

Interação de Agentes Curarizantes com Antineoplásico[‡]

Eugesse Cremonesi, EA[¶] & Ilda de Jesus Rodrigues[§]

Cremonesi E, Rodrigues I J – Interação de agentes curarizantes com antineoplásico. Rev Bras Anest 32: 5: 313 - 315, 1982.

Foi estudada a interação do agente citotóxico alquilante oncotiotepa com o brometo de fazadinio e cloreto de succinilcolina, sobre a junção mioneural de 35 cães adultos.

As drogas foram estudadas isoladamente e em associação, sendo os resultados comparados entre si. Observou-se que a oncotiotepa, isoladamente, não altera a função da junção mioneural, em administração aguda; porém é capaz de prolongar o bloqueio mioneural induzido pelo cloreto de succinilcolina mas não o do brometo de fazadinio.

Unitermos: ANIMAL: cão; ONCOLOGIA: antineoplásico, oncotiotepa; RELAXANTES NEUROMUSCULARES: adespolarizantes, fazadinio, despolarizantes, succinilcolina.

USO de drogas citostáticas por via muscular, nervosa, arterial ou peritoneal pode trazer inúmeras complicações desde simples náuseas e vômitos até disfunção hepática, inibição da medula óssea e insuficiência respiratória de natureza grave^{3,4,6}. Durante a anestesia esses problemas podem ser agravados pela interação desses citostáticos com drogas diversas^{1,3,5,6}. Os mecanismos de ação são variados, particularmente decorrentes de neurotoxicidade exagerada, com potencialização dos efeitos depressores dos anestésicos, mas também por inibição enzimática, interferência com a ligação de proteínas plasmáticas, alterações iônicas como hipocalcemia^{2,4,5,7}.

A interação com agentes curarizantes pode ser particularmente grave, com possibilidade de paralisia muscular prolongada³. Esse tipo de efeito é objetivo do presente trabalho, que visa analisar a interação de agentes curarizantes do tipo despolarizante e de competição, como o

antimitótico oncotiotepa, sobre a duração do bloqueio mioneural.

MATERIAL E MÉTODO

Foram utilizados 35 cães adultos, de ambos os sexos, sem idade ou raça definida, com peso variando entre 6 e 15 kg.

Após anestesia com 30 mg. kg⁻¹ de pentobarbital sódico, os animais foram colocados em decúbito dorsal numa goteira de madeira e convenientemente fixados, precedendo-se, então, ao seguinte preparo.

- Intubação oro-traqueal com sonda de borracha tipo Rush provida de balonete, que foi inflado. Ventilação artificial com o respirador de Takaoka modelo 600 (volume corrente de 14 ml. kg⁻¹, frequência ventilatória de 20 ipm).
- Cateterismo da veia femoral ao nível da raiz da coxa direita, para injeção das drogas utilizadas na pesquisa.
- Dissecção e isolamento do nervo ciático poplíteo externo, que foi amarrado com fio de algodão e seccionado logo acima da ligadura.
- Preparação da tíbia para fixação do membro a um miógrafo tipo Palmer.
- Isolamento, ligadura, secção do tendão do músculo tibial anterior e conexão da extremidade proximal com a alavanca inscritora de um miógrafo de contração semi-isométrica do tipo Palmer.
- Colocação do coto periférico do nervo ciático poplíteo externo sobre eletrodos de platina umidecidos com solução fisiológica de cloreto de sódio a 0,9% e conectados a um estimulador Grass S₄.

Os animais foram divididos em 5 grupos de 7 cães, nos quais foi estudado o efeito das drogas sobre a junção mioneural.

GRUPO A: oncotiotepa (0,25 mg. kg⁻¹).

GRUPO B: succinilcolina (0,5 mg. kg⁻¹).

GRUPO C: brometo de fazadinio (0,5 mg. kg⁻¹).

GRUPO D: associação de oncotiotepa e succinilcolina conforme grupos A e B.

GRUPO E: associação de oncotiotepa e fazadinio conforme os grupos A e C.

Nos cães dos Grupos A, B e C, após 10 minutos de registro controle da contração muscular, foi administrada a droga correspondente por via venosa. Anotou-se o tempo de início do registro, da injeção das drogas e da duração da curarização. O registro foi mantido até 10 minutos após normalização da contração muscular.

[‡] Trabalho realizado no laboratório de Neurocirurgia Funcional do Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

[¶] Diretora

[§] Preparadora

Correspondência para Eugesse Cremonesi
Rua Joaquim Pisa, 38
01528 São Paulo, SP

Recebido em 16 de março de 1982

Aceito para publicação em 18 de maio de 1982

© 1982, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Nos cães do Grupo D e E procedeu-se como nos Grupos B e C. Após estabilização da curarização administraram-se a oncotiotepa e prosseguiu-se com as observações como nesses grupos.

A término da experiência, os animais foram sacrificados com injeções de 50 ml de ar por via venosa.

Nos registros obtidos foi calculado o tempo de duração da curarização, sendo os valores dos Grupos B e C comparados respectivamente com os Grupos D e E.

Foi aplicado o teste T de Student para análise estatística dos resultados, tendo sido escolhido o nível de significância de 0,05 para diferenciar os tempos de curarização dos grupos estudados.

RESULTADOS

A tabela 1 indica os resultados com os cães dos vários grupos. Esses resultados mostram que:

- 1.º A oncotiotepa isoladamente não altera a função mio-neural.
- 2.º A administração dessa droga em associação com os agentes curarizantes aumentou o tempo de curarização, da succinilcolina mas não o do brometo de fazadinio.

DISCUSSÃO

A oncotiotepa (trietilenotiofosfamida) é um citostático do grupo dos etilenoiminas que atua por alquilação dos grupos carboxila nas proteínas e de grupos fosfatos nos ácidos nucleicos ligados ao DNA. Entre seus efeitos colaterais podemos citar uma ação citotóxica geral, a inibição do acetilcolinestese, da atividade enzimática, da síntese proteica, da síntese e função dos ácidos nucleicos e efeitos colinérgicos. Ao mesmo tempo ela possui uma atividade neurotóxica que se estabelece com o uso prolongado^{2,4,5,7}.

Com relação à anestesia, os aspectos mais importantes dizem respeito à toxicidade medular, com leucopenia e trombocitopenia; toxicidade cardiovascular e neuromuscular e inibição enzimática^{1,2,4,5,6,7}.

Muitos efeitos aparecem ou se intensificam com o uso continuado, particularmente a toxicidade nervosa e muscular, bem como a inibição enzimática^{2,4}.

Sua estrutura de amônio quaternário permite uma certa semelhança com acetilcolina. Dessa maneira pode-se imaginar que isoladamente poderia induzir paralisia muscular como resultado de uma despolarização prolongada das placas motoras³. Esse efeito não foi observado, com a droga isoladamente, em dose única, porém pode ser o

Tabela I: Tempo de Curarização (em minutos) induzida pela Oncotiotepa (Grupo A) Succinilcolina (Grupo B) e Fazadinio (Grupo C) isoladamente e em associação (Grupo D e E), respectivamente.

N.º do Cão	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	GRUPO D	GRUPO E
1	0	15	10	25	12
2	0	17	10	26	15
3	0	22	15	19	20
4	0	14	10	10	15
5	0	30	10	30	15
6	0	26	10	28	20
7	0	15	8	27	16
\bar{X}	0	19,8	10,4	23,5*	16,1§
SD		± 6,38	± 2,14	± 6,9	± 2,9

* Não Significativo

§ P < 0,05

responsável por um aumento do tempo de curarização quando associada a agentes curarizantes do tipo adespolarizante, porém não com os despolarizantes. Outro mecanismo para esse fato seria um deficit de cálcio^{1,2,3,5}, o que não foi pesquisado no presente trabalho, mas explicaria a ação sinérgica com o agente de competição e não

com o despolarizante. Entretanto esse efeito não deveria aparecer com uso de dose única de antimitótico.

Os estudos devem prosseguir, visando avaliar os efeitos da interação de oncotiotepa e outros citostáticos, administrados cronicamente, com agentes curarizantes e anestésicos.

Cremonesi E, Rodrigues I J – Tiotepa and neuromuscular relaxants interactions. *Rev Bras Anest* 32: 5: 313 - 315, 1982.

There interactions between the alkylating cytotoxic agent thiotepa with neuromuscular blocking agents fazadinium bromide and succinylcholine chloride were studied in the neuromuscular junction of 35 adult dogs.

The drugs were studied alone and associated and the results compared. It was observed that thiotepa, alone, does not interfere with the myoneural function, but it can increase the duration of succinylcholine block but not the one induced by fazadinio.

Key-Words: ANIMAL: dog; NEUROMUSCULAR RELAXANTS: non depolarizing, fazadinium, depolarizing, succinylcholine; ONCOLOGY: tiotepa

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Boissier Jr, Gaultier M, Lorenz L, Nicolas E, Tillement J P, Vourch O – Les interferences médicamenteuses en anesthésie. Rapport du XX^e Congrès Nationale d' Anesthésie - Réanimation, Strasbourg 16/mai/1970, pp 140 - 115.
2. Calabresi P, Parks, Jr R E – Alkylating Agents, Antimetabolites, hormones and other antiproliferative agents. In the Pharmacological Basis of Therapeutics, 4.^a Ed. Goodman L S, Gilman A, London Toronto, Mac Millian Co; 1970, pp 1348 - 1395.
3. Crineanu T, Guimann G – Insuffisance respiratoire aigre administré administration per-operatoire intraperitonéale de cytostatiques. *Ann. Anesth Fran* 7³: 501 - 507, 1967.
4. Danielli M, Rosso R, Garattini S – On the neurotoxic effects induced by alkylating agents. *J Pharm* 18: 760 - 779, 1966.
5. Sehuin B L – Cancer chemotherapy by regional perfusion: Anesthetic and physiologic problems. *Surgery* 68: 941 - 957, 1965.
6. Standaer F G – Intractions among neuromuscular blocking agents and other drugs ASA. *Refresher Courses in Anesthesiology* 6: 111 - 124, 1978.
7. Zsigmon of E K, Robbin's G – The effect of a serie of anticancer drugs on plasma cholinesterese activity. *Can Anaesth Soc. J.* 19: 75 - 82, 1972.

EFEITOS DE PRESSÃO POSITIVA NO FIM DA EXPIRAÇÃO SOBRE A PRESSÃO INTRACRANIANA EM CÃES COM HIPERTENSÃO INTRACRANIANA

A pressão positiva expiratória (PEEP) melhora a oxigenação de pacientes adultos com insuficiência respiratória, mesmo quando associada a patologia intracraniana.

Contudo essa pressão poderia agravar o estado neurológico desses doentes por aumento da pressão intracraniana (PIC) ou redução da pressão arterial média (PAM), conseqüente prejuízo da pressão de perfusão cerebral (PPC). Em cães com (PIC) normal, realmente a PEEP aumenta a PIC e diminui a PPC. Os autores se propoem a verificar se o mesmo ocorre em cães com PIC elevada.

Para isso utilizaram cães adultos anestesiados, intubados e ventilados artificialmente com O₂ a 100%. Após medidas de controle, foi aplicada PEEP em aumentos de 0,5 - 1,96 kPa (5 até 20 cm H₂O), sendo repetidas as medidas após elevação da PIC por insuflação de cateter extradural. Os animais foram divididos em 3 grupos: Grupo 1 - PIC normal; Grupo 2 - PIC de 2,0 a 3,82 kPa (21 a 39 cm H₂O); Grupo 3 - PIC maior que 3,92 kPa (40 cm H₂O).

Os resultados mostraram que a PEEP reduz sempre a PAM e a PIC. Entretanto a PIC diminuiu em proporção menor quando os valores iniciais já eram elevados (Grupo 2 e 3). A pressão de perfusão cerebral também se reduziu nos três grupos. A redução de PPC é proporcional ao aumento da PEEP.

Os autores concluem que o uso da PEEP não é mais prejudicial em pacientes com hipertensão intracraniana prévia do que naqueles cuja pressão é normal, desde que a autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral seja mantida.

(Huseby JS, Luce JM, Cary JM, Paulin EG, Butter J – Effects of positive and expiratory pressure intracranial pressure in dogs with intracranial hypertension. Neurosurge 55: 705-707, 1981).

COMENTÁRIOS: Essas observações são válidas em indivíduos sem lesão cerebral. Em casos de isquemia, hemorragia, anoxia, edema, autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral regional pode estar prejudicada e a PEEP pode agravar o quadro. (Cremonesi E).