

O BROMIDRATO DE GALANTAMINA ("NIVALINA") NA REVERSAO DO BLOQUEIO NEUROMUSCULAR NÃO DESPOLARIZANTE(*)

Dra. MARIA ANTÓNIA S. PEREIRA (**)

DR. A.A. COSTA PENA (**)

Dra. ANABELA CARDOSO (**)

Dra. MARIA JOÃO A. FREITAS (***)

DR. FERNANDO NEVES FERRO (****)

AP 2210
Foi investigada a eficácia do anticolinesterásico, nivalina na reversão do bloqueio induzido por quatro relaxantes musculares não despolarizantes, e os seus possíveis efeitos secundários. Concluiu-se que, embora o material documentadamente apresentado seja ainda estatisticamente escasso, o fármaco se revela muito eficaz, impressionando a quase total ausência de efeitos secundários nocivos.

Estas conclusões apoiam os trabalhos anteriores na sua maioria realizados por investigadores do resto da Europa.

A galantamina é um alcalóide isolado das folhas e flores de *Gallanthus Nivalis* em 1956, por D. S. Pascov. A sua utilização em anestesiologia iniciou-se em 1959, nos países da Europa Oriental, pelo aproveitamento das suas propriedades anticolinesterásicas. Foi apresentada em 1962 no I Congresso Europeu de Anestesia em Viena, como um antagonista dos relaxantes musculares não despolarizantes. Data de então o nosso interesse pelo fármaco de que viemos a obter as primeiras amostras 8 anos mais tarde no Congresso Europeu de Praga (1970).

Em 1965, O. Mayrhofer, confirmou o valor da galantamina, como poderoso antídoto dos relaxantes musculares não despolarizantes. Pascov, Dobrev e Nikiforov estudaram outra propriedade da galantamina: a de antagonista da morfina e seus derivados sintéticos, demonstrando o seu efeito analépti-

(*) Trabalho realizado no Serviço de Anestesia do Hospital São José, Lisboa.

(**) Internato Complementar dos Hospitais Cívicos de Lisboa (1 ano).

(***) C/os Internatos de Anestesia dos Hospitais Cívicos de Lisboa.

(****) Assistente de Anestesia dos Hospitais Cívicos de Lisboa.

co. Outra utilização deste produto, para além da anestesia, é o seu uso em doenças do foro neurológico, nomeadamente miastenias.

A galantamina é quimicamente um derivado fenantridínico, contendo na sua estrutura química grupos de aminas terciárias. Apresenta-se sobre a forma de bromidrato. Sendo conhecida comercialmente por Nivalina.

MECANISMO DE ACÇÃO

A galantamina inibe transitoriamente a actividade colinésterásica, determinando a acumulação de acetilcolina endógena. Assim facilita a transmissão dos impulsos nervosos, restaura a transmissão neuromuscular bloqueada pelos relaxantes musculares não despolarizantes e tem um efeito sinérgico com os relaxantes despolarizantes.

Além de actuar sobre as sinapses centrais e periféricas, age directamente sobre as miofibrilas. Parece possuir ainda uma acção central directa, de tipo analéptico. Contudo, este efeito não está suficientemente estudado.

De estudos comparativos com outros anti-colinésterásicos: parece destacarem-se as seguintes características:

- 1 — menor toxicidade, sendo 16 vezes menos tóxico que a neostigmina.
- 2 — acção mais lenta e efeito mais prolongado, pelo que evitaria o perigo de recurarização (?).
- 3 — menor actividade muscarínica, dispensando, em princípio, a utilização de atropínicos.
- 4 — actividade comparada mostrando que 10 mg de galantamina equivalem sensivelmente a 1 mg. de neostigmina.

Em resumo: parece dever firmar-se a posição de galantamina no arsenal terapêutico da anestesia, como útil antagonista da acção dos curarizantes não despolarizantes. Podemos supor ainda que esta droga tem interesse para uma investigação mais aprofundada no sentido dos seus efeitos analépticos e antagonistas dos morfinominéticos, pois assim poderia vir a ter ainda maior projecção nas técnicas anestésicas.

Foi o primeiro destes dois aspectos que nos propusemos essencialmente estudar.

MATERIAL E MÉTODOS

O trabalho incidiu inicialmente sobre 60 doentes anestesiados, do Serviço 5 (Ortopedia e Fracturas) do Hospital de

S. José (Director Dr. José Botelho) de idades compreendidas entre 11 e 81 anos (média 45), pesos variando de 34 a 90 kg, com estado geral de grau 1 ou 2 (classificação da A.S.A.) e sem alergia aos fármacos utilizados, nem tara miasténica conhecida. Tiveram de ser eliminados 8, por condições insatisfatórias ligadas quer a técnica quer à própria investigação.

Os doentes foram habitualmente induzidos com tiopental (\pm 5 a 7,5 mg/kg) ou diazepam (0,2 a 0,3 mg/kg) e entubados sob succinilcolina (1 mg/kg.). Na sua maioria, foram pré-medicados por via endovenosa com 1 a 1,5 cc de thalamonal e (ou apenas) 0,5 mg de atropina, cerca de 5 minutos antes da indução.

A manutenção da anestesia foi realizada pelas misturas inalatórias de N_2O+O_2 adicionadas de halotano em concentrações de 0,75 a 1% ou metoxifluorano 0,3 a 0,5%, procurando manter um nível de estabilidade ("Steady State") que conferisse significado às investigações feitas.

Estas consistiram em ajuizar objetivamente dos efeitos duma dose fixa de galantamina na reversão do bloqueio neuromuscular obtido com 4 relaxantes não despolarizantes diferentes — a saber: galamina ("Flaxedil"), noralil-toxiferine ("Alloferine"), d-tubocurarina ("Tubarine") e pancuronio ("Pavulon") — através da sua repercussão nas variações do volume ventilatório minuto (V.V.M.).

Para confronto dos resultados obtidos, estudou-se a variação do mesmo parâmetro, pela administração isolada de cada um dos fármacos, sob condições em tudo idênticas.

A partir das fichas de anestesia, elaboradas em todos os casos e da observação clínica directa, procurou ajuizar-se dos efeitos secundários provocados pela galantamina nos doentes anestesiados.

Utilizou-se sempre um circuito semi-fechado (4 a 6 l/min.), com a válvula expiratória distal completamente aliviada e determinaram-se as variações do volume minuto ventilatório, com o auxílio de um respirómetro de Wright, mantendo-se os doentes em ventilação espontânea, apenas se controlando ou apoiando quando, por acção do relaxante, os volumes espontâneos eram nulos ou inferiores a 50% dos anteriormente apurados e evitando cuidadosamente qualquer hiperventilação.

As determinações do volume minuto ventilatório e, tanto quanto possível, dos restantes parâmetros (frequência respiratória, tensão arterial e pulso) foram efectuadas de 5 em 5 minutos e foi também esse o intervalo utilizado entre a administração do relaxante e a da galantamina, nos casos sujeitos a essa seqüência. Em nenhum caso se procedeu a profilaxia

dos possíveis efeitos vagais muscarínicos, pela administração prévia ou simultânea de sulfato de atropina ou qualquer fármaco de acção afim.

As doses de relaxante administradas:

- 1 mg/kg para a galamina
- 0,1 mg/kg para a nor alil toxiferina
- 0,15 mg/kg para a d-tubocurarina
- 0,025 mg/kg para o pancuronio.

foram escolhidas na base de 50% duma dose inicial de padrão (com a excepção da galamina — 66% devido à sua maior fugacidade de efeito) a qual seria, para mais rápida apreensão e figurando um doente tipo de 60 kg.

- 90 mg de galamina
- 12 mg de d-tubocurarina
- 18 mg de pancuronio.

A escolha duma dose fixa de galantamina — 10 mg em injeção única derivou da forma habitual de utilização dos anticolinesterásicos correntes (nomeadamente a neostigmina), e o seu quantitativo de dados da literatura e da convicção de aceitável eficácia que formamos logo aos primeiros ensaios aliados ao facto de ser reduzida a nossa disponibilidade inicial em ampolas do fármaco, que ignorávamos existente no nosso País.

Como já referimos, nunca utilizamos qualquer atropínico, prévia ou simultaneamente, associado à galantamina.

Embora os ensaios se prolongassem por alguns meses as peculiares condições de prestação de serviço nos H.C.L. não permitiram dar ao trabalho a dimensão estatisticamente significativa que desejaríamos.

RESULTADOS

O capítulo anterior e a apresentação gráfica muito resumida dos resultados, individualizados, ordenados e reagrupados parecem-nos suficientemente explícitos para carecer elucidação pormenorizada.

a) Galamina ("Flaxedil"), (Fig. 1). É frisante a diferença nos tempos de recuperação do volume minuto ventilatório e no nível a que se estabelece o novo equilíbrio. Notar a deflecção a partir dos 20 m.

b) Nor-alil-toxiferina ("Alloferine"), (Fig. 2). Considerações idênticas, com aspecto particularmente elucidativo do ramo ascendente, quer dizer, da "curva de recuperação",

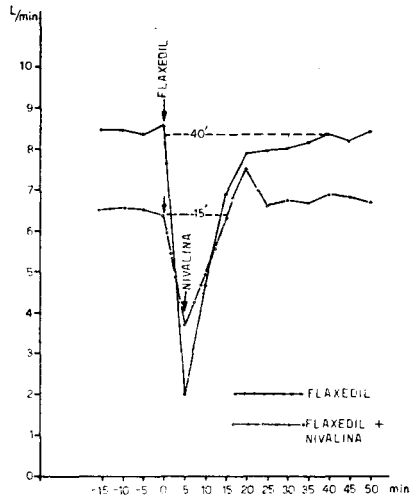


FIGURA 1

quanto aos seus declives e ao nível atingido. Notar ainda a reflexão, embora ligeira, da curva superior, aos 45 minutos.

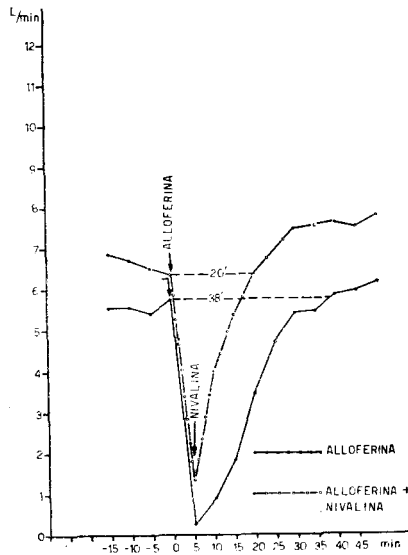


FIGURA 2

c) D-tubocurarina ("Tubarina"), (Fig. 3). Ainda o mesmo tipo de considerações, em deflexão acentuada, dos 30 aos 45 minutos.

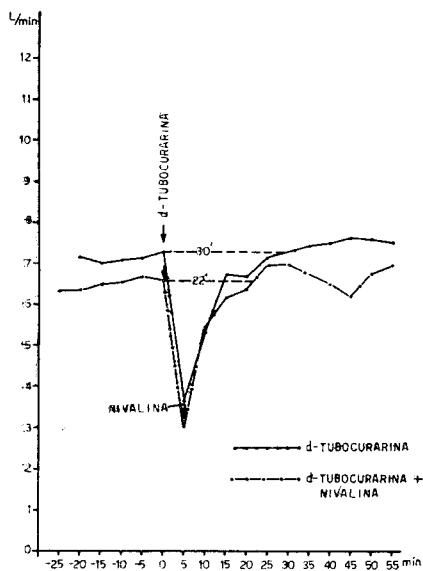


FIGURA 3

d) Pancuronium ("Pavulon"), (Fig. 4). De expressão análoga aos resumos anteriores, com reflexão pouco marcada aos 30 minutos.

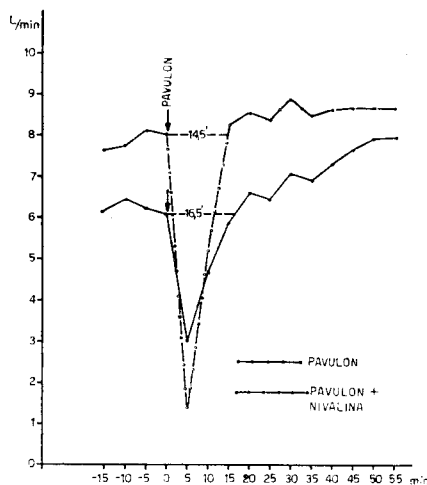


FIGURA 4

e) Galantamina ("Nivalina"), (Fig. 5). Estudo relacionando a injeção de galantamina a doentes sob anestesia

pelo halotano e o metoxifluorano, verificando-se em ambos um aumento do volume minuto ventilatório, significativamente mais marcado para o segundo.

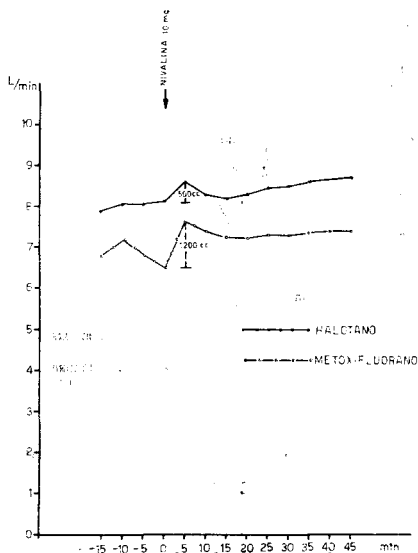


FIGURA 5

DISCUSSÃO

a — *Ação da galantamina nos bloqueios não despolarizantes.* Os elementos apurados permitem afirmar a eficácia do fármaco (como o demonstram as figuras apresentadas ns. 1, 2, 3, e 4) em relação à reversão do bloqueio pela galantina, nor-alil-toxiferina, d-tubocurarina e pancuronio. Embora a dosagem utilizada de 10 mg pareça na generalidade *fraca*, o declive ascendente (“recuperação”) das curvas e os tempos a esse respeito, o que concorda com a experiência acumulada por outros autores. Na falta de registros gráficos contínuos não é possível apresentar dados precisos sobre os tempos de actuação mas é aparente que o efeito está bem estabelecido aos 5 minutos. Por outro lado a sua duração, factor muito importante, a confirmar-se a fugacidade afirmada por alguns investigadores, parece nestes ensaios ser da ordem dos 30 a 45 minutos e estará certamente relacionada com uma mais correcta adequação das doses à intensidade do bloqueio e à massa muscular em cada caso individual.

b — *Ações secundárias* — Procuramos atentamente os possíveis efeitos colinérgicos e particularmente muscarínicos.

potencialmente perigosos ou prejudiciais. Tais efeitos associados foram marcadamente ligeiros e fugazes ou de todo inaparentes, não obstante a exclusão intencional do uso da atropina.

Não verificamos, nomeadamente, sialorreia, broncorreia, diaforese, broncospasmo, miose ou sinais de hiperperistaltismo visceral (micções espontâneas, hiperemese ao despertar), inclusive na sequência d-tubocurarina-galantamina, em que particularmente fizemos incidir a nossa atenção.

Não verificamos, por forma constante, superficialização do plano anestésico, confirmativa da acção estimulante central que desde os primeiros trabalhos se tem atribuído à galantamina, embora nalguns tal acção parecesse estar em causa de forma inequívoca.

Sobre a tensão arterial, a frequência do pulso e a frequência respiratória, a repercussão, embora aparente em relação aos dois primeiros parâmetros, pareceu-nos muito modesta, em confronto com as consequências directas da acumulação de CO₂ decorrentes da hipoventilação provocada pelos bloqueios neuromusculares, actuando então a galantamina na sua mais rápida correcção, por um mecanismo indirecto evidente.

Pudemos verificar, como acções primárias da droga:

a — *Pulso*: pequena variação no sentido da bradicardia, da ordem das 8 p/m em média e nunca excedendo 12 p/m.

b — *Tensão Arterial*: ausência de variações aparentes na maioria dos casos e nunca excedendo uma diminuição de 15 mm/Hg do valor sistólico.

c — *Frequência respiratória*: sem alteração, salvo os casos de provável superficialização (estimulação central? a que nível ou níveis?).

Surgiu-nos finalmente um elemento digno de nota, pela sua constância e particularidades, embora já previsível:

a — O aumento (com apenas uma excepção) do volume minuto ventilatório em seguida à injeccção isolada de galantamina, para que já chamamos a atenção ao apresentar a figura 4;

b — O facto de este aumento, nas médias apuradas, ser significativamente mais elevado em doentes anestesiados pelo metoxifluorano (1200 cc) do que pelo halotano (500 cc) parece poder interpretar-se por uma acção tripla do fármaco (como tem sido admitido), a saber:

I) Central;

II) Neuromuscular;

III) Sobre a miofibrila, fazendo sobressair o seu antagonismo com o metoxifluorano, reputadamente mais depressor aos dois últimos níveis.

CONCLUSÕES

O bremidrato de galantamina em doses apropriadas, não inferiores a 0,15 mm/kg é anticolinesterásico de acção eficaz na reversão dos bloqueios neuromusculares não despolarizantes.

Os seus efeitos secundários, nomeadamente os muscarínicos, são de muito reduzida intensidade, o que confere grande segurança ao seu manejo, em confronto com fármacos de acção similar.

Merece estudo aprofundado a duração do seu efeito útil, com evidentes implicações na forma de administração e na vigilância dos doentes submetidos a relaxantes de acção prolongada.

Os autores reconhecem a reduzida amplitude dos ensaios realizados, que se propõem desenvolver no futuro.

A Gallantamina utilizada neste estudo foi cedida pelos laboratórios:

— PHARMACHIN-SOFIA (Bulgária) — NIVALIN a 1% (ampolas de 1 cc)

— CARLO ERBA — Lisboa (sob licença SMITH-TORINO) — NEVALINA 0,5% ampolas de 1 cc) — estas por intermédio do Exmo. Sr. Dr. E. Lopes Soares, Director do Serviço de Anestesia do Hospital de Santo António dos Capuchos.

SUMMARY

GALLANTAMINE (NIVALINE) — AN ANTAGONIST OF NON DEPOLARIZING MUSCLE RELAXANTS

The effects of Gallantamine, a new anticholinesterase agent was tested against four different non-depolarizing muscle relaxants: gallamine, nor-allyl-toxyferine, d-tubocurarine and pancuronium. Although the total number of cases is still small, fewer side reactions were seen with effective drug antagonism. These results confirm the observations of other european observers.

BIBLIOGRAFIA

- Borromei A — L'uso della Nivalina nella retenzione urinária p ost operatória in neurochirurgia — Min Chirurg 17 — Torino, 1962
- Mayrhofer O — Experience with the application of Galantamine as an antagonist to the relaxants of curare type — Medico Biologic Information n.º 1/71 — pág. 3/5 — Sofia, 1967.
- Paskoff D — a) Pharmacological and experimental studies an Nivaline (Galantamine) and the muscle relaxants, pág. 228-1-2-3; b) Clinical experience with Nivaline as an anticholinesterase drug in anaesthesiological practice, pág. 229-1-2-3 — Proceedings Ist Europeau Congress of Anaesthesiology, Vol II, Wien, 1962.
- Paskoff D — Pharmacologie des decurariserenden und Analeptischen mittels WMI-10-3 — Abstracta III Congressus Anaesthesiologicus Europeaus — Praga, 1970.

- Salvini L — Valutazione clinica dell' antagonismo verso la d-Tubocurarina di un nuovo anticalinesterásico (Nivalina) — *Min Anest* 28, 1962.
- Stoyanov E A — Curarização e decurarização, na anestesia com Halotano — Sumários, III.º Congresso Mundial de Anestesiologia, pág. 173 — S. Paulo, 1964.
- Stoyanov E A — Clinical experience with the new curare antidote Galantamine (Nivaline) — *European Trends in Anesthesiology — I A C 3 e* pág. 675/685. Little Brown, Boston, 1965.
- Stoyanov E A — Die Klinische Anwendung des neuer decurarisation mitel WMI-10-3 — Abstracte, III Congressus Anaesthesiologicus Europaeus — Praga, 1970.
- Stoyanov E A — Nivalin — Same new data about decurarization — *Medico — Biologic Information*, n.º 2, pág. 13/14 — Sofia, 1971.



SOCIEDADE DE ANESTESIOLOGIA DO
ESTADO DE SÃO PAULO

Diretoria eleita para o ano de 1972

Presidente: Dr. Almiro dos Reis Júnior
Vice-Presidente: Dr. Guilherme F. F. dos Reis
1.º Secretário: Dr. Zali Cundari
2.º Secretário: Dr. Paulo Monteiro de Barros C. Homem
1.º Tesoureiro: Dra. Vania Medina Vieira de Freitas
2.º Tesoureiro: Dr. João José de Cunto
Diretor Social: Dr. Francisco Domenici Neto
Diretor de Publicações: Dr. Carlos Pereira de Magalhães Jr.
Diretor Científico: Dr. Roger F. L. Faure