

ESTUDO CLÍNICO COMPARATIVO DO PANCURÔNIO COM A SUCCINILCOLINA EM PACIENTES DE RISCO ELEVADO

DR.^a JOSEFINA A. DE BAÑUELOS (*)

DR. RICARDO SÁNCHEZ-(*)

DR. TEÓFILO CORTÉS F. (**)

AP 2371

É apresentada uma experiência clínica em que se comparam as propriedades miorelaxantes do brometo pancurônio e da succinilcolina em 150 pacientes de risco elevado.

Conclui-se que o pancurônio demonstrou vantagens importantes como sejam: uniformidade no grau de relaxamento muscular; não produz arritmias cardíacas; ausência de efeitos hipotensores histaminógenos; ação reversível com a aplicação de anticolinesterárgicos.

Nos últimos vinte anos, não se havia descoberto uma substância com propriedades relaxantes musculares que oferecesse vantagens sobre as que se usam atualmente. No México, em particular, se emprega o cloreto de succinilcolina na maioria dos casos a d-tubocurarina e a galamina em proporção muito menor. A succinilcolina possui a desvantagem fundamental de não possuir um antídoto específico, sendo também produtora de arritmias cardíacas, ^(1,2,3) e frequentemente sua ação se prolonga no pós-operatório. Além disso o tipo de bloqueio pode se modificar e acompanhar-se das complicações que lhe são inerentes; para sua administração correta algumas regras devem ser observadas tais como: quando se usa um gotejamento contínuo, para se evitar a curarização pós-anestésica não se deve administrar por mais de uma hora ao paciente; o plano anestésico tem que ser correto para evitar-se uma sobredose desnecessária; a maneira mais segura para sua administração exige a quantifi-

(*) Do Serviço de Anestesia Hospital Geral, Centro Médico Nacional do Instituto Mexicano do Seguro Social.

(**) Ex-Residente de Anestesia del C.M.N. — Enderêço atual, Nicarágua, C.A.

cação do grau do bloqueio neuromuscular que deve ser feita usando um estimulador de nervo em forma contínua, ajustando-se assim as doses mínimas necessárias.

A galamina introduzida por Bovet, Despierre e de Lesrange (4) em 1947, produz taquicardias persistentes não tendo outros efeitos importantes sobre a circulação e não provoca a liberação de histamina (5).

A d-tubocurarina que é um alcalóide purificado da primeira droga relaxante muscular que foi utilizável em anestesia clínica infelizmente tem a capacidade de produzir vários efeitos colaterais entre os quais se destaca a hipotensão arterial (6) que provavelmente é resultado do bloqueio ganglionar e da liberação de histamina (7) frequentemente manifesta por um eritema e que, em algumas ocasiões, se acompanha de broncoespasmo, sendo estas as principais reações. Tanto a galamina como a d-tubocurarina, produzem bloqueio do tipo não despolarizante e são antagonizadas por drogas anticolinesterásicas.

O brometo de pancurônio é um relaxante muscular que foi sintetizado em 1964 por Hewett e Savage que produz um tipo de bloqueio não despolarizante, em animais e no homem (8,9). Quimicamente é uma amina-esteróide biquaternária, isenta de ação hormonal. As primeiras investigações clínicas demonstraram que esta substância parece não possuir relativamente, efeitos colaterais (10,11), fato êste comprovado por outros autores (12).

Como foi mencionado em parágrafo anterior sendo a succinilcolina o relaxante muscular mais popular apresentando entretanto desvantagens importantes, e o pancurônio uma substância relativamente desprovida de ações colaterais, realizou-se uma avaliação clínica de ambas as drogas em pacientes cirúrgicos, classificados como de risco elevado.

O pancurônio foi experimentado em várias espécies de animais e demonstrou-se que a sua potência permanecia muito mais tempo que a da d-tubocurarina, e que a duração era mais ou menos igual sendo entretanto as doses efetivas bem menores.

Foi utilizado em pacientes onde ficou demonstrado que o efeito relaxante era obtido com doses venosas de 0,1 mg/kg (13), tendo sido usado em cirurgia abdominal e na qual verificou-se uma duração de ação de setenta minutos (13).

Comprovou-se também que quando utilizado desde o início da anestesia podia-se realizar a entubação (14), o que mostra uma vantagem sobre os outros relaxantes musculares do tipo não despolarizantes.

A partir de 1966 tem se utilizado o brometo de pancurônio (15) como novo relaxante em diversos países e verificou-se

que nos pacientes em que o mesmo era administrado se produzia excelente relaxamento.

MATERIAL E MÉTODO

Foram incluídos 150 pacientes internados no Hospital Geral do Centro Médico Nacional do Instituto Mexicano do Seguro Social, com diferentes diagnósticos nos quais se tornava necessária uma intervenção cirúrgica como medida terapêutica. O grupo foi dividido em dois: no primeiro foi administrado o brometo de pancurônio e no outro, succinilcolina. Foram selecionados pacientes com risco anestésico elevado de estado físico III, IV e V da classificação da Sociedade Americana de Anestesiologia, independentemente de seu sexo (Quadro I). Intencionalmente todos os pacientes foram selecionados entre os 50 e 70 anos, (Quadro II), entretanto este método foi aplicado a 18 pacientes fora dos limites assinalados por apresentarem risco anestésico muito alto. Todos foram pré-medicados com diazepam na dose de 10 mg e atropina 0,5 mg por via muscular, exceto nas urgências que perfizeram um total de 15.

QUADRO I
ESTADO FÍSICO

Relaxante	III	IV	V	Total
Pavulon	66	8	1	75
Succinilcolina	65	8	2	75
Total	131	16	3	150

Classificação dos Pacientes por Estado Físico, de acordo com a Tabela da Sociedade Americana de Anestesiologia.

QUADRO II
IDADE DOS PACIENTES

Relaxante	Idade em anos		Total	< 50 anos %
	< 50	> 50		
Pavulon	10	65	75	13.3
Succinilcolina	8	67	75	10.6
Total	18	132	150	23.9

Número de Pacientes selecionados entre os 50 e 70 anos.

O método anestésico foi: indução com diazepam, entubação traqueal facilitada, na maioria dos casos (114) pelo relaxante muscular correspondente e em outros que foram poucos, mediante a anestesia tópica do faringe e glote com lidocaína. Para a manutenção utilizou-se a neuroleptoanalgesia pura em 20 pacientes e no restante, suplementada com baixas concentrações intermitentes de fluotano. Em todos, administrou óxido nitroso e oxigênio a 40 ou 60% respectivamente. A seleção do relaxante foi feita mediante uma tabela aleatória para evitar-se juízos individuais. O brometo de pancurônio foi dosificado a 0.04 mg/kg/pêso corporal como dose inicial e quando necessário as doses subseqüentes foram de 0.5 a 1.0 mg por via venosa. A succinilcolina foi administrada em gotejamento contínuo em solução a 0.1%.

Do total de 150 pacientes, 88 corresponderam ao sexo feminino e 62 ao sexo masculino, as idades variaram para ambos os grupos entre os 20 e 87 anos com uma média de 58.8 para o grupo de brometo de pancurônio e 61.7 para o da succinilcolina. A distribuição cirúrgica foi a seguinte: 133 corresponderam a cirurgia do abdômem e 17 a cirurgia vascular periférica. A duração em horas da anestesia variou de 1 a 8.30 com um termo médio de 3.30 horas. As doses de consumo de succinilcolina foram de 76,59 mg por hora e 1.25 mg/kg/pêso e por hora. E para o brometo de pancurônio a dose média de consumo foi de 1.34 mg/hora e 0,021 kg/pêso e por hora. A dose mínima utilizada foi 1 mg e a máxima de 8 mg. A média de duração da primeira dose de pavulon foi de 61 minutos, variando de 20 minutos a 3 horas. Em 30 casos correspondentes a este grupo foi necessário a administração de neostigmina e atropina por via intravenosa determinando uma porcentagem de 40%.

Esta cifra sem dúvida, é alta e a impressão que fica é que o emprêgo desta substância torna necessário se recorrer aos anticolinesterásicos para finalizar a ação músculo-relaxante do pancurônio, entretanto isto talvez não seja assim, já que pode se evitar que as doses subseqüentes não sejam maiores da metade da inicial ou menos, dependendo da idade e altura. A medida que se adquire maior experiência com as propriedades deste relaxante muscular elimina praticamente a necessidade de antagonizar o bloqueio como se verificou no resto desta investigação.

No que se refere as complicações foram unicamente observadas no grupo que recebeu a succinilcolina as quais foram: um paciente com aumento de extrassístoles durante a indução da anestesia; e outro, paciente de idade avançada com mau estado geral ao qual teve que se administrar quantidades altas de succinilcolina para se obter relaxamento

adequado e que determinou bradicardia e hipotensão que persistiram apesar das medidas terapêuticas aplicadas. Além disso houve uma curarização pós-operatória que se prolongou por duas horas para se recuperar necessitando de ventilação controlada mecânica; neste caso a dose administrada foi de 350 mg em duas horas.

RESULTADOS E COMENTARIOS

De Jong⁽¹⁴⁾ afirma que a resposta contrátil de um grupo muscular de uma extremidade e a estimulação do nervo motor periférico observada visualmente, pode ser aceito como índice da depressão da transmissão neuromuscular pelos micrelaxantes.

Churchill-Davidson^(10,11), Katz⁽¹⁷⁾ e outros, idealizaram aparelhos para estimulação de nervos motores, de construção simples com base em transistores e acionados por pilhas secas, para uso clínico e que determinam de uma maneira grosseira mas com certeza e com uma aproximação satisfatória sendo possível pela simples observação visual determinar-se uma quantificação do bloqueio neuromuscular. Mesmo assim os resultados alcançados por êstes investigadores demonstram terminantemente que o relaxamento profundo se consegue pouco antes da transmissão neuromuscular estar completamente suprimida. Portanto se se mantém um grau de atividade muscular de curta amplitude porém perceptível, a estimulação de um nervo motor periférico, evita-se a sobre-dose da substância relaxante, uma vez que assim se consegue condições operatória excelentes. A medida que as necessidades cirúrgicas se modificam no sentido de menor necessidade de profundidade de relaxamento, a dose é diminuída para um nível de maior amplitude de respostas muscular a estimulação do nervo. Em consonância com os conceitos anteriores, na metade do grupo investigado, a observação foi visual, e a quantificação da magnitude da contração muscular pela succinilcolina ou pelo pancurônio foi feita empregando o aparelho para estimulação neuromuscular (Block aid Monitor) ativado por baterias secas. Além disso, perguntou-se aos cirurgiões sua opinião sobre a qualidade do relaxamento muscular alcançado. Os resultados foram os seguintes:

Com a succinilcolina, geralmente o grau de diminuição de atividade muscular observado com o estimulador de nervo, foi irregular e modificada facilmente com a frequência do gotejamento da solução; para se obter relaxamento profundo sempre foi necessário aplicar-se doses altas e, facilmente, neste caso era suprimida toda atividade muscular. A opinião dos

cirurgiões sôbre a qualidade do relaxamento muscular estêve de acôrdo com a atividade muscular produzida pelos estímulo do nervo motor.

No total dos indivíduos que receberam pavulon, a amplitude da resposta muscular diminui até converter-se em uma contração pequena, em relação com a observada antes de se administrar o relaxante, sendo a opinião dos cirurgiões, na maioria dos casos que a qualidade do relaxamento era excelente com a vantagem adicional de que êste relaxamento era uniforme e constante durante todo o tempo da atividade do medicamento. Pode-se dizer com plena convicção que a resposta muscular relaxante do pavulon, tem peculiaridades distintas e de uma maneira geral pode-se determinar para a maioria dos pacientes em que se aplicou a droga da maneira seguinte: com o emprêgo do estimulador do nervo periférico se obtem dois minutos após se administrar o relaxante uma diminuição na amplitude da concentração com referência ao contrôle, e aos 3 minutos sômente se consegue uma pequena resposta sendo que em tôrno de 7 a 10 minutos não há resposta ou então é muito pouco perceptível. A recuperação se verifica em direção oposta ou seja que mais ou menos aos 25 minutos começa uma resposta de curta amplitude que pausadamente aos 60 minutos, em têrmos médios, retorna a extensão observada antes da injeção do relaxante. Durante quase todo o tempo até 50 e 55 minutos o relaxamento foi excelente e adequado. As doses subseqüentes devem ser limitadas a 0.5 mg ou mesmo a 0.25 mg, se se trata de indivíduos de idade avançada e de pequena estatura e com mau estado geral, etc., quando se chega ao momento do fechamento do peritônio já não se conta com o relaxamento apropriado a aplicação de 0,25 mg consegue um relaxamento satisfatório sem deprimir de muito a amplitude da resposta muscular ao estimulador de pilhas secas. Indubitavelmente que o auxílio dêste aparelho é muito valioso para a dosagem correta dos relaxantes musculares já que nos informa objetivamente o grau do bloqueio que está sendo produzido por estas drogas evitando-se sobredoses.

O relaxante muscular objeto de estudo é superior a succinilcolina pelo seguinte:

É um medicamento potente que não afeta a atividade ganglionar ⁽¹⁹⁾; Loh ⁽²⁰⁾ Kelman e Kennedy ⁽²⁸⁾ observaram que na dose de 0.12 mg/kg determinou aumento tanto da frequência cardíaca como da tensão arterial média; Bonta e col. ⁽⁸⁾ explicam que pelos estudos em animais, o pancurônio reduz os efeitos da estimulação vagal sôbre o coração. As propriedades acima discutida fazem com que o pancurônio seja um valioso auxiliar particularmente para

um manejo seguro do paciente de grande risco ⁽¹⁵⁾ e com a possibilidade de que ao combinar-se com o halotano, não se produza hipotensão arterial importante.

SUMMARY

A CLINICAL COMPARISON OF PANCURONIUM AND SUCCINILCOLINE IN HIGH RISK PATIENTS

In a group of 150 high risk patients a clinical study is done comparing the properties of Pancuronium Bromide and Succinilcoline as the muscle relaxant of choice.

Pancuronium had shown many advantages: a uniform degree of relaxation; no cardiac arrytmias; lack of hipotensive episodes and no histamine release; its action is well reversed by anticholinesterase drugs.

REFERÊNCIAS

1. Baird W L (1968) — Some clinical experiences with a new neuromuscular blocking drug-pancuronium bromide (Pavulon) NA97. I J Med Sc Seventh series Vol I No. 12.
2. Bovet D, Despierre F, and De Lestrage Y — Propriétés curarissantes des éther phénoliques a fonctions, ammonium quaternaires. C R Acad Sci 255, 74, Paris, 1947.
3. Buckett W R, C E B Marjoribanks F A, Marwick and M B Morton — The pharmacology of pancuronium bromide (Na97) a new potent steroidal neuromuscular blocking, agent. Brit J Pharmacol 32:671, 1968.
4. Buckett W R, and Bonta I L — Pharmacological studies with NA97 (2 beta-dipiperidino-5 alfa androstano 3 alfa-17 betadiol diacetato dimetobromuro) Fed Proc 25:718, 1969.
5. Buckett W R — The Pharmacology of pancuronium bromide: A new depolarising neuromuscular blocking agent. I J Med Sc Seventh series V I: 12, 1968.
6. Buckett W R, C L Hewett and D S Savage — Potent steroidal of chemie therapeutique. Abstract in clinica therapeutica — V II: 186, 1967.
7. Baird W L and Reid A M — The neuromuscular blocking properties of a new steroid compound, pancuronium bromide. Brit J Anaesth 39:775, 1967.
9. Castro Nivelles J — L'utilization du Pancuronium en anesthesie analgesique between pancuronium bromide and anaesthetics. Europ J Pharmacol, 4:83, 1968.
9. Castro Nivelles J — L'utilization du Pancuronium en Anesthesie Analgesique et anesthesie. Symposium International sur L'anesthesie vigile y subvigile, Ostend e avril 1969.
10. Churchill-Davidson H C and Christie T H — The diagnosis of neuromuscular block in man, Brit J Anaesth 31:290, 1959.
11. Churchill-Davidson H C — A portable peripheral nerve stimulator, Anesthesiology 26:224, 1965.
12. Cooper H R, and Benet F E — Vagal arrhythmias in succinylcholine modified electroshock therapy, J Florida, M A 31:659, 1957.
13. Dowdy E G, and Fabian L W — Ventricular arrhythmias Induced by succinylcholine in digitalized patients, Anesth Analg 42:501, 1963.
14. De Jong R H — Controlled-Relaxation I Quatitation of electromyogram with abdominal relaxation. JAMA 197, 1966.

15. Gilston A — Anaesthesia for cardiac surgery *Brit J Anaesth* 43:217, 1971.
16. Haugenard P, and Boue A — Un nouvel ortho-curare francais de Synthese, le 3697 R P — Rapport a la Soc Anesth de Paris, seance Du 17, 1948.
17. Katz R L — A Nerve Stimulator for the continous monitoring of muscle relagant action. *Anesthesiology* 26:832-833, Nov-Dec, 1965.
18. Kelman G R and Kennedy B R — Cardiovascular effects of pancuronium in man. *Brit J Anaesth*, 43:335, 1971.
19. Kelman G R and Kennedy B R — Cardiovascular effects of pancuronium in man, *Brit J Anaesth* 43:335, 1971.
20. Loh L — The cardiovascular effects of pancuronium bromide — *Anaesthesia* 25:356, 1970.
21. Tolmic J D, Joice T H and Mitchell G D — Succinylcholine danger in burned patients, *Anesthesiology* 28:467, 1967.
22. Walle J, Van de Lauwers P Deloz, H Louvain — Essais cliniques avec NA97 (bromure de pancuronium) un nouvel sur L'aneskesie vigile et sub-vigile, Ostende, 1969.
23. Westgate H D, and Van Bergen F H — Changes in histamine blood levels following — d-tubocurarine administration. *Canad Anaesth Soc J* 9:497, 1962.
24. Wylie W D, and Churchill-Davidson — *A Praticce of Anaesthesia and Ed*, P. 757 Publ Chicago, 1966.