

## Interação Pancurônio-Narcóticos Durante Anestesia com Enflurano ‡

Beatriz Maneiro ¶, David Steimberg ¶ & Edgardo Gosen ¶

Maneiro B, Steimberg D, Gosen E — Interação pancurônio-narcóticos durante anestesia com enflurano. Rev Bras Anest 31: 5: 371 - 375, 1981.

O bloqueio neuromuscular foi estudado medindo-se a altura da contração simples, a inclinação do platô tetânico e a facilitação pós-tetânica, em três grupos de pacientes relaxados com pancurônio e anestesiados com enflurano e narcóticos.

Os resultados foram analisados estatisticamente e comparados com os encontrados num grupo controle sem narcóticos. Este último mostrou queda da contração simples após tiopental sódico, enquanto os demais pacientes apresentaram aumento da mesma, que se acentuou com os narcóticos e com o relaxante.

O tempo necessário para obtenção de bloqueio neuromuscular completo foi duas vezes maior nos grupos de estudo. Esta foi a única evidência de antagonismo entre narcóticos e o pancurônio.

**Unitermos:** ANALGÉSICOS; narcótico, fentanil, meperidina, pentazocina; ANESTÉSICOS; gasoso, óxido nítrico; ANESTÉSICOS: volátil, enflurano; INTERAÇÃO; RELAXANTES NEUROMUSCULARES: adespolarizante, brometo de pancurônio.

TEM SIDO demonstrado que se pode produzir uma diminuição dos potenciais de ação das fibras musculares por ação de anestésicos voláteis<sup>10</sup>. A evidente potencialização dos efeitos de bloqueadores neuromusculares pelo enflurano, registrada clinicamente em trabalho de nossa autoria<sup>14</sup> e comparada por Fogdall e Miller com a produzida pelo halotano<sup>2</sup>, contrasta com seu fraco poder analgésico.

Por outro lado, a menor potência analgésica do enflurano em relação ao halotano induz muitas vezes ao emprego de altas concentrações do agente ou à suplementação com narcóticos<sup>13</sup>. A finalidade do presente trabalho é estudar quantitativamente a interação pancurônio-nar-

cóticos durante este tipo de anestesia potencializada.

### METODOLOGIA

Foram estudados vinte e cinco pacientes em estado físico 1 a 3 (classificação ASA), livres de patologia neuromuscular, indicados para cirurgias eletivas, com 38 anos, 63 kg e 1,62 cm, em média. A indução foi praticada com tiopental sódico e a manutenção da anestesia, com enflurano 1% associado a óxido nítrico 70%. Cinco pacientes constituíram o grupo controle, enquanto outros três grupos foram constituídos por pacientes que receberam suplementação constante de narcóticos, a saber, fentanil (n = 10), pentazocina (n = 5) e meperidina (n = 5), em doses previamente calculadas<sup>13</sup>.

A intubação orotraqueal foi praticada sob relaxamento muscular completo com pancurônio, instituindo-se ventilação mecânica com  $V_T = 10$  ml/kg e  $f = 12$  cpm.

O bloqueio neuromuscular foi caracterizado através da altura da contração simples, da inclinação do platô tetânico e da facilitação pós-tetânica, monitorizadas com o auxílio de um Estimulador S - 88, Unidades de Estímulos Isolados PSIU - 6, Transdutor de Força FT - 10, Polígrafo 79 - D (Grass Instruments). Foram utilizados estímulos supramáximos de 0,2 Hz/0,3 mseg, sensibilidade de 0,5 a 1,0 mV/cm e voltagem oscilante de 30 a 150 V.

As condições para realizar intubação orotraqueal foram classificadas de 0 a IV e avaliadas percentualmente em relação às ideais (100%). Foram controladas a pressão arterial e a frequência cardíaca. Os resultados foram comparados aos obtidos no grupo controle (sem narcóticos) e analisados estatisticamente pelo teste "t" de Student, com níveis de significância da ordem de 5%.

### RESULTADOS

As doses de pancurônio na indução (mg/kg) e as doses totais (mg/kg/min) não foram diferentes entre si do ponto de vista estatístico: controle = 0,04 e 0,00047; fentanil = 0,04 e 0,00047; pentazocina = 0,05 e 0,00055; meperidina = 0,05 e 0,00057.

Durante administração do hipnótico (exceto no grupo controle), produziu-se um aumento da contração simples, estatisticamente significativo após o narcótico, alcançando sua altura máxima após a injeção do relaxante. Em seguida, ela caiu bruscamente até se evidenciar relaxamento muscular total (Figuras 1, 2, 3 e 4). Durante este último, a média de bloqueio demonstrado através de estimulação com frequência tetanizante foi de 81%, diminuindo para 66% antes da descurarização e persistindo cerca de 2% após esta. Por outro lado, a facilitação pós-tetânica durante bloqueio completo foi em média de 48,6%.

‡ Trabalho realizado no Instituto Venezuelano dos Seguros Sociais Hospital Geral "Miguel Peres", Caracas, Venezuela

¶ Médico do Serviço de Anestesiologia

Correspondência para David Steimberg

Av Cristobal Mendonza - Residência Monte Carlo - apto 4 - A Caracas, Venezuela

Recebido em 2 de abril de 1981

Aceito para publicação em 17 de julho de 1981

© 1981, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

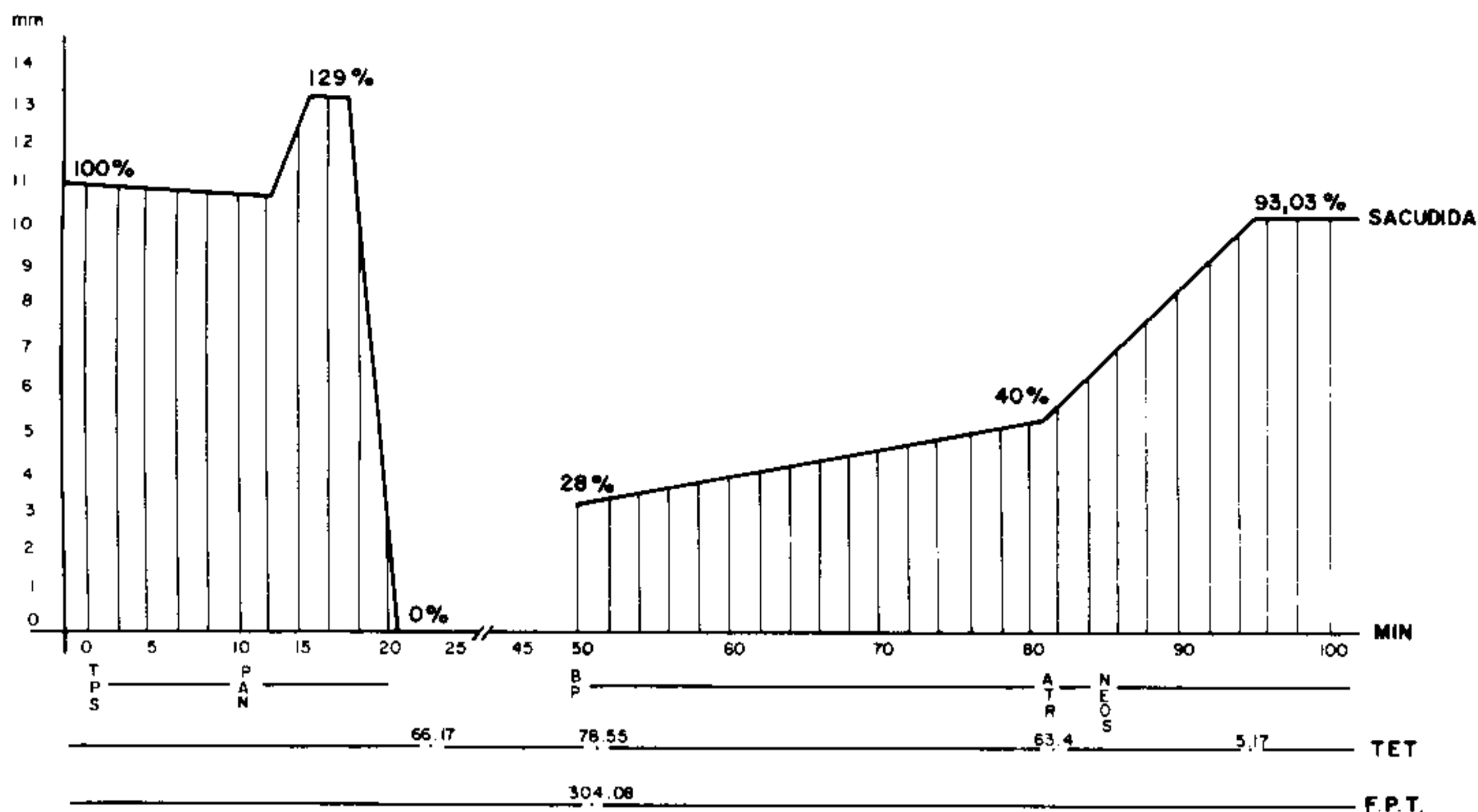


Fig 1 Diagrama da contração simples. Escala em milímetros (mm). Porcentagem em relação ao tempo zero expressa por seus valores relativos. Porcentagem do bloqueio neuromuscular por tétano (TET) e Facilitação pós-tetânica (FPT). Tempo em minutos (min). Drogas utilizadas: Tiopental sódico (TPS), Pancurônio (PAN), Atropina (ATR) e Neostigmina (NEOS). GRUPO CONTROLE.

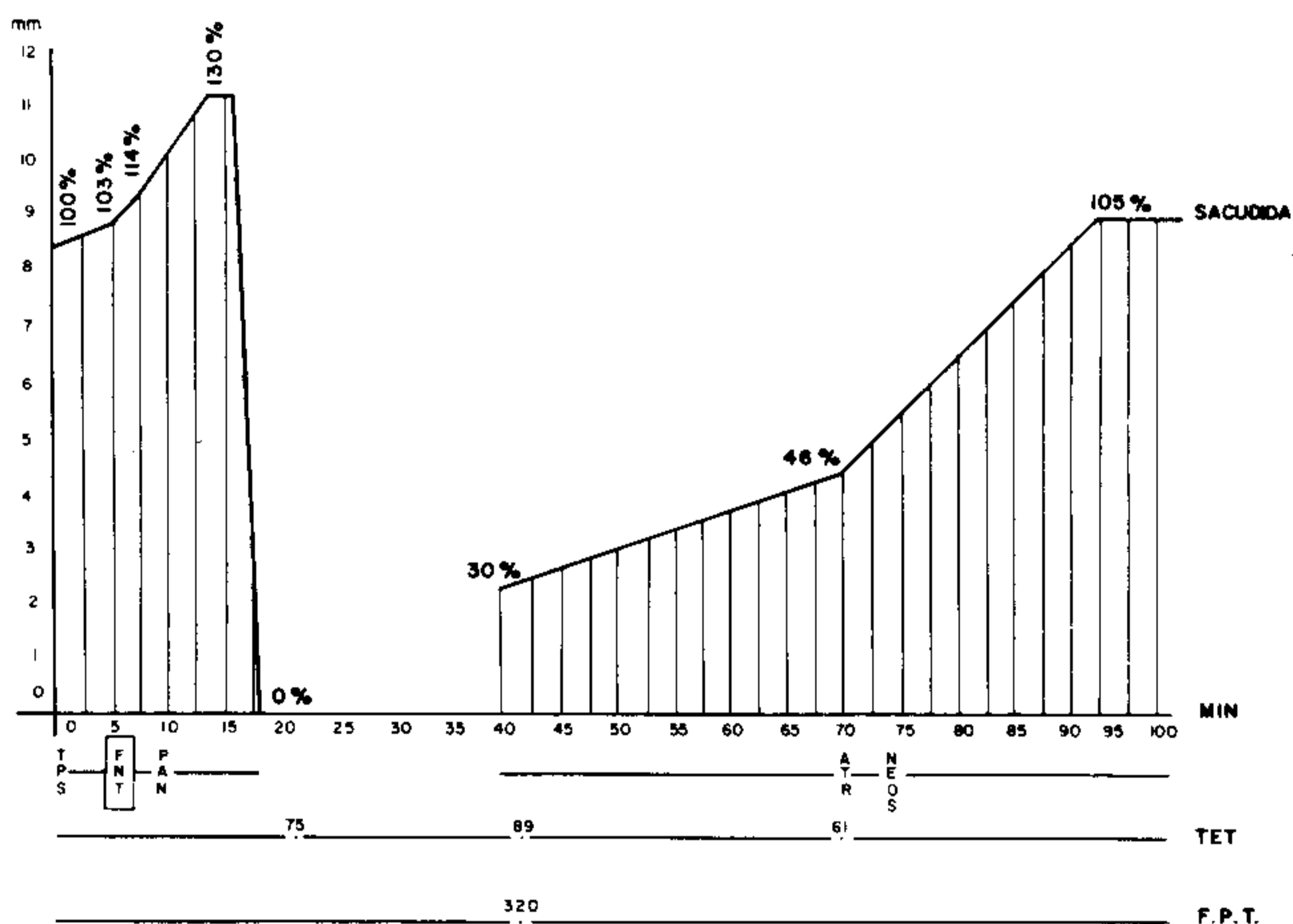


Fig 2 Diagrama da contração simples. Escala em milímetros (mm). Porcentagem em relação ao tempo zero expressa por seus valores relativos. Porcentagem do bloqueio neuromuscular por tétano (TET) e Facilitação pós-tetânica (FPT). Tempo em minutos (min). Drogas utilizadas: Tiopental sódico (TPS), Pancurônio (PAN), Atropina (ATR) e Neostigmina (NEOS). PACIENTES QUE RECEBERAM FEN-TATIL (FNT).

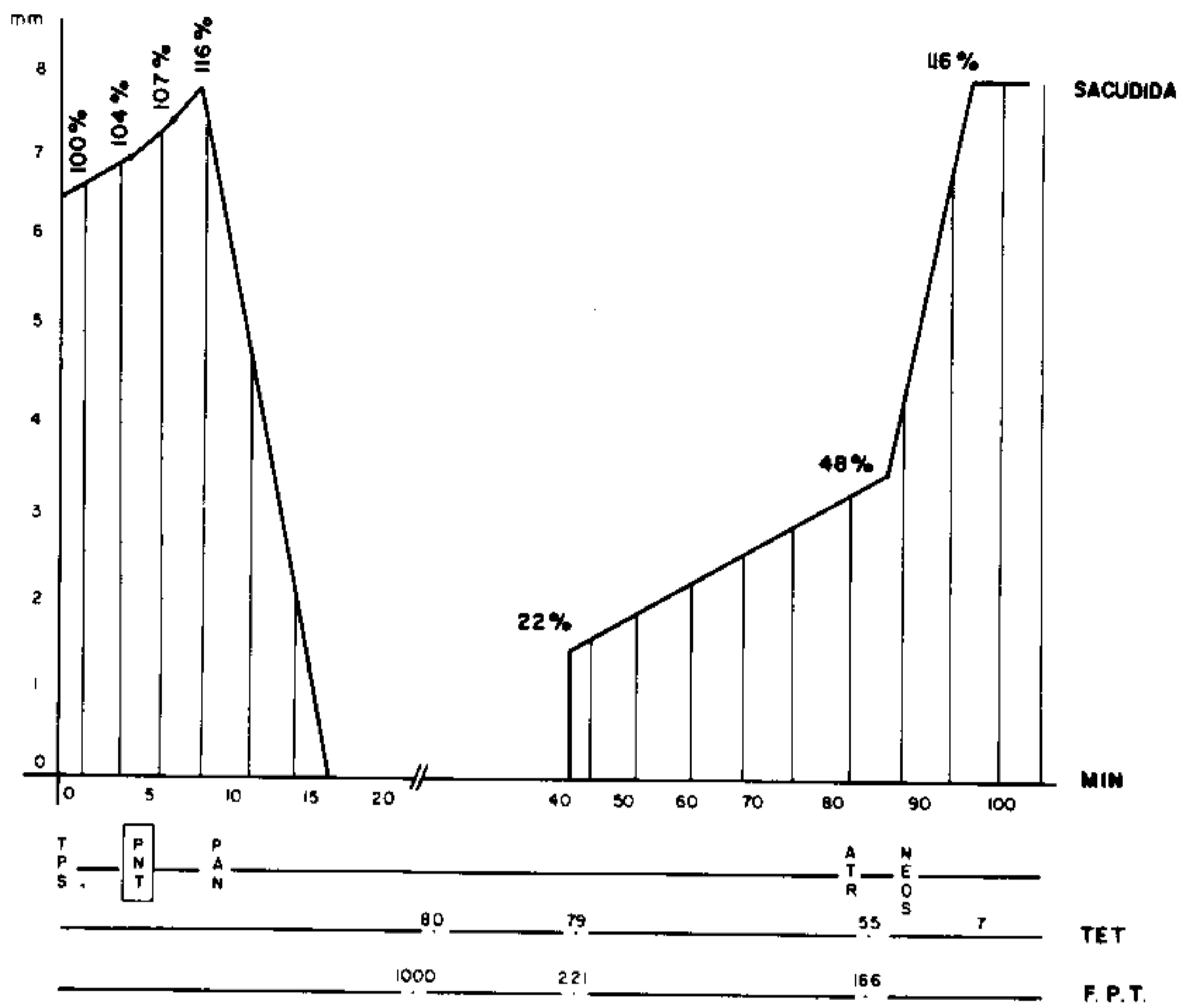


Fig 3 Diagrama da contração simples. Escala em milímetros (mm). Porcentagem em relação ao tempo zero expressa por seus valores relativos. Porcentagem do bloqueio neuromuscular por tétano (TET) e Facilitação pós-tetânica (FPT). Tempo em minutos (min). Drogas utilizadas: Tiopental sódico (TPS), Pancurônio (PAN), Atropina (ATR) e Neostigmina (NEOS). PACIENTES QUE RECEBERAM PENTAZOCINA (PNT).

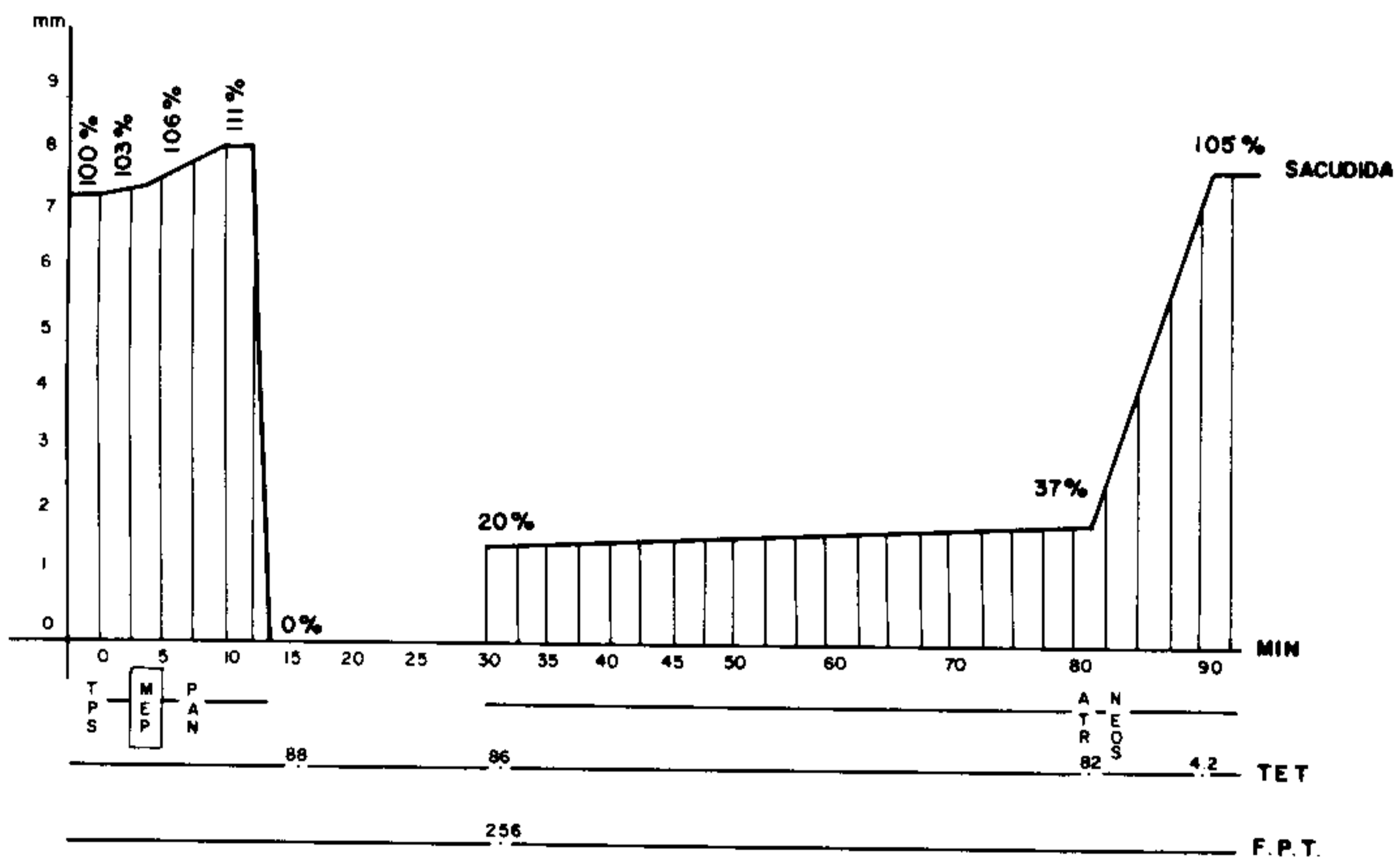


Fig 4 Diagrama da contração simples. Escala em milímetros (mm). Porcentagem em relação ao tempo zero expressa por seus valores relativos. Porcentagem do bloqueio neuromuscular por tétano (TET) e Facilitação pós-tetânica (FPT). Tempo em minutos (min). Drogas utilizadas: Tiopental sódico (TPS), Pancurônio (PAN), Atropina (ATR) e Neostigmina (NEOS). PACIENTES QUE RECEBERAM MEPERIDINA (MEP).

O tempo necessário para manifestar-se a ação máxima do relaxante foi duas vezes maior nos pacientes que receberam suplementação com analgésicos, quando comparados ao grupo controle (3 min 22 seg vs 7 min 21 seg). Alcançaram-se 20% de recuperação em tempo similar (25 min vs 26 min) no grupo controle e no de suplementação com analgésicos. Aos trinta minutos de bloqueio neuromuscular completo, a média de recuperação espontânea era a mesma para todos os pacientes.

As condições para a intubação orotraqueal foram melhores nos grupos experimentais do que no grupo controle (80% vs 60%), obtendo-se resultados mais satisfatórios quando se utilizou a meperidina. A pressão arterial diminuiu significativamente quando se empregou fentanil.

## DISCUSSÃO

A queda da contração simples que se produziu nos pacientes do grupo controle não se observa em pacientes induzidos com outros hipnóticos (alfatesin, propanidida). Por ser excepcional e não significativa do ponto de vista estatístico, não é possível oferecer explicação satisfatória para o fato. Pelo contrário, o aumento da contração simples observado nos pacientes dos grupos experimentais, reproduz nossos próprios achados clínicos e os experimentais de Hughes<sup>4</sup>. Este fenômeno torna-se estatisticamente significativo após administração do pancurônio, poucos minutos antes de aparecer bruscamente seu efeito bloqueador. Sokoll e col<sup>11, 12</sup> descreveram aumentos similares durante a administração de baixas doses de curare, galamina e também pancurônio. Por outro lado, a participação dos analgésicos na explicação do fenômeno não é clara. Durante infusões contínuas de hipnóticos combinados com narcóticos, já encontramos aumento da contração simples, porém o fenômeno poderia estar relacionado com a ação do alfatesin e do propanidida, acima mencionada<sup>8</sup>. Da mesma maneira, está mal definido o papel do enflurano neste aumento precoce. Sabe-se que baixas concentrações de halotano durante administração de pancurônio produzem aumento da contração simples, porém menor do que o observado<sup>5</sup>. Este aumento é, às vezes, muito evidente com outros agentes inalatórios isolados ou em combinação com curare<sup>9</sup>.

É possível que a rápida absorção do enflurano permita o aparecimento de concentrações plasmáticas suficientes para produzir o fenômeno, a exemplo do que ocorre com óxido nítrico<sup>3</sup>.

Embora Fogdall e Miller<sup>2</sup> estabeleçam que o tempo de latência entre a injeção e o aparecimento do efeito máximo do pancurônio, independente da dose administrada, os casos de nosso grupo controle necessitaram ape-

nas da metade do tempo referido por estes autores para produzir bloqueio neuromuscular, tempo este que coincide com a maior dose de relaxantes por nós utilizada. Pelo contrário, uma recuperação espontânea similar ocorreu em tempo igual tanto no presente trabalho como no acima citado, independentemente da ampla diferença de doses, o que também se opõe ao estabelecido por aqueles autores. Não houve diferenças significativas entre as quantidades de pancurônio empregadas nos quatro grupos, porém o tempo necessário para se alcançar o efeito máximo bloqueador foi 2,2 vezes mais prolongado em pacientes que receberam narcóticos.

Como a recuperação espontânea de 20% da atividade neuromuscular e a que se obteve aos 30 minutos, foram similares nos grupos controle e experimentais, pode-se considerar que a duração do bloqueio neuromuscular é a mesma em todos os pacientes do presente estudo, permanecendo apenas o aumento do período de latência como única medida de antagonismo entre narcóticos e pancurônio.

As condições para praticar a intubação orotraqueal sob os efeitos do relaxante têm sido estudadas por diversos autores. Os relatos de Corall e col<sup>1</sup> e Lyons e col<sup>6</sup> parecem sugerir que a facilidade para intubação se relaciona diretamente com a dose administrada, e isto explicaria as diferenças entre os resultados destes autores e os nossos. Quando McDowell e Clarke<sup>7</sup> adicionam à indução halotano a 1%, obtêm condições ainda melhores, mas os resultados encontrados por estes autores e os obtidos no presente trabalho são proporcionais à maior quantidade de pancurônio por eles administrada (0,09 vs 0,04 a 0,05 mg/kg). De qualquer maneira, quando adicionamos narcóticos à técnica anestésica, a melhoria é evidente em relação aos pacientes do nosso grupo controle. Visto que estas drogas parecem antagonizar o início dos efeitos do relaxante, não é fácil definir de que maneira elas atuam para facilitar a intubação orotraqueal.

Concluindo, o aumento da contração simples durante a indução parece ser um fenômeno estreitamente relacionado a hipnótico e relaxante, sendo que o papel dos narcóticos e do enflurano deve ser considerado discutível. Não apresentamos explicação para a queda da contração simples durante este período no grupo controle. A demora para o aparecimento do efeito bloqueador do pancurônio é o único dado que pode indicar um efeito antagônico entre narcóticos e pancurônio. Tanto a técnica como as doses do relaxante utilizadas não melhoram as condições de intubação orotraqueal acima do esperado e podem ser comparadas favoravelmente com quantidades mais elevadas de relaxante empregadas em outros trabalhos.

Maneiro B, Steimberg D, Gosen E — Narcotics-pancuronium interactions during enflurane anesthesia. *Rev Bras Anest* 31: 5: 371 - 375, 1981.

Neuromuscular blockade was studied measuring single twitch height, tetanic fade and post-tetanic facilitation in three groups of patients relaxed with pancuronium bromide and anesthetized with enflurane, supplemented by narcotics (fentanyl, meperidine or pentazocine). Results were statistically analyzed and compared with a control group without analgesics. The latter show a diminution in single twitch height after sodium thiopental and the former an augmentation with further increase after narcotics and relaxants. Time to reach peak point of action was more than twice as long in those patients receiving narcotics, which is the only evidence of some degree of antagonism between narcotics and pancuronium bromide.



Key - Words: ANALGESICS, narcotic, fentanyl, meperidine, pentazocine; ANESTHETICS: gaseous, nitrous oxide; ANESTHETICS: volatile, enflurane; INTERACTION; NEUROMUSCULAR RELAXANTS: non-despolarising, pancuronium bromide.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Corall I M , Ward M E , Page J , Strunin I – Conditions for tracheal intubation following fazadinium and pancuronium. Br J Anaesth 49: 615 - 617, 1977.
2. Fogdall R P , Miller R D – Neuromuscular effects of enflurane alone and combined with d'tubocurarine, pancuronium and succinylcholine in man, Anesthesiology 42: 173 - 178, 1975.
3. Heisterkamp D , Skovsted P , Cohen P – The effect of small incremental doses of d'tubocurarine on neuromuscular transmission in anesthetized man. Anesthesiology 30: 500 - 505, 1969.
4. Hughes R – Effects of anesthetics and their interaction with blocking agents in cats. Br J Anaesth 42: 826 - 833, 1970.
5. Knight C L , Barnes P K , Feldman S A – The interaction of halothane and pancuronium bromide. Anaesthesia 33: 139 - 144, 1978.
6. Lyons S M , Clarke R S J , Young H S A – A clinical comparison of AH - 8165 and pancuronium as muscle relaxants in patients undergoing cardiac surgery. Br J Anaesth 47: 725 - 729, 1975.
7. McDowell S A , Clarke R S J – A clinical comparison of pancuronium with d'tubocurarine. Anaesthesia 24: 581 - 590, 1969.
8. Maneiro B , Steimberg D , Gosen E – Valoración de los relajantes musculares en anestésias balanceadas XV Congr Lat Amer Anest, Guatemala 1979.
9. Pollard B J , Millar R A – Potentiating and depressant effects of inhalation anesthetics on the rat phrenic nerv-diaphragm preparation. Br J Anaesth 45: 404 - 415, 1973.
10. Schaelleck W – Effects of ether and curare on neuromuscular transmission. Proc Soc Exp Biol Med 63: 71 - 81, 1946.
11. Sokoll M D , Gergis S D , Long J P – D'tubocurarine effects on nerve terminal and neuromuscular conduction. Anesthesiology 36: 592 - 597, 1972.
12. Sokoll M D , Dretchen K L , Gergis S D , Long J P – The effects of gallamine on nerve terminals and end-plate. Anesthesiology 31: 157 - 165, 1973.
13. Steimberg D , Marchesi V , Perel M – Analgesia durante anestésias com enflurano. Rev Bras Anest 27: 632 - 642, 1977.
14. Steimberg D , Salcedo G , Ponte M C – Aspectos clínicos sobre administración de enflurane. An Anest (Guatemala) 2: 38 - 44, 1975.

## Resumo de Literatura

### EFEITOS DO DIAZEPAM SOBRE O ELETROESPINOGRAMA E O ELETROMIOGRAMA NO HOMEM

*Em quatorze pacientes cirúrgicos foram estudados os efeitos da injeção venosa de 0,2 mg/kg de diazepam sobre o eletroespinograma (eletrodo colocado no espaço peridural) e o eletromiograma (eletrodos colocados no músculo gastrocnêmio), após estimulação elétrica do nervo tibial posterior.*

*Tanto a condução nervosa nas raízes dorsais dos nervos espinhais como a despolarização aferente primária medular, foram deprimidas após a administração de diazepam.*

*O reflexo H no eletromiograma teve sua amplitude também diluída após o diazepam, o que indica possível inibição do arco reflexo monossináptico na medula.*

*Os resultados sugerem que o diazepam, em doses clínicas, pode exercer efeito direto sobre a medula, afetando suas funções.*

*(Kaieda R , Maekawa T , Takeshita H , Maruyama Y , Shimizu H , Shimoji K – Effects of diazepam on evoked eletrospinogram and evoked eletromyogram in man. Anesth Analg 60: 197 - 200, 1981).*

*COMENTÁRIO: Este trabalho é muito interessante e mostra que o diazepam possui, além de seus efeitos conhecidos a nível de sistema límbico, outros efeitos depressores diretamente sobre a medula espinhal, atingindo a condução nervosa e o próprio arco reflexo medular. Estes resultados reforçam a validade do emprego crescente desta droga em anestesia. (Nocite J R)*

### FATORES QUE GOVERNAM A FORMAÇÃO DE METABOLITOS REDUTIVOS A PARTIR DO HALOTANO

*Há evidências de que o halotano pode sofrer biotransformação por via reductiva, originando metabolitos voláteis potencialmente hepatotóxicos.*

*No presente estudo, foram detectados em ratos os fatores que afetam a formação de clorotrifluoroetano e clorodifluoroetileno a partir do halotano. Assim, procurou-se determinar se os fatores que sabidamente promovem hepatotoxicidade do halotano (indução enzimática e hipoxia) também promovem a formação destes dois metabolitos voláteis. Além disso, procurou-se determinar o papel do citocromo P - 450 na formação destes metabolitos, através de observações em microsomas hepáticos.*

*Os resultados obtidos indicam que:*

*1 - a formação dos dois metabolitos depende do sistema microssômico citocromo P - 450, aumentando de intensidade quando se elevam os níveis desta enzima.*

*2 - a adição de um inibidor do metabolismo, o SKF - 525 - A, não inibe a formação destes metabolitos, talvez porque o halotano tem afinidade muito grande pelo citocromo P - 450 em condições anaeróbicas, sendo difícil seu deslocamento pelo inibidor acima referido.*

*3 - a produção dos dois metabolitos é máxima na presença de indutor enzimático (fenobarbital) e quando os animais são expostos a atmosfera hipoxica.*

*4 - os níveis hepáticos dos dois metabolitos superam nitidamente os níveis sanguíneos.*

*A detecção destes metabolitos em indivíduos anestesiados pelo halotano pode fornecer dados sobre possível hepatotoxicidade da droga.*

*(Maiorino R M , Sipes I G , Gandolfi A J , Brown B R , Lind R C – Factors affecting the formation of chlorotrifluoroethane and chlorodifluoroethylene from halothane. Anesthesiology 54: 383 - 389, 1981).*

*COMENTÁRIOS: À medida que se vão conhecendo novos detalhes sobre o metabolismo do halotano, vão se delineando também medidas profiláticas no sentido de evitar a hepatotoxicidade clínica do anestésico. Os resultados do presente estudo sugerem maior risco em pacientes em uso de indutores enzimáticos (tipo fenobarbital) e submetidos a episódios de hipoxia durante a anestesia. (Nocite J R)*