

**AVALIAÇÃO CLÍNICA DE UM NOVO RELAXANTE MUSCULAR — AH 8165 (BROMETO DE DAZOPIRÔNIO) (\*)**

1334

**DR. JAIME A. WIKINSKI (\*\*)**  
**DR. ASHLEY DAANTJE (\*\*)**  
**DR. NELSON PEREZ D. (\*\*)**

*O AH 8165 é um novo relaxante adespolarizante cujas características mais importantes são a de produzir boas condições de entubação em tempos poucos superiores aos da succinilcolina. Uma dose de 1 mg/kg permite uma entubação atráumática em um tempo médio de 31 segundos. A duração do bloqueio é prolongada, similar à que se observa com d-tubocurarina, e além disso produz efeitos cumulativos, pelo que devem ser reduzidas substancialmente as doses complementares que podem ser necessárias durante a anestesia. Não observamos manifestações cardiovasculares significantes que possam ser atribuídas ao medicamento. Consideramos o AH 8165 útil para a indução de anestesia de pacientes com estômago cheio.*

Em linhas gerais existe uma relação entre a velocidade de ação dos relaxantes musculares e a duração do seu efeito. Aqueles de início rápido (geralmente despolarizantes como a succinilcolina) bloqueiam rapidamente a junção mioneural. Em compensação os de ação prolongada (pertencentes ao grupo dos adespolarizantes) demoram vários minutos em produzir boas condições de entubação traqueal. Por outro lado, o aparecimento de um relaxante que tivesse um início de ação rápida, e cujo efeito persistisse durante um tempo relativamente prolongado deveria despertar o interesse dos anesthesiologistas. As publicações iniciais sobre o AH 8165 pareciam satisfazer as expectativas criadas por esta proposição (1,3,2).

(\*) Trabalho realizado na Cátedra de Clínica Anesthesiológica — Hospital Universitário, Caracas — Venezuela.

TABELA I

TEMPOS DE ENTUBAÇÃO, DA DOSE INICIAL E DA DOSE ADICIONAL, NOS PACIENTES QUE RECEBERAM 0.3 mg/kg de AH 8165

N.º	Sexo	Idade	Peso kg	Tempo entubação (seg)	Condições de entubação	Duração 1.ª dose (min)	Dose adicional (mg)	Duração 2.ª dose (min)	Doses total (mg)	Tempo operação (min)	Anestesia	Operação
1	M	40	63	38	P	30	—	—	19	70	NLA	Hernioplastia
2	F	14	56	30	S	38	—	—	16,8	45	H-N <sub>2</sub> O	Apendicectomia
3	M	72	75	75	S	60	—	—	27	95	H-N <sub>2</sub> O	Prostatectomia
4	F	36	105	100*	IM	90	—	—	31	180	H-N <sub>2</sub> O	Histerectomia
5	F	22	94	90	P	39	15	73	60	240	H-N <sub>2</sub> O	Histerectomia
6	F	46	60	52	S	90	—	—	18	105	NLA	Pólipo anal
7	F	72	73	35	E	40	—	—	22,5	40	NLA	Quisto maxilar
8	M	40	63	50	E	30	—	—	22,5	30	NLA	Micro cir larin
9	F	15	50	30	S	40	—	—	16,5	40	NLA	Amigdalectomia
10	F	39	56	40	S	60	7,5 7,5	45 55	31,5	90	H-N <sub>2</sub> O	Histerectomia
$\bar{X}$		39,4	69,5	54,0		52			26,48	93,5		
D.S.				25,11		22,50						
E.S.				±7.9		±7.12						

\* — Realizaram-se 2 tentativas de entubação. E = Excelentes; S = Satisfatórias; P = Pobres; IM = Entubação impossível  
 NLA = Neuroleptoanestesia; H-N<sub>2</sub>O = Halotano-Oxido Nitroso

Todavia, alguns resultados contraditórios, em especial os referidos ao seu tempo de ação e possíveis efeitos colaterais (<sup>4</sup>), obrigam a continuar com o estudo de suas propriedades farmacológicas. O objetivo deste trabalho é apresentar nossa experiência com o uso do brometo de dazopirônio (AH 8165) em uma série de pacientes cirúrgicos.

### MÉTODO

Foram estudados um total de 30 pacientes pertencentes a classificação I e II da ASA, os quais foram divididos em três grupos, segundo a dose empregada para a entubação traqueal.

*Grupo A* — Doses de 0,3 mg/kg de peso. Grupo formado por 10 pacientes, três do sexo masculino e sete do sexo feminino, com idades compreendidas entre 14 e 72 anos ( $x = 39$ ) e com pesos entre os 56 e 105 kg ( $x = 69,5$ ). O tipo de intervenção e a técnica anestésica estão registradas na tabela I.

*Grupo B* — Doses de 0,5 mg/kg de peso. Composto por 17 pacientes (13 do sexo feminino e 4 do sexo masculino) com idades compreendidas entre os 9 e 72 anos ( $x = 38$ ) e cujos pesos oscilaram entre 26 e 105 kg ( $x = 58$ ). O tipo de intervenção cirúrgica e as técnicas anestésicas figuram na tabela II.

*Grupo C* — Doses de 1 mg/kg de peso. Grupo composto por 12 pacientes (6 do sexo masculino e 6 do sexo feminino) com idades entre 14 e 62 anos ( $x = 41$ ), com peso compreendidos entre 46 e 77 kg ( $x = 60,66$ ). O tipo de intervenção e a técnica anestésica figuram na tabela III.

Em todos os pacientes marcou-se o tempo necessário para produzir condições adequadas de entubação. Em 23 casos este tempo correspondeu ao intervalo compreendido entre o final da injeção de AH 8165 e o desaparecimento completo de contração do músculo adutor do polegar induzida por estimulação elétrica do nervo cubital, com estímulos de onda quadrada e de intensidade supra-máxima, provenientes de um Block Aid Monitor (Buroghs & Welcome) ou de um Peripheral Nerve Stimulation Modelo St 4 (Neurodyne Co.) A resposta muscular foi registrada em um monitor Twin-Viso Sanborn, Mod 60-1300, mediante um transdutor conectado a um reservatório plástico cheio de água e fixado firmemente com fita adesiva à palma da mão do paciente.

Nos 16 casos restantes, o tempo de entubação foi marcado entre o final da injeção do relaxante muscular e o desaparecimento ou redução substancial da atividade respira-

TABELA II  
TEMPOS DE ENTUBAÇÃO, DA DOSE INICIAL E DA DOSE ADICIONAL, NOS PACIENTES QUE RECEBERAM 0,5 mg/kg de AH 8165

N.º	Sexo	Idade	Peso kg	Tempo entubação (seg)	Condições de entubação	Duração 1.ª dose (min)	Dose adicional (mg)	Duração 2.ª dose (min)	Doses total (mg)	Tempo operação (min)	Anestesia	Operação
1	F	19	39	48	S	80	7,5	120				Interposição
							7,5	45				Esôfago
							7,5	45	48	345	NLA	
2	F	39	5'	45	E	60	7,5	47	38,5	195	NLA	Histerectomia
3	F	46	60	22	S	95	—	—	30,0	120	NLA	Histerectomia
4	F	72	73	35	E	45	—	—	35,0	60	NLA	Prolapso genit.
5	M	9	26	30	S	30	—	—	13,0	30	NLA	Micro cir lar
6	M	18	58	45	S	45	30,0	70				Osteotomia
							30,0	45	90	170	NLA	Múltiplo
7	F	45	60	35	E	30	15,0	30				
							15,0	70	60	150	Eter	Histerectomia
8	F	36	105	60	E	110	7,5	45	60	160	H-N <sub>2</sub> O	Histerectomia
9	M	52	44	80	P	25	7,5	30	33	65	NLA	Colecistect.
10	F	45	46	20	E	38	7,5	35				
							7,5	40				
							7,5	30	45	155	NLA	Histerectomia
11	F	20	50	45	S	40	—	—	35	5	H-N <sub>2</sub> O	Mastect parcial
12	F	50	48	40	S	95	—	—	25	120	P-K	Laparot ginec
13	M	40	60	60	P	35	7,5	45	67,5	100	NLA	Litiasis bil
14	F	44	60	48	E	55	7,5	40	37,5	95	P-K	Laparot ginec
15	F	30	58	48	S	45	7,5	45				
							7,5	56	44	150	H-N <sub>2</sub> O	Histerectomia
16	F	44	71	45	E	40	7,5	45	43	95	NLA	Litiasis bil
17	F	40	70	40	S	30	7,5	30	70	230	H-N <sub>2</sub> O	Histerectomia
$\bar{X}$		38	58,47	44,00		53	10,0	48	44,97	135		
D.S.				14,38		26,53		24,58				
E.S.				± 3,49		± 6,36		± 7,10				

E == Excelentes; S == Satisfatórias; P == Pobres. NLA == Neuroleptoanestesia. P-K == Propanidid-Ketamina  
H-N<sub>2</sub>O == Halotano-Óxido Nitroso. Para o cálculo dos tempos dose adicional N = 12

TABELA III

TEMPOS DE ENTUBAÇÃO, DA DOSE INICIAL E DA DOSE ADICIONAL, NOS PACIENTES QUE RECEBERAM 1 mg/kg de AH 8165

N.º	Sexo	Idade	Peso kg	Tempo entubação (seg)	Condições de entubação	Duração 1.ª dose (min)	Dose adicional (mg)	Duração 2.ª dose (min)	Doses total (mg)	Tempo operação (min)	Anestesia	Operação
1	F	52	77	30	E	27	7,5	78	90	160	NLA	Histerectomia
2	M	47	65	22	E	55	15,0	120	80	250	P-K	Toractomia
3	F	15	46	35	E	125	30,0	30	75	140	NLA	Veloplasia
4	M	48	65	30	S	70	7,5	30	73	205	NLA	Esplenectomia
5	F	23	57	25	S	75	—	—	57	85	P-K	Ooforectomia
6	F	51	50	40	E	100	—	—	50	120	P-K	Histerectomia
7	M	14	50	20	E	60	25,0	110	75	190	Hal.	Timpanoplastia
8	F	40	50	40	S	75	7,5	60	57,5	180	NLA	Est. cirúrgico
9	M	43	65	28	E	85	7,5	65	74	300	Enfl.	Toracotomia
10	M	59	73	40	P	145	—	—	73	150	P-K	Toracotomia
11	F	46	73	35	E	45	7,5	60	80,5	120	NLA	Toracotomia
12	M	61	57	25	E	75	7,5	95	64,5	140	NLA	Histerectomia
$\bar{X}$		41	60,66	31		78	10,0	69,3	71	166		
D.S.				7,25		32,8		31,33				
E.S.				± 2,09		± 9,47		± 9,05				

E == Excelentes; S == Satisfatórias; P == Pobres; NLA == Neuroleptoanestesia; P-K == Propanidid-Ketamina;  
Hal. == Halotano; Enfl. == Enflurano. Dose dupla neostigmina em paciente 8

tória espontânea, detectada por observação direto do abdome do paciente ou pelo movimento do balão de anestesia conectado a um sistema circular.

A avaliação das condições de entubação foram realizadas de acordo com o critério descrito por Lund e Stower (<sup>5</sup>), segundo o seguinte esquema:

**Condições Excelentes** — Quando as cordas vocais estão separadas, e não há reação à introdução do tubo traqueal.

**Condições Satisfatórias** — Quando as cordas estão separadas, mas reagem ligeiramente a introdução do tubo traqueal, com aparecimento de discreto reflexo de tosse.

**Condições Pobres** — Quando as cordas vocais se apresentam fechadas mas permitem a introdução do tubo traqueal, com aparecimento de tosse de intensidade variável.

**Entubação Impossível** — Independe de condições anatómicas especiais ou a inabilidade do anestesiológico.

A indução anestésica foi venosa; na maioria com 3 a 5 mg/kg de peso de uma solução de tiopental a 2.5%, em dois casos, com propanidid 7 mg/kg e em outro com "alfatesin" 0.05 ml/kg. Considerou-se como tempo de ação da dose inicial do relaxante o intervalo entre o momento da entubação e a injeção da segunda dose. Para definir este último momento levou-se em conta as condições clínicas de relaxamento ou a recuperação de 80% da resposta mecânica provocada por estimulação elétrica do nervo cubital.

Em 12 pacientes do grupo B mediu-se o tempo de ação da segunda dose, a qual oscilou entre 0.07 mg/kg de peso e 0,5 mg/kg de peso ( $x = 0,16$ ) e para cuja administração foram empregados os mesmos elementos de avaliação que para a dose anterior. Usou-se o teste de Student para comparar os tempos de entubação dos três grupos, com igualdade para o tempo de ação da dose adicional do grupo B.

Em 10 pacientes fizeram-se determinações de potássio plasmático em amostras de sangue venoso extraídas aos 30, 90, 180 e 300 segundos seguintes a injeção da dose inicial de AH 8165, empregando para tal fim um fotômetro de chama Mod IL 330.

Em todos os pacientes foram medidas a pressão arterial (PA) pelo método auscultatório e a frequência do pulso pelo método palpatório.

## RESULTADOS

O tempo médio de entubações foi de 54 segundos ( $ES = 7,95$ ) para o grupo A, 44 segundos ( $ES \pm 3,49$ ) para o grupo B, e 31 segundos ( $ES \pm 2,09$ ) para o grupo C, sendo

as diferenças estatisticamente significativas ( $P < 0,01$ ) ao se comparar os dois primeiros grupos com o terceiro.

No grupo A observaram-se condições de entubação muitos variáveis: excelente em 2 casos, satisfatórios em 5 casos, pobres em 2 casos e em 1 caso realizaram-se duas tentativas antes de se conseguir entubar o paciente.

No grupo B, 7 casos apresentaram excelentes condições de entubação, 8, tiveram condições satisfatórias e em 2, as condições foram pobres.

No grupo C, as condições de entubação foram excelentes em 8 casos, satisfatórias em 2 e pobres em 1 dos pacientes.

O tempo médio de ação da primeira dose foi o seguinte (ver tabelas I, II e III): para o grupo A, 52 min ( $ES \pm 7,12$ ); para o grupo B, 53 min ( $ES \pm 6,36$ ); para o grupo C, 78 min ( $ES \pm 9,47$ ). A diferença foi estatisticamente significativa ( $P < 0,05$ ) quando se compararam os resultados dos dois primeiros grupos com o terceiro.

O tempo de ação da segunda dose foi de 48 minutos, sem diferença significativa com respeito a dose inicial, no mesmo grupo de pacientes.

TABELA IV

VALORES DO POTÁSSIO PLASMÁTICO EXPRESSADO EM mEq/L LOGO APÓS A INJEÇÃO DE 0,5 mg/kg de AH 8165

Controle	30 seg	90 seg	180 seg	300 seg
3,8	4,3	4,1	4,1	4,3
4,2	4,0	4,0	3,8	4,0
4,0	3,9	4,1	4,1	4,0
5,2	4,9	5,0	4,9	5,0
4,8	4,8	4,7	4,3	5,0
5,1	5,3	5,0	5,0	4,9
3,2	3,8	3,7	3,7	3,7
3,8	4,0	3,7	3,8	3,8
4,6	4,8	4,8	4,8	4,6
4,2	4,5	4,5	4,4	4,4
$\bar{X}$ 4,3	4,43	4,36	4,34	4,37

Em três dos pacientes observou-se alterações do ritmo cardíaco. Em dois deles apareceram extrassístoles ventriculares monofocais isoladas cuja causa não se pôde determinar. Um dos casos tratava-se de paciente jovem de 105 kg de peso, programada para uma histerectomia abdominal, o outro, foi um paciente de 72 anos operado de litíase vesical. As alterações do ritmo cederam espontaneamente e não houve

correlação entre o momento da aparição e da injeção de AH 8165. O terceiro paciente apresentou extrassístoles supraventriculares que também desapareceram espontaneamente.

No grupo A, 6 pacientes receberam neostigmina (2,0 mg) para reverter o bloqueio neuromuscular. No grupo B, 10 pacientes receberam uma dose similar de neostigmina antes de considerar-se satisfatória a recuperação de sua atividade motora. Em um dos pacientes deste grupo houve necessidade de injetar uma segunda dose para reverter o efeito do AH 8165.

No grupo C, 8 pacientes receberam uma só dose de neostigmina, enquanto que um recebeu duas doses.

Não houveram variações significativas na concentração de potássio plasmático dentro dos 5 min que se seguiram a injeção de AH 8165 (tabela IV).

#### DISCUSSÃO

O interesse deste novo relaxante adespolarizante reside fundamentalmente em sua velocidade de ação. Isto o diferencia francamente dos outros relaxantes do mesmo grupo.

É razoável esperar uma relação direta entre o tempo e as condições de entubação de acordo com a dose injetada. Portanto, não é surpreendente que existam diferenças estatisticamente significativas entre o grupo no qual se empregou 1 mg/kg de peso e os que receberam 0,3 e 0,5 mg/kg de peso. Deste modo, o tempo registrado no grupo C foi superior ao necessário com uma dose equivalente de succinilcolina (6) e as condições de entubação não foram tão uniformemente satisfatórias como as que se observaram habitualmente com este relaxante muscular. Apesar disso, o AH 8165 possui algumas características que convém ter presentes quando se trata de eger o relaxante muscular de indução. Por tratar-se de um relaxante adespolarizante, sua injeção não produz fasciculações musculares. Isto é sumamente importante para entubações traqueais de emergências e em caso de estômago cheio. A inibição das fasciculações pelos métodos habituais (pré curarização com relaxantes adespolarizantes ou injeção prévia de anestésico local) nem sempre é efetiva. O propanidid, utilizado na indução venosa, também inibe as fasciculações pela succinilcolina, mas produz taquicardia com hiperpneia, as quais podem provocar o refluxo do conteúdo gástrico. Outras manobras tais como a compressão da cricóide ou o esvaziamento prévio do conteúdo gástrico não dão sempre o resul-

tado desejado. A rapidez da entubação continua sendo o eixo fundamental sobre o qual gira a prevenção da síndrome de Mendelson. Portanto, seria um grande avanço para a clínica anestesiológica dispor de um relaxante muscular capaz de produzir boas condições de entubação em um tempo similar ao da succinilcolina, mas sem produzir fasciculações musculares. As mesmas considerações dizem respeito a prevenção da dor muscular que se apresenta em uma alta proporção de pacientes como consequência de injeção de relaxantes despolarizantes, o que poderia supor a utilização do AH 8165 no paciente ambulatorial. Todavia, o prolongado tempo de bloqueio neuromuscular observado com a dose de 1 mg/kg de peso, que é a que produz as melhores condições de entubação, limitariam seu emprego neste campo da anestesiologia. A dose de 0,3 mg/kg de peso é insuficiente para determinar condições uniformemente satisfatórias de entubação, apesar de que o tempo de relaxamento muscular é similar ao obtido com 0,5 mg/kg de peso.

A nossa comprovação de que uma dose média de 0,16 mg/kg de peso de AH 8165, administrada como segunda dose, produz condições de relaxamento tão eficientes e tão prolongadas como as observadas com a dose inicial de 0,5 mg/kg de peso, o fala a favor de um efeito cumulativo deste relaxante. Isto obriga a sermos cautelosos na eleição das doses adicionais se não se quiser correr o risco de prolongar desnecessariamente o bloqueio neuromuscular.

Na maioria dos nossos pacientes foi necessário neutralizar o efeito do AH 8165 com neostigmina. Somente 11 pacientes não necessitaram de reversão dos efeitos do relaxante (quatro deles com o objetivo de facilitar a assistência respiratória mecânica no pós-operatório imediato). A razão deste fato, devemos basear em nossa administração prudente das doses de manutenção, alertados pela observação do efeito prolongado da dose inicial.

O AH 8165 não produz hiperkalemia, a qual é um motivo de preocupação quando se administra succinilcolina.

Nas doses empregadas neste estudo, não se observaram quedas significativas de pressão arterial, nem tampouco aumentos substanciais na frequência do pulso, efeito que havia sido assinalado por outros autores (7). A estabilidade cardiocirculatória em nossos casos possivelmente deve-se ao fato de que o AH 8165 possui ação ganglioplégica e liberadora de histamina muito inferior ao da d-tubocurarina e uma atividade vagolítica muito discreta apesar das observações de Hughes e cols (4).

**SUMMARY****CLINICAL EVALUATION OF A NEW MUSCLE RELAXANT — AH 8165 —  
DAZOPIRONIUM BROMIDE**

AH 8165 is a new nondepolarizing muscle relaxant, whose most important properties is its very rapid onset of action, almost as succinylcholine. A median dose of 1 mg/kg will permit a smooth atraumatic intubation in about 31 seconds. The duration of its action is quite long as one sees with d-tubocurarine, and its effect is cumulative, so that the following doses have to be decreased. No unwanted cardiovascular effects were observed with its use. The authors recommend the drug also for intubating the patient with a full stomach.

**REFERENCIAS**

1. Simpson B R, Strunin L, Savege T M, Walton B, Blogg B, Faley E I, Maxwell M P, Ross L, Harris D M — An azo-bis-anilinamidopyridinium derivate: a rapidly acting non depolarizing muscle relaxant. *Lancet* 1:516, 1972.
2. Arora M V, Clarke R S J, Dundee J W, Moore J — Inicial clinical experiences with AH 8165 a new rapidly acting nondepolarizing muscle relaxant. *Anaesthesia* 28:188, 1973.
3. Brittain R T, Tyers M B — The pharmacology of AH 8165: a rapid-acting, effects of AH 8165: A new non-depolarizing muscle relaxant. *Anaesthesia* 28:253, 1973.
4. Hughes B, Payne J, Sugai N — Studies of Fazadinium bromide (Ah 8165): A new non-depolarizing neuromuscular blocking agent. *Canad Anaesth SJ* 23:36, 1976.
5. Lund I, Stovner J — Experimental and clinical experiences with a new muscle relaxant Ro 4-3816, diallyl-nor-toxiferine. *Acta Anaesth Scand* 6:85, 1969.
6. Young H S A, Clarke R S, Dundee J W — Intubating conditions with AH 8165 and suxamethonium. *Anaesthesia* 30:30, 1975.
7. Savege T M, Blogg C E, Ross L, Lang M, Simpson B R — The cardiovascular effects of AH 8165: A new non-depolarizing muscle relaxant. *Anaesthesia* 28:253, 1973.