

AVALIAÇÃO CLÍNICA DO CLORETO DE DIALIL-BIS-NOR-TOXIFERINA (*)

DR. PAULO EDUARDO GUIMARÃES DE FREITAS ()**

DR. ROBERTO DA SILVA DÓRIA ()**

DR. RENATO MARQUES CARVALHO ()**

DR. EDUARDO LINS FERREIRA DE ARAÚJO F.º ()**

DR. RENATO VALADARES DE CARVALHO ()**

AP 2751

Empregando o cloreto de dialilbis-nor-toxiferina por via intravenosa em 110 pacientes, para a consecução de relaxamento muscular compatível com ventilação controlada, sob o Respirador de Takaoka, no decurso de atos anestésico-cirúrgicos, os autores consideram ser a droga isenta de vários efeitos colaterais desagradáveis inerentes a outros relaxantes musculares em uso presente, destacando ainda algumas condições mórbidas intercorrentes e opinam favoravelmente pela utilização da substância em estudo em procedimentos que demandem mais de trinta minutos de duração.

O cloreto de dialil-bis-nor-toxiferina (dialil-nortoxiferina) é uma substância sintética, derivada da Toxiferina-C, por substituição de um radical alil em cada um dos seus dois amônios quaternários. Sua fórmula empírica é C₄₄ H₅₀ N₄ O₂, com peso molecular de 737.79. Seus cristais prismáticos possuem 4 a 5 moléculas de água. É altamente hidrossolúvel (até 25g por 100 ml). Degrada-se rapidamente, produzindo duas moléculas do aldeído de Wieland-Gumlich (com um radical amônio quaternário cada), quando sob a ação de calor, luz, oxigênio, ácidos e álcalis. Sua solução é estável num pH em torno de 0.2. (3).

Farmacologicamente a dialil-nortoxiferina se coloca entre os relaxantes muscular não-despolarizantes de ação intermediária, reversível pelo uso de droga anticolinesterásica (1, 2, 5, 7, 10, 14).

* Trabalho apresentado ao XIII Congr. Bras. Anestesiol., Vitória, 24 a 29 de outubro de 1966.

Os autores são membros da Clínica de Anestesia do Salvador e dos Serviços de Anestesia do Salvador.

O medicamento utilizado no presente ensaio foi fornecido por Produtos Roche S.A. («Alloferine», ampolas de 2 ml a 10 mg).

Ao objetivarmos a presente observação, não fizemos qualquer seleção de pacientes, senão a daqueles nos quais buscávamos obter relaxamento muscular para a consecução de anestesia sob ventilação controlada.

MATERIAL E MÉTODOS

A presente observação foi efetuada em 110 pacientes, compreendendo 75 do sexo feminino e 35 do sexo masculino, com idades variando entre quatro e setenta e oito anos. Pesamos sempre as crianças abaixo de oito anos, avaliando acima desta idade o peso com aproximação provável de 5 kg.

O pulso e a tensão arterial foram tomados em intervalos de 5 a 10 minutos durante as anestésias realizadas, sendo usado em 5 casos, continuamente, um monitor de pulso capilar S&W Model Combi PT63 para detecção das variações de ritmo e frequência, desde 5 a 10 minutos antes da indução até 5 a 10 minutos após a extubação. Outros sinais clínicos de plano de anestesia observados, foram: secreção lacrimal, posição dos globos oculares, tamanho da pupila, enchimento capilar e atividade de grupos musculares (4).

São passíveis de registro as seguintes condições mórbidas encontradas:

Lesão hepática grave	1
Lesão renal unilateral grave	3
Diabete (compensado)	4
Ateroesclerose	5
Choque hemorrágico	4
Crises asmáticas anteriores	2
Hipertensão arterial essencial	6

Setenta e nove pacientes receberam: Atropina, Petidina, um preparado à base de morfina, escopolamina e esparteína, Prometazina, e Clorpromazina isoladamente, ou em associações diversas por via intramuscular, de trinta minutos a uma hora antes do início do ato anestésico; trinta e um não receberam medicação pré-anestésica.

Para a indução de anestesia empregamos o Tiopental a 2.5% (4 a 7 mg por kg de peso corporal), em 100 casos e o Metohexital a 1.0% (2 a 4 mg por kg) em 10 casos, sempre associados à Atropina a 0.0375%. A dialil-nortoxiferina foi usada em 80 pacientes para a obtenção de relaxamento muscular compatível com entubação traqueal sob laringoscopia direta, sempre em solução a 0.1% em doses aproximadamente 0.2 mg por kg de peso; sendo que nos 40 últimos pacientes desta série, injetamos primeiramente

aquele relaxante e logo em seguida o barbitúrico. A succinildicolina foi usada também com este fito em solução a 1. % (0.5 a 1 mg por kg), em 30 pacientes. A via intravenosa foi a única utilizada na introdução dos referidos medicamentos.

Usamos para manutenção de anestesia as seguintes drogas:

Éter	30
Éter, Petidina	12
Éter, dehidro-benzoperidol-fentanil	13
Metoxifluorano	24
Metoxifluorano, Petidina	10
Metoxifluorano, Dehidro-benzopedirol-fentanil	11
Fluotano	10

A respiração foi controlada até o término do ato cirúrgico por meio de respirador de Takaoka e os anestésicos voláteis administrados através do vaporizador do mesmo autor, utilizando-se a régua que o acompanha para determinação das concentrações. As demais drogas referidas, foram aplicadas por via intravenosa, intermitentemente, em pequenas doses, jamais excedendo totais de 6 ml da associação Dehidro-benzoperidol-fentanil ou 100 mg de Petidina.

Durante o período de manutenção da anestesia, fizemos sempre o uso de doses fracionadas de dialil-nortoxiferina. Nos pacientes nos quais se tinha procedido a entubação traqueal sob succinilcolina, três minutos após essa, em média, injetávamos uma primeira dose de dialil-nortoxiferina igual a aproximadamente 0.1 mg por kg de peso, repetindo 10 a 20% dessa dose tantas vezes quantas fôssem necessárias. O critério de necessidade da aplicação das doses de manutenção da dialil-nortoxiferina foi o início da atividade diafragmática.

Nos pacientes nos quais administramos dialil-nortoxiferina para entubação traqueal, idênticamente, doses de 10 a 20% da inicial foram utilizadas no curso da anestesia. A dose total máxima empregada no decorrer de todo o trabalho foi de 36 mg.

Assim distribuimos a nossa casuística, relativamente às regiões aonde se procederam as diversas intervenções cirúrgicas:

Crânio e face	5
Pescoço	21
Parede torácica	4
Esôfago	5

Parede abdominal	4
Estômago	6
Vias biliares	16
Intestino grosso	6
Útero grávido (cesareana)	19
Útero não grávido e anexos	11
Rins	5
Períneo	2
Membros inferiores	6

Para a recuperação empregamos ao fim do ato cirúrgico, não aguardando, a eliminação da dialil-nortoxiferina, uma associação de Neostigmina (0.03 a 0.05 mg por kg de peso) e Atropina (0.15 a 0.025 mg por kg).

Procuramos, na maioria dos casos, numa rotina já antes seguida, obter dos pacientes (pós-operatório) impressões sobre a anestesia, indagando também deles e da enfermagem acerca de vômitos.

Sedamos com petidina (1 mg por kg) imediatamente após a extubação, se o paciente referia dor no local operado ou se, por qualquer razão, era desejável prostrar o despertar.

Avaliamos quantidade de secreções ao final do ato anestésico.

RESULTADOS

As crianças e adolescentes necessitaram de doses totais proporcionalmente maiores não só da substância em questão, como de outras drogas para que se conseguissem condições compatíveis com a realização das diversas intervenções cirúrgicas.

Dos processos mórbidos encontrados merece referência especial o de um paciente portador de lesão hepática grave, no qual foi efetuado tratamento cirúrgico de varizes esofágicas sangrantes (Esplenectomia-Operação de Craille); nele a dose inicial de 10 mg foi suficiente para quatro horas de ventilação controlada. O descurarização foi feita com Neostigmine — 2 mg associadas à Atropina — 0.75 mg, com recuperação da ventilação pulmonar em níveis satisfatórios. Não observamos nenhuma influência desfavorável da dialil-nortoxiferina sobre as demais situações patológicas que encontramos.

A medicação pré-anestésica não alterou a quantidade de dialil-nortoxiferina administrada (doses totais), senão, como seria de se esperar, a das demais drogas anestésicas. O pulso e a pressão arterial mostraram uma estabilidade

constante em todos os casos, sofrendo apenas modificações relacionadas com o plano de anestesia.

Pudemos verificar que o tempo de latência da dialil-nortoxiferina varia de dois a três minutos, pelo que tivemos dificuldades quando efetuávamos a entubação traqueal antes desse tempo (nos primeiros casos). Quando administramos o relaxante (dialil-nortoxiferina) antes do barbitúrico, um paciente referiu sensação de opressão torácica; por quebra da seringa que continha Tiopental, fomos obrigados a assistir a respiração (O₂, Flutano) de um outro paciente, até que fôsse preparada e aplicada uma nova solução daquele barbitúrico. Após aquela referência e este acidente, abandonamos a técnica da indução citada, a qual já tinha sido levada a efeito por vinte e uma vezes.

Dos anestésicos voláteis usados o éter foi o que apresentou, quando usado isoladamente, necessidade de doses totais mais altas de dialil-nortoxiferina. A associação Metoxifluorano — Dehidro-benzoperidol-fentanil foi inversamente a que necessitou de doses menores. A dose de indução de dialil-nortoxiferina foi suficiente para períodos de vinte a quarenta minutos, depois do que doses iguais a 10% dela eram repetidas a intervalos regulares de dez a quinze minutos e o relaxamento muscular, mesmo quando já insuficiente para o controle da respiração, era satisfatório para a execução da cirurgia.

Nas operações cesareanas não observamos diminuição evidente da tonicidade da musculatura fetal.

Mesmo nos casos em que empregamos doses totais mais altas a recuperação da função muscular foi sempre pronta e satisfatória, após a administração do antagonista, ao final do ato cirúrgico.

Uma pequena quantidade de secreção transparente e espessa foi recolhida por aspiração do cavum dos pacientes, ao fim da anestesia; não notamos, entretanto, aumento das secreções brônquicas.

Os vômitos ocorreram em doze casos, todos mantidos com o éter isoladamente, ocorrendo pelo menos às duas horas do pós-operatório.

A impressão dos doentes acerca da anestesia foi boa, exceto em dois casos (antes já descritos), não havendo queixas de dores musculares ou sensação torporosa no pós-anestésico imediato.

Não tivemos nenhum caso de curarização residual, pós-operatória em nossa série.

Nos quinze minutos que se seguiram à extubação obtivemos:

pacientes lúcidos	16
semi-conscientes	89
com reflexos ativos	5

COMENTÁRIOS

A utilização de relaxantes musculares do tipo despolarizante se bem que propicie uma entubação traqueal mais rápida, parece condicionar dores musculares e sensação de fadiga no pós-anestésico de vinte e quatro horas, quaisquer que sejam as técnicas de administração, quando é feita por tempo prolongado. Para evitar êsses dois achados desagradáveis, uma boa medida é o emprêgo de droga não-despolarizante, quando se prevê um tempo cirúrgico maior. A escolha dêsse agente não-despolarizante deve recair sôbre aquêle que proporcione ao lado de uma facilidade maior de manejo uma menor soma de para-efeitos indesejáveis.

A dialil-nortoxiferina parece poder se enquadrar nas duas premissas antes expostas, pois nos pacientes que a receberam obtivemos um relaxamento compatível com a entubação traqueal e ventilação controlada. Ainda se compararmos esta substância com o referido para a galamina, a D-tubocurarina e a succinildicolina, nas doses comumente usadas, teremos que a dialil-nortoxiferina (1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 10, 13):

- 1.º — não induz liberação de histamina
- 2.º — não possui efeito sôbre o vago
- 3.º — não produz bloqueio ganglionar
- 4.º — não altera a função miocárdica.

Se bem que nos faltassem, na grande maioria dos casos, dados laboratoriais que permitissem uma comprovação mais precisa, não nos pareceu também, à luz dos critérios clínicos utilizados, que a substância em estudo produza alterações de monta sôbre os sistemas de coagulação e o metabolismo hidrosalino.

Dos dezenove fetos que tivemos oportunidade de apreciar, todos nascidos de operação cesareana, apenas três apresentaram índice Apgar inferior a sete, por compressão de cordão umbelical, nêles sendo efetuadas aspiração de secreções e insuflação dos pulmões com oxigênio por períodos curtos. Assim parece-nos que a droga não cruze a barreira placentária em concentrações eficientes para os conceptos, mesmo naquêles que já sofram hipóxia intra-uterina.

Nas anestésias realizadas, mesmo naquelas de maior duração, não observamos tendências à taquifilaxia nem ao acúmulo da droga no organismo.

O emprêgo da dialil-nortoxiferina então, pelas suas características farmacológicas, parece trazer vantagens, quando se necessite na prática clínica dos efeitos de um relaxante muscular por tempo superior a trinta minutos, não havendo inclusive razão plausível para o uso de succinildicolina para a entubação traqueal neste caso.

SUMARY

CLINICAL EVALUATION OF DIALLYL-BIS-NOR-TOXIFERINE CHLORIDE

Diallyl-bis-nor-toxiferine chloride was injected intravenously, obtaining muscular relaxation for controlled pulmonary ventilation under Takaoka's Respi-rator, during surgical-anesthetic procedures in 110 patients. The absence of undesirable side-effects is commented when the drug is compared with the referred to gallamine, d-tubocurarine and succinylcholine, the authors bring a favourable opinion to the use of Diallyl-bis-nortoxiferine chloride, when there is a foresight of more than 30 minutes in the duration of the surgical procedure.

BIBLIOGRAFIA

1. Bush, G. H. : Clinical experiences with Diallylnortoxiferine in children — Brit. J. Anaest. 36:787-92, 1964.
2. Foldes, F. F.; Brown, I. M.; Moore, J.; Duncalf, D.: The neuromuscular effects of Diallylnortoxiferine in anesthetized subjects — Anesth. Analg. curr. Res. (USA) 42:177-87, 1963.
3. Foldes, F. F.; Monte, A. P.; Brunn, H. M. Jr.; Wolfson, B.: Studies with muscle relaxants on unanesthetized subjects — Anesthesiology 22:230, 1961.
4. Foldes, F. F.; Nastuk, W. L.: Relaxantes musculares em Anestesiologia — Rev. Bras. Anest. 15:371-94, 1965
5. Gonçalves, B.; Drumond, J. P.; Menezes, H.; Forastieri, E.: Um relaxante muscular derivado da toxiferina — Ro 4-3816 — Rev. Bras. Anest. 11:323-30, 1961.
6. Gonçalves, B.; Menezes, R.; Spiegel, P.; Maia, J. C.: Inoval em anestesia Avaliação clínica — Rev. Bras. Anest. 15:332-40, 1965
7. Keating, V.; Russel-Jones, C.: Diallyl-nor-toxiferine, A useful medium range non-depolarizing relaxant — Anesthesia 3:387-92, 1964.
9. Kern, E.: Le curare en anesthésie — Masson et Cie., Éditeur, Paris, 1950.
9. Lawson, J. I. M.: Ethyl chloride — Brit. J. Anaesth. 37:667-70, 1965.
10. Reis Jr., A. dos: A dialil-nor-toxiferina como relaxante muscular em anestesia Pediátrica — Rev. Bras. Anest. 2:169-79, 1965.
11. Russo, R. P.: Experiência brasileira com o Metoxifluorano — Rev. Bras. Anest. 16:7-16, 1966.
12. Stephen, C. R.; Little Jr., D. M.: Halothane — The Williams & Wilkins Company, Baltimore 1961.
13. Takaoka, K.: Vaporizador universal de Takaoka — Rev. Bras. Anest. 15:18-20, 1965.
14. Vega, D.: Consideraciones sobre la utilización del derivado alílico (Ro 4-3816) de la toxiferina en 250 casos — Dia Med. Urug. 28:3934-46, 1962.

DR. PAULO EDUARDO G. FREITAS
Rua Benjamin Constant, 12
Salvador — Bahia.