

UM RELAXANTE MUSCULAR DERIVADO DA TOXIFERINA — RO 4-3816 (*)

DR. BENTO GONÇALVES (**)
DR. JOSÉ PAULO DRUMOND (**)
DR. RENAUD MENEZES (**)
DRA. ELIZABETA FORASTIERI (**)

AF3054

Foi a partir de um curare de tubo que se realizaram as primeiras observações experimentais e, depois de isolado seu principal alcalóide — a d-tubocurarina — foi possível sintetizá-lo. Isto permitiu sua utilização em forma purificada e abriu possibilidades ao aparecimento de outras substâncias curarizantes sintéticas (1).

Estudos farmacológicos permitiram afirmar que (2) para uma substância ter propriedades curarizantes, era necessário que em sua molécula estivessem presentes dois ou mais radicais amoniacais quaternários e, apresentassem entre si, uma distância média de 14 Angstrom.

Recentemente, Karrer, Schmid e Waser, (3, 4) estudando os curares de cabaça, isolaram seus principais alcalóides (curarina, calabassina e toxiferina), determinaram sua constituição química e analisaram suas propriedades farmacológicas. Embora se acreditasse que a toxiferina fôsse um composto contendo apenas um radical amoniacal quaternário, sua síntese mostrou que, como os outros curarizantes, a toxiferina possui em sua molécula dois radicais amoniacais, mas que, em solução, sua instabilidade originava duas metades iguais monoquaternárias.

Os primeiros resultados clínicos do uso da C-Toxiferina 1 sintética (Ro 4-2906) e suas propriedades farmacológicas, foram apresentados por Waser e Harbeck (5) mostrando que

Trabalho apresentado ao VIII Congresso Brasileiro de Anestesiologia — Goiânia — 15-21 de outubro de 1961.

(*) Ro 4-3816 — fornecido por gentileza de Produtos Roche Q.F.S.A.

(**) Do Serviço de Anestesia do Hospital Pedro Ernesto, Est. Guanabara.

a Toxiferina produz um tipo de relaxamento não despolarizante, semelhante ao da d-tubocurarina, porém bastante mais potente que esta, e que sua duração de ação é mais prolongada que a de qualquer outro relaxante muscular até então conhecido. Seu efeito bloqueador mioneural é antagonizado pelos anticolinesterásicos; não se observam alterações circulatórias, nem liberação de histamina com o seu uso. Foldes e col. (6) confirmaram estas observações.

O Ro 4-3816, derivado di-alílico da toxiferina agora desenvolvido, possui as mesmas características fundamentais, porém difere desta, por sua ação curarizante nitidamente menos prolongada. Hugin e Kissling (7) reportaram o seu uso como resultado de observações clínicas em 85 pacientes. O Ro 4-3816 (dialil-nor-toxiferina) é substância cristalina incolor, muito solúvel na água e no álcool, instável à luz e ao ar, mas relativamente estável sob a forma de substância seca, mantida ao abrigo da luz e do oxigênio. Por isso, o novo relaxante é apresentado sob a forma de pó seco, em ampolas escuras, contendo cada uma 10 mg de substância ativa, para ser preparada no momento do uso.

Os resultados experimentais comparativos (8) entre o Ro 4-3816 e os outros relaxantes (Tabela I) mostram que sua ação é menos potente que a da toxiferina e que sua duração de ação é bastante mais curta. Noutra série de ex-

TABELA I

	Ro 4-3816	TOXIFERINA	D-TUBOCURARINA	SUCCINILCOLINA
Dose "queda de cabeça" 50% (HD 50)	11,75 gamma/kg	3,7 gamma/kg	100 gamma/kg	150 gamma/kg
Dose letal 50% (DL 50)	20 gamma/kg	8,0 gamma/kg	150 gamma/kg	400 gamma/kg
Margem terapêutica	1,7	2,16	1,5	2,67
Duração média da ação.	7,5 minutos	23 minutos	9 minutos	4-5 minutos

periências foi possível observar que apesar de sua duração de ação ser curta, o uso de doses repetidas produz efeito cumulativo bem mais pronunciado que a toxiferina.

O presente relato é o resultado de nossas observações clínicas com o uso do Ro 4-3816, em cirurgia.

MATERIAL E MÉTODOS

Utilizamos o Ro 4-3816 como relaxante muscular em 82 pacientes (Tabela II) para diversos tipos de cirurgia. (Tabela III).

TABELA II

IDADE	MASCULINO	FEMININO	TOTAL	PERCENTAGEM
(menos de 10)	1	0	1	1,31%
(10 — 20)	8	3	11	11,8%
(21 — 30)	13	6	19	25%
(31 — 40)	9	7	16	18,4%
(41 — 50)	6	10	16	18,4%
(51 — 60)	7	4	11	14,4%
(mais de 61)	4	4	8	1,5%
TOTAL	48	34	82	100%

Como agente de indução foi usado o Pentotal a 2,5% seguido de uma dose de relaxante. Na maioria dos pacientes a anestesia foi aprofundada e mantida com éter, medido em volumes por cento, através de um sistema aberto, usando-se o vaporizador de Oxford e uma válvula de Ruben, ou através, um sistema fechado circular, usando-se um vaporizador

TABELA III

Operações do abdômen superior	34
Laparotomias ginecológicas	34
Toracotomias (C.E.C.)	3
Craniotomias	2
Mastectomias	3
Tireoidectomias	2
Osteossínteses	2
Operações urológicas	7
Outras (abdômen inferior)	12
TOTAL	82

Copper Kettle. Noutro grupo de pacientes a anestesia foi mantida com N₂O em sistema semifechado com absorção de CO₂, ou ainda com a novocaína ou a tetracaína por via intravenosa (Tabela IV).

A ventilação pulmonar (Tabela IV) foi mantida por respiração assistida, ou por respiração controlada manual, num fole do aparelho de McIntosh ou por respiração controlada

mecânica pelo aparelho de Byrd, ligado a um sistema circular com absorção de CO₂ ou ainda por um ventilador de Takaoka.

Logo após a indução e curarização foi sempre realizada uma laringoscopia seguida ou não de entubação traqueal, sendo muitas vezes usada a anestesia tópica do laringe com neotutocaína a 1%. Depois de se aprofundar o nível da anestesia, foi sempre permitido que o paciente se mantivesse em plano superficial e quando se usou o éter, em plano de analgesia (Artusio).

TABELA IV
TÉCNICAS

	N.º DE CASOS
<i>Agentes</i>	
Pent. + Éter	67
Pent. + N ² O	8
Pent. + Novocaína ou Tetracaína	7
<i>Ventilação Pulmonar</i>	
Assistida e controlada Manual	66
Byrd	10
Takaoka	6
Descurarização	48 (58,5%)

Foram controlados, a pressão arterial e o pulso, cada 10 minutos e se anotaram as doses do relaxante usadas e o resultado obtido quanto ao grau de relaxamento e ao tempo de duração.

No final da cirurgia, sempre que necessário, foi feita a descurarização com neostigmina, precedida de atropina. Todos os pacientes deixaram a sala de operações semiconscientes ou lúcidos.

RESULTADOS

O relaxamento dos músculos abdominais foi obtido com doses iniciais que variaram entre 0,05 a 0,1 mg/kg/pêso com duração de ação entre 8 e 12 minutos. As doses de manutenção do relaxamento, foram quatro a cinco vezes menores e apresentaram um tempo de duração da ação cada vez maior, evidenciando um nítido efeito cumulativo para as doses sucessivas. O início da ação do medicamento se deu entre 50 a 60 segundos, apresentando uma ação máxima entre 3 e 5 minutos.

Com a finalidade de se realizar relaxamento para uma laringoscopia e entubação endotraqueal, foram usadas inicialmente doses de 0,05 mg/kg/pêso e como estas se mos-

trassem insuficientes, aumentamos para 0,1 mg/kg/pêso que também nos pareceram insatisfatórias. Para se obter bons resultados foram necessárias doses entre 0,15 a 0,2 mg/kg/pêso. Tôda a vez que se pretendeu realizar a laringoscopia e entubação, com doses menores, com menos de 2 a 3 minutos, a manobra despertou reflexos de defesa intensos, mesmo quando se realizou a anestesia tópica do laringe. Aprofundando-se ligeiramente a anestesia e aguardando-se até 5 minutos, a entubação foi facilitada. A passagem do tubo traqueal em anestesia superficial, mesmo que o paciente tenha permitido a laringoscopia, despertou reflexo de "bucking", se bem que, fâcilmente controlado pelo aprofundamento da anestesia. Quando se usaram doses iniciais de 0,2 mg/kg/pêso para se proceder a entubação traqueal, o tempo de duração de ação foi bastante maior, sendo muito potencializado, sempre que se usou éter como agente anestésico. Do mesmo modo, as doses sucessivas de refôrço, que foram nestes casos da ordem de um quinto da dose inicial, mostraram um efeito cumulativo pronunciado.

O relaxamento dos músculos abdominais durante a manutenção das anestésias, foi bastante intenso, notando-se que uma ligeira assistência à respiração era suficiente para manter a ventilação pulmonar requerida.

Foi-nos possível observar que muitos pacientes com respiração espontânea e movimentos respiratórios amplos, apresentavam bom relaxamento abdominal. A manutenção de respiração controlada foi bastante fâcil, sempre que assim se procedeu, quer usando-se a respiração controlada manual, quer por meio de aparelhos.

Não se observaram alterações tensionais nem de frequência do pulso atribuíveis ao relaxante muscular, mesmo usando doses de 0,4 mg/kg/pêso, como fizemos em dois casos. Nenhum caso apresentou broncoespasmo reflexo ou outra dificuldade na instituição da ventilação, mesmo os que reagiram mais intensamente à passagem do tubo traqueal.

O efeito associativo quanto ao grau de relaxamento, nas anestésias mantidas com o éter, foi bastante evidente.

Todos os pacientes que apresentaram hipoventilação ao final da operação, foram descurarizados com neostigmina (1.5 a 2 mg) e injeção prévia de atropina (0,75 mg). A retomada do tonus muscular foi sempre obtida e não ocorreu nenhum caso de recurarização.

Em 4 pacientes, durante a manutenção da anestesia o relaxante foi usado em gôta-a-gôta venoso, diluindo-se 20mg em 300 ml de soluto glicosado a 5%, controlando-se o gotejamento entre 40 e 60 gotas por minuto, para se evitar injeções repetidas, obtendo-se resultados satisfatórios.

COMENTARIOS

Justifica-se a pesquisa de novos relaxantes musculares tendo em vista certas reações colaterais desagradáveis com o uso dos relaxantes existentes. A falta de conhecimento completo sobre o mecanismo de ação dos relaxantes despolarizantes, tipo succinilcolina, os casos de apnéia prolongada relatados, além da falta de antídotos específicos indicam que estes relaxantes estão longe de ser o tipo ideal. Por outro lado, as reações por libertação de histamina pela d-tubocurarina, a taquicardia relacionada com a galamina, são razões para que se busque um relaxante sem estes inconvenientes.

Os estudos farmacológicos sobre os curares de cabaça e a síntese da toxiferina abriram campo para novas pesquisas com outro tipo de molécula de relaxantes. A toxiferina mostrou ser um relaxante muito potente e de ação mais prolongada; no entanto, a ausência de ações colaterais observadas com seu uso, animaram a síntese e pesquisa de um derivado que apresentasse as mesmas características e um tempo de ação mais curto. O derivado alílico da toxiferina Ro 4-3816, experimentalmente, apresentou uma ação intermediária no tempo entre a succinilcolina e a d-tubocurarina e por ser um relaxante que atua por não despolarização mereceu atenção para estudos clínicos. Os resultados obtidos com esta substância mostram que sua ação bloqueadora mioneural é cerca de duas vezes maior que a d-tubocurarina e que, ao contrário desta, não apresenta nenhuma reação de libertação de histamina. Além disso, o tempo de ação de dose única é bastante inferior, possibilitando o seu uso para quando se deseje um relaxamento muscular de curta duração.

O efeito cumulativo observado com as doses de reforço utilizadas em anestesia, fazem com que as doses de repetição sejam bastante menores e indicam que sua eliminação pelo organismo se faz de forma lenta sendo necessário um certo limiar para produzir-se o efeito relaxante. O efeito somativo observado durante as anestésias por éter, não só permite que as doses sejam menores, como possibilita a manutenção do paciente em plano de analgesia.

A persistência do efeito cumulativo do Ro 4-3816 com o efeito somativo do éter faz com que no final das anestésias, seja por vezes necessária a descurarização. Isto foi mais evidente, no início da série, quando ainda não se tinha avaliado estas questões. Além disso, o critério para se julgar o grau de hipotonia muscular e relaxamento, é muito variável entre os anestesistas e dita condutas diferentes quanto

à necessidade ou não de usar a descurarização. Em nosso entender, os pacientes devem deixar a sala de operações semiconscientes ou lúcidos (⁹); portanto foi sempre possível observar os casos de hipotonia muscular e daí o número de casos em que foi necessária a descurarização. (Tab. IV) A falta de tonus do paciente ao apertar a mão do anestesista quando solicitado, ou a queixa de falta de ar, indicaram-nos uma curarização residual. Mesmo em pacientes que estavam em estado de analgesia foi possível obter resposta, com movimentos de cabeça pelo paciente, quanto ao estado da ventilação pulmonar e quanto à melhora obtida por aumento da respiração assistida ou por descurarização.

Quando se comparam as condições obtidas para uma laringoscopia e entubação traqueal com a succinilcolina — relaxante padrão para esse tipo de manobra — verifica-se que o Ro 4-3816 está longe de ser a substância desejada, uma vez que as doses necessárias para um bom relaxamento apresentam tempo de duração de ação, maiores mesmo que a d-tubocurarina e possibilitam maior efeito cumulativo. Depois de se levar o paciente ao plano cirúrgico de anestesia é possível, no entanto, obter-se um razoável relaxamento dos músculos que permita uma anestesia tópica e entubação conseqüente, sem reação.

A principal vantagem observada com o uso deste relaxante foi a completa ausência de reações do sistema neurovegetativo e a estabilidade das condições circulatórias. É verdade porém que não foram observados bloqueios de reflexos mediados pelo plexo celíaco que ocorreram talvez devido ao plano superficial de anestesia.

Quando se usa com freqüência a respiração assistida, é possível obter-se em certos tempos operatórios um determinado grau de relaxamento sem interferência com a amplitude respiratória. Nestes casos, observou-se que o relaxamento obtido com a droga em estudo era muito pronunciado para os músculos abdominais e superior ao obtido pela succinilcolina. Por esta razão é que se justifica em parte, o uso de uma solução de relaxante, em gôta-a-gôta venoso.

A ausência de reações colaterais fez com que escolhêssemos esta substância para obter o relaxamento muscular de alguns doentes de mau risco cirúrgico e para operações prolongadas, tendo sido os resultados sempre satisfatórios.

SUMÁRIO E CONCLUSÕES

Durante a administração de 82 anestésias, foi usado o Ro 4-3816 como relaxante muscular, com resultados satisfatórios. Todas as anestésias foram induzidas por Pentotal e tiveram como agentes de manutenção, o éter, em concentrações conhecidas, o N₂O, a novocaína ou a tetracaína intravenosas. Foi possível observar que este relaxante atua por não despolarização, que apresenta

um tempo de ação para dose única de 0,05 e 0,1 mg/pêso, entre 8 e 10 minutos, que tem um nítido efeito cumulativo, para as doses subseqüentes com aumento progressivo do tempo de ação. Além disso, sua ação é potencializada pelo éter e responde bem ao uso de anticolinesterásicos.

Para se conseguir uma laringoscopia e entubação traqueal satisfatórias, são necessárias doses de 0,2 mg/kg/pêso, aumentando o seu tempo de ação e seus efeitos cumulativos, sendo para estas manobras, inferior, quanto ao grau de relaxamento, à succinilcolina.

Não é dotado de reações colaterais sobre o sistema circulatório nem se observam reações de liberação de histamina com o seu uso. Sua ação bloqueadora mioneural é bem pronunciada e seletiva.

S U M M A R Y

MUSCLE RELAXANT ACTION OF A TOXIFERIN DERIVATIVE — Ro-4.38.16

The drug was administered to 82 patients. Anesthesia was induced with thiopental and maintained either with ether (known concentrations), nitrous oxide, procaine or tetracaine intravenously. Muscular relaxation was satisfactorily maintained with the drug used as outlined. It was possible to observe that the relaxant produces a non-depolarizing block. There is a cumulative effect of subsequent doses prolonging the duration of the block. Moreover its effect is reinforced by ether and the block is reversed by the anticholinesterase drugs.

Doses of 0.2 mg/kg are satisfactory for laryngoscopy and tracheal intubation enhancing a prolonged effect and cumulative action. For intubation, the drug does not compare favourably with succinylcholine.

No secondary effects were observed, cardio-vascular disturbances or reactions from histamine release were absent. The blockade at the end plate was specific, selective and pronounced.

B I B L I O G R A F I A

1. MCINTYRE, A. R. — Curare, its history, nature and clinical use. Chicago, Univ. Press, Chicago, 1947.
2. BOVET, D. — Some aspects of the relationship between chemical constitution and curare — like activity. Ann. New York Acad. Sc., 54:407-437, 1951.
3. BERLAGE, F. K.; BERNAUER, VON PHILIPSBORN; WASER, P.; SCHMID, H.; E. KARRER, P. — Notiz sur synthese des C-Toxiferins-I aus Wieland-Gumilch-Aldehyd; Helv. Chim. Acta. 42: 354, 1959.
4. WASER, P. G. — Pharmacologie einiger Rein-alkaloide aus Calabassen Curare: C-Curarin I, C-Toxiferin I, C-Calabassinin, C-Flurocurin — Helv. Physiol. Pharmacol. Acta: 8: 342, 1950.
5. WASER, P. e P. HARBECK — Erste Klinische abwendung der calabassen-alkaloide Toxiferin I and Curarin I. — Der Anesthesist 8: 193, 1959.
6. FOLDES, F. F.; B. WOLFSON & M. SOKOLL — The use of Toxiferine for the production of surgical relaxation. Anesthesiology. 22: 93-99, 1961.
7. HUGIN, W. VON & P. KISSLING — Vorlaufige mitteilungen über ein neues kurswirkendes relaxans von depolarisation shindernden typus, das Ro 4-3816. Schweiz. Med. Woch. 91: 455-457, 1961.
8. Laboratório "Roche" — Informação privada.
9. GONÇALVES, BENTO — A recuperação da anestesia geral. Rev. Bras. de Anest. 9: 53-61, 1959.

DR. BENTO GONÇALVES
Gustavo Sampaio, 358, apt.º 401.
Rio de Janeiro, GB.