

## COMPARAÇÃO DO CONSUMO DE PANCURÔNIO DURANTE ANESTESIA COM HALOTANO, METOXIFLUORANO E ÉTER ETÍLICO (\*)

**DR. JOSÉ ROBERTO NOCITE, E.A. (\*\*)**

**DR. BENEDITO IGNACIO BARBOSA, E.A. (\*\*\*)**

**DR. MANOEL EMBOABA COSTA NETO, E.A. (\*\*\*\*)**

**DR. CARLOS ALBERTO CAGNOLATI (\*\*\*\*)**

AP 2270

*O brometo de pancurônio foi usado em 90 pacientes cirúrgicos numa dose inicial de 0,1 mg/kg e em doses suplementares, quando necessário, de 2 mg. O consumo do relaxante foi estudado em três grupos, cada um de 30 pacientes, mantidos sob anestesia geral com metoxifluorano (grupo A), halotano (grupo B) e éter dietílico (grupo C). Em todos os casos a respiração foi controlada com o respirador de Takaoka.*

*Não houve diferença estatisticamente significativa no consumo de pancurônio nos três grupos. No entanto, a duração de ação da dose inicial foi maior nos pacientes anestesiados com halotano do que nos casos anestesiados com metoxifluorano sendo este fato confirmado estatisticamente, com a série que recebeu éter dietílico, não foram significativos.*

O Brometo de pancurônio é um agente bloqueador neuromuscular sintético do tipo não-despolarizante, sendo que sua estrutura química apresenta um núcleo esteróide com dois grupamentos de amônio quaternário. A substância passou por testes farmacológicos exaustivos (4) antes da sua introdução na prática clínica. Assim, demonstrou-se em animais de laboratório que o bloqueio neuromuscular determinado pelo brometo de

(\*) Trabalho realizado no Serviço de Anestesia da Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto (SP) e apresentado no XIX Congresso Brasileiro de Anestesiologia, em Fortaleza (Novembro de 1972).

(\*\*) Responsável pelo Centro de Ensino e Treinamento em Anestesiologia da Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto (SP).

(\*\*\*) Chefe do Serviço de Anestesia da Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto (SP).

(\*\*\*\*) Membro do Serviço de Anestesia da Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto (SP).

pancurônio é do mesmo tipo que o da d-tubocurarina, porém cinco vezes mais potente. Sua administração não é acompanhada por sinais de liberação de histamina nem de ação ganglioplégica. A droga não apresenta atividade atropínica e o bloqueio é prontamente revertido pela prostigmina. A hipotermia reduz a intensidade do bloqueio. Apesar de sua estrutura esteróide, não se demonstrou nenhuma atividade endócrina da droga (6).

Sua introdução na prática clínica deve-se a Baird e Reid (1,2). Esses autores, e depois Lund e Stovner (12), verificaram que, numa base ponderal, o pancurônio é cinco vezes mais potente que a d-tubocurarina quando administrado durante anestesia. O pancurônio não produz hipotensão arterial mesmo quando utilizado durante anestesia pelo halotano. Seu uso como relaxante muscular é compatível com todas as técnicas e todos os agentes anestésicos (3).

Têm sido estudadas as possíveis modificações na intensidade e na duração do bloqueio pelo pancurônio, determinadas por agentes anestésicos e drogas usadas no decorrer da anestesia. Assim, o tiopental e a meperidina não modificam a ação do pancurônio (7), ao passo que o halotano e a administração prévia de succinilcolina aumentam a intensidade e a duração da ação do pancurônio (8). Vários estudos sugerem que o halotano possui uma pequena ação bloqueadora da transmissão neuromuscular (9,14,16), além de produzir no SNC depressão da descarga somática eferente e da atividade motora reflexa (10).

A ação bloqueadora da transmissão neuromuscular pelo éter etílico ao nível da placa motora terminal é discutível (11), parecendo que o relaxamento da musculatura esquelética observado com este anestésico seja devido fundamentalmente à depressão do SNC pela droga.

Em relação ao metoxifluorano, parece que este agente não tem ação ao nível da junção neuromuscular, mas apenas na medula, deprimindo a atividade motora reflexa (13).

O presente trabalho tem por finalidade estudar possíveis diferenças em relação ao consumo de pancurônio e à duração da ação desta droga, quando administrada no curso de anestesia em que se utilizam três diferentes agentes inalatórios, halotano, metoxifluorano e éter etílico.

#### MATERIAL E METODO

Nosso estudo incluiu 90 pacientes de ambos os sexos (48 do sexo masculino e 42 do sexo feminino), com idade variável entre 19 e 60 anos, todos em boas condições gerais (estado

físico igual a 1 pela classificação da ASA) e que foram submetidos a cirurgias eletivas (Tabela I). Dividimos os mesmos em três grupos de trinta (A, B e C) de acordo com o agente inalatório usado para manutenção da anestesia: Grupo A = metoxifluorano, Grupo B = halotano e Grupo C = éter etílico.

TABELA I  
DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES POR TIPO DE CIRURGIA

TIPO	Grupo A	Grupo B	Grupo C	TOTAL
GASTROENTEROLÓGICAS	17	13	17	47
NEUROCIRURGIAS	0	3	0	3
VASCULARES	1	1	1	3
TORACOTOMIAS	1	1	0	2
UROLÓGICAS	1	4	3	8
GINECOLÓGICAS	4	5	7	16
ORTOPÉDICAS	5	2	2	9
ORL — OFTALMOLÓGICAS	1	1	0	2
TOTAIS	30	30	30	90

As médias ponderais dos pacientes nos três grupos foram, respectivamente, 65.6 kg, 58.1 kg e 61.0 kg.

Todos os pacientes receberam a mesma medicação pré-anestésica, constante da associação petidina (100 mg), prometazina (50 mg) e atropina (0,5 mg) por via intramuscular 45 minutos antes da cirurgia.

A indução foi obtida em todos os casos com tiopental (dose média de 300 mg) por via venosa e em seguida era injetado pela mesma via o brometo de pancurônio na dose de 0.1 mg/kg de peso. Esta dose produziu relaxamento muscular ideal para entubação traqueal, fato já observado entre nós por Cremonesi <sup>(5)</sup> e Nicoletti <sup>(15)</sup>.

A entubação traqueal foi praticada em todos os pacientes. Em nenhum deles se usou succinilcolina. O tempo de latência entre a injeção do brometo de pancurônio e a possibilidade de realizar a entubação traqueal foi determinado em todos os casos.

Após a entubação, a respiração foi controlada em todos os casos com o Respirador de Takaoka e a manutenção da anestesia foi obtida com um agente inalatório administrado através do Vaporizador Universal de Takaoka, em concen-

tração analgésica. Assim, no Grupo A usamos o metoxifluorano em concentração de 0.3%, no Grupo B o halotano em concentração de 0.4% e no Grupo C o éter etílico em concentração de 3.0%.

Doses fracionadas de tiopental (25 a 50 mg) eram administradas periodicamente para manter a hipnose. Não foram administradas quaisquer outras drogas no decorrer das anestésias.

Era anotada a duração de ação da dose inicial de brometo de pancurônio em cada caso. Quando necessárias novas doses do relaxante, administravam-se 2 mg da droga, anotando-se novamente a duração de ação destas doses.

Ao final, calculava-se o consumo do relaxante em micrograma/kg/hora. A maioria dos atos cirúrgicos teve duração entre 1 e 3 horas, conforme se pode observar na Tabela II. Nenhum deles teve duração inferior a uma hora.

TABELA II  
DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE ACORDO COM A DURAÇÃO DO ATO CIRÚRGICO

Duração (horas)	Grupo A	Grupo B	Grupo C
1 a 2	12	10	13
2 a 3	14	14	12
3 a 4	3	3	4
Acima de 4	1	3	1

Ao final da cirurgia, eram medidos em todos os casos o volume corrente e o volume minuto respiratório através do Ventilômetro de Wright. De acordo com os valores obtidos, administrou-se ou não prostigmina, em doses que variaram desde 0.5 até 2.0 mg, após injeção de 1.0 mg de atropina.

#### RESULTADOS

Os valores obtidos quanto ao consumo de brometo de pancurônio em micrograma/kg/hora nos três grupos podem ser observados na Tabela III e os referentes à duração de ação da dose inicial da droga estão expressos na Tabela IV.

A duração de ação média da segunda dose do relaxante foi 57 minutos no Grupo A, 58 minutos no Grupo B e 58 minutos no Grupo C.

TABELA III

CONSUMO DE BROMETO DE PANCURÔNIO (micrograma/kg/hora) PELOS PACIENTES DO GRUPO A (METOXIFLUORANO), DO GRUPO B (HALOTANO) E DO GRUPO C (ÉTER ETÍLICO)

GRUPO A		GRUPO B		GRUPO C	
Caso:	Consumo	Caso:	Consumo	Caso:	Consumo
1	40	1	65	1	100
2	75	2	90	2	40
3	55	3	50	3	70
4	50	4	60	4	70
5	55	5	65	5	60
6	40	6	100	6	80
7	65	7	55	7	45
8	30	8	75	8	75
9	80	9	55	9	65
10	75	10	85	10	65
11	55	11	45	11	65
12	50	12	80	12	40
13	55	13	50	13	55
14	65	14	50	14	50
15	55	15	55	15	85
16	45	16	50	16	65
17	55	17	50	17	50
18	50	18	40	18	75
19	65	19	100	19	85
20	65	20	50	20	55
21	75	21	75	21	55
22	100	22	40	22	55
23	75	23	65	23	60
24	70	24	100	24	60
25	100	25	65	25	80
26	55	26	55	26	65
27	45	27	55	27	70
28	80	28	40	28	60
29	55	29	50	29	50
30	75	30	70	30	70
Média	62	Média	65	Média	64

A latência média nos noventa casos, foi de 120 segundos.

No Grupo A, observamos um caso de hipotensão arterial (queda da sistólica de 140 mmHg para 80 mmHg) após administração da dose inicial do relaxante. No Grupo B, onde o agente de manutenção era o halotano, tivemos dois casos de bradicardia após administração da segunda dose do relaxante.

TABELA IV

DURAÇÃO DE AÇÃO DA DOSE INICIAL DE BROMETO DE PANCURÔNIO (EM MINUTOS) NOS PACIENTES DO GRUPO A (METOXIFLUORANO), DO GRUPO B (HALOTANO) E DO GRUPO C (ÉTER ETÍLICO)

GRUPO A		GRUPO B		GRUPO C	
Caso:	Duração	Caso:	Duração	Caso:	Duração
1	45	1	45	1	45
2	45	2	45	2	120
3	85	3	80	3	30
4	40	4	80	4	60
5	60	5	90	5	80
6	60	6	45	6	75
7	60	7	90	7	80
8	50	8	80	8	60
9	60	9	60	9	90
10	80	10	45	10	50
11	35	11	60	11	120
12	85	12	45	12	50
13	55	13	75	13	60
14	60	14	120	14	70
15	90	15	60	15	45
16	120	16	120	16	80
17	75	17	115	17	60
18	40	18	80	18	55
19	90	19	35	19	90
20	90	20	55	20	105
21	40	21	120	21	70
22	60	22	80	22	60
23	60	23	120	23	90
24	120	24	90	24	75
25	60	25	60	25	70
26	120	26	80	26	60
27	75	27	75	27	75
28	40	28	90	28	120
29	35	29	120	29	60
30	75	30	75	30	60
Média	66	Média	78	Média	72

No Grupo C, observamos em dois casos taquicardia após administração da segunda dose do relaxante.

A medida do volume corrente e do volume minuto respiratório ao final da cirurgia nos três grupos acusou os valores médios expressos na Tabela V. Com base nos valores de ventilometria obtidos, não houve necessidade de administração

TABELA V  
VENTILOMETRIA AO FINAL DA CIRURGIA (VALORES MÉDIOS)

VENTILOMETRIA	Grupo A	Grupo B	Grupo C
VOLUME CORRENTE (ml)	160	180	150
VOLUME-MINUTO RESPIRATÓRIO (ml)	3200	3800	2800

de prostigmina em 3 casos do Grupo A, em 5 casos do Grupo B e em 5 casos do Grupo C. Nos demais casos, a descubarização foi obtida sem problemas com doses de prostigmina variáveis conforme se pode observar na Tabela VI.

TABELA VI  
DOSES DE PROSTIGMINA NECESSÁRIAS PARA DESCUBARIZAÇÃO NOS TRÊS GRUPOS

DOSES (mg)	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C
	N.º de Casos:	N.º de Casos:	N.º de Casos:
0	3	5	5
0,5	1	6	0
1,0	14	7	11
1,5	10	8	11
2,0	2	4	3

Valemo-nos do teste "t" de Student para apreciar estatisticamente as variações no consumo do relaxante bem como na duração de ação da dose inicial, nos três grupos de pacientes.

Em relação ao consumo de brometo de pancurônio, conforme se pode observar na Tabela III, as variações foram muito pequenas: média de 62 micrograma/kg/hora no Grupo A, 65 micrograma/kg/hora no Grupo B e 64 micrograma/kg/hora no Grupo C. Realmente a análise estatística mostrou que estas diferenças não são significativas, podendo ser devidas simplesmente ao acaso.

Já na duração de ação média da dose inicial nos três grupos, as diferenças foram maiores: 66 minutos no Grupo A

(metoxifluorano), 78 minutos no Grupo B (halotano) e 72 minutos no Grupo C (éter etílico). Comparando-se as médias obtidas nos pacientes do Grupo A (66 minutos) e do Grupo B (78 minutos), observa-se uma diferença entre as médias de 12 minutos, isto é, a duração de ação da dose inicial de brometo de pancurônio foi em média 12 minutos maior quando o agente de manutenção era o halotano, do que quando era o metoxifluorano. Aplicando o teste "t" aos valores dos Grupos A e B, obtivemos um valor de "t" = 1,87 Sendo 1,67 o valor crítico de "t" para  $P = 5\%$  e 58 graus de liberdade, concluímos que houve significação estatística na diferença encontrada entre as médias dos Grupos A e B. A mesma conduta adotada na comparação entre as médias dos Grupos A e C, e as médias dos Grupos B e C, não revelou significação estatística.

As médias de duração de ação da segunda dose do relaxante nos três grupos não mereceram maiores análises, uma vez que praticamente não houve diferenças entre elas.

#### DISCUSSÃO

O consumo do relaxante brometo de pancurônio em micrograma/kg/hora durante anestesia é variável em função de uma série de fatores ligados à velocidade com que a droga é excretada do organismo, ao tipo de intervenção cirúrgica, à técnica anestésica utilizada, etc.

No presente trabalho, procuramos observar clinicamente possíveis diferenças quanto ao consumo da droga em três grupos de pacientes sob condições padronizadas, nos quais variou o anestésico inalatório de manutenção: metoxifluorano no primeiro, halotano no segundo e éter etílico no terceiro.

Na nossa experiência, não houve diferença significativa entre o consumo de brometo de pancurônio com esses três agentes anestésicos.

Entretanto, foi observado um fato interessante: a duração da ação da dose inicial do relaxante foi significativamente maior quando se empregou o halotano como anestésico de manutenção do que quando se empregou o metoxifluorano. Não houve diferença na duração de ação da dose inicial quando se comparou o halotano com o éter etílico, ou metoxifluorano com o éter etílico. A maior duração de ação da dose inicial (média) do relaxante nos três grupos foi registrada com o halotano e a menor, com o metoxifluorano.

Isto parece ir de encontro a observações já realizadas sobre alterações na duração de ação do pancurônio provoca-

das pelo halotano (8), bem como aos estudos que sugerem certo grau de bloqueio da transmissão neuromuscular por este agente anestésico (9,14,16).

Outro fato importante que deve ser mencionado é o de que não houve necessidade de administração de prostigmina para descurarização em todos os casos. De acordo com os valores obtidos para volume corrente e volume minuto respiratório (Ventilômetro de Wright) em cada paciente, administrou-se ou não o anticolinesterásico. E em caso de necessidade, a dose de prostigmina era determinada pela ventilometria, não sendo evidentemente a mesma em todos os casos. Conforme se pode observar pela Tabela V, os maiores valores médios de ventilometria ao final da cirurgia ocorreram nos pacientes que receberam halotano.

### SUMMARY

#### COMPARISON OF COMSUMPTION OF PANCURONIUM DURING ANESTHESIA WITH HALOTHANE, METHOXYFLURANE AND DIETHYL ETHER

Pancuronium Bromide was used in 90 patients at an initial dosis of 0,1 mg/kg and supplementary dosis of 2 mg as necessary. The consumption of this muscle relaxant was studied in three groups, each of 30 patients, undergoing general anesthesia with Methoxyflurane (Group A), Halothane (Group B) and Diethyl Ether (Group C), respiration being controlled by Takaoka Respirator in all cases.

There was little difference, statistically insignificant, in the consumption of Pancuronium Bromide by patients of the three groups.

However, the duration of action of the first dosis was greater in patients anesthetized with Halothane than in those anesthetized with Methoxyflurane, that fact being supported by statistical analysis.

Differences between duration of action of first dosis with Halothane/Diethyl Ether and with Methoxyflurane/Diethyl Ether were not statistically significant.

### REFERENCIAS

1. Baird W L M — Some clinical experiences with a new neuromuscular blocking drug — Pancuronium Bromide (Pavulon NA97). *Irish J Med Sci* 1:559, 1968.
2. Baird W L M, Reid A M — The neuromuscular blocking properties of a new steroid compound, Pancuronium Bromide. *Brit J Anesth* 39:775, 1967.
3. Bonta I L, Goorissen E M, Derkx F H — Pharmacological interaction between Pancuronium Bromide and anaesthetics. *Europ J Pharmacol* 4:83, 1968.
4. Buckett W R, Majoribanks C E B, Marwick F A et al — The pharmacology of Pancuronium Bromide (ORG NA 97), a new potent steroidal neuromuscular blocking agent. *Brit J Pharmacol* 32:671, 1968.
5. Cremonesi E, Coimbra F L C, Pedrosa M T N, Luchesi M R, Bairão G S — Pancurônio — Um novo bloqueador neuromuscular. *Rev Bras Anest* 21:1, 27, 1971.
6. Karis J H, Gissen A J — Evaluation of new neuromuscular blocking agents. *Anesthesiology*. 35:2, 149, 1971.

7. Katz R L — Clinical neuromuscular pharmacology of pancuronium. *Anesthesiology*, 34:6, 550, 1971.
8. Katz R L — Modification of the action of pancuronium by succinylcholine and halothane. *Anesthesiology*, 35:6, 602, 1971.
9. Katz R L, Gissen A J — Neuromuscular and electromyographic effects of halothane and its interaction with d-tubocurarine in man». *Anesthesiology*, 28:564, 1967.
10. Katz R L, Katz G J — Mechanisms of halothane-induced muscle relaxation. *Clin Anesth* 1:153, 1968.
11. Katz R L — Neuromuscular effects of diethyl ether and its interaction with succinylcholine and d-tubocurarine. *Anesthesiology*, 27:1, 52, 1966.
12. Lund I, Stovner J — Dose-response curves for tubocurarine, alcuronium and pancuronium bromide. *Acta Anaesth Scand Suppl* 37:238, 1970.
13. Ngai S H, Hanks E C — Effect of methoxyflurane on electromyogram neuromuscular transmission and spinal reflex. *Anesthesiology*, 23:1, 1962.
14. Ngai S H, Hanks E C, Farhie S E — Effects of anesthetics on neuromuscular transmission and somatic reflexes. *Anesthesiology*, 26:162, 1966.
15. Nicoletti R L, Soares P M, Pereira M S C, Oliveira M P R, Hamamura J — Utilização clínica do brometo de pancurônio (Pavulon). *Rev Bras Anest* 21:3, 309, 1971.
16. Watland D S, Long J P, Pittinger C B et al — Neuromuscular effects of ether, cyclopropane, chloroform and fluothane. *Anesthesiology*, 18:883, 1957.