

## Brometo de Fazadínio em Pediatria<sup>‡</sup>

A. A. Felício, TSA.<sup>¶</sup>

Felício A A – Fazadinium in pediatric anesthesia. Rev Bras Anest 1983; 33: 5: 337 - 342

The effects of fazadinium were studied in 50 children with ages ranging from 3 to 10 years. The latency time, duration and recovery of the neuromuscular blockade, intubation difficulties, cardiovascular changes, and collateral-effects were observed.

The average latency time was 65s, the blockade lasted in average 35 min and the recovery of the neuromuscular transmission was complete in all the patients following neostigmine. The orotracheal intubation was easily performed in 94% of the cases. The arterial pressure did not change significantly at five and fifteen minutes, after fazadinium infusion. The pulse rate increased, significantly at five and ten minutes, recovering in fifteen minutes.

Allergic reaction characterized by itching and papulas appeared in 2 patients, and inflammatory reaction in the vein trajet was observed in 4 patients.

These results indicate that fazadinium is a fast acting, short lasting and easily reversible non-despolarizing blocking agent, with a low incidence of side-effects.

Key-Words: ANESTHESIA: pediatric; NEUROMUSCULAR RELAXANTS: non-despolarizing, fazadinium bromide

Felício A A – Brometo de fazadínio em pediatria. Rev Bras Anest 1983; 33: 5: 337 - 342

O brometo de fazadínio foi empregado em 50 crianças de 3 a 10 anos de idade, de ambos os sexos. ASA I e II, com o peso médio de 23 kg, submetidos a vários tipos de cirurgias. Foram observados: latência, duração e reversão do bloqueio neuromuscular, facilidade de intubação, alterações cardiovasculares e efeitos colaterais. O tempo de latência médio foi de 65 segundos, a duração de 35 minutos, e a reversão do bloqueio neuromuscular foi completa em todos os pacientes.

A intubação orotraqueal foi realizada facilmente em 94% dos casos. As alterações da pressão arterial sistólica foram significativas somente aos 10 minutos depois da infusão do brometo de fazadínio. Aos 5 minutos não houve diminuição significativa e após 15 minutos houve estabilização deste parâmetro. A frequência de pulso apresentou alterações significativas aos 5 e 10 minutos depois da infusão da droga. A partir dos 15 minutos houve retorno aos valores iniciais e estabilização nos momentos subsequentes.

<sup>‡</sup> Trabalho realizado no Hospital São Lucas de Ribeirão Preto

<sup>¶</sup> Anestesiologista do Hospital São Lucas. Médico Assistente e Integrante do CET - SBA do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Correspondência para Antonio Alberto de Felício  
Rua Airton Roxo, 847  
14100 - Ribeirão Preto, SP

Recebido em 17 de fevereiro de 1983

Aceito para publicação em 22 de março de 1983

© 1983, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Reações urticariformes apareceram em 2 pacientes, e em 4 observou-se reação inflamatória no trajeto da veia punccionada.

Os resultados indicam que o brometo de fazadínio tem ação rápida, duração curta, baixa incidência de efeitos colaterais, reversibilidade rápida e completa do bloqueio neuromuscular, preenchendo os requisitos de um bloqueador neuromuscular não despolarizante.

Unitermos: CIRURGIA: pediátrica; RELAXANTES NEUROMUSCULARES: adespolarizante, fazadínio

DESDE a introdução de um derivado de curare na prática anestesiológica por Griffith e Jonhson em 1941<sup>9</sup>, tem-se procurado relaxantes musculares potentes, com início rápido de ação, ausência ou pequeno índice de efeitos colaterais e reversibilidade completa do bloqueio neuromuscular.

Uma nova droga foi recentemente introduzida. Trata-se do brometo de fazadínio ou dibrometo de 1,1 azo-bis 3 - metil-2 fentanil-1 H imidazo (1,2  $\alpha$  piridínio). Os primeiros estudos com a droga foram realizados em 1971, quando foi utilizada uma variante da preparação membro isolado, descrito por Feldman e Tyrell<sup>8</sup>. O brometo fazadínio é um agente bloqueador neuromuscular, tipo não despolarizante, cuja solução (FazadonR) é transparente, amarela, com pH em torno de 4. Sua ligação às proteínas plasmáticas é inferior a 10%, tem baixa solubilidade e a ligação eritrocitária é menor que 1%.

O brometo de fazadínio foi empregado nesse trabalho com o objetivo de verificar a latência, duração e reversão do bloqueio neuromuscular, facilidade de intubação, alterações cardiovasculares e eventuais efeitos colaterais em anestesia pediátrica.

Quadro I – Tipos de cirurgias realizadas em crianças, com o emprego do brometo de fazadínio

Orquidopexia Unilateral	2
Orquidopexia Bilateral	3
Herniorrafia Inguinal Bilateral	3
Gregoir Unilateral	3
Gregoir Bilateral	4
Laparotomia Exploradora	4
Otoplastia Bilateral	4
Herniorrafia Inguinal Unilateral	7
Correção Estrabismo	8
Adeno-Amigdalectomia	12
<b>TOTAL</b>	<b>50</b>

## METODOLOGIA

A ação bloqueadora neuromuscular do brometo de fazadínio foi observada em 50 crianças de 3 a 10 anos de idade, de ambos os sexos, ASA I e II, com peso médio de 23 kg, submetidas às cirurgias relacionadas no quadro I.

Na ante sala de cirurgia todas as crianças, acompanhadas dos seus respectivos pais, foram re-examinadas, fazendo-se o registro da pressão arterial sistólica e diastólica com o emprego do esfigmomanômetro de mercúrio e método auscultatório, e a frequência de pulso com o Pulse Monitor II, England. Após punção de veia do dorso da mão ou do antebraço com escalpe 23, foi realizada a indução anestésica com tiopental sódico na quantidade de 4 a 5 mg.kg<sup>-1</sup>.

As crianças foram então encaminhadas à sala de cirurgia, e iniciada infusão de solução de glicose 5% na quantidade de 8 ml.kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup> através da veia puncionada. No antebraço contra-lateral, na região do nervo ulnar no punho, foram colocados os eletrodos do estimulador de nervo periférico de Takaoka. Ao término da administração de 1 mg.kg<sup>-1</sup> do brometo de fazadínio, o estimulador de nervo foi ligado na frequência de 0,5 Hz e foi iniciada a ventilação pulmonar dos pacientes com O<sub>2</sub> a 100%. Com o desaparecimento total da resposta ao estí-

PACIENTE	TEMPO (s)	PACIENTE	TEMPO (s)
1	60	26	65
2	70	27	65
3	65	28	70
4	65	29	60
5	70	30	60
6	60	31	75
7	60	32	60
8	60	33	70
9	75	34	65
10	70	35	70
11	65	36	55
12	55	37	65
13	70	38	70
14	65	39	60
15	70	40	75
16	75	41	65
17	60	42	55
18	65	43	65
19	55	44	70
20	65	45	75
21	70	46	60
22	60	47	55
23	75	48	75
24	55	49	70
25	65	50	60

$$\bar{X} = 65 \text{ s}$$

$$SD = 6,06 \text{ s}$$

Tabela I Tempo (segundos) de latência do bloqueio neuromuscular com o emprego do brometo de fazadínio em pediatria.

Tabela II - Pressão arterial sistólica, antes da anestesia (A) e após 5, 10 e 15 minutos do emprego de brometo de fazadínio em pediatria.

TEMPO PACIENTE	A	5'	10'	15'
1	100	90	85	95
2	90	80	80	90
3	90	85	80	95
4	90	80	75	85
5	80	70	70	80
6	100	85	85	95
7	100	85	80	90
8	80	75	70	80
9	85	75	70	80
10	90	85	80	90
11	95	80	80	90
12	80	70	70	85
13	110	90	85	95
14	95	90	80	90
15	100	75	80	100
16	80	75	80	80
17	85	80	70	75
18	95	75	70	90
19	100	80	80	95
20	100	90	80	95
21	100	85	85	100
22	80	75	75	85
23	90	85	80	90
24	75	70	70	80
25	80	70	70	85

TEMPO PACIENTE	A	5'	10'	15'
26	80	70	70	75
27	100	85	85	100
28	80	75	80	80
29	100	90	80	95
30	80	70	70	85
31	90	80	80	85
32	90	85	80	95
33	90	80	75	90
34	100	90	85	95
35	80	75	70	80
36	90	85	80	90
37	95	90	80	90
38	95	75	70	90
39	80	75	75	85
40	75	70	70	80
41	100	85	80	90
42	110	90	85	100
43	80	70	70	80
44	95	80	80	95
45	85	80	70	70
46	100	85	85	100
47	85	75	70	80
48	100	75	80	80
49	100	80	80	95
50	90	85	80	80

MÉDIA ( $\bar{X}$ )

DESVIO PADRÃO (SD)

$P_{aA} = 87,5$

$SD'_A = 9,702$

$t_1 (A-5') = 1,3780 *$

$P_{a5} = 80,00$

$SD'_5 = 7,142$

$t_2 (A-10') = 2,5268 **$

$P_{a10} = 74,32$

$SD'_{10} = 6,26$

$t_3 (A-15') = 1,2138 *$

$P_{a15} = 85,4$

$SD'_{15} = 7,51$

\* = NS

\*\* = SIGNIFICANTE

mulo nervoso foi, realizada a intubação oro-traqueal. A respiração foi controlada com respirador 600 Takaoka. O anestésico utilizado para a manutenção da anestesia foi o halotano, vaporizado no vaporizador universal de Takaoka. A pressão arterial sistólica e diastólica e a frequência de pulso foram registradas de 5 em 5 minutos através dos métodos já mencionados.

Efeitos colaterais já observados com outros agentes, tais como, reação inflamatória e urticariforme, broncoespasmo, aumento de secreção e outros foram alvo de atenção.

A infusão venosa de 0,5 mg de neostigmina, para reversão do bloqueio neuromuscular, foi sempre precedida pela administração de 0,25 mg de sulfato de Atropina.

Para análise estatística dos resultados foi empregado o teste "t" de Student com p ao nível de 0,05.

## RESULTADOS

O tempo de latência médio do bloqueio neuromuscular foi de 65 segundos, com desvio padrão de 6,06 (Tabela I) na dose de 1 mg. kg<sup>-1</sup> de brometo de fazadínio. A intubação orotraqueal foi facilmente realizada em 94% dos pacientes, e nos outros 6% houve reação das cordas vocais.

O valor médio da pressão arterial sistólica, antes da anestesia, foi de 87,5 mm Hg (11,37 kPa), com desvio padrão de 9,70 mm Hg (1,26 kPa). Aos cinco, dez e quinze minutos, os valores médios da pressão arterial sistólica foram 80,0; 74,32 e 85,4 mm Hg (10,4; 9,66; 11,10 kPa) respectivamente, apresentando os desvios padrões correspondentes de 7,14; 6,26 e 7,51 mm Hg (0,92; 0,81; 0,97 kPa) (Tabela II). A pressão arterial diastólica não apresentou alterações. O valor médio da frequência de pulso

Tabela III - Frequência de pulso antes da anestesia (A) e após 5, 10 e 15 minutos do emprego de brometo de fazadínio em pediatria.

TEMPO PACIENTE	A'	5'	10'	15'
1	110	115	125	110
2	120	125	130	115
3	120	125	130	120
4	120	125	130	125
5	95	100	110	105
6	110	120	130	115
7	110	125	130	115
8	110	120	125	115
9	120	125	130	120
10	95	105	115	100
11	125	130	130	130
12	110	120	130	115
13	115	125	130	120
14	105	110	115	105
15	110	120	125	110
16	100	115	115	105
17	100	110	115	105
18	105	110	115	100
19	110	115	120	105
20	120	130	135	115
21	115	125	130	110
22	110	120	130	110
23	100	110	120	105
24	110	110	115	105
25	105	120	120	100
26	120	125	130	125
27	110	115	125	110
28	110	120	125	110
29	105	110	115	100
30	115	125	130	110
31	100	110	120	105
32	100	110	115	105
33	125	130	130	130
34	120	130	135	115
35	120	125	130	115
36	110	120	130	115
37	100	115	115	105
38	110	115	120	105
39	120	125	130	120
40	95	105	115	105
41	110	120	130	115
42	110	120	125	115
43	110	120	130	110
44	95	95	110	100
45	110	110	115	105
46	110	125	130	115
47	120	125	130	120
48	115	125	130	120
49	105	110	115	105
50	105	120	120	100

MÉDIA ( $\bar{X}$ )

DESVIO PADRÃO (SD)

 $F_A - 110$  $SD_A - 8,08$  $t_1 (F_A - F_5) = 5,11^{**}$  $F_5 - 118,2$  $SD_5 - 7,80$  $t_2 (F_A - F_{10}) = 9,090^{**}$  $F_{10} - 124$  $SD_{10} - 7,14$  $t_3 (F_A - F_{15}) = 0,745^*$  $F_{15} - 111,2$  $SD_{15} - 7,86$ 

\* = NS

\*\* = Significante

foi de 110 batimentos por minutos (b p m), com desvio padrão de 8,08 bpm. Aos cinco, dez e quinze minutos, os valores médios da frequência de pulso foram 118,2; 124 e 111,2 bpm respectivamente, apresentando os desvios padrões correspondentes de 7,80; 7,14 e 7,86 bpm (Tabela III).

Reações urticariformes, sob a forma de eritema e ou pápula, ocorreram em 2 pacientes. Eritema caracterizando reação inflamatória no trajeto da veia puncionada, apareceu em 4 pacientes. Não houve broncoespasmo, como também não houve aumento de secreção salivar.

O tempo médio de duração do bloqueio neuromuscular foi de 35 minutos, com desvio padrão de 4,51 minutos (Tabela IV), e a reversão completa ocorreu em todos os pacientes, após administração de neostigmina.

### DISCUSSÃO

A pesquisa clínica de novos relaxantes é justificada na tentativa de se conseguir o bloqueador neuromuscular i-

deal, sem os inconvenientes dos despolarizantes, como, aumento da pressão intragástrica e intraocular, produção de disritmias cardíacas, hiperpotassemia, bloqueio duplo com relaxamento prolongado, dor muscular pós-operatória e, também, sem os inconvenientes dos bloqueadores competitivos, como, taquicardia (galamina), queda da pressão arterial (toxiferina e d-tubocurarina), liberação de histamina (d-tubocurarina) e prolongado tempo de latência<sup>2,5</sup>.

Os resultados, obtidos com o brometo de Fazadínio nesse trabalho, evidenciaram que na dosagem de 1 mg por quilo de peso, a droga produziu, em 94% dos pacientes, rápido relaxamento das cordas vocais, após um tempo de latência médio de 65 segundos, permitindo fácil intubação, sem a crepitação evidenciada por Barr e coll<sup>1</sup>. Outros autores<sup>6,10,16,17,19</sup> obtiveram tempo de latência menor quando empregaram a droga em pacientes adultos. Em 6% dos pacientes foi necessário realizar ventilação pulmonar com oxigênio associado ao agente anes-

Tabela IV - Tempo (minutos) de duração do bloqueio neuromuscular com o emprego do brometo de fazadínio em pediatria.

PACIENTE	TEMPO	PACIENTE	TEMPO
1	35	26	30
2	30	27	40
3	35	28	30
4	40	29	40
5	35	30	35
6	40	31	30
7	30	32	35
8	30	33	40
9	40	34	30
10	35	35	40
11	40	36	35
12	30	37	30
13	35	38	35
14	30	39	40
15	40	40	30
16	40	41	45
17	35	42	30
18	30	43	30
19	35	44	35
20	40	45	35
21	30	46	30
22	45	47	35
23	30	48	40
24	30	49	35
25	35	50	40

$\bar{X} = 35 \text{ min}$   
 $SD = 4,51 \text{ min}$

tésico, para se conseguir arreflexia das cordas vocais e posteriormente, possibilitar a intubação oro traqueal.

Algumas alterações cardiovasculares foram evidenciadas. Após cinco, dez e quinze minutos da infusão do brometo de fazadínio a frequência de pulso apresentou um valor médio de 118,2; 124 e 111,2 bpm respectivamente. Analisadas estatisticamente estas alterações foram significativas aos cinco e dez minutos, quando comparada com os valores que precederam a infusão de brometo de fazadínio. As alterações da frequência de pulso depois de quinze minutos não foram significativas, ocorrendo estabilização deste parâmetro. Após cinco, dez e quinze minutos da infusão do relaxamento muscular a pressão arterial sistólica apresentou um valor médio de 80,0; 74,32 e 85,4 mm Hg (10,4; 9,66; 11,10 kPa) respectivamente. Analisadas estatisticamente estas alterações foram significativas somente aos dez minutos após a infusão da droga, quando comparada com valores iniciais. Aos cinco

e quinze minutos estas alterações não foram significativas e, depois de quinze minutos, os valores permaneceram estabilizados. Há controvérsias quando aos locais de ação do brometo de fazadínio, no que diz respeito à influência sobre o sistema cardiovascular. Entretanto Brittain e Teyers<sup>3,4</sup> Marshall<sup>15</sup> e Savage e col<sup>20</sup> enfatizam que o brometo de fazadínio atua sobre os gânglios, determinando queda de resistência periférica, diminuindo, conseqüentemente, o valor tensional arterial e produz também um efeito do tipo atropínico no vago cardíaco, determinando aumento da frequência de pulso, corroborando com os resultados encontrados neste trabalho.

O tempo de ação da droga, demonstrado pelo abalo muscular em resposta ao estímulo nervoso, em média de 35 minutos, evidência que, em pediatria, a duração do bloqueio neuromuscular é inferior à encontrada por outros autores<sup>7, 11,12</sup>, em estudos realizados em pacientes adultos.

A reversão do bloqueio neuromuscular determinado pelo brometo de fazadínio após, o uso de neostigmina, apresenta referências contraditórias. Kean<sup>14</sup> e Hughes e col<sup>13</sup> admitem que a reversão do agente é mais difícil que a conseguida com a d-tubocurarina, em doses equipotentes. Entretanto, Monks<sup>18</sup> refere que o bloqueio pelo brometo de fazadínio é propenso a ser mais rapidamente reversível que o da galamina ou o do pancurônio sob condições similares. Ungere e col<sup>21</sup> caracterizam como excelente a reversão do bloqueio com neostigmina, conforme demonstrado pelo abalo resposta.

Neste grupo de crianças, ficou comprovado com o uso do estimulador de nervo periférico, que a reversão do bloqueio neuromuscular foi completa em 100% dos pacientes, após 3 minutos da infusão de neostigmina, equiparando-se aos resultados obtidos por Martins e col<sup>16</sup>, caracterizando a excelente reversibilidade da droga.

Ficou evidenciado nestas crianças o aparecimento em 8% dos pacientes de eritema no trajeto da veia puncionada e em 4% deles urticariforme, com aparecimento de eritema e ou pápulas, principalmente na região torácica e cervical antero-lateral. Não houve manifestação de broncoespasmo em nenhum paciente, como também não foi observado aumento de secreção salivar, quer durante as manobras de intubação, quer no momento de extubação. Esses resultados evidenciaram baixa incidência de efeitos colaterais em pacientes pediátricos.

Os resultados desse estudo indicam que o brometo de fazadínio preenche a necessidade de um bloqueador neuromuscular não despolarizante, dotado de ação rápida e de curta duração, com pequeno índice de efeitos colaterais e reversibilidade completa do bloqueio neuromuscular, quando empregado em anestesia pediátrica.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barr A M, Thornley B A – Thiopentone and fazadinium crash induction. *Anaesthesia*, 1980; 35: 164 - 168.
2. Blackburn C L, Morgan M – Comparison of speed of onset of action of fazadinium, pancuronium, tubocurarine and suxamethonium. *Br J Anaesth* 1978; 50: 361 - 364.
3. Brittain R T, Tyers M B – AH 8165, a new short-acting, competitive neuromuscular blocking drug. *Br J Pharmacol* 1972; 45: 158 - 163.
4. Brittain R T, Tyers M B – The pharmacology of AH 8165: a rapid acting short lasting, competitive neuromuscular blocking drug. *Br J Anaesth* 1973; 45: 837 - 843.
5. Coleman A J, Downing J W, Lacey W P, Moyes D G, Styles M – The immediate cardiovascular effects of pancuronium, alcuronium and tubocurarine in man. *Anaesthesia* 1972; 27: 415 - 419.
6. Corcal I M, Ward M E, Page J, Strunin L – Conditions for tracheal intubation following fazadinium and pancuronium. *Br J Anaesth* 1977; 49: 615 - 618.
7. Duvaldestin P, Henzel D, Demetriou M, Desmots J M – Pharmacokinetics of fazadinium in man. *Br J Anaesth* 1978; 50: 773 - 777.
8. Feldman S A, Tyrrel M F – A new theory of the termination of action of the muscle relaxants. *Proc Soc Med* 1970; 63: 692 - 695.
9. Griffith H R, Johnson G E – The use of curare in general anaesthesia. *Anesthesiology* 1942; 3: 418 - 420.
10. Hartley J M F, Fidler K – Rapid intubation with fazadinium. A comparison of fazadinium with suxamethonium and alcuronium. *Anaesth* 1977; 32: 14 - 20.
11. Henzel D, Demetriou M, Desmots J M – Pharmacokinetics of fazadinium in man. *Br J Anaesth* 1978; 50: 773 - 777.
12. Hollander A A, Duvaldestin P, Henzel D, Delcroix C, Desmots J M – Relationship between decay of plasma concentration of fazadinium and recovery from its neuromuscular blocking effect. *Br J Anaesth* 1981; 53: 853 - 858.
13. Hughes R, Payne J P, Sugai N – Studies on fazadinium bromide (AH 8165): A new non-despolarizing neuromuscular blocking agent. *Can Anaesth Soc J* 1976; 23: 36 - 47.
14. Kean H M C – The neuromuscular blocking properties of AH 8165 during halothane anaesthesia. *Anaesthesia*, 1975; 30: 333 - 337.
15. Marshall I G – The ganglion blocking and vagolytic action of three short-acting neuromuscular blocking drugs in the cat. *J Pharm Pharmacol* 1973; 25: 530 - 536.
16. Martins J C C, Saubermann L F, Alves O O, Conceição C A, Rodrigues I L, Araújo P C B – Estudo clínico e laboratorial do AH 8165. *Rev Bras Anest* 1978; 28: 317 - 326.
17. Mehta S, Lewin K, Fidler K – Rapid intubation with fazadinium and suxamethonium. *Can Anaesth Soc J* 1977; 24: 270 - 274.
18. Monks P S – The reversal of non depolarizing relaxants. *Anaesthesia* 1972; 27: 313 - 318.
19. Roelands D E, Kidler K – Fazadinium in anaesthesia. *Br J Anaesth* 1978; 50: 289 - 293.
20. Savage T M, Blogg C E, Ross L, Lane M, Simpson B R – The cardiovascular effects of AH 8165, a new non despolarizing muscle relaxant. *Anaesthesia* 1973; 28: 253 - 256.
21. Ungerer M J, Erasmus F R – Clinical evaluation of a new non-despolarizing muscle relaxant. *S Afr Med J* 1974; 48: 2561 - 2564.