

ESTUDO CLÍNICO E LABORATORIAL DO  
AH 8165 (\*)

1332

DR. JOSÉ CARLOS DE CAMPOS MARTINS, E.A. (\*\*)  
DR. LUIZ FERNANDO SAUBERMANN (\*\*\*)  
DR. ORLANDO OLIVEIRA ALVES (\*\*\*\*)  
DR. CARLOS ALBERTO DA CONCEIÇÃO (\*\*\*\*)  
DR. ISMAR LODI RODRIGUES (\*\*\*\*)  
DR. PAULO CESAR BRAGA DE ARAUJO (\*\*\*\*)

*É apresentado um estudo dos efeitos de um novo relaxante muscular, o AH 8165, farmacologicamente o 1,1-(3-metil-2-fenil-1-H-imidazol(1,2-2)-piridinium)dibrometo, no homem.*

*Foram analisados: início da ação, características da entubação, duração da ação, variações da gasometria arterial e potassemia, alterações eletrocardiográficas e cardio-vasculares.*

*Os resultados revelaram um relaxante muscular de rápido início de ação, em média 38.8 segundos e duração de ação de 76 minutos após uma dose de 1 mg/kg. A entubação traqueal foi fácil e atraumática, e ausência de arritmias cardíacas. Elevação da frequência de pulso foi verificada na ordem de 14% dos valores basais, durante a indução anestésica. Não notamos alterações da potassemia nem modificações do pH, PCO<sub>2</sub> e PO<sub>2</sub>.*

Desde o advento dos bloqueadores neuromusculares tem-se procurado relaxantes musculares potentes, com rápido início de ação e ausência ou pequeno índice de efeitos colaterais. Em anestesiologia presentemente existem relaxantes que atuam por despolarização mantida da placa motora, chamados despolarizantes e os que agem por competição com a acetilcolina na placa mioneural, ditos competitivos. Os

(\*) Fabadon-Glaxo S/A — Trabalho realizado no Hospital Cardoso Fontes — INPS-RJ.

(\*\*) Chefe do Serviço de Anestesiologia do Hospital Cardoso Fontes — INPS-RJ — Chefe do Centro de Ensino e Treinamento em Anestesiologia.

(\*\*\*) Subchefe do Serviço.

(\*\*\*\*) Anestesiologistas do Serviço.

recebido em 27/2/78

aprovado p/publicação em 8/5/78

primeiros tem rápido início de ação e curta duração (<sup>7</sup>), mas apresentam efeitos colaterais tais como: aumento da pressão intragástrica e intra-ocular, produção de arritmias cardíacas, hiperpotassemia, bloqueio duplo com relaxamento prolongado e dor muscular pós operatória (<sup>4</sup>). Os relaxantes competitivos produzem efeitos colaterais como: taquicardia (galamina), queda da tensão arterial (toxiferina e d-tubocurarina), liberação de histamina (d-tubocurarina) e todos têm prolongado período de latência (<sup>5</sup>).

Recentemente foi descoberta uma nova droga o AH 8165, farmacologicamente o 1,1 Azobis (3-metil-2-fenil-1-H-imidazol (1,2-2)-pridinium) dibrometo, que em estudos iniciais em animais e no homem mostrou rápido efeito relaxante muscular comparável ao da succinilcolina (<sup>2,8</sup>) e completa reversão do bloqueio com os inibidores da acetilcolinesterase (<sup>14</sup>).

O presente estudo tem por finalidade avaliar:

a) características da entubação; b) duração de ação da droga; c) efeitos cardiovasculares através a alteração de frequência cardíaca, pressão arterial média e ECG; d) efeitos respiratórios através da gasometria; e) alteração eletrolítica por dosagem do potássio sérico; f) reversibilidade com anticolinesterásicos.

#### MATERIAL E MÉTODOS

Foram submetidos a estudo vinte e cinco pacientes, sendo quinze do sexo feminino (60%) e dez do sexo masculino (40%); dezoito (72%) eram brancos e sete (28%) negros (quadro I). As idades variaram de vinte e cinco a setenta e um anos, com média de 49,8 anos. O estado físico, segundo a classificação da A.S.A. variou de 1 a 4 (quadro II). O peso variou de quarenta a oitenta quilogramas, com média de 61,6 kg; a altura variou de cento e cinqüenta a cento e setenta e cinco centímetros, com média de 163 cm (quadro I).

Os diversos tipos de cirurgia a que foram submetidos os pacientes encontram-se na tabela I.

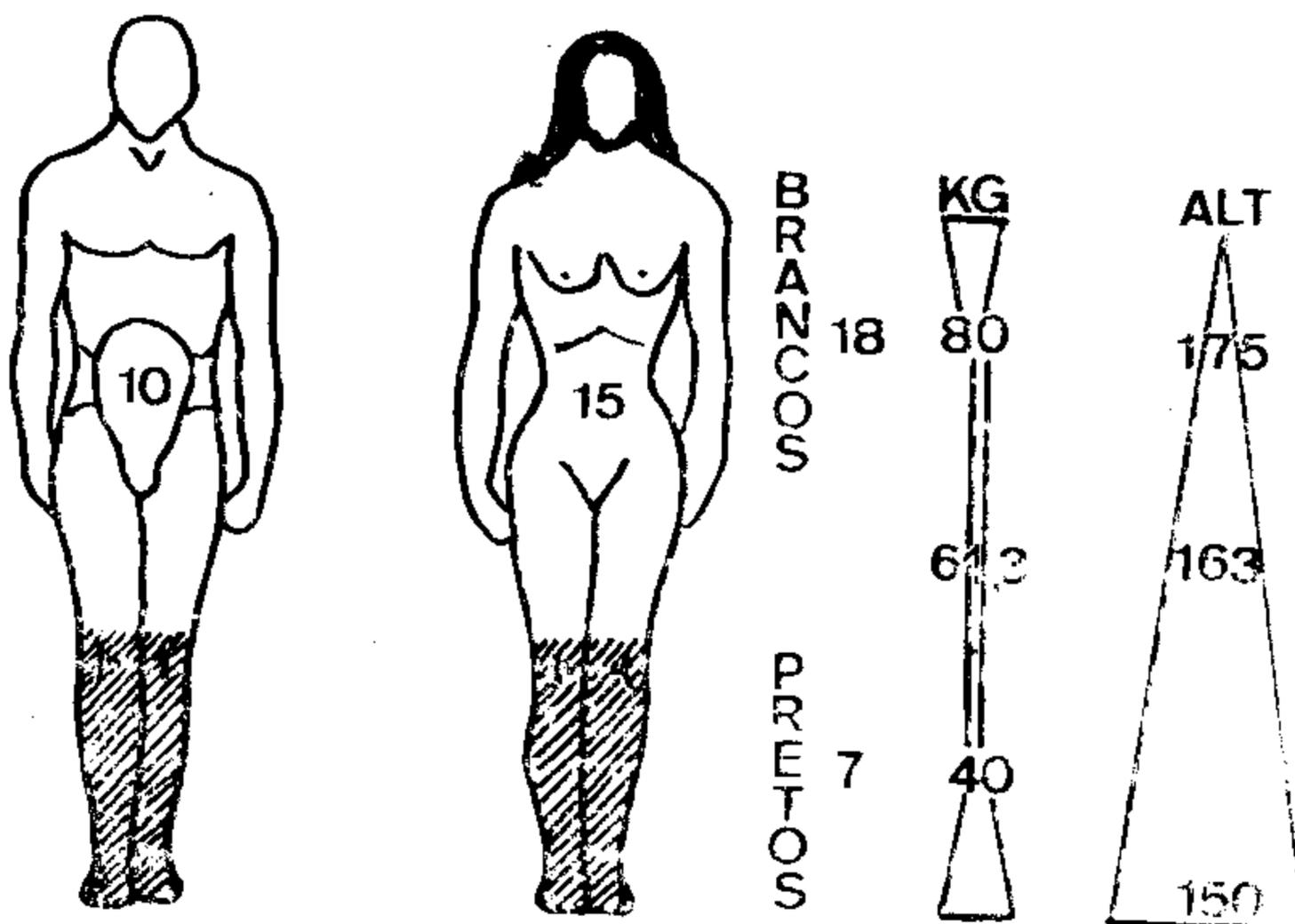
O tempo de anestesia variou de uma hora e vinte minutos a seis horas e quarenta minutos, com média de 3 h, 47min (quadro II).

Os pacientes eram trazidos ao Centro Cirúrgico sem pré-medicação e mantidos em decúbito supino. Puncionava-se uma veia no membro superior com catéter de teflon n.º 18, sendo instalada infusão de soro glicosado a 5%.

Os pacientes eram acompanhados por cinco anesthesiologistas que desempenhavam funções bem definidas, a saber:

SEXO / CÔR / PÊSO / ALTURA

quadro 1



1.º — monitorização através de eletrocardioscópio e registro gráfico do ECG, que era feito continuamente durante os três primeiros minutos de anestesia e sempre que apresentassem alterações do traçado.

2.º — instalação de manômetro aneróide para verificação da pressão arterial média. Colhiam-se três amostras de sangue arterial para estudo da gasometria e dosagem do potássio sérico. A primeira amostra era colhida no momento da pun-

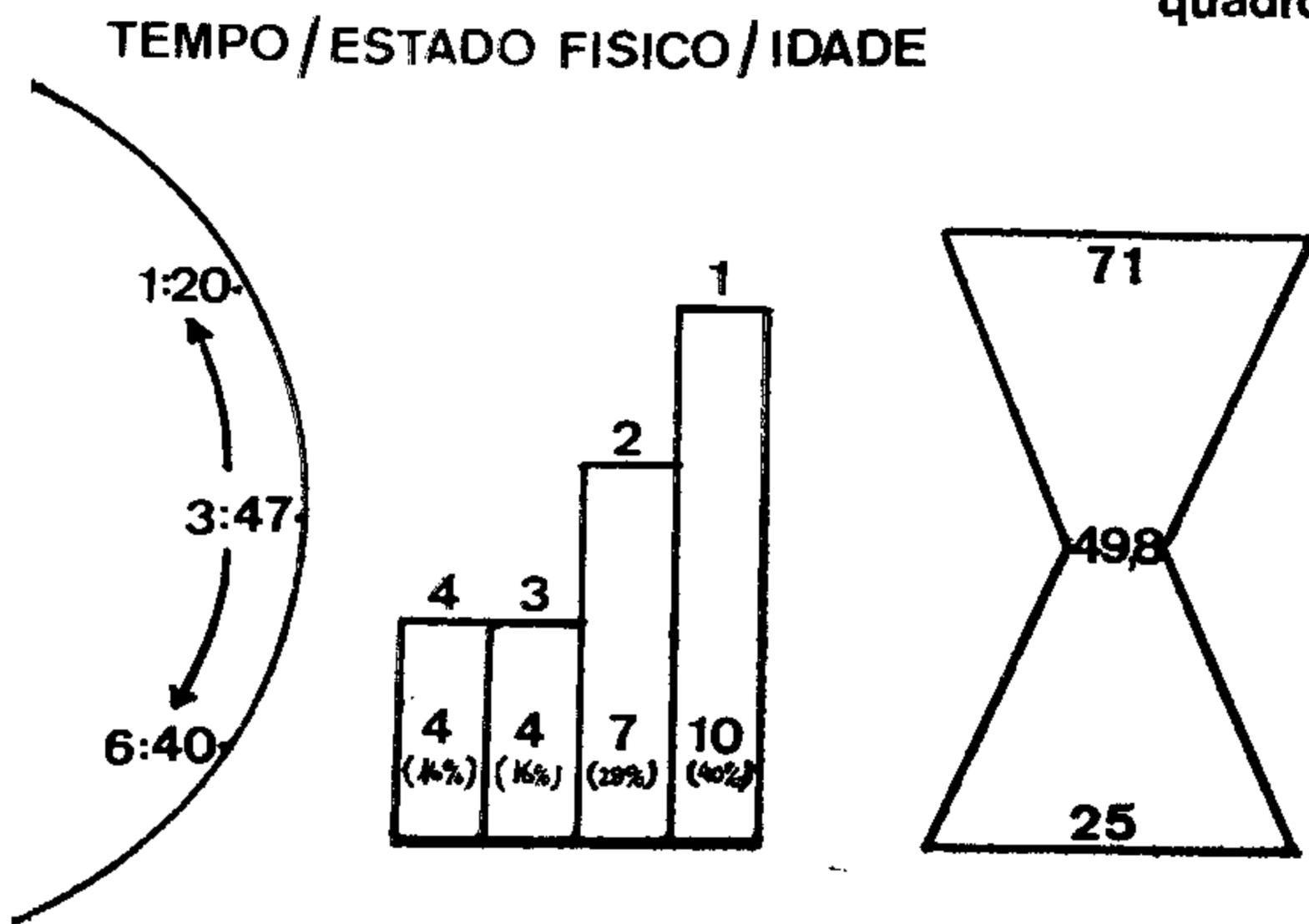
TABELA I

Intervenções	n.º	%
Histerectomia abdominal	9	36
Cirurgia gástrica	7	28
Cirurgia de vias biliares	5	20
Cirurgia de cólon	2	8
Evisceração	1	4
Mastoplastia	1	4
	25	100

ção arterial; a segunda trinta segundos após a injeção do AH 1865 e a terceira aos três minutos.

3.º — estudo das respostas neuromusculares produzidas por estímulos aplicados sobre o nervo cubital, através de duas agulhas posicionadas na goteira cubital. O aparelho usado era um neuro-estimulador de nervo periférico adaptado para cem ciclos por segundo. Iniciava-se a estimulação logo após a injeção do AH 8165 e continuava-se até o completo desaparecimento das contrações musculares. Após isto, os estímulos

quadro 2



eram repetidos a intervalos de cinco minutos até o final da anestesia. Quando verificava-se resposta muscular ao estímulo, administrava-se um décimo da dose inicial do AH 8165.

As condições de reversão do bloqueio neuromuscular foram assim classificadas:

— *reversão completa*: quando a contração muscular em resposta à estimulação neuromuscular foi igual a que o paciente apresentava antes da administração da droga;

— *reversão parcial*: quando a contração muscular foi menos intensa do que a da categoria anterior, mostrando haver curarização parcial;

— *não reverteu*.

4.º — administração venosa de drogas, cronometragem e confecção da ficha de anestesia.

5.º — verificação das condições de entubação orotraqueal aos trinta segundos após administração do relaxante e realização da mesma quando possível. Caso não se conseguisse, realizavam-se novas tentativas aos quarenta e cinco e aos sessenta segundos.

Classificamos as condições de entubação de acordo com os critérios abaixo:

— *excelente*: cordas vocais bem separadas, imóveis sem bucking à passagem do tubo;

— *satisfatória*: pequeno movimento das cordas vocais quando tocadas, discreto bucking por um curto período de tempo após a entubação;

— *razoável*: condições menos favoráveis que as anteriores mas com entubação possível;

— *entubação impossível*.

A indução era feita com a dose de 7 mg de tiobarbiturato por kilograma de peso e 1 mg do AH 8165 por kilograma de peso. A partir de então, registrava-se o ECG até três minutos após o término da administração do relaxante. Eram anotadas medidas da pressão arterial média, frequência cardíaca e verificada a possibilidade de entubação orotraqueal aos trinta segundos. Colhia-se, então, a segunda amostra de sangue arterial para gasometria e dosagem do potássio sérico o que era repetido aos trinta minutos.

O paciente entubado era ligado a um respirador Narcofolex com volume corrente de 10 ml por kg de peso e a frequência de 10 ciclos por minuto. Empregou-se o método circular e a anestesia era mantida com droperidol e fentanil segundo as necessidades; óxido nitroso e oxigênio na proporção de 66,6% e 33,3%, respectivamente.

Verificando a recuperação da transmissão neuromuscular, através de estímulo de 100 ciclos/seg.; somente aplicávamos dose de manutenção de 0,1 mg/kg de peso do AH 8165 quando havia necessidade clínica para tanto.

## RESULTADOS

Em relação à entubação orotraqueal, ela foi possível, em todos os casos no tempo mínimo de 30 segundos e máximo de 80 segundos, com média de 38,9 segundos (quadro III).

As condições de entubação foram excelentes em 15 pacientes, satisfatórias em 6 e razoáveis em 4 (quadro IV).

Relacionando-se tempo e condições de entubação, encontramos os dados da tabela II.

TABELA II  
 RELAÇÃO ENTRE TEMPO E CONDIÇÕES DE ENTUBAÇÃO

Caso	Entubação traqueal (segundos)	Condições de entubação
1	30	3
2	45	2
3	33	3
4	55	3
5	40	1
6	60	2
7	30	1
8	35	2
9	32	2
10	38	2
11	40	2
12	35	1
13	45	1
14	40	1
15	30	1
16	35	1
17	30	1
18	31	1
19	32	2
20	36	1
21	80	3
22	42	1
23	32	1
24	32	1
25	32	1

A dose do AH 8165 utilizada para entubação variou de 45 mg a 80 mg, com média de 63,4 mg.

Quanto à manutenção do relaxamento, as doses do AH 8165 variaram de 4,5 mg a 8,0 mg, com média de 5,8 mg.

O tempo de ação da droga evidenciado pelo abalo muscular em resposta ao estímulo neuromuscular foi, em média, de 76 minutos após a dose inicial do relaxante, mas só administramos a segunda dose aos 91,4 minutos em média.

Após a segunda dose da droga, a contração muscular em resposta ao estímulo foi evidenciada aos 42,5 minutos mas só administramos a substância, quando necessária, aos 52,3 minutos.

Durante a indução, a frequência cardíaca elevou-se em 14% reduzindo para 10% aos três minutos. Não notamos alterações após doses subseqüentes da droga.

Não houve variação na pressão arterial, sendo o valor inicial médio de 103 mmHg; aos trinta segundos de 105 mmHg e aos três minutos de 103 mmHg (tabela III).

Não foram evidenciadas alterações do ECG.

Os pacientes, moderadamente hiperventilados, de acordo com a prática anestesiológica habitual, apresentaram uma PaCO<sub>2</sub> média de 38,1 mmHg e não houveram alterações significativas no PH, PaCO<sub>2</sub> e PaCO<sub>2</sub> após o uso do AH 8165 (tabela III).

Não houve alteração relacionada ao potássio sérico (tabela III).

A reversão do bloqueio foi classificada como *completa* para todos os casos, ocorrendo em até cinco minutos em 22 dos pacientes (88%) e em 3 em até dez minutos (12%).

### COMENTARIOS

Em anestesiologia tememos a regurgitação e aspiração de conteúdo gástrico antes da entubação, particularmente em situações de urgência. Atualmente, a succinilcolina é o relaxante de escolha nestas situações por causa de início de ação relativamente rápido, mas as fasciculações que produz podem levar ao aumento da pressão intragástrica com regurgitação antes da entubação orotraqueal. Nossos resultados com o AH 8165 mostraram rápido início de ação (8) que permitiu ótimo relaxamento para entubação em 38,8 segundos em média. Este fato aliado à ausência de fasciculações tornam-na excelente droga para entubação em casos de urgência (14) e em operação cesariana (3).

Quanto a duração de sua ação bem como a de outros agentes competitivos (11), há uma relação dose-resposta e quanto maior a dose mais intenso será o grau e mais longa a duração do bloqueio muscular (8).

A recuperação da contração muscular ocorreu aos 76 minutos com dose de 1 mg/kg de peso comparável ao de Kean e cols. (8 que foi de 79,4 minutos, em média. A duração de ação é muito mais longa no homem que no animal, sendo similar a do pancurônio (1,14).

O aumento da frequência cardíaca em 14%, provavelmente tenha sido causada pelo fato dos pacientes não terem recebido medicação pré anestésica e a dose de indução do tiobarbiturato sendo apenas hipnótica, permitiu tal elevação em decorrência de estimulação como a entubação orotraqueal Savege e cols. (12) explicam o aumento da frequência cardíaca por diminuição do tônus vagal da mesma maneira como ocorre com a galamina (5,6,10) e pancurônio (8,9,13,15)

O potássio sérico mantendo-se em níveis normais, associado ao rápido início de ação da droga (14,16), a ausência de miofasciculações e de arritmias cardíacas (14) tornam a droga indicada para pacientes de grande risco.

TABELA III

n.º	idade anos	peso kg	altura cm	cor	sexo	cirurgia	dose ah 8165			tempo de adm.		pH	PO2	PCO2	k+	pam	f.c.
							risc. asa	inicial mg	sub mg	2 dose min	3 dose min						
1	64	50	1,60	B	M	Gastrectomia sub total	3	50	5x4	60	50	7,46	75	40	—	90	80
												7,38	209	43	—	100	100
												7,37	235	42	—	100	110
												7,35	87	34	5,2	100	100
2	55	50	1,50	B	F	Cura cirúrgica de evisceração	2	50	—	40	—	7,24	236	36	5,2	110	108
												7,34	134	24	5,2	110	110
3	38	55	1,60	P	F	Histerectomia total abdominal	1	55	5x2	30	40	7,44	93	37	4,1	140	84
												7,40	179	40	4,0	170	110
												7,40	120	38	3,5	180	140
4	37	79	1,63	B	F	H. T. A.	1	75	—	95	—	7,36	81	26	—	120	82
												7,33	138	37	—	140	108
												7,38	218	32	—	100	120
5	35	75	1,75	B	F	H. T. A.	1	75	7,5	60	15	7,40	80	36	4,0	90	100
												7,40	280	38	3,9	80	110
												7,44	185	38	3,9	90	90
6	33	70	1,65	P	F	Mastoplastia	1	70	7,5	60	15	7,42	80	36	3,9	120	78
												7,40	283	39	3,7	130	125
												7,42	185	38	3,7	140	125
7	40	60	1,70	P	M	Vagotomia e antrectomia	2	60	7,5x3	60	45	7,40	96	43	4,2	100	—
												7,37	268	50	3,6	100	—
												7,39	283	46	3,6	100	—
8	42	60	1,55	P	F	H4T. A.	1	60	7,5	120	40	7,49	110	29	4,0	120	—
												7,50	417	29	4,0	120	—
												7,48	368	31	3,9	120	—
9	70	70	1,75	B	M	Laparatomia exploradora	3	70	—	45	—	7,45	67	37	3,6	90	80
												7,41	44	43	3,5	90	90
												7,51	389	31	3,4	90	80
10	47	60	1,75	B	M	G. S. T.	2	60	6	150	60	7,40	87	37	3,8	100	80
												7,37	227	42	3,7	110	100
												7,38	350	39	3,7	100	100
11	48	75	1,70	B	F	H. T. A.	2	75	—	75	—	7,24	84	49	3,2	130	—
												7,27	129	57	3,5	120	—
												7,24	101	42	3,8	120	—
												7,41	80	37	4,0	90	88

12	26	56	1,60	B	F	H.T.A.	1	60	6	90	35	7,40	142	16	4,6	100	100
												7,39	200	29	3,8	100	100
13	71	75	1,70	B	M	Hemicolectomia direita	3	75	7,5x2	90	40	7,44	64	33	3,5	80	72
												7,43	249	35	3,5	90	80
												7,40	201	38	3,7	90	8,2
14	67	80	1,70	B	M	Entero-entero anastomose	4	80	8	90	80	7,36	161	46	3,6	95	88
												7,31	164	52	3,6	95	100
												7,30	95	52	3,7	80	100
15	57	75	1,55	P	F	L.E.	4	75	7,5x2	90	30	7,46	66	26	3,2	90	80
												7,39	207	31	3,2	90	84
												7,36	105	35	3,4	93	84
16	34	60	1,50	B	F	H.T.A.	1	60	7,5	75	60	7,41	97	38	3,2	80	80
												7,42	343	38	3,2	70	88
												7,38	253	44	3,6	70	88
17	69	45	1,60	B	M	Coledocotomia	4	67	7,5	100	80	7,43	80	28	3,6	100	100
												7,38	266	30	3,7	100	110
												7,41	377	28	3,8	100	100
18	44	70	1,60	B	F	Histerectomia total abdominal	1	75	7,5x3	100	50	7,37	91	42	3,3	100	83
												7,39	132	42	3,2	90	107
												7,42	152	37	3,2	90	107
19	57	60	1,60	B	F	Colecistectomia + expl. vias biliares	1	60	7,5x2	80	220	7,42	235	38	3,4	140	100
												7,41	339	40	3,6	140	100
												7,39	174	43	3,6	140	90
20	71	—	—	B	M	V.A.	2	60	5	180	—	7,39	93	41	3,0	80	90
												7,42	390	42	3,0	80	90
												7,47	403	32	3,4	85	95
21	65	40	1,70	B	M	Gastrectomia total	4	45	4,5x3	120	45	7,42	75	36	3,6	100	100
												7,41	254	36	3,4	90	120
												7,39	290	41	3,4	80	100
22	48	80	1,60	P	F	Colecistectomia	2	75	7,5x3	70	50	7,42	86	31	3,2	100	90
												7,42	280	30	3,2	110	95
												7,46	95	28	3,2	100	100
23	47	60	1,68	B	M	G.S.T.	2	45	5	180	75	7,44	138	44	3,7	100	100
												7,37	188	48	3,9	90	100
												7,36	209	48	3,8	90	100
24	25	44	1,60	P	F	H.T.A.	1	60	6	150	40	7,56	90	36	3,0	100	120
												7,53	341	44	3,6	100	130
												7,53	160	35	3,9	100	120
25	61	45	1,60	B	F	Colecistectomia + coledocotomia	3	50	5x3	75	40	7,43	73	41	3,6	120	80
												7,38	291	41	3,6	120	90
												7,39	184	41	3,6	120	75

am — pressão arterial média  
fc — frequência cardíaca

hta — histerectomia total abdominal  
gst — gastrectomia subtotal

le — laparotomia exploradora  
va — vagotomia e antrectomia

## SUMMARY

## A CLINICAL STUDY AND BLOOD TESTS DURING THE USE OF AH 8165

The effects of a new muscle relaxant AH 8165 (Fazadinium) were studied on 25 patients. The following data were studied: Time of initial and length of action, ECG and clinical circulatory changes, and changes of blood pH, arterial  $PO_2$ ,  $PCO_2$ , and serum potassium.

Following 1 mg/kg dose endotracheal intubation could be performed in about 38,8 sec. due to the quick onset of action. The effect lasted for 76 minutes before a second dose had to be administered.

Endotracheal intubation was easy and atraumatic, and no cardiac arrhythmias were observed. There was a median increase of pulse rate of 14% over basal values during induction of anesthesia. There were no changes in serum potassium or blood pH.

## REFERÊNCIAS

1. Britain R T, Tyers M B — The pharmacology of AH 8165: a rapid acting, short-lasting, competitive neuromuscular blocking drug. *Brit J Anaesth* 45:837, 1973.
2. Bolger L, Britain R T, Jocele D, Jackson M L, Martin L E, Mills J, Poynter D, Tyers M B — Short-lasting, competitive neuromuscular blocking activity in a series of azobis-arymidazo (1,2-a)-pyridinium dihalodes, *Nature* 238:345, 1972.
3. Cane R D, Sinclair D M — The use of AH 1865 for Caesarian section, *Anaesthesia* 31:212, 1976.
4. Churchill-Davidson H C — Suxamethonium (succinylcholine) chloride and muscle pain. *Brit J Med* 1:74, 1954.
5. Coleman A J, Downing J W, Leary W P, Moyes D G, Styles M — The immediate cardiovascular effects of pancuronium, alcuronium and tubocurarine in man. *Anaesthesia* 27:415, 1972.
6. Eisele J H, Marta J A, Davis H S — Quantitative aspects of the chronotropic and neuromuscular effects of gallamine in anaesthetized man. *Anesthesiology* 35:630, 1971.
7. Evans F T, Gray P W S, Lehman H, Silk E — Sensitivity to succinylcholine in relation to serum-cholinesterase, *Lancet* 1:1229, 1952.
8. Kean H M C — The neuromuscular blocking properties of AH 8165 during halothane anaesthesia. *Anaesthesia* 30:333, 1975.
9. Kelman G R, Kennedy B R — Cardiovascular effects of pancuronium in man. *Brit J Anaesth* 43:335, 1971.
10. Kennedy B R, Farman J V — Effects of gallamine triethiodide in man. *Brit J Anaesth* 40:773, 1968.
11. Post E L, Sokoll M D, Gergis S D, Dretchen K L, Cronneley R, Long J P — Action of a new muscle relaxant (AH 8165) on neuromuscular transmission. *Anesthesiology* 42:240, 1975.
12. 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* 28:253, 1973.
13. Saxena P R, Bonta K — Mechanism of selective cardiac vagolytic action of pancuronium bromide specific blockade of cardiac muscarinic receptors. *European Journal of Pharmacology*, 11:382, 1970.
14. Simpson B R, Savage T M, Oley E I, Ross L A, Strunin L, Walton B, Maxwell M P, Harris D M — An Azobis-arymidazo-pyridinium derivative: a rapidly acting non-despolarizing muscle relaxant. *Lancet* 1:516, 1972.
15. Stoteling R K — The haemodynamic effects of pancuronium and d-tubocurarine in anaesthetized patients. *Anesthesiology* 36:612, 1972.
16. Young H S, Clark R S J, Dundee J E — Intubating conditions with AH 8165 and suxamethonium. *Anaesthesia* 30:30, 1975.