

NOTAS SÔBRE UM NÔVO RELAXANTE MUSCULAR: O BROMETO DE PANCURÔNIO(*)

DR. E. LOPES SOARES F.F.A.R.C.S. (England)(**)

DR.^a LAURA MASSA (***)

DR.^a MARIA HERMINDA COSTA (***)

AP 2367

Após uma revisão das principais publicações sôbre o brometo de pancurônio (Pavulon) são apresentados os resultados do emprêgo clínico dêste nôvo relaxante muscular — em 200 doentes.

O relaxamento muscular obtido com o pancurônio é idêntico ao produzido pela d-tubocurarina (em doses equipotentes) com a vantagem de ter um início de ação mais precoce, o que permite uma rápida entubação traqueal (entre 60 e 90 segundos) sem necessidade do recurso à succinilcolina.

A duração do bloqueio varia de 35 a 50 minutos após cada dose de pancurônio. O bloqueio é revertido de uma forma rápida e persistente com a neostigmina.

O pancurônio não tem praticamente ação hipotensora, nem efeitos secundários.

Não se registrou nesta série qualquer complicação atribuível ao pancurônio.

O uso de relaxantes musculares (R.M.) do tipo não despolarizante em anestesiologia foi iniciado por Griffith e Jonhson (1) de Montreal que em 1942 publicaram na revista "Anesthesiology" o seu artigo "princeps" "The use of curare in general anesthesia".

O êxito extraordinário que teve a introdução do curare em anestesiologia e o largo emprêgo que se fez desta droga permitiram que rapidamente se reconhecessem não só as suas vantagens, mas também os seus inconvenientes ou melhor os seus efeitos colaterais não desejáveis (2,3). Logo se iniciaram uma série de investigações que levaram ao aparecimento de vários R.M., dos quais a d-tubocurarina (d.T.C.), a galami-

(*) PAVULON. Laboratórios Organon.

(**) Director de Serviço de Anestesia dos Hospitais Cívicos de Lisboa (H.C.L.)

(***) Interna de Anestesia dos H.C.L.

na e a dialil-nortoxiferina ou alcurónio encontraram um lugar definitivo na prática corrente. Contudo nenhum destes R.M. é isento de efeitos colaterais indesejáveis, razão porque continua a procura de novos R.M. que se aproximem daquilo que se pode designar pelo "R.M. ideal".

O R.M. não despolarizante de mais recente introdução na clínica é o brometo de pancurónio (Pavulon) sintetizado em 1964 nos laboratórios Organon e descrito em 1967 por Buckett, Hewett e Savage (4). As investigações experimentais de Buckett e Col. (5) e de Bonta e Col. (3,7,8) seguiram-se vários estudos clínicos, o primeiro dos quais publicado em 1967 por Baird e Reid (9) sobre um estudo piloto em 6 doentes.

O brometo de pancurónio é um aminoesteróide com 2 grupos de amónio quaternário na sua molécula, como é próprio dos R.M. e não tem actividade hormonal. Tanto em animais, como no homem, produz um bloqueio neuro-muscular do tipo não despolarizante, facilmente reversível pela neostigmina. Baird e Reid (9) foram os primeiros a reconhecer que o pancurónio provoca no homem um bloqueio neuro-muscular não despolarizante, com uma duração de acção sensivelmente idêntica à da d.T.C., mas com um período de latência bastante menor. Crul (10) estudando a acção do pancurónio em gatos mostrou que este fármaco tem uma posição intermediária entre os despolarizantes e os não despolarizantes.

O pancurónio administra-se por via venosa e em doses que diversos autores procuram relacionar com o peso corporal. Dick e Droh (11) usam doses compreendidas entre 0,04 e 0,07 mg/kg; Crul (12) 0,02 e 0,05 mg/kg; Komesaroff (13) e Castro (14) 0,1 mg/kg e Grau Real (15) 0,065 mg/kg. Contudo, outros, como Baird (16), Stojanov (17) e Vourc'h (18) não têm esta preocupação de relacionar com rigor a dose em mg com o peso do doente em kgs.

Considera-se a potência do pancurónio 4 a 5 vezes superior à da d.T.C. Assim, a acção de 1 mg de pancurónio pode comparar-se à de 4 a 5 mg de d.T.C.

O tempo de latência do pancurónio é de 60 a 90 segundos.

A dose inicial deve calcular-se em função do peso do doente: 4 a 6 mg para um individuo pesando entre 50 a 70 kg. Esta dose inicial tem uma duração média entre 30 a 45 minutos. Doses subsequentes devem ser da ordem de 2 ou 1 mg. A dose máxima utilizada é citada por Vourc'h (18): 25 mg durante uma operação de 14 horas.

O bloqueio produzido pelo pancurónio cessa de um modo muito mais brusco do que o produzido pela d.T.C., aproximando-se neste aspecto da succinilcolina. Este facto obriga a uma redobrada atenção durante o acto cirúrgico, pois o doente pode retomar súbitamente o tónus muscular e come-

çar a executar movimentos respiratórios amplos, a contrair os músculos abdominais e, por consequência, a exteriorizar as vísceras.

O curto período de latência que tem o pancurônio e o excelente relaxamento muscular que produz, proporcionam boas condições para se realizar a entubação traqueal, sem necessidade de recorrer a uso prévio de succinilcolina. No entanto, Dick (17), Baird (16) e Vourc'h (18) aconselham a entubar sob succinilcolina.

Stojanov (17), Komesaroff e Field (13), Costa, Massa e Soares (19) não recorrem à succinilcolina, entubando diretamente após a injeção de pancurônio. Os últimos autores conseguem boas condições para visualização das cordas e entubação traqueal num tempo muito curto (entre 60 a 75 segundos, como média), com doses entre 4 a 6 mg em adultos de condições médias. Sendo o pancurônio um R.M. do tipo não despolarizante a sua acção é antagonizada pelos anticolinésterásicos. A neostigmina foi utilizada por todos os autores com excepção de Stojanov (17) que empregou a Galantamina (Nivaline).

Na série publicada por Costa, Massa e Soares (19) em 36,5% dos casos no fim das operações os doentes não apresentavam sinais de bloqueio neuro-muscular. Só em 19 doentes (13,5%) houve necessidade de usar neostigmina no fim das anestésias para inverter a curarização residual. O efeito da neostigmina, nestes casos foi imediato e duradouro, não sendo citado nenhum caso de recurarização.

Numerosos autores (9,12,15,17,18,20) afirmam que o pancurônio quando utilizado em doses clínicas não tem efeitos circulatórios. Kelman e Kennedy (21) verificaram um aumento de cerca de 25% na frequência cardíaca e, um aumento também, embora em menor grau, do débito cardíaco e da pressão arterial média. Costa, Massa e Soares (19) não observaram alterações da T.A. em 50% dos seus casos, nem variações da frequência cardíaca em 64%; não observaram também nenhuma complicação de ordem local ou geral.

CASUISTICA PESSOAL

Apresentamos um estudo clínico que resume os resultados da aplicação do brometo de pancurônio em 200 doentes com idades que variavam entre 12 e 86 anos, estando o grupo etário mais numeroso compreendido entre os 40 e os 70 anos. A distribuição por sexos no grupo estudado é a seguinte: 81 homens e 119 mulheres.

Utilizamos o brometo de pancurônio nas mesmas condições a d.T.C., a galamina, e a nortoxiferina em vários tipos

de intervenções cirúrgicas. O grupo mais numeroso é evidentemente, o da cirurgia abdominal, seguido pela cirurgia plástica e reparadora e pela cirurgia ginecológica. Umaz vezes o pancurônio foi usado para produzir relaxamento da musculatura abdominal, mas noutras ocasiões apenas para possibilitar uma fácil ligação dos doentes a ventiladores mecânicos.

Quanto aos tempos de duração das intervenções cirúrgicas, o grupo mais numeroso é o de operações que levaram entre 1 a 3 horas. Em 2 casos as intervenções demoraram mais de 5 horas.

As drogas usadas em pré-anestesia foram: diazepam, prometazina, petidina, droperidol, fentanil e atropina. A combinação mais freqüentemente usada (145 casos) foi diazepam, prometazina e atropina. As doses médias empregadas em adultos foram respectivamente, 10, 50 e 0,5 mg.

Na indução das anestésias os fármacos mais usados foram droperidol, fentanil, diazepam, tiopental e meto-hexital. Das várias associações, as mais usadas foram 1.º, droperidol, fentanil e tiopental e 2.º, diazepam e tiopental.

Na manutenção das anestésias usamos o N₂O associado ao halotano (163 casos) ao metoxifluorano (13 casos) ou ao enflorano (5 casos) e outras combinações. Empregamos também algumas formas de N.L.A.

A dose inicial de pancurônio em relação ao peso do doente variou de 0,05 mg a 0,11 mg/kg/peso. A dose máxima inicial foi de 8 mg num doente com 96 kg.

Em doentes com pesos entre 50 e 70 kg foi utilizada com grande freqüência (96 vezes) a dose média de 4 mg. Em 153 doentes usamos uma única dose de pancurônio e duas em 36. O número de vezes em que tivemos que repetir a administração de pancurônio foi diminuto. A dose total máxima empregada na mesma anestesia foi de 12 mg repartida em 5 vezes.

Em cirurgia intraperitoneal o mais curto intervalo de tempo entre duas administrações foi de 20 minutos e o maior de 65 minutos. Em média a dose inicial proporcionou bom relaxamento muscular entre 35 a 50 minutos. Os sinais indicativos da necessidade de nova dose de pancurônio foram ou a exteriorização das vísceras ou a resistência ao ventilador.

No final das anestésias houve 159 doentes que não apresentaram sinais de bloqueio neuro-muscular tinham uma ventilação normal (quanto a volume-corrente e volume-minuto) e ritmica. Havia recuperação do tônus muscular, podendo os doentes abrir os olhos, tossir e fazer movimentos respiratórios profundos.

Dos 41 doentes que apresentavam ainda sinais de bloqueio houve rápida e total descurarização após a administração de 1 mg de neostigmina e 0,5 de atropina em 35 casos. Só em 6 casos houve necessidade de repetir esta terapêutica.

Procurámos relacionar a dose total de pancurónio, com o peso dos doentes, a duração das intervenções e a persistência do bloqueio neuro-muscular no final das anestésias.

Analizando o grupo a que corresponde maior número de doentes verificámos que: 101 doentes com pesos compreendidos entre 40 e 80 kg necessitaram de uma dose máxima de pancurónio de 4 mg para intervenções que demoram de 1 a 5 horas. Destes 101 doentes houve 88 que no final das intervenções não apresentavam sinais de bloqueio persistente. Em 9 casos de bloqueio neuro-muscular residual foi administrado 1 mg de neostigmina e 0,5 mg de atropina. Em 2 casos esta dose teve de ser repetida (2 casos não registrados).

O doente que necessitou de maior dose total de pancurónio (12 mg) foi um doente de 50 anos e 54 kg de peso operado de uma gastrectomia sub-total com a duração de 3 horas e 5 minutos. Dose inicial de pancurónio 4 mg. Foi um dos poucos casos em que houve dificuldades na entubação traqueal. No final não se verificaram sinais de bloqueio residual.

Em 150 casos registámos com cronómetro o tempo decorrido entre a injeção venosa de pancurónio e o momento da entubação traqueal verificámos que em 110 casos foi possível obter uma perfeita visualização das cordas vocais sob laringoscopia directa entre 60 e 69 segundos, em 4 entre 50 e 59 segundos e em 13 cerca de 70 segundos.

Tivemos alguns casos em que foi difícil visualizar as cordas vocais. Neste grupo a visualização correcta das cordas demorou entre 80 e 180 segundos em 20 casos e 360 segundos num único caso.

Nestes casos ou houve evidentes dificuldades de ordem anatómica ou as entubações foram feitas (ou tentadas) por internos em período de treino. Quando as entubações foram feitas por anestésistas treinados demoraram, em média, entre 60 e 90 segundos. Nos últimos 52 casos registámos ao cronómetro o tempo decorrido entre a injeção de pancurónio e o final das manobras de entubação. Em 27 casos a entubação terminou em menos de 90 segundos. Em 18 casos levou entre 90 e 120 segundos (1 caso).

As condições em que se fizeram as entubações traqueais foram consideradas quase sempre boas: bom relaxamento dos músculos da mandíbula e cordas vocais abertas. A introdução do tubo na traqueia despertou algumas vezes movimentos de tosse que cessaram entre 5 e 10 segundos sem que fôsse

necessário aprofundar a anestesia ou aumentar a dose de pancurônio.

Nunca se observou broncospasmo.

Em 172 casos foram registrados os valores da tensão arterial antes e depois da indução e no decorrer da anestesia. Em 90 casos não houve alterações da T.A. Em outros houve pequenas descidas da T.A. da ordem dos 20 mmHg em 13 doentes e dos 30 mm em 21. Descidas da T.A. superiores a 50 mmHg foram raras, mas em 2 doentes tivemos uma descida de 100 mm.

É evidente a dificuldade da interpretação destas descidas tensionais quando na indução da anestesia se usam conjuntamente várias drogas. Temos fortes razões para pensar que o tipo de indução que usamos em muitos doentes (droperidol e fentanil ou diazepam seguido de uma dose de 150 a 250 mg de tiopental) pode ser responsável pela maioria senão pela totalidade dos casos de hipotensão que observámos.

As quedas tensionais são sobretudo da tensão sistólica. As variações da tensão diastólica são menos frequentes e meno intensas. No grupo mais numeroso, abrangendo 30 casos, houve baixas da ordem dos 20 mmHg.

A frequência cardíaca foi controlada ao cronómetro em 156 casos, dos quais 105 não tiveram variações. O grupo mais numeroso em que houve variações abrange 25 doentes com subidas da frequência da ordem das 20 pulsações/minuto.

COMENTARIOS

Qualidade e características do bloqueio produzido pelo pancurônio — O bloqueio produzido pelo pancurônio é um bloqueio do tipo não despolarizante, com uma duração de acção aproximada da d.T.C. (entre 30 e 65 minutos) e com um período de latência menor (entre 60 e 120 segundos).

Obtivemos, em regra, bom relaxamento muscular ao fim de 60 segundos, sendo nesta altura possível a laringoscopia em boas condições. Consegue-se, muitas vezes, ter a entubação traqueal terminada ao fim de 90 segundos.

A qualidade do relaxamento dos músculos abdominais é comparável ao da d-T.C., desde que se empreguem doses equipotentes.

Doses e tempo de acção — Usámos nos nossos casos doses compreendidas entre 0,05 mg e 0,11 mg/kg peso. Para fins práticos seguimos a regra de administrar uma dose inicial de 4 mg a doentes com pesos entre 50 e 70 kg. Salvo raras excepções sempre conseguimos bom relaxamento muscular.

Em doentes com pêsos entre 70 e 80 kg empregámos doses iniciais de 5 a 6 mg de pancurónio.

A duração do bloqueio obtido com a dose mencionada variou de 35 a 50 minutos. Em regra, o bloqueio cessa de modo mais brusco do que com a d.T.C.

As doses de repetição devem ser sucessivamente menores: cêrca de metade da dose anterior. Para este efeito é vantajoso diluir o pancurónio. Pode, por exemplo diluir-se o conteúdo de uma ampola (4 mg) num volume total de 8 cc. de soro, ficando assim o soluto com 0,5 mg/cc.

Entubação traqueal — Em todos os nossos casos a entubação traqueal foi feita usando exclusivamente pancurónio. Em nenhuma ocasião recorremos à succinilcolina. Aliás a nossa posição doutrinária é contrária ao emprego sequencial de R.M. com modos de acção diferentes.

Em quase todos os doentes conseguimos realizar a entubação traqueal entre 60 e 90 segundos, tempo consideravelmente inferior ao verificado com outros R.M. não despolarizantes.

Esta possibilidade que nos dá o pancurónio de realizar rapidamente a entubação traqueal é uma das grandes vantagens deste fármaco em relação às drogas congêneres.

Reversibilidade da acção — Sendo o pancurónio um R.M. do tipo não despolarizante a sua acção é antagonizada pelos anticolinesterásicos. Desde que a intervenção dure mais do que 30 minutos raramente é necessário recorrer à neostigmina para inverter o efeito bloqueador do pancurónio.

Quando se torna necessário usar neostigmina o efeito desta é rápido e duradouro, não se observando casos de resistência ou de recurarização.

Vourc'h⁽¹⁵⁾ chama a atenção para o uso de pancurónio em doentes com insuficiência renal. Dado que tem sido difícil esclarecer o problema da eliminação renal de pancurónio, este autor aconselha a não usar este R.M. nos casos de transplatações renais ou de nefrectomias bilaterais. De 5 doentes nestas condições em que se empregou pancurónio, 2 tiveram que ficar ligados a ventiladores durante algumas horas.

Efeitos colaterais — Uma das mais importantes características da acção do pancurónio é a ausência de efeitos colaterais.

Na maior parte das vezes não se verificam alterações cardiovasculares. O pancurónio não tem efeito hipotensor. A sua associação com o halotano não provoca quedas tensio-nais, ao contrário do que, em regra se observa com a associação de d.T.C. e halotano.

Nos casos em que na indução constatámos descidas da T.A. estas são seguramente provocadas por outros agentes: diazepam, tiopental, fentanil, etc.

Quando o pancurónio é usado em doses de repetição, no decorrer das anestésias, nunca observamos quedas da T.A.

A frequência cardíaca pode aumentar ligeiramente: cêrca de 25% como foi constatado por Kelman e Kennedy (28).

A ausência de efeitos circulatórios do pancurónio é também uma vantagem apreciável deste fármaco em relação com os outros R.M. do mesmo tipo.

Não observámos nenhum caso de broncospasmo. Também não tivemos casos de curarização prolongada ou resistente aos anticolinesterásicos, nem tão pouco de recurarização.

O pancurónio é bem tolerado nas veias e em alguns casos em que houve acidentalmente injeccção extra vascular não houve nenhum sinal local de intolerância, particularmente qualquer reacção do tipo alérgico.

CONCLUSÃO

O estudo clínico feito em 200 doentes provou-nos que o brometo de pancurónio produz um excelente relaxamento muscular, em tudo comparável ao produzido pela d.T.C. (em doses equipotentes) mas com as seguintes vantagens:

- tem um início de acção mais precoce, o que permite uma rápida entubação traqueal, sem a necessidade de recorrer à succinilcolina.
- o bloqueio é fácil e rapidamente revertido pelos anticolinesterásicos.
- não tem efeito hipotensor, nem praticamente quaisquer efeitos secundários.

SUMMARY

PNCURONIUM BROMIDE — A NEW MUSCLE RELAXANT

Pancuronium was used in 200 patients. Clinically the relaxation obtained is similar to the effect obtained with d-tubocurarine in equipotent dosage. Latency though seems to be shorter, permitting endotracheal intubation 60 to 90 seconds after the intravenous injection of 4 mg in a medium sized patient (50 to 70 kg).

The duration of muscle relaxation after the first dose used to be 35 to 50 minutes. The block may be reversed by the use of neostygmine. Pancuronium did not decrease blood pressure nor caused any side-effects.

BIBLIOGRAFIA

1. Griffith H R e Johnson G E — The use of curare in general anesthesia. *Anesthesiology* 3:418, 1942.
2. Grob D, Lillenthal J L e Harvey A M — On certain vascular effects of curare in man: The histamine reaction. *Bull John Hopkins Hosp* 80:299, 1947.
3. Landmesser C N — A study of the bronchoconstrictor and hypotensive actions of curarising drugs. *Anesthesiology* 8:506, 1947.
4. Buckett W R, Hewett C L e Savage D S — Potent steroidal neuromuscular blocking agents. *Chem Ther* 2:186, 1967.
5. Buckett W R, Marjoribanks C E B, Marwick F A e Morton M B — The pharmacology of pancuronium bromide (Org.NA 97) a new potent steroidal neuromuscular blocking agent. *Brit J Pharmacol* 32:671, 1968.
6. Bonta I L e Goorissen E M — Different potency of Pancuronium bromide on two types of skeletal muscles. *European J Pharmacol* 4:303, 1968.
7. Bonta I L, Goorissen E M e Derkx F H — Pharmacological interaction between Pancuronium bromide and Anesthetics. *European J Pharmacol* 4:83, 1968.
8. Bonta I L e Buckett W R — Pharmacological comparison between Pancuronium bromide and d-Tubocurarine. *Acta Physiol Pharmacol Neerl* 15:392, 1969.
9. Baird W L D e Reid A M — The neuromuscular blocking properties of a new steroid compound, Pancuronium bromide; a pilot study in man. *Brit Anaesth* 39:775, 1967.
10. Crul J F — Comunicação ao II Cong Europeu Anest — Praga, 1970.
11. Dick W e Droh R — Etude clinique d'un nouveau relaxant musculaire: le Pancuronium. *Cahiers d'Anesthésiol* 17:877, 1969.
12. Crull J F — Studies on a new steroid relaxant — Proc IV World Cong Anesth 418, 1968.
13. Komesaroff D e Field J E — Pancuronium bromide: a new non depolarizing muscle relaxant *Med J Australia*, 1:908, 1969.
14. Castro J — L'utilisation du Pancuronium en Anesthésie Analgesique et Anesthésie Analgesique sequentielle. *Int Symposium Ostende*, 1969.
15. Grau Real P — Primeira utilizacion en España del Bromuro de Pancuronium. *Rev Esp Anest Ream* 18:185, 1971.
16. Baird W L M — Some clinical experiments with a new neuromuscular blocking drug — Pancuronium bromide (Pavulon, NA 97) — *Irish, J Med Science* 1:559, 1968.
17. Stojanov E — Possibilities for clinical use of a new steroid neuromuscular blocker: Pancuronium bromide in Anaesthesiological practice. *Arzneimittel-Forsch*, 19:1723, 1969.
18. Voure'h H G, Lecharny B e Madre F — Le Bromure de Pancurcium, nouvel agent curarisant. *Anest Analg Ream*, 28:1, 1971.
19. Costa M H, Massa L e Soares E L — Sobre o emprêgo clínico de um nôvo relaxante muscular: o brometo de Pancurônio — Comunicação ao IV Cong Luso-Espanhl Anest — Porto, 1971.
20. McDowell S A e Clarke R S J — Clinical comparison of Pancuronium with d-tubocurarine. *Anaesthesia* 24:581, 1969.
21. Kelman G R e Kennedy B R — Cardiovascular effects of Pancuronium in man. *Brit J Anaesth* 43:335, 1971.