MOD.º MDNC - 20 — “SPIROPULSATOR”

que proporciona respiração artificial automática



Distribuidores exclusivos:

CIA. T. JANÉR, COMERCIO E INDUSTRIA

Av. Rio Branco, 85 = 12.º = Fone 23-5931

Rio de Janeiro

Filiais: S. Paulo - Curitiba - P. Alegre - Belo Horizonte - Recife - Belém

CURARIZANTE
DE
SÍNTESE

FLAXEDIL

2559 F — 3697 RP

●

CIRURGIA
ABDOMINOPELVIANA, TORÁCICA, PULMONAR

ANESTESIA ENDOTRAQUEAL
CONVULSOTERAPIA

●

ATIVIDADE DO CURARE NATURAL
LARGA MARGEM DE SEGURANÇA
SEM EFEITOS HISTAMÍNICOS

●

Caixa de 10 ampolas de 2 cm³ a 0,04 g



A marca de confiança

RHODIA

Caixa Postal 8095 — São Paulo, SP

Demerol

MARCA REGISTRADA

ANALGÉSICO - ESPASMOLÍTICO - SEDATIVO

O Substituto Moderno da Morfina

em MEDICINA

Dores de qualquer etiologia ligadas ou não a espasmo da musculatura lisa; na angina de peito e no infarto do miocárdio; no estado de mal asmático; em várias condições neurológicas — ciática, tabes, radiculites.

em CIRURGIA

Pré e pós-operatório. Hibernação artificial (Laborit-Huguenard).

em OBSTETRÍCIA

Analgesia obstétrica.

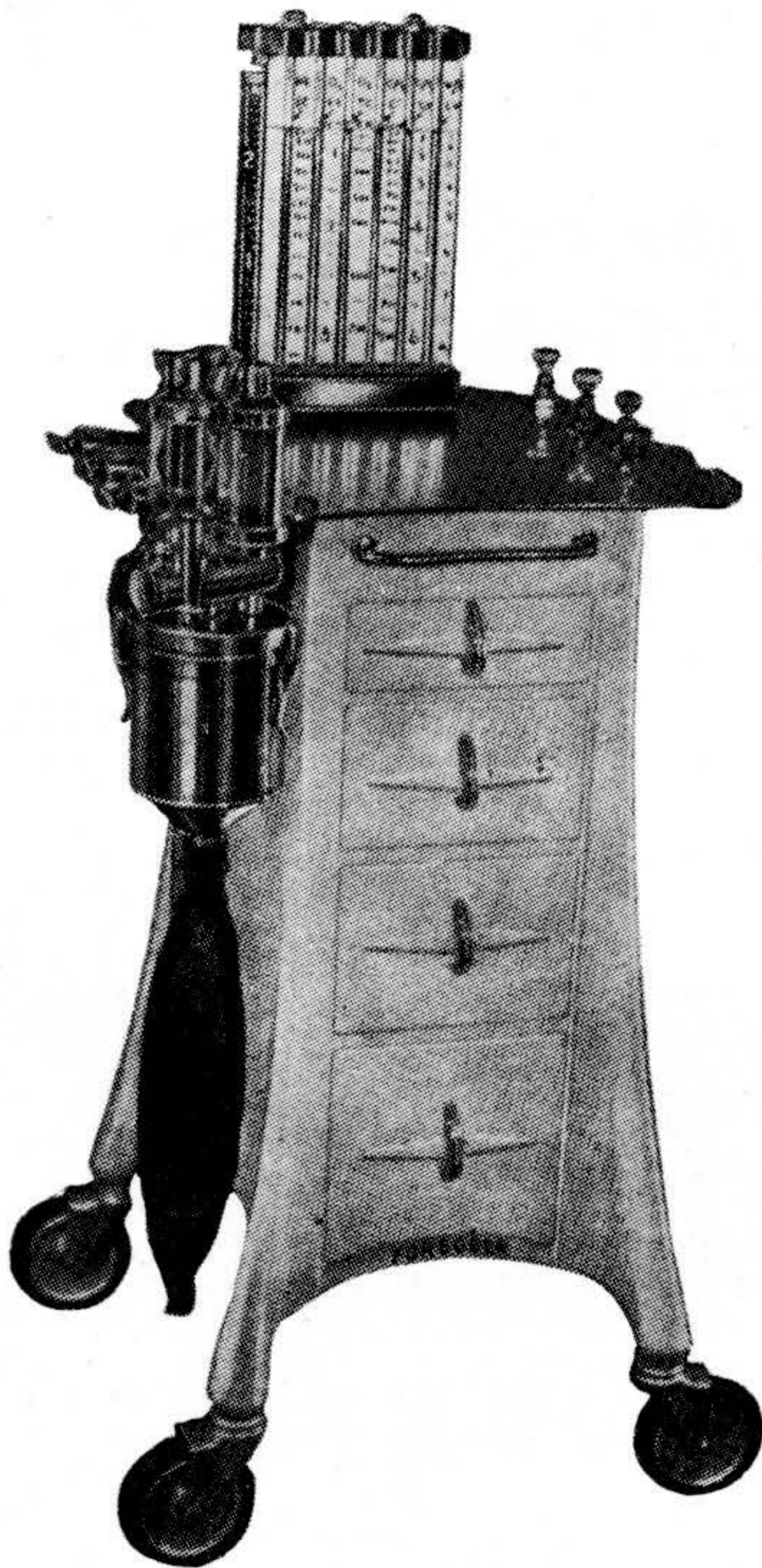
Apresentado em ampôlas de 2 cm³ (100 mg), estojo de uma unidade e caixas de 5 e 50 ampôlas.

DEMEROL é um produto WINTHROP

DISTRIBUIDORES:

The Sydney Ross Company, Rio de Janeiro, Brasil

FOREGGER



Aparelhos de

Anestesia

e todos

acessórios

Intubação

endotraqueal

Gases e

Cal Sodada

DISTRIBUIDORES EXCLUSIVOS PARA O BRASIL

SOCIEDADE IMPORTADORA GRASSI LTDA.

Rua Senador Dantas, 76 - Sobreloja

Tel. 22-1731 - Rio de Janeiro