

USO ISOLADO DO BROMETO DE FAZADÍNIO (FAZADON) EM CÃES.

Fazadinium Bromide (Fazadon) used isolated in dogs.

Aury Nunes de Moraes*, Sérgio Amaro Guimarães Fialho**,
Sueley Rodaski***, Ney Luis Pippi** e Marco Antônio Ribeiro Faria****

RESUMO

Em 20 cães sem raça definida, com idade entre 5 meses e 10 anos, usou-se o brometo de fazadínio (Fazadon) a 1,5% por via intravenosa até ocorrer a parada respiratória; verificando-se dose gasta e o tempo de início de bloqueio. Em seguida era realizada anestesia tópica com lidocaína "spray" 10%, na base da língua, epiglote, cordas vocais e laringe; após os cães eram entubados e ligados a um respirador. A cada 3 minutos o respirador era desconectado para testar a respiração espontânea. O Fazadon promoveu um excelente bloqueio, pois permitiu a entubação endotraqueal, bem como a completa imobilização em um período médio de 12,55 (\pm 5,36) minutos e com uma dose média de 1,35 mg/kg (\pm 0,52).

UNITERMOS: Relaxante muscular, cães, Fazadon.

SUMMARY

In this research was used Fazadinium Bromide (Fazadon), 1.5% in 20 mongrel dogs, the range varied from 5 months to 10 years old. The drug was injected intravenously until aponea, being recorded the dose used and the time of development of block. After this was given anaesthesia topic with lidocaina spray 10%, in the tongue, epiglottis, vocal cords and laringe; after that the trachea was intubated and ventilation was controlled, the respirator was disconnected each 3 minutes interval to test the recovery times. The Fazadon promoted an excellent neuromuscular blocking action, permit intubation of trachea

* Professor Assistente do Departamento de Clínica e Patologia Animal da Escola de Medicina Veterinária de Lages - UDESC/FESC.
88.500 - Lages - SC.

** Professor Adjunto do Departamento de Clínica de Pequenos Animais da Universidade Federal de Santa Maria - 97.119 - Santa Maria.

*** Professora Assistente 2 do Departamento de Medicina Veterinária da Universidade Federal do Paraná - 80.000 - Curitiba - SC

**** Professor Nível 6 do Departamento de Medicina Animal da Universidade Federal de Uberlândia - 38.400 - Uberlândia - MG.

and complet neuromuscular blocking. The time to the return of full muscular activity varied from 4 to 20 minutes with a mean duration of 12.55 and standard deviation of ± 5.38 minutes. The mean dose of fazadinium bromide was 1.35 mg/kg and a standard deviation of ± 0.52 mg/kg.

KEY WORDS: Relaxant muscle, dog, Fazadon.

INTRODUÇÃO

Os fármacos que bloqueiam a transmissão neuromuscular, agindo sobre a placa motora terminal, ou que mimetizam a atividade da acetilcolina, são chamados de bloqueadores despolarizantes. Aqueles que competem são chamados de competitivos (não despolarizantes). Os agentes competitivos combinam-se com os receptores da acetilcolina, mas não os ativam, entretanto sua presença nos receptores, impede o acesso do transmissor. Quanto maior a dose do agente bloqueador maior o número de receptores ocupados e menor o número de receptores disponíveis para reagir com o transmissor (6). O Fazadon (brometo de fazadínio) ou dibrometo de 1-1'-azo-bis 3-metil-2 fenil 1H-imidazo-(1-2-alfa) piridino é um agente bloqueador muscular do tipo despolarizante. A molécula é constituída de duas metades idênticas, cada uma dotada de um grupamento amônio quaternário, ligadas por uma cadeia nitrogenada, ligação retrazênica (8).

BRITAIN & TYRES (4) relataram que o bloqueio neuromuscular produzido pelo Fazadon em todas as espécies animais estudadas não demonstraram fasciculações musculares e tampouco potencializavam a resposta contrátil. Segundo BLOGG et alii (1), em pequenos animais, o Fazadon tem curta duração, mas no homem pode igualar-se ao pancurônio (brometo de pancurônio). Em estudos realizados em cães, este fármaco é prontamente captado pelo plasma os tecidos, sendo então lentamente eliminado do organismo pela bile e urina, POST et alii (9), em preparações de músculo solear do gato anestesiado, utilizando técnicas padronizadas, concluíram que a placa motora terminal era o local de ação predominante do Fazadon.

BRITAIN & TYERS (4) observaram que no gato, cão e macaco anestesiados, o bloqueio neuromuscular era antagonizado com 0,05 - 0,1 mg/kg de neostigmine. O bloqueio neuromuscular produzido por 0,4 mg/kg de Fazadon era revertido de maneira rápida e completa. SAVARESE & KITZ (10) citaram que doses de 1,5 mg/kg de Fazadon no homem causou rápido bloqueio neuromuscular, tal que a entubação da traqueia podia ser consumada dentro de um período de 30 a 45 segundos.

GLEED & JONES (7), em experimentos em cães usando galamina e pancurônio, observaram que, mesmo existindo variação entre diferentes animais, o tempo de ação da galamina foi de 29 minutos com doses de 1 mg/kg e de 31 minutos para o pancurônio com 0,6 mg/kg. O Fazadon tem um início de ação muito mais rápido que o conseguido com d-tubocurarina, galamina e pancurônio e semelhante ao obtido com a succinilcolina (3).

BOLGER (2) demonstrou que, em alguns experimentos com o gato, foi registrada respiração espontânea durante o início do bloqueio, verificando-se que a cessação da atividade respiratória ocorria mais ou menos ao mesmo tempo que o início do bloqueio. POST et alii (9), trabalhando em preparações de músculos *sartorius* de rã, observaram que o Fazadon apresenta um bloqueio de curta duração com uma ação predominante na membrana pós-sináptica.

BRITAIN & TYERS (4) estudaram os efeitos do Fazadon sobre a pressão arterial e no eletrocardiograma (ECG) de gatos anestesiados, em que as doses de Fazadon variavam de 0,1 a 0,8 mg/kg, intravenoso, estas não induziram alterações consistentes na pressão arterial ou sobre o ECG. Ocasionalmente ocorreu discreta elevação da frequência cardíaca e alguns casos de bradicardia.

A estreptomicina, neomicina, polimixina, gentamicina, kanamicina e lincomicina tem efeitos bloqueadores neuromusculares. Os anestésicos inalatórios aumentam os efeitos bloqueadores neuromusculares (6).

O Fazadon administrado, em dose de até 50 mg/kg, a gatos e macacos anestesiados e ventilados artificialmente não mostrou efeitos tóxico e apenas uma redução da pressão arterial e da frequência cardíaca (5).

Para verificar-se a possibilidade do uso do Fazadon em cães, estabelecer a dose bem como preconizar seu uso como o início do relaxamento muscular durante a anestesia é que se realizou este experimento.

MATERIAL E MÉTODOS

Vinte cães sem raça definida com peso médio de 5,5 kg (\pm 2,70) e com idade entre 5 meses e 10 anos, foram submetidos à aplicação do brometo de fazadônio*.

O fármaco foi administrado lentamente na veia cefálica com seringa descartável de 1 ml, até ocorrer a parada respiratória quando se re-

* FAZADON - Laboratório GLAXO do Brasil S.A. - Rio de Janeiro - RJ.

gistrou o tempo e a dose aplicada.

Em seguida foi realizada anestesia tópica com lidocaína* 10% "spray" na base da língua, epiglote, cordas vocais e laringe. Imediatamente os cães foram entubados** com sonda endotraqueal e ligados ao respirador***. Em todos os cães foi realizada auscultação cardíaca antes e após a aplicação do Fazadon, sendo apontados os valores.

A cada 3 minutos o respirador era desconectado para testar a respiração espontânea. Quando esta começava, eram registrados os tempos de ação do brometo de fazadínio e era desligado o respirador, mas os animais permaneciam entubados. A extubação era praticada quando ocorriam reações à sonda pela presença do reflexo laringo-traqueal. Em seguida os animais eram observados até ficarem voluntariamente em estação, sendo este tempo apontado. Em todos os cães, durante o período de ação do fármaco, foram observados os seguintes parâmetros: defecação, lacrimejamento, reflexo fotomotor, salivação e reação ao pinçamento das regiões podais.

RESULTADOS

Durante a lenta administração do Fazadon, sete cães (35%) defecaram e quinze (75%) urinaram. A parada respiratória foi precedida por intensos tremores e movimentos de reação praticamente em todos os animais, os quais desapareceram após a intubação e oxigenação. Os animais apresentaram relaxação da mandíbula o que facilitou a intubação orotraqueal. As dosagens usadas de fazadínio, duração de efeitos bem como o período em que voltaram à posição quadrupedal, estão na Tabela 1.

A dose média de Fazadon para produzir a parada respiratória foi de 1,35 mg/kg (\pm 0,52). A duração do fármaco desde a parada respiratória até o início da respiração espontânea foi em média de 12,55 (\pm 5,38) minutos; o tempo de parada respiratória até o estado de estação completa foi de 19,4 (\pm 7,60) minutos. Os movimentos respiratórios começavam antes dos animais reagirem à presença do tubo endotraqueal.

Durante o período de ação ocorreu taquicardia em 12 cães (60%) e

* Xilocaína Spray 10% - (lidocaína 70 g) - Laboratório Lepetit S.A. Santo Amaro - SP.

** Sonda Endotraqueal - MAGIL's tube (B.S. 3487) nº 4-6-8 e 10 mm made in England.

*** Respirador Narcomatic - Narcosul S.A. - Av. dos Estados - Porto Alegre - RS.

TABELA 1. Média aritmética, desvio padrão de dados dos cães submetidos à ação do Brometo de Fadzadínio (Fazadon) pela via intravenosa.

Animal (nº)	Peso (kg)	Fazadon dose total (ml)	Fazadon dose total (mg/kg)	Duração de efeito [ou tempo de apnéia] (minutos)	Estação [ou tempo de decúbito] (minutos)
1	5,0	0,50	1,50	18	28
2	5,0	0,45	1,35	10	24
3	4,0	0,38	1,42	16	22
4	6,0	0,50	1,25	4	8
5	9,5	0,53	0,83	8	15
6	4,0	0,37	1,36	13	22
7	3,5	0,75	3,21	13	30
8	5,5	0,48	1,30	15	27
9	4,0	0,38	1,42	5	10
10	7,5	0,63	1,26	17	22
11	5,0	0,30	0,90	18	20
12	3,5	0,30	1,28	9	18
13	4,0	0,35	1,31	20	35
14	3,0	0,30	1,50	20	20
15	2,2	0,20	1,36	13	18
16	6,0	0,50	1,25	16	21
17	8,0	0,45	0,84	7	8
18	7,5	0,48	0,96	5	7
19	13,8	0,66	0,71	6	13
20	3,5	0,46	1,97	13	20
Média	5,52	0,44	1,34	12,55	19,40
Desvio Padrão	2,70	0,13	0,52	5,38	7,60

e bradicardia em 4 (20%). A frequência cardíaca não mostrou alterações em 4 deles (20%). Foi observado intenso lacrimejamento em 12 animais (60%) principalmente após a intubação e intensa salivação em 17 (85%) principalmente, no final do período de ação do fármaco. Apenas um cão, na fase de extubação, manifestou vômito, sendo em seguida reintubado, sem maiores problemas até a normalização da respiração. Dois cães receberam acidentalmente doses maiores do relaxante muscular, pois durante a aplicação estes se debateram, ocorrendo o extravazamento subcutâneo e demorando para ocorrer a parada respiratória. Mesmo nestes condições, os dois animais voltaram a respirar, mas morreram posteriormente. Durante o período de ação do fármaco todos os animais mostraram um bom nível de relaxamento muscular, permanecendo totalmente apáticos sobre a mesa, mesmo quando era realizado o pinçamento podal. Praticamente todos os cães apresentavam movimentos de pedalagem quando tentavam ficar em estação.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

O início rápido da ação do fazadínio permitiu a imediata intubação orotraqueal com efeito semelhante ao obtido pela succinilcolina, conforme a citação de BOUYARD (3). O fazadínio pode ser substituído da succinilcolina porque o efeito ocorre rapidamente e perdura a ação relaxante muscular. A lenta aplicação deste fármaco pela via intravenosa não provocou fasciculações musculares o que está em consonância com BRITAIN & TYERS (4).

Os tremores musculares encontrados neste experimento, devem-se à parada respiratória em que permanece os animais. A intubação em todos os cães foi facilmente realizada, pois após a parada respiratória, o início do bloqueio era imediato, dando um bom estado de relaxamento muscular, o que também foi encontrado por BOLGER (2) e SAVARESE & KITZ (10).

A utilização de lidocaína a 10% neste trabalho é justificável para amenizar o desconforto causado pelo tubo endotraqueal localizado na laringe e traquéia.

A dose média de fazadínio utilizada foi superior à utilizada por outros autores, devido não se ter usado qualquer fármaco pré-anestésico ou mesmo anestésico, o que pode causar a potencialização dos efeitos e diminuição da dose conforme as observações de BRITAIN & TYERS (4) e DRIPPS (6).

A curta duração de efeito do fazadínio apresentada está de acordo

com as afirmações de BLOGG et alii (1) e POST et alii (9). Comparando os resultados desta pesquisa com os de GLEED & JONES (7), foi observado que os fármacos competitivos apresentam tempos de ação variável. O fato de 60% dos cães apresentarem taquicardia pode ser justificado pela ausência de anestesia geral e manipulação do paciente o que leva a um estímulo do simpático o que não foi observado por BRITAIN & TYERS (4).

A maioria dos cães respirou antes de reagir à sonda, dado que não pode ser levado em consideração, pois os cães foram submetidos à anestesia local da laringe e faringe. O lacrimejamento encontrado, pode ser atribuído à dor causada pela sonda, principalmente quando o anestésico tópico não era eficaz. A salivação dos animais deste experimento é atribuída a um estímulo parasimpático. Um cão apresentou vômito por não apresentar boas condições de jejum.

A morte de dois cães não foi atribuída à dose do relaxante muscular, pois este apresenta uma grande margem de segurança conforme a citação de CLOUTIER et alii (5), mas foi consequência das precárias condições nutricionais e da sanidade destes. Os movimentos de pedalagem observados, em todos os animais, na fase de recuperação, não se deve a qualquer fator deletério do relaxante muscular e sim uma tentativa do próprio animal de corrigir a sua posição de decúbito lateral.

O Fazadon é excelente para realização da intubação orotraqueal em cães e a dose média deste fármaco isoladamente poderá não ser a mesma se for associado com a medicação pré-anestésica e anestésicos gerais. O Fazadon é indicado como um único relaxante a ser usado durante a anestesia e podem ser usadas doses suplementares. A dose média do Fazadon, para produzir a parada respiratória, é de 1,35 mg/kg (\pm 0,52), nas condições desse experimento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BLOGG, C.E.; SIMPSON, D.R.; MARTIN, L.E. & BELL, J.A. Metabolism of 3H 8165 in man. *Brit. J. Anaest.*, London, 45:1233-4, 1972.
2. BOLGER, I. Short lasting, competitive neuromuscular blocking activity in a series of azo-bis arylimidazo (1,2 a) pyridinium. *Nature*, London, 238:354-5, 1972.
3. BOUYARD, P. Pharmacologie du dibromure de 1-1 azo-bis e methyl-2-phenyl-1H imidazo (1, 2 a) pyridinium, AH 8165, nouveau curamimétique. *Ann. Anaesth.*, 14:397-403, 1973.
4. BRITAIN, E.T. & TYERS, M.M. The pharmacology of AH 8165: A rapidacting, short lasting, competitive neuromuscular blocking drug. *Brit. J. Anaesth.*, London, 45:837-43, 1973.

5. CLOUTIER, G. et alii. Evaluation pharmacodynamique d'un nouveau curatif de synthèse: la gallamine-acétylanique. *Archiv Pharmacodyn. Ther.* 184:75-92, 1970.
6. DRIPPS, R.D.; ECKENHOFF, J.E. & VANDAM, L.D. Agentes bloqueadores neuromusculares. In: DRIPPS, R.D.; ECKENHOFF, J.E. & VANDAM, L.D. *Anesthesiologia*, 5. ed. Rio de Janeiro, Interamericana, 1980. v. 1. cap. 14, p. 125-36.
7. GLEED, R.D. & JONES, R.S. Observations on the neuromuscular blocking action of gallamina and pancuronio and their reversal by neostigmins. *Pesq. Vet. Sciens.*, Liverpool, 32:324-6, 1982.
8. LABORATÓRIO GLAXO DO BRASIL S.A. *Monografia Fazadon*, Rio de Janeiro. 1982. p. 1-31.
9. POST, L.E.; SOKOLL, M.; GERGIS, S.D.; DRETCHEN, Y.L.; CROUNELL, Y.R. & LONG, J.P. Actions of a new muscle relaxant (AH 8165) on neuromuscular transmissie. *Anesthesie*, Boston, 42(3):74-7, 1975.
10. SAVARESE, J.J. & KITZ, R.J. Dogs anesthesia need new neuromuscular blocking agents. *Anesthesiology*. Boston, 42(3):236-9, 1975.