

EFEITO DO BROMETO DE PANCURÔNIO SOBRE A CONCENTRAÇÃO DE NOR-ADRENALINA PLASMÁTICA DURANTE A INDUÇÃO COM KETAMINA

DR. AKITOMO MATSUKI (*)

DR. ELEMER K. SZIGMOND (**)

DR. ORESTES A. MARTINEZ (***)

DR. SARLA P. KOTHARY (****)

Assistência Técnica de Luise Vadnay (*****)

AP 2118

Uma dose de 2,0 mg/kg de ketamina e inalação de óxido nitroso-oxigênio causou um aumento da pressão arterial, frequência do pulso e dos níveis de noradrenalina livre no plasma em 12 pacientes cirúrgicos eletivos. Inesperadamente a associação de ketamina e pancurônio durante uma indução com óxido nitroso-oxigênio não causou aumento significativo das concentrações de noradrenalina livre no plasma e diminuiu a resposta pressora usual e taquicardia. Durante as observações não houve entubação traqueal, mudança de posição ou estímulo cirúrgico, nem preparação antissética. Também não se permitiu a ocorrência de hipercarbica ou hipóxia, como foi demonstrado pela gasometria arterial. Este efeito bloqueador do pancurônio sobre o aumento da noradrenalina livre continuará a exigir novas experiências clínicas e laboratoriais. A associação de ketamina e pancurônio pode ser portanto usada com segurança em pacientes nos quais se deva evitar alterações circulatórias excessivas.

É sabido que a injeção venosa de 2 mg/kg peso de ketamina por via venosa causa um substancial aumento da pressão arterial, frequência do pulso ⁽¹⁾ e aumento dos níveis

(*) Pesquisador Associado Senior, do Departamento de Anestesiologia da Universidade do Centro Médico de Michigan, Ann Arbor, Michigan 48104.

(**) Professor de Anestesiologia, Departamento de Anestesiologia, University of Michigan Medical Center; Ann Arbor, Michigan 48104.

(***) Instrutor de Anestesiologia — Departamento de Anestesiologia University of Michigan Medical Center, Ann Arbor, Michigan 48104.

(****) Pesquisador Associado, Departamento de Anestesiologia University of Michigan Medical Center, Ann Arbor, Michigan 48104.

(*****) Técnica de Pesquisas, Laboratório de Pesquisa Pediátrica, University of Michigan Medical Center, Ann Arbor, Michigan 48104.

da noradrenalina plasmática livre (2). Uma vez que a ketamina é usada com frequência associada ao pancurônio, que também é capaz de induzir taquicardia e hipertensão, torna-se importante saber quais as alterações circulatórias induzidas pela associação destas duas drogas, a fim de poder usá-las com segurança. Demonstrou-se que os efeitos circulatórios do pancurônio eram devidos a uma ação vagolítica específica sobre o coração de mamíferos (3) e no homem (4). Realmente é a taquicardia induzida pelo pancurônio a responsável primária pelo aumento do débito cardíaco. Além disso, não encontramos nenhum aumento de noradrenalina plasmática livre após pancurônio administrado em seguida a uma indução com tiamilal sódico. Uma vez que o tiamilal sódico é capaz de reduzir a descarga simpática por via central e interferir com o aumento dos níveis de noradrenalina, poderá assim mascarar a ação desencadeada pelo pancurônio. Se o pancurônio causa um aumento dos níveis de noradrenalina, este efeito deverá ser mais evidente quando o pancurônio é usado em associação com a ketamina, que causa um aumento dos níveis de noradrenalina. Assim é de se esperar um efeito aditivo de pancurônio e ketamina, nos níveis de noradrenalina livre no plasma, com uma acentuada elevação da pressão arterial e da frequência do pulso, como hipótese inicial deste estudo.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudou-se 17 pacientes que iam se submeter à cirurgia, sem doença hepática, renal ou endócrina, e que também não tinham recebido nenhuma terapia esteróide. Doze pacientes receberam ketamina e cinco, ketamina associada ao pancurônio. Idade, sexo e peso estão discriminados na tabela I.

A medicação pré-anestésica consistiu em 0.15 mg/kg de diazepam, 0.15 mg/kg de morfina e 0.006 mg/kg de sulfato de atropina, via intramuscular, uma hora antes do início da anestesia. Todos os pacientes receberam uma dose de 2 mg/kg de ketamina por via venosa, injetados em 30 segundos. No grupo que recebeu ketamina e pancurônio, este foi administrado na dose de 0.09 mg/kg injetado na veia em dez segundos, imediatamente após a administração da ketamina. A contagem de tempo iniciou-se em ambos os grupos ao final da injeção. Ambos os grupos receberam assistência respiratória sob máscara com uma mistura de óxido nitroso-oxigênio 4/2 1/min. Tentou-se manter a PaCO₂ entre 35-45 torr a fim de evitar uma estimulação simpática pela hipercarbia, e manteve-se a saturação de oxigênio em 100%. Pacientes que tiveram desvios maiores destes padrões foram excluídos do

TABELA I
 CARACTERÍSTICAS FÍSICAS DOS PACIENTES ESTUDADOS

Associação de drogas	N	Sexos		Idade média e variância	Peso médio em kg e variância
		Masc.	Fem.		
Ketamina 2.0 mg/kg	12	4	8	50.9 (30-70)	64.6 (44-82)
Ketamina 2.0 mg/kg e Pancurônio 0.9 mg/kg	5	0	5	47.6 (28-68)	69.9 (49-92)

estudo. No decorrer da observação não se permitia a entubação traqueal, qualquer mudança postural, nem preparo cirúrgico do paciente. As amostras de sangue arterial para a gasometria do sangue foram retiradas, antes, 2, 5 e 10 minutos após a injeção venosa de ketamina ou de ketamina-pancurônio, através de uma cânula arterial colocada na artéria umeral. Ao mesmo tempo eram obtidas amostras de sangue venoso para a medida da noradrenalina plasmática, de uma veia antecubital.

As concentrações de noradrenalina plasmática livre foram medidas pelo método de Vendsalu, modificação de Kelsch⁽⁸⁾. A gasometria do sangue arterial foi feita pelo método de Astrupp utilizando o nomograma de Siggaard-Andersen⁽⁹⁾.

RESULTADOS

1. *Alterações circulatórias*: Nos doze pacientes que receberam ketamina a pressão arterial estava bastante aumentada ($p < 0,01$) aos 2 e aos 5 minutos enquanto que nos cinco pacientes que receberam a mistura de ketamina-pancurônio houve apenas um aumento moderado e insignificante ($p > 0,01$). Da mesma maneira observou-se um aumento significativo ($p < 0,01$) da frequência do pulso aos 2 e aos 5 minutos nos pacientes que receberam apenas ketamina, enquanto que nos que receberam a associação de pancurônio e ketamina o aumento foi apenas moderado e não significativo ($p > 0,05$), como se vê na figura 1.

2. *Níveis de noradrenalina plasmática*: Após 5 minutos de se administrar a ketamina ocorreu um aumento signi-

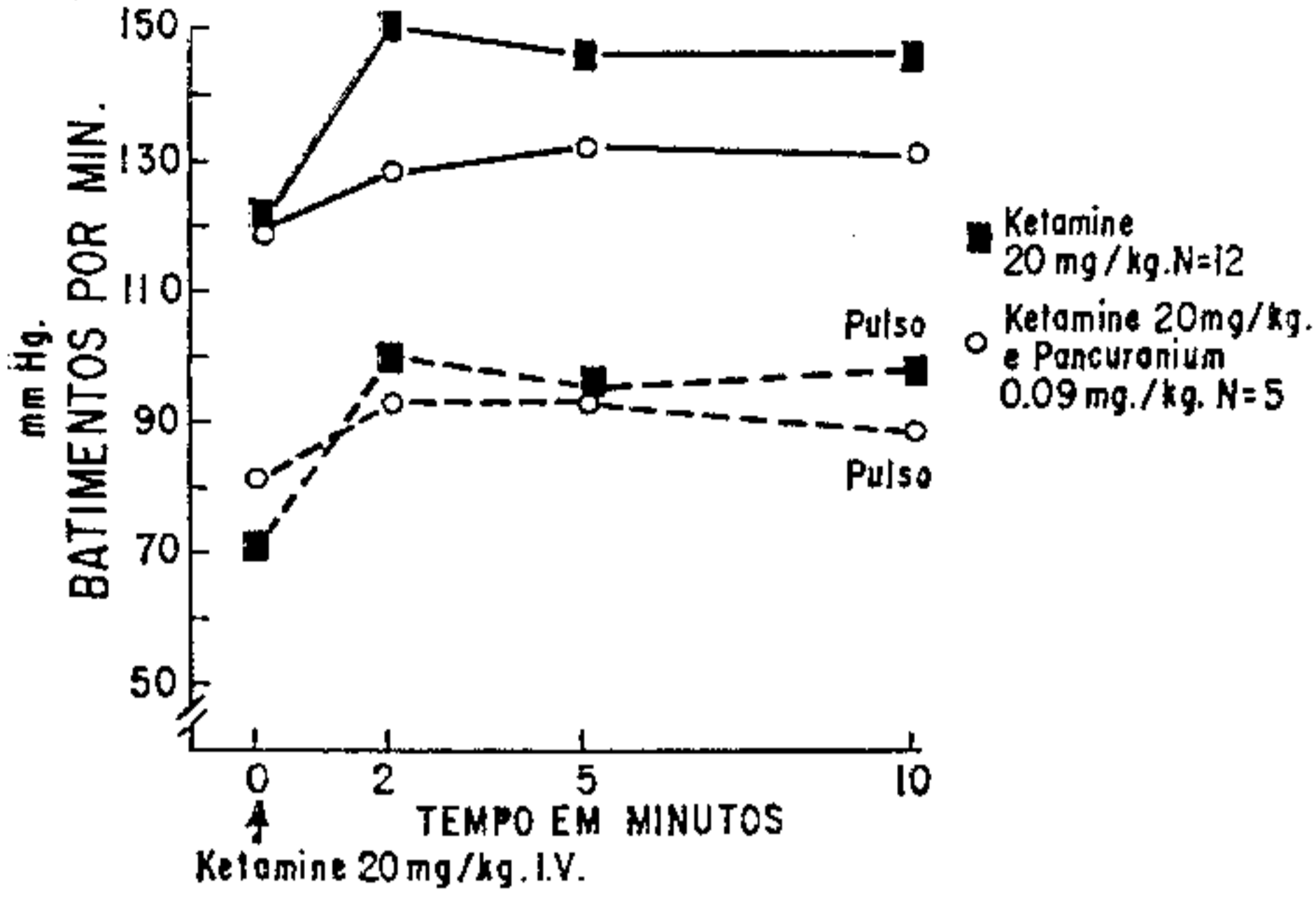


FIGURA 1

Influência do pancurônio sobre as alterações circulatórias induzidas pela ketamina.

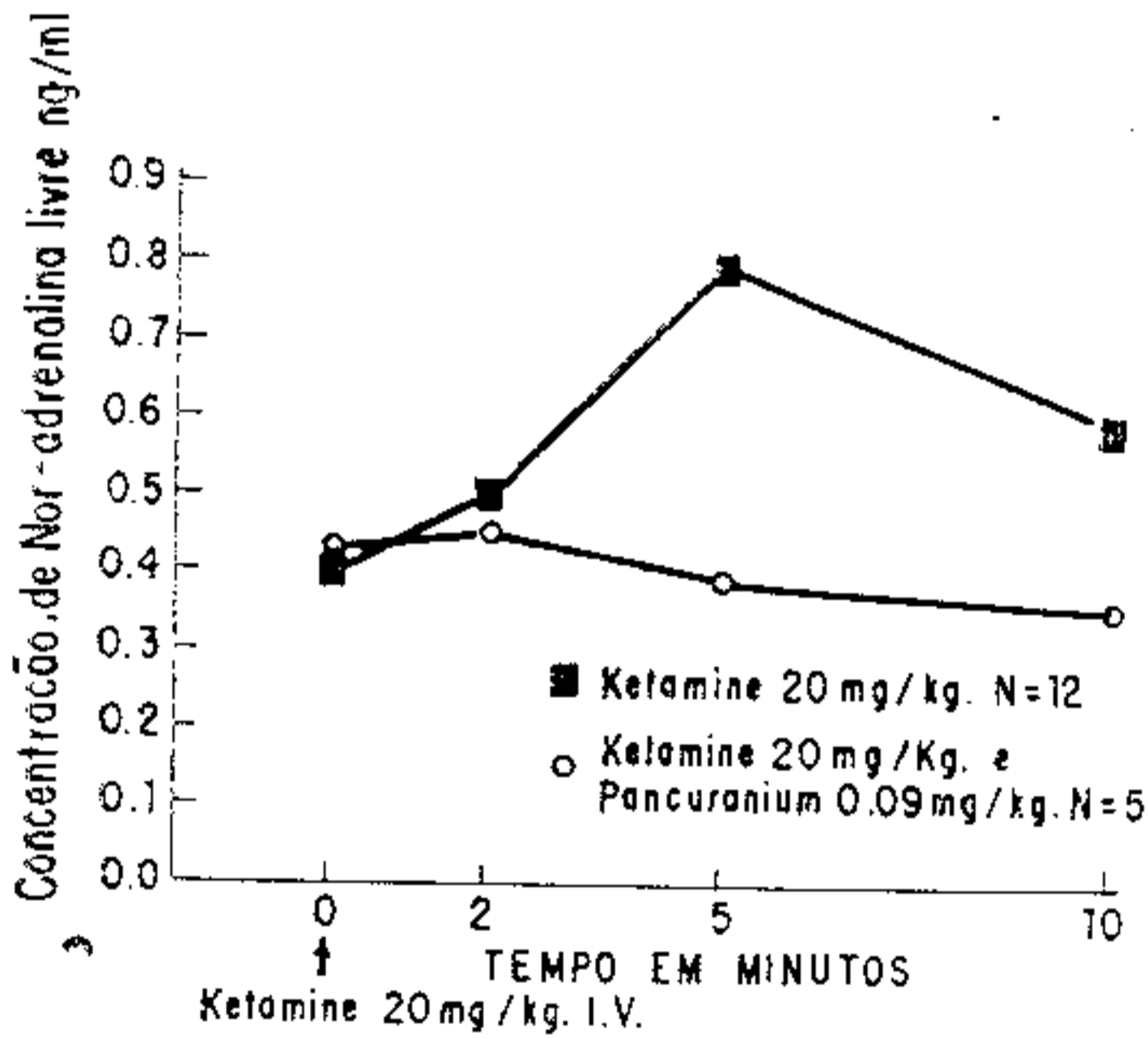


FIGURA 2

Influência do pancurônio sobre o aumento em nor-adrenalina livre no plasma causada pela ketamina.

ficativo dos níveis de noradrenalina no plasma ($p < 0,001$) em comparação aos valores basais, ou ainda em comparação aos valores observados aos cinco minutos após a administração de pancurônio-ketamina, como é mostrado na figura 2. Não se observou nenhum aumento significativo das concen-

trações de noradrenalina plasmática em nenhuma ocasião após a administração da associação de pancurônio e ketamina.

3. *Gasometria do sangue arterial*: A análise do sangue arterial revelou que durante todo o estudo não ocorreu acidose respiratória ou hipercarbia, mantendo-se a saturação de O₂ acima de 90% e a PaO₂ acima de 80 mmHg, após a administração das drogas.

DISCUSSAO

A ocorrência de uma estimulação simpática pela administração venosa da ketamina já tinha sido sugerida indiretamente por alguns autores (10,11,12) antes de nosso trabalho preliminar sobre os valores marcadamente elevados de noradrenalina plasmática, como foi observado neste estudo. Este aumento nos níveis de noradrenalina segue-se à elevação da pressão arterial e ao aumento da frequência do pulso. É provável que estas quantidades medidas de noradrenalina livre no plasma representem um transbordamento de noradrenalina que não é utilizada ou metabolizada na periferia.

Apesar de Saxena e Bonta (3) afirmarem, após estudos em animais, que as alterações circulatórias causadas pelo pancurônio seriam por um bloqueio dos eferentes parassimpáticos, e Kelman e Kennedy (4), Gertel e col. (5) mostrarem que a taquicardia observada no homem anestesiado após o pancurônio era responsável por um aumento do débito cardíaco, nós pretendíamos demonstrar que o pancurônio não tinha nenhuma influência sobre os níveis de noradrenalina livre no plasma. Anteriormente (7) relatamos que o pancurônio não causava nenhum aumento da noradrenalina livre no plasma, quando usada durante uma indução com tiamilal. Baseado agora nos resultados aqui apresentados pode-se concluir que o pancurônio não só não apresenta efeitos aditivos aos da ketamina sobre a noradrenalina livre no plasma, mas ainda impediu o aumento causado pela ketamina. Além disso, o pancurônio também reduziu o aumento da pressão arterial e da frequência de pulso. Não foi esclarecido ainda por que mecanismo o pancurônio seria capaz de produzir estes efeitos. Pode-se apenas especular que o pancurônio impediria a liberação de noradrenalina dos grânulos simpáticos de depósito ao nível do coração, em virtude de seus efeitos vagolíticos. Assim impediria a chegada de acetilcolina necessária para a liberação de noradrenalina dos grânulos de depósito. Como se trata de um composto fortemente ionizado é improvável que possa atravessar a barreira hemato-ence-

fálica, bloqueando a estimulação simpática central. Poderia ocorrer também uma facilitação na recaptação de noradrenalina ou uma estabilização dos grânulos de depósito, impedindo assim a liberação de noradrenalina.

Estes achados podem ter implicações clínicas importantes uma vez que a indução com a seqüência ketamina-pancurônio poderá ser usada em pacientes em mau estado, nos quais é aconselhável evitar-se alterações circulatórias. A ketamina poderá também ser indicada a pacientes nos quais a taquicardia ou a hipertensão poderiam ter efeito adversos.

Este achado inesperado, com a associação de pancurônio e ketamina necessitará de outra confirmação. Os resultados de estudos realizados em alguns pacientes submetidos a cirurgia cardíaca e induzidos com esta seqüência anestésica mostraram-se encorajadores, uma vez que não se observou alterações na pressão arterial, na frequência cardíaca ou nos níveis de noradrenalina livre no plasma.

A mistura de diazepam-morfina usada na pré-medicação destes pacientes poderia ser sugerida como a causa da falta de alterações observadas. Contrário a esta hipótese estariam os achados no grupo de pacientes submetidos apenas à ketamina e que também foram premedicados da mesma maneira como o grupo que recebeu ketamina-pancurônio.

Acham-se em andamento novos estudos clínicos e laboratoriais a fim de esclarecer o mecanismo do efeito bloqueador do pancurônio sobre o aumento de noradrenalina livre no plasma desencadeado pela administração de ketamina.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos aos laboratórios Organon pelo seu apoio generoso a estas investigações, bem como aos médicos efetivos do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia pela sua cortesia em permitir-nos obter a permissão de seus pacientes para realizar estes estudos.

SUMMARY

THE EFFECT OF PANCURONIUM BROMIDE ON PLASMA NOR-EPINEPHRINE CONCENTRATIONS DURING KETAMINE INDUCTION

Ketamine 2.0 mg/kg alone with nitrous oxide-oxygen inhalation caused rise in blood pressure, pulse rate and plasma free nor-epinephrine levels in twelve elective surgical patients. Contrary to expectations, the combination of ketamine with pancuronium during nitrous oxide-oxygen inhalation caused no rise in plasma free nor-epinephrine and reduce the rise in arterial blood pressure or pulse rate. No intubation, surgical preparation, or positional changes were allowed. No hypoxia or hypercarbia was present as substantiated by blood gas studies. This blocking effect of pancuronium on the ketamine induced nor-epinephrine rise

will await clarification by further laboratory and clinical experiments. The combination of ketamine-pancuronium, therefore, can safely be employed in patients in whom marked circulatory changes should be avoided.

REFERÊNCIAS

1. Corssen G and Domino E F — Dissociative Anesthesia: Further Pharmacologic studies and first clinical experience with the phencyclidine derivative CI-581. *Anesth Analg (Cleveland)* 45:29-40, 1966.
2. Zsigmond E K, Kelsch R C, Kothary S P and Vadnay L — Free nor-epinephrine concentrations during induction of anesthesia with ketamine. *Rev Bras Anest* 22:443-451, 1972.
3. Saxena P R and Bonta I L — Specific blockade of cardiac muscarinic receptors by pancuronium. *Arch Int Pharmacodyn* 189:410-412, 1971.
4. Kelman G R and Kennedy B R — Cardiovascular effects of pancuronium in men. *Brit J Anaesth* 43:335-338, 1971.
5. Gertel M, Fox G S, Rabow F I and Graham D H — The cardiovascular effects of pancuronium bromide during halothane anesthesia. *Canad Anaesth Soc J* 19:599-606, 1972.
6. Zsigmond E K, Matsuki A, Kothary S P and Martins O — Efeito do brometo de pancurônio sobre as concentrações de nor-adrenalina livre e de cortisol durante a indução com tiamilal. *Rev Bras Anest* 24:596, 1974.
7. Matsuki A, Kothary S P and Zsigmond E K — Lack of compensatory increase in plasma free nor-epinephrine during hypotension induced by intravenous thiamylal anesthesia. *Der Anesthetist*. 22:289-291, 1973.
8. Kelsch R 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 men. *J Lab Clin Med* 77:267-277, 1971.
9. Astrup P, Jorgensen K, Siggaard-Andersen O and Engel K — The acid-base metabolism. A New Approach. *Lancet* 1:1035-1039, 1960.
10. Virtue R W et al — An anesthetic agent: 2-ortho-chlorophenyl, 2-methylamino cyclohexanone (CI-581). *Anesthesiol* 28:823-833, 1967.
11. Kreuzer H and Gauch H — Analytical circulation studies with ketamine application in men, in Kreuzer, H: *Anesthesiology and Resuscitation*, 40: Ketamine, New York, Springer-Verlag, 1969, pp. 52-57.
12. Traber D L and Wilson R D — Involvement of the sympathetic nervous system in the pressor response to ketamine. *Anesth Analg (Cleveland)* 48: 248-252, 1969.