

## Interação de Bloqueadores Neuromusculares com Hidrocortisona ‡

Eugesse Cremonesi, EA ¶ & Ilda de Jesus Rodrigues §

Cremonesi E, Rodrigues IJ – Interação de Bloqueadores Neuromusculares com Hidrocortisona. Rev Bras Anest 30: 5: 335 - 337, 1980

A possibilidade de interação da hidrocortisona (20 mg/kg) e agentes curarizantes (brometo de pancurônio 0,4 mg/kg e cloreto de succinilcolina 0,5 mg/kg) sobre a junção mioneural foi estudada em 30 cães adultos. Os resultados mostraram que a hidrocortisona isoladamente não atua na junção mioneural, porém reduz de modo estatisticamente significativa a curarização induzida pela succinilcolina e não significativa a do pancurônio. São discutidos os possíveis mecanismos dessa interação.

**Unitermos:** INTERAÇÃO DE DROGAS: hidrocortisona, bloqueadores neuromusculares; RELAXANTES MUSCULARES: brometo de pancurônio, succinilcolina; ANIMAL: cão.

VÁRIAS PUBLICAÇÕES mostram que os hormônios córtico-adrenais do tipo mineralocorticóides são capazes de restaurar a função da junção mioneural no homem e em animais hipofisectomizados<sup>1, 4</sup>. Observações clínicas em doentes mostram que:

1 - doentes hipofisectomizados, com doença de Addison ou deficiência de hormônios adrenais apresentam sensibilidade exagerada aos agentes curarizantes. Nesses indivíduos essas drogas induzem relaxamento muscular intenso e prolongado<sup>3, 4</sup>;

2 - a administração de hidrocortisona ou dexametasona reverte esta curarização<sup>2</sup> e;

3 - a administração de glicocorticóides em indivíduos normais reduz a intensidade e principalmente a duração da curarização<sup>1</sup>.

Por estes motivos, resolvemos estudar o efeito da administração aguda de hidrocortisona sobre o relaxamento muscular induzido por agentes curarizantes.

### MATERIAL E MÉTODO

Foram utilizados 30 cães adultos, de ambos os sexos, sem idade ou raça definida, com peso variando entre 5 e 15 kg.

Após anestesia com 30 mg/kg de pentobarbital sódico, os animais foram colocados em decúbito dorsal numa goteira de madeira e convenientemente fixados, procedendo-se, então, ao seguinte preparo:

a - intubação oro-traqueal com sonda de borracha tipo Rush provida de balonete, que foi inflado. Ventilação artificial com o respirador de Takaoka modelo 600 (volume corrente de 14 ml/kg, frequência ventilatória de 20 ipm);

b - cateterismo da veia femoral ao nível da raiz da coxa direita, para injeção das drogas utilizadas na pesquisa;

c - dissecação e isolamento do nervo ciático poplíteo externo, que foi amarrado com fio de algodão e seccionado logo acima da ligadura;

d - trepanação da tíbia para fixação do membro a um miógrafo tipo Palmer;

e - isolamento, ligadura, secção do tendão do músculo tibial anterior e conexão da extremidade proximal com a alavanca inscritora de um miógrafo de contração semi-isométrica do tipo Palmer;

f - colocação do coto periférico do nervo ciático poplíteo externo sobre eletrodos de platina umedecidos com solução fisiológica de cloreto de sódio a 0,9% e conectados a um estimulador Grass S4.

Os animais foram divididos em cinco grupos de seis cães, nos quais foi estudado o efeito das drogas sobre a junção mioneural.

Grupo A - brometo de pancurônio, 0,4 mg/kg

Grupo B - cloridrato de succinilcolina, 0,5 mg/kg

Grupo C - hemissuccinato de hidrocortisona, 20 mg/kg

Grupo D - associação de hidrocortisona com pancurônio, em doses idênticas às dos grupos A e C

Grupo E - associação de hidrocortisona com succinilcolina em doses idênticas às dos grupos B e C.

Nos cães dos grupos A, B, e C, após 10 minutos de registro controle da contração muscular, foi administrada a droga correspondente por via venosa. Anotou-se o tempo de início do registro, da injeção das drogas e da duração da curarização. O registro foi mantido até 10 minutos após normalização da contração muscular.

Nos cães dos grupos D e E procedeu-se como nos grupos A e B. Após estabilização da curarização administrouse a hidrocortisona e prosseguiu-se com as observações como nesses grupos.

Ao término da experiência, os animais foram sacrificados com injeções de 50 ml de ar por via venosa.

‡ Trabalho realizado no Laboratório de Anestesiologia Experimental da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e apresentado no XXVI Congresso Brasileiro de Anestesiologia, Rio de Janeiro, RJ, novembro de 1979.

¶ Professora Livre-Docente

§ Técnica de Laboratório

Correspondência para Eugesse Cremonesi

Rua Joaquim Pisa, 38 - 01528 - São Paulo, SP

Recebido em 06 de abril de 1980

Aceito para publicação em 17 de junho de 1980

© 1980, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

TABELA I - Tempo de curarização (em minutos) induzida pelo brometo de pancurônio (Grupo A), succinilcolina (Grupo B), isoladamente e em associação com a hidrocortisona (respectivamente Grupos D e E).

	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	GRUPO D	GRUPO E
1	25	30	0	25	20
2	17	42	0	32	25
3	40	30	0	31	29
4	39	31	0	26	29
5	50	45	0	25	25
6	39	35	0	19	17
X	35,0 ± 10,8	35,5 ± 5,9	0	26,3 ± 10,6	24,1 ± 4,4

$$t_{AD} = 1,66$$

$$t_{BE} = 3,427$$

$$t_{10}^{0,05} = 1,86$$

Nos registros obtidos foi calculado o tempo de duração da curarização, sendo os valores dos grupos A e B comparados respectivamente com os dos grupos D e E.

Foi aplicado o teste T de Student para análise estatística dos resultados, tendo sido escolhido o nível de significância de 0,05 para diferenciar os tempos de curarização dos grupos estudados.

### RESULTADOS

A Tabela I indica os resultados obtidos com os cães dos vários grupos. Esses resultados mostram que:

1.<sup>o</sup> - a hidrocortisona isoladamente não altera a função da junção neuromuscular.

2.<sup>o</sup> - a administração de hidrocortisona determina redução não estatisticamente significativa da duração da curarização induzida pelo pancurônio e significativa pela succinilcolina.

A intensidade da curarização também é reduzida pela

hidrocortisona, porém de modo inconstante e pouco intensamente.

### DISCUSSÃO

O mecanismo de redução do efeito dos relaxantes musculares, induzida pela hidrocortisona é discutido. Woodbuory<sup>5</sup> relata que são três os locais de ação:

- 1 - defeito na transmissão nervosa, ao nível da medula, em indivíduos adrenalectomizados,
- 2 - ação direta sobre o músculo e,
- 3 - ação sobre a junção mioneural.

Talvez os efeitos sejam decorrentes de uma alteração na livre transferência de sódio e potássio através da membrana da placa terminal<sup>6</sup>. Outros mecanismos podem estar presentes como competição ao nível da junção mioneural, interferência com a ligação com proteínas plasmáticas, indução enzimática ou interação por semelhança estrutural da hidrocortisona ao pancurônio.

Cremonesi E, Rodrigues IJ - Hidrocortisone interaction with curare-like agents. *Rev Bras Anest* 30: 5: 335 - 337, 1980

An experimental study of drug interaction between hydrocortisone and curare-like substances in the mioneural junction was performed in 30 dogs. The agents and dosage used were hydrocortisone (20 mg/kg), pancuronium bromide (0,4 mg/kg) and succinylcholine (0,5 mg/kg). The results showed that the hydrocortisone did not act on the mioneural junction by itself, but it did reduce significantly the curare-like effect of succinylcholine. The same action was not showed when the curare effect was produced by the pancuronium.

Key-Words: DRUG INTERACTIONS: hydrocortisone, curare-like agents; MUSCLE RELAXANTS: pancuronium bromide, succinylcholine; ANIMAL: dog.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Laflin M J – Interaction of pancuronio and corticosteroids. *Anesthesiology* 47: 5: 471-472, 1977.
2. Meyer E F – Partial recovery from pancuronium neuromuscular blockade following hydrocortisone administration. *Anesthesiology* 46: 2: 148-150, 1977.
3. Torda C , Wolff H G – Effect of pituitary hormones, cortisone and adrenalectomy on some aspects of neuromuscular function and acetylcholine synthesis. *Am J Physiol* 169: 140-149, 1952.
4. Vio M Fiaschi A , Ferrari G – Neuromuscular complications in the course of panhypopituitarism. *Acta Neurol (Napoli)* 28: 425, 432, 1973.
5. Woodburry D M – Relation between the adrenal, cortex and the central nervous system. *Pharmacol Rev* 10: 275-357, 1958.
6. Steward A G , Sprunt J G – Hypopituitarism and flexor muscle spasm. *Acta Endocrinol* 53: 498-505, 1966.

## Resumo de Literatura

**A IMPORTÂNCIA CRÍTICA DA PaCO<sub>2</sub> DURANTE CIRURGIA DE ANEURISMA INTRACRANIANO - RELATO DE UM CASO**

*Na anestesia para cirurgia de aneurisma cerebral, é habitual a associação de hiperventilação com hipotensão arterial deliberada.*

*Os autores relatam um caso de aneurisma da artéria comunicante anterior, no qual utilizaram a associação, com resultados insatisfatórios.*

*A anestesia consistiu de indução com tiopental sódico, relaxamento muscular com pancurônio e manutenção com enflurano a 1% e N<sub>2</sub>O 70%.*

*Durante a fase de dissecação e clampeamento do aneurisma, foi feita infusão contínua de nitroprussiato de sódio suficiente para reduzir a PA de 18,6/9,3 kPa a 13,3/6 kPa (140/70 a 100/45 mm Hg), e depois até 10,6/4,6 kPa (80/35 mm Hg). Neste momento, o EEG, que era normal, passou a apresentar um ritmo anormal, tipo supressão e hipoxia, quando a PaCO<sub>2</sub> estava a 2,4 kPa (18 mm Hg) e a PaCO<sub>2</sub> a 15,6 kPa (118 mm Hg). A redução da ventilação com aumento da PaCO<sub>2</sub> até 3,7 kPa (28 mm Hg) normalizou o EEG, mesmo com maior redução da pressão arterial até 6/3,3 kPa (45/25 mm Hg).*

*Os autores concluem que esse efeito deletério sobre o EEG foi decorrente da associação da hipotensão deliberada pelo NPS associada à hiperventilação exagerada. Recomendam que em casos de ligadura de aneurisma cerebral, o uso de nitroprussiato de sódio deve ser associado a um nível moderado de PaCO<sub>2</sub> para evitar isquemia cerebral.*

*(Sullivan H G , Kelnan R L , Isrow L , Feria A W – The critical importance of PaCO<sub>2</sub> during intracranial aneurysm surgery - Case Report. J Neurosurg 52: 426 - 430, 1980.)*

**COMENTÁRIO:** *Esses fatos devem ser considerados quando se usa hipotensão deliberada. Entretanto não devemos esquecer que o anestésico empregado, enflurano, também é capaz de induzir alterações eletroencefalográficas, tanto mais graves quanto maior a hiperventilação. (Cremonesi E)*

### LESÃO EXPERIMENTAL CEREBRAL NO CÃO. OS EFEITOS FARMACOLÓGICOS DO PENTOBARBITAL E NITROPRUSSIATO DE SÓDIO

*Baseados na hipótese de que os barbitúricos reduzem a pressão intracraniana (PIC) por diminuírem a pressão arterial (PAS), os autores resolveram comparar esse efeito com o do nitroprussiato de sódio, em animais com lesão cerebral experimental. Utilizaram cães em condições estáveis de PaCO<sub>2</sub> e PaO<sub>2</sub>, intubados, ventilados artificialmente e anestesiados com N<sub>2</sub>O e galamina. Mediram em todos eles a PAS, PIC, pressão de perfusão cerebral (PPC), EEG e ECG e pressão respiratória, de maneira contínua. Após as medidas basais, determinaram lesão cerebral por meio de insuflação progressiva de um balão colocado no espaço epidural temporal, cheio de uma solução de salina + azul de Evans. A insuflação foi mantida por três horas, após o que foi retirada. Somente aproveitaram os animais que apresentaram uma PIC superior a 5,3 kPa (40 mm Hg), com traçado eletroencefalográfico isoeletrico. Os animais foram divididos em três grupos: grupo I controle; grupo II tratados com 40 mg/kg de pentobarbital sódico IV e grupo III tratados com uma infusão de nitroprussiato de sódio (50 mg/500 ml glicose a 5%), suficiente para baixar a PAS até 10,6 - 12 kPa (80 - 90 mm Hg). Após controles dos parâmetros durante três horas, iniciou-se a experiência com as drogas. Os resultados mostraram que o pentobarbital sódico diminui a PIC em comparação com os animais do grupo controle. Reduz também a PPC e a PAS. Essa redução da PPC foi progressiva, tanto no grupo I, controle, como no grupo tratado com pentobarbital sódico. Não houve diferença, quanto à viabilidade do sistema nervoso central nos grupos I e II. O nitroprussiato de sódio não determinou queda da PIC, porém induziu uma intensa e rápida deteriorização da PPC, que excede muito à observada no grupo controle.*

*Os autores concluem que os barbitúricos são potentes em combater o aumento da pressão arterial induzida pela hipertensão intracraniana. Eles devem atuar por supressão de um mecanismo neurogênico central para a hipertensão sistêmica e vasoparalisia cerebral. O nitroprussiato de sódio, por ser vasodilatador cerebral, quando usado em situações como processos expansivos intracranianos, edema ou vasoparalisia cerebrais, determina aumento da pressão intracraniana, redução da pressão arterial sistêmica, bem como drástica diminuição da pressão de perfusão cerebral. Seu uso deve ser contra-indicado nessas situações.*

*(Clubb R J , Maxwell R E , Chou S N – Experimental brain injury in the dog. The pharmacological effects of pentobarbital and sodium nitroprusside. J Neurosurg 52:189 - 196, 1980). (Cremonesi E)*