

## EFEITO DO BROMETO DE PANCURÔNIO SOBRE AS CONCENTRAÇÕES DE NOR-ADRENALINA LIVRE E DE CORTISOL DURANTE A INDUÇÃO COM TIAMILAL

DR. ELEMER K. ZSIGMOND, M.D. (\*)  
DR. AKITOMO MATSUKI, M.D. (\*\*)  
DR. SARLA P. KOTHARY, M.D. (\*\*\*)  
DR. ORESTES A. MARTINEZ, M.D. (\*\*\*\*)  
Assistência Técnica de Luise Vadnay (\*\*\*\*\*)

Os efeitos do pancurônio na concentração plasmática de noradrenalina livre e cortisol foram investigados em 8 pacientes cirúrgicos eletivos. Uma dose de 0.09 mg/kg de pancurônio foi administrada por via venosa após a indução por tiamilal durante inalação de N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub> e, antes da entubação traqueal e preparo cirúrgico. Nos 10 minutos seguintes à administração de pancurônio não houve alterações significativas dos níveis plasmáticos de cortisol ou noradrenalina livre.

Apesar do pancurônio não ocasionar um aumento dos níveis plasmáticos de noradrenalina livre o mesmo antagoniza a hipotensão geralmente observado pela administração venosa de tiamilal. A frequência cardíaca e pressão arterial contudo, não foram significativamente alteradas.

Os efeitos cardíaco (1,7) e de bloqueio neuromuscular (8,10) do brometo de pancurônio tem sido amplamente estudados; entretanto não há nenhuma informação no momento sobre a resposta endócrina à administração do pancurônio, exceto nosso relato prévio sobre a concentração do cortisol durante a anestesia por halotano (11). Portanto o presente estudo foi feito para verificar se o pancurônio tem alguma

(\*) Professor of Anesthesiology, Department of Anesthesiology, University of Michigan Medical Center, Ann Arbor, Michigan 48104.

(\*\*) Pesquisador Associado, Department of Anesthesiology, University of Michigan Medical Center, Ann Arbor, Michigan 48104.

(\*\*\*) Pesquisador Associado, Department of Anesthesiology, University of Michigan Medical Center, Ann Arbor, Michigan 48104.

(\*\*\*\*) Instructor in Anesthesiology, Department of Anesthesiology, Universidade of Michigan Medical Center, Ann Arbor, Michigan 48104.

(\*\*\*\*\*) Técnica de pesquisas, Pediatric Research Laboratory, University of Michigan Medical Center, Ann Arbor, Michigan 48104.

AP 2-119

influência no sistema nervoso simpático e/ou na função adrenocortical como esta é refletida pelos níveis plasmáticos periféricos de noradrenalina e cortisol durante a anestesia com tiamilal, N<sub>2</sub>O, no homem.

#### MATERIAL E METODOS

Foram estudados oito pacientes variando a idade de 16 a 73 anos e com a média de 39 anos, sendo sete do sexo feminino e sete masculino. Eles não tinham doenças endócrinas, hepáticas ou renais e não tinham história de terapia com esteróides.

A medicação pré-anestésica consistiu de 10 mg de diazepam, 10 mg de morfina e 0.4 mg de sulfato de atropina I. M., 1 hora antes de se iniciar a anestesia. O tiamilal foi administrado por via venosa até o desaparecimento do reflexo palpebral e a associação de óxido nitroso com um fluxo de 4 l/min e oxigênio a 2 l/min foi administrado através da máscara facial. Após certificar-se de que o paciente estava adormecido, foi administrado por via venosa uma dose de 0,09 mg/kg de pancurônio em 10 segundos, no equipo de uma infusão venosa aberta. Não foram permitidas a entubação, mudança de posição ou assepsia do campo cirúrgico durante o período de estudo.

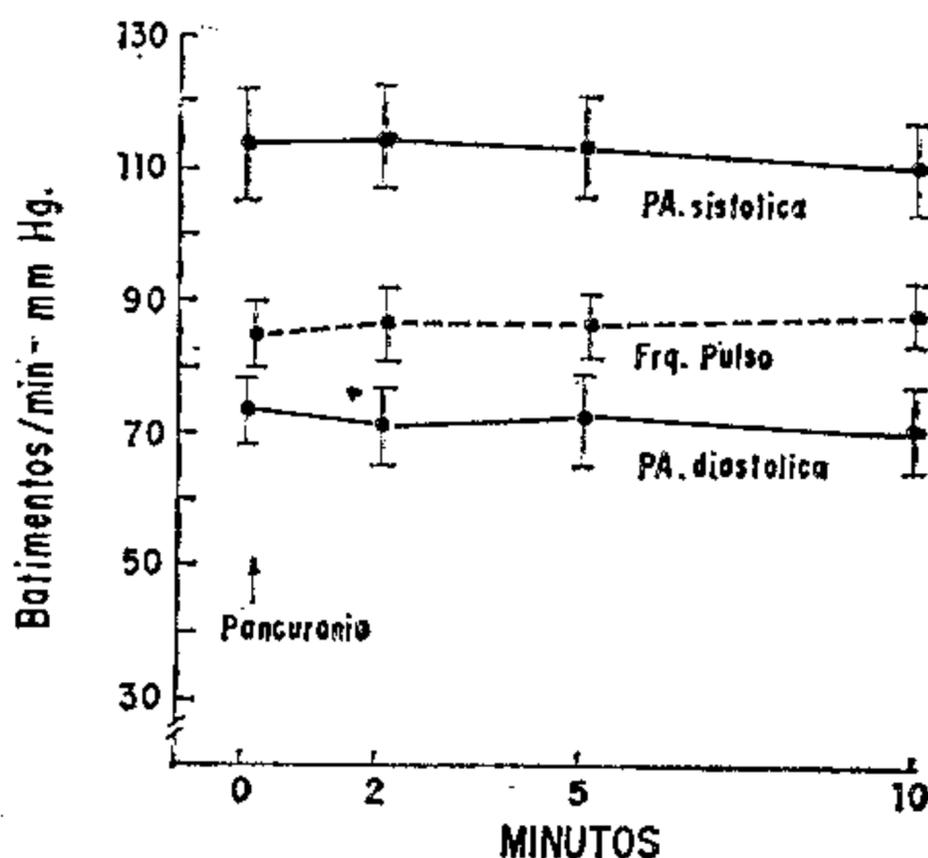
A anestesia foi iniciada entre 7:45 e 10:30 hs da manhã considerando a variação circadiana dos níveis de cortisol no plasma. A entubação traqueal foi feita em todos os casos somente após a retirada da amostra de sangue. As amostras do sangue arterial para determinação dos gases sanguíneos, da concentração de noradrenalina livre e cortisol foram tomadas antes e 2.5 e 10 min após a injeção venosa de pancurônio, por um catéter na artéria braquial nos 4 primeiros pacientes. Nos outros 4 pacientes foram colhidas amostras de sangue venoso em vez de sangue arterial da veia ante-cubital para dosar noradrenalina. As concentrações de cortisol no plasma e dos gases no sangue foram entretanto, sempre determinadas em sangue arterial.

A concentração de noradrenalina livre no plasma foi medida pelo método de Vendsalu, modificada por Kelsch (12). Os cortisóis no plasma foram determinados pelo método de Rudd (13). A análise dos gases no sangue arterial foi feita pelo micrométodo de Astrup utilizando nomograma de Siggaard-Anderson (14).

#### RESULTADOS

1 — *Alterações Circulatórias*: As pressões sistólicas e diastólicas médias de oito pacientes que receberam tiamilal se-

guidos 30 segundos após ao pancurônio foram respectivamente de  $113 \pm 7,8$  mm Hg e  $74 \pm 5,0$  mmHg aos 0 minutos. Não foram observadas alterações significativas  $p > 0.05$  aos 2, 5 e 10 minutos após a administração venosa de pancurônio (Fig. 1).



● Após indução de anestesia com Tiamital venosa.

FIGURA 1

Pressões arteriais e frequência cardíaca após a administração de pancurônio.

As alterações na frequência de pulso foram paralelas às da pressão sanguínea e não foram significativas ( $p > 0.05$ ).

2 — *Concentração de noradrenalina livre*: no plasma não foram observadas alterações significativas ( $p > 0.05$ ) da linha de base nos níveis de noradrenalina no plasma durante o período de estudo como mostra a fig. 2. Ademais não há diferença significativa, estatisticamente, entre a concentração no plasma de noradrenalina venosa e arterial, nos 2 grupos de 4 pacientes estudados.

período de estudo como mostra a fig. 2. Ademais, não há di-

3 — *Concentração do cortisol no plasma*: como está mostrado na fig. 2 não há alterações significativas ( $p > 0.05$ ) nas concentrações de cortisol no plasma.

4 — *Análise dos gases no sangue arterial*: análises simultâneas dos gases do sangue arterial não evidenciaram anormalidades nem respiratórias, nem metabólicas.

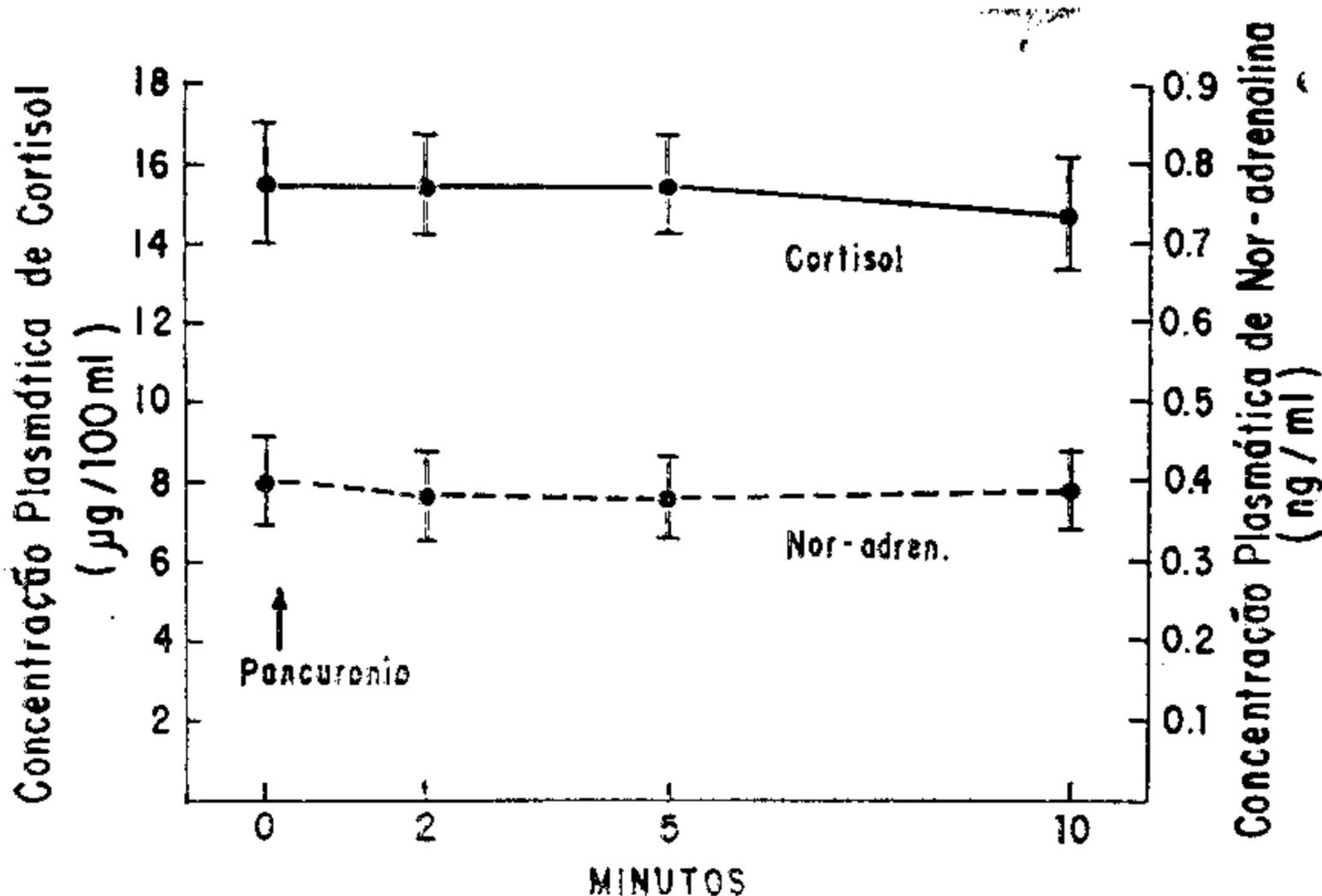


FIGURA 2

Concentração plasmática de noradrenalina livre e cortisol após administração de pancurônio.

#### DISCUSSÃO

Tem sido descrito que o brometo de pancurônio causa um discreto aumento da pressão sistólica média<sup>(1,5)</sup> e na frequência do pulso tanto em animais experimentais como em pacientes cirúrgicos enquanto que vários investigadores não confirmaram estes resultados<sup>(10,15)</sup>.

A discrepância pode ser explicada pelas diferenças na pré-medicação, anestésicos e nos protocolos experimentais. Neste estudo a pressão sistólica média permaneceu imutável nos 5 e 10 minutos após injeção intra-venosa de tioamilal e pan- e 10 minutos após injeção venosa de tiamilal e pan- contou uma diferença significativa ( $p < 0.01$ ) na pressão sistólica aos 5 minutos (-18.5 mmHg) e aos 10 minutos (-25 mmHg) após a administração apenas de tiamilal. Portanto o pancurônio evidentemente conteve a hipotensão causada pelo tioamilal.

Esses achados corroboram o relato de Mc Dowell e Clarke<sup>(17)</sup> e Bonta, Goorissen e Derk<sup>(18)</sup> de que o pancurônio impede a hipotensão causada pela inalação do halotano.

Bonta, Goorissen e Derk<sup>(18)</sup>, relataram que o pancurônio tem uma ação vagolítica seletiva nas terminações nervosas

cardíacas. Recentemente Saxena e Bonta (19) demonstraram que o pancurônio pode bloquear especificamente os receptores cardíacos muscarínicos, o que pode explicar os efeitos cardíacos do pancurônio. Ao contrário, Lon (1) sugere que o pancurônio pode estimular os gânglios simpáticos ou que teria um efeito inotrópico positivo diretamente no músculo cardíaco. Em nosso estudo, o nível plasmático médio de noradrenalina livre se manteve inalterado aos 2.5 e 10 minutos após a administração venosa de tioamilal e pancurônio. Portanto um efeito simpaticomimético de pancurônio não é, provavelmente, o responsável pelas suas repercussões circulatórias.

A fim de excluir a possibilidade do tioamilal dado antes do pancurônio pudesse haver bloqueado a elevação de noradrenalina plasmática, determinamos, também, as concentrações de noradrenalina livre plasmática durante a indução anestésica com ketamina associada com pancurônio. Os resultados preliminares, confirmam a estabilidade dos níveis de noradrenalina livre em resposta a esta associação.

Komessaroff, também sugeriu que o aumento da pressão arterial e pulso, fosse causado por um mecanismo similar àquele iniciado pela galamina. Nós, contudo, demonstramos anteriormente (20) que uma dose venosa de 40-80 mg de galamina causa um aumento significativo ( $p < 0.025$ ) nos níveis plasmáticos de noradrenalina livre em pacientes induzidos com halotano. Isto significa provavelmente que os efeitos circulatórios da galamina são causados por uma combinação de ação vagolítica cardíaca e níveis elevados de noradrenalina plasmática. Nossos achados quanto à ausência de elevação da noradrenalina plasmática juntamente com os achados de outros investigadores quanto a baixa incidência de liberação de histamina (21) e a falta de evidência do efeito bloqueador ganglionar no homem (22), podem explicar a notável estabilidade cardiovascular observada, mesmo em pacientes de alto risco, com pancurônio.

De acordo com Oyama e col. (23,24) o tiopental por si reduz significativamente o nível plasmático de cortisol aos 15 e 30 minutos após a indução. Neste estudo, conforme era esperado não foram detectadas alterações apreciáveis no nível plasmático de cortisol aos 2, 5 e 10 minutos. Previamente, Matsuky e Oyama (11), contudo não encontraram aumento nos níveis de cortisol mesmo após 15 e 30 minutos, após a administração de pancurônio durante a anestesia por halotano sem indução barbitúrica. Seus resultados complementam os achados do presente estudo.

## CONCLUSÃO

Os efeitos de pancurônio sobre concentrações plasmáticas de noradrenalina livre e cortisol, foram investigados em 8 pacientes cirúrgicos eletivos. Uma dose de 0.09 mg/kg de pancurônio foi administrada via venosa após indução por tiamilal durante inalação de N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub> e antes da entubação e preparação cirúrgica. Estudos dos gases arteriais não evidenciaram episódio de hipoxia ou hipercapnia. Os níveis de noradrenalina plasmática livre e cortisol não sofreram alterações significativas em seus níveis basais durante 10 minutos após a administração de pancurônio. Apesar do pancurônio não causar aumento da concentração plasmática de noradrenalina livre, ele antagonizou a hipotensão geralmente observada após a administração venosa de tiamilal.

A frequência cardíaca e a pressão arterial, contudo, não foram significativamente aumentadas.

## AGRADECIMENTOS

Somos gratos, a equipe do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia por permitir-nos estudar seus pacientes.

## SUMMARY

## THE EFFECT OF PANCURONIUM BROMIDE ON PLASMA NOR-EPINEPHRINE AND CORTISOL CONCENTRATIONS DURING THIAMYLAL INDUCTION

Effects of pancuronium on plasma free nor-epinephrine and cortisol concentrations were investigated in eight elective surgical patients. A dose of 0.09 mg/kg of pancuronium was administered intravenously following thiamylal induction during nitrous oxide-oxygen inhalation and prior to intubation and surgical preparation. No hypoxic or hypercarbic episodes were substantiated by the arterial blood gas studies.

No significant changes from the baseline level were observed either in plasma nor-epinephrine levels or in plasma cortisol levels for ten minutes following the administration of pancuronium. Although pancuronium did not cause a rise in plasma free nor-epinephrine concentration, it counteracted the hypotension usually observed following the intravenous administration of thiamylal. Heart rate and blood pressure, however, were not significantly increased.

## REFERÊNCIAS

1. Loh L — The cardiovascular effects of pancuronium bromide. *Anaesthesia* 25:356-363, 1970.
2. Smith G, Proctor D Wand Spence A A — A Comparison of some cardiovascular effects of Tubocurarine and Pancuronium in Dogs. *Brit J Anaesth* 42:923-927, 1970.
3. Kelman G R and Kennedy B R — Cardiovascular effects of pancuronium in man. *Brit J Anaesth* 43:335-338, 1971.

4. Stoelting R K — The hemodynamic effects of pancuronium and d-tubocurarine in anesthetized patients. *Anesthesiology* 36:612-615, 1972.
5. Gertel M, Fox G S, Rabow F I and Graham D H — The cardiovascular effects of pancuronium bromide during halothane anaesthesia. *Canad Anaest Soc J* 19:599-606, 1972.
6. Komisaroff D — Further clinical studies on pancuronium bromide. 2. A study of the effects on the blood pressure and pulse rate. *Med J Australia* 1:497-499, 1970.
7. Levin N and Dillon J B — Cardiovascular effects of pancuronium bromide. *Anes & Analg* 50:808-812, 1971.
8. Katz R L — Clinical neuromuscular pharmacology of pancuronium. *Anesthesiology* 34:550-556, 1971.
9. Foldes F F, Klonymus D H, Maisel W, Sciammas F and Pan T — Studies of pancuronium in conscious and anesthetized man. *Anesthesiology* 35:496-503, 1971.
10. Baird W L M and Reid A M — The neuromuscular blocking properties of a new steroid compound, pancuronium bromide, a pilot study in man. *Brit J Anaesth* 39:775-780, 1967.
11. Matsuki A and Oyama T — Adrenocortical function related to administration of muscle relaxants during halothane anesthesia in man. *Agressologie* 12:283-289, 1971.
12. Kelsch I C, Light G S, Luciano J R and Oliver W J — The effects of prednisone on plasma nor-epinephrine concentration and renin activity in salt-depleted man. *J Lab Clin Med* 77:267-277, 1971.
13. Rudd B T, Cowper J M and Crawford N — The determination of plasma free hydrocortisone and corticosterone by a combined fluorimetric and modified porter-silber procedure. *Clin Chem Acta* 6:686-695, 1961.
14. Astrup P, Jorgensen K, Siggaard-Andersen O and Engel K — The acid-base metabolism. A New Approach, *Lancet* 1:1035-1039, 1960.
15. Norman J, Katz R L and Seed R F — The neuromuscular blocking action of pancuronium in man during anaesthesia. *Brit J Anaesth* 42:702-710, 1970.
16. Zsigmond E K — Comment on G. Corssen's Paper entitled, «Ketamine in Anesthetic Management of Asthmatic Patients». *Anesth Analg* 51:595-596, 1972.
17. McDowell S A and Clark R S — A clinical comparison of pancuronium with d-Tubocurarine. *Anaesthesia* 24:581-590, 1969.
18. Bonta I L, Goorissen E M and Derk F H — Pharmacological interaction between pancuronium bromide and anesthetics. *Eur J Pharmacol* 4:83-90, 1968.
19. Saxena P R and Bonta I L — Mechanism of selective cardiac vagolytic action of pancuronium bromide, specific blockade of cardiac muscarinic receptors. *Eur J Pharmacol* 11:332-341, 1970.
20. Matsuki A, Kothary S. P. and Zsigmond E K — Effects of gallamine on plasma cortisol and catecholamine concentrations in man. *Canad Anaesth Soc J*, 20:539-545, 1973.
21. Fukushima K and Miyashita K — Histamine blood levels following intravenous administration of pancuronium bromide in anesthetized subjects. Symposium on pancuronium bromide. September 14, 1970. Tokyo, Japan
22. Buckett W R, Marjoribanks C E B, Marwick F A and Morton M B — The pharmacology of pancuronium bromide (Org NA97), a new potent steroid muscular blocking agent. *Brit J Pharmacol* 32:671-682, 1968.
23. Oyama T, Takiguchi M, Aoki N and Kudo T — Adrenocortical function related to thiopental-nitrous oxide-oxygen anesthesia and surgery in man. *Anesth Analg* 50:727-731, 1971.
24. Oyama T, Matsumoto F and Kudo T — Effects of ketamine on adrenocortical function in man. *Anesth Analg* 49:679-700, 1970.