

## EFEITOS DA GALAMINA SOBRE OS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE CORTISOL E CATECOLAMINA NO HOMEM (\*)

DR. AKITOMO MATSUKI (\*\*)

DR. SARLA P. KOTHARY, M.B.B.S. (\*\*\*)

DR. ELEMÉR K. ZSIGMOND (\*\*\*\*)

Com assistência técnica

de LOUISE VADNAY (\*\*\*\*\*)

Os efeitos da galamina sobre a concentração plasmática do cortisol e das catecolaminas foram estudados em dez pacientes cirúrgicos eletivos. Um total de 200 mg de galamina, em doses divididas, foi administrado por via venosa a cada paciente antes do início da cirurgia com anestesia sob halctano - N20- O2 mantida sem episódios de hipóxia e hipercapnia substanciados por estudos dos gases sanguíneos.

Até 20 minutos após a indução, não foram observadas modificações significativas da linha de base na concentração do cortisol plasmático.

Um aumento significativo ( $p < 0.05$ ) aos 30 minutos após a indução e antes da cirurgia foi, contudo, observado. Esta característica é similar a todas as observadas previamente com cloridrato de succinilcolina e dialil-nor-toxiferina.

Elevação significativa ( $p < 0.05$  e  $p < 0.025$  respectivamente) da concentração de nor-adrenalina livre foi observada aos 2 e 5 minutos após dose venosa inicial de 40 a 80 mg de galamina, contudo não foi encontrada alteração na adrenalina livre no plasma. Portanto, a galamina é capaz de liberar nor-adrenalina livre através das terminações nervosas simpáticas.

Os efeitos cardíacos e bloqueadores neuromusculares da galamina, relaxante muscular não despolarizante, tem sido amplamente estudados (2,3,6,8,23), entretanto, não existe ainda nenhum relato sobre a resposta endócrina à sua administração no homem.

(\*) Trabalho da Universidade de Michigan Medical Center, Ann Arbor, Michigan 48104.

(\*\*) Pesquisador Associado, Departamento de Anestesiologia.

(\*\*\*) Pesquisador Assistente, Departamento de Anestesiologia.

(\*\*\*\*) Professor de Anestesiologia, Departamento de Anestesiologia.

(\*\*\*\*\*) Pesquisador Assistente, Laboratório de Pesquisas Pediátricas.

AP 2 146

A presente investigação foi feita para explorar se a administração de uma dose clínica de galamina influencia sobre a resposta adrenocortical e função nervosa simpática, refletida pelo nível de cortisol do plasma e pelas concentrações de catecolaminas no sangue periférico durante anestesia com halotano-óxido nitroso-oxigênio no homem.

#### MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados dez pacientes, com idades variando entre 19 e 52 anos com uma média de 34.5 anos. Nove eram do sexo feminino e um era masculino. Não apresentavam patologias hepáticas, renais, endócrinas e não tinham história de terapia com esteróides.

O tipo de operações e a duração da cirurgia e anestesia estão citados na Tabela I.

TABELA I  
PACIENTES E CASOS ESTUDADOS

Caso N.º	Idade	Sexo	Cirurgia	Duração da Cirurgia (min.)	Duração da Anestesia
1	31	F	Histerectomia vaginal	90	165
2	30	M	Colecistectomia	135	180
3	44	F	Histerectomia abdominal	100	150
4	32	F	Curetagem	20	50
5	38	F	Curetagem	25	60
6	27	F	Laparotomia	120	150
7	42	F	D&G, Ligadura tubária	25	60
8	30	F	Histerectomia abdominal	60	135
9	19	F	Histerectomia abdominal	115	155
10	52	F	Vaginoplastia	220	380
Média	34.5			91.0	148.5

A medicação pré-anestésica consistiu de 50 mg de meperidina e 0.4-0.5 mg de sulfato de atropina em 5 pacientes e 5 a 8 de morfina, 10 mg de diazepam e 0.4 de sulfato de atropina em 5 pacientes administrados por via intramuscular 1 hora antes do início da anestesia.

Os pacientes receberam anestesia com halotano-óxido nitroso-oxigênio durante 30 minutos antes do início da cirurgia conforme já foi descrito anteriormente<sup>(10,11)</sup>. Durante a indução da anestesia não foram usados barbituratos venosos de ação ultracurta exceto para um paciente o qual recebeu 40 mg de tiamilal por via venosa. A respiração foi assistida ou controlada durante os primeiros 45 minutos. Cinco minutos após o início da anestesia foram administrados 40 mg de galamina venosa e doses adicionais de 40 mg até um total de 200 mg eram dadas a cada 4 minutos em todos os casos, exceto nos últimos 3, nos quais a dose inicial foi de 80 mg e os 120 mg remanescentes foram administrados como nos outros 7 casos.

As induções das anestésias foram todas feitas entre 9:00 e 11:00 horas considerando as variações circadianas dos níveis de cortisol do plasma<sup>(12)</sup>. Em todos os pacientes era executada facilmente a entubação orotraqueal depois da conclusão da tirada de amostragens sanguíneas. As amostras de sangue arterial eram obtidas, através de uma catéter, da artéria braquial. Os tempos da amostragem, sanguínea para determinação do cortisol do plasma e análise dos gases sanguíneos foram imediatamente antes da indução da anestesia. 2-5,5, 15, 20, 30 minutos depois do início da anestesia. Amostras de sangue arterial para a dosagem das catecolaminas plasmáticas foram também tomadas a 0, 2, 5, e 10 minutos após a primeira injeção venosa de galamina.

O cortisol do plasma foi determinado pelo método de Rudd<sup>(23)</sup> e as concentrações de catecolamina no plasma foram medidas pelo método de Vendsilu modificado por Kelsch<sup>(9)</sup>; as análises dos gases sanguíneos arteriais foram executados pelo micrométodo de Astrup utilizando Nomograma de Siggaard-Anderson<sup>(1)</sup>.

## RESULTADOS

1. *Modificações Circulatórias* — Conforme está ilustrado na Figura 1, a pressão arterial sistólica média permaneceu inalterada durante os primeiros 30 minutos após a indução das anestésias, enquanto que a pressão diastólica média se elevou significativamente ( $p < 0.02$ ) 20 minutos após o início da anestesia. Aumento porcentual significativo do pulso ( $p < 0.001$ ) acima do plano da linha de base foi observado respectivamente aos 10, 20 e 30 minutos após o início da anestesia.

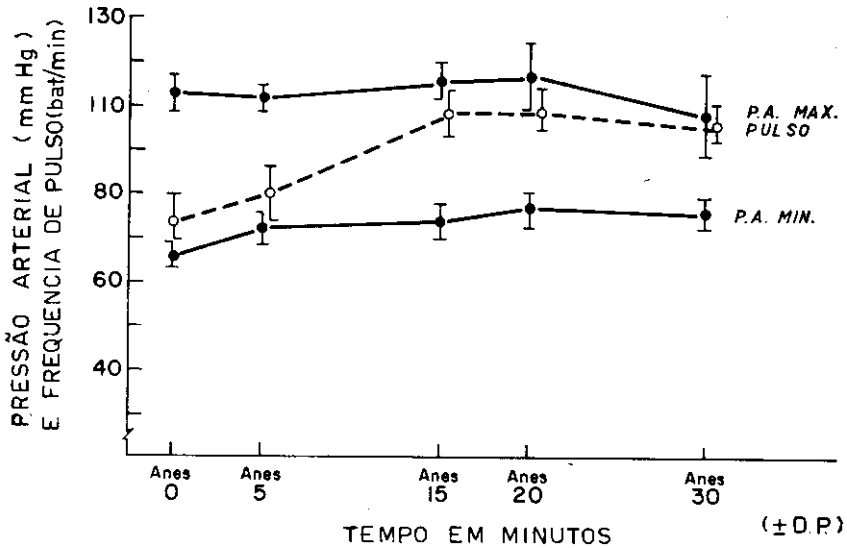


FIGURA 1

Modificações da pressão arterial e frequência do pulso durante a indução de anestesia e após administração de galamina.

2. *Concentrações de Cortisol no Plasma* — Conforme mostra a Figura 2, a concentração plasmática média de cortisol era  $15.4 \pm 2.4$  mg/100 ml ( $\pm$  PPM) pouco antes da indução da anestesia,  $15.4 \pm 2.5$  mg/100 ml aos 5 minutos depois da indução quando foi administrada a dose inicial de galamina. Os dados permaneceram quase sem modificações aos 15 e 20 minutos após o início da anestesia e após a repetição das doses de incremento de galamina. Aos 30 minutos após a indução e após a dose total de 200 mg houve aumento significativo ( $p = 0.034$ ). A característica observada era similar a aquelas observadas com succinilcolina e dialil-nor toxiferina como está ilustrado na figura 3. Com todos os três relaxantes musculares o aumento nas concentrações de cortisol verificou-se ser significativo ( $p < 0.05$ ) não diferindo dos controles que não receberam relaxantes musculares ( $p < 0.005$ ) conforme foi previamente publicado<sup>(10,11)</sup>.

3. *Concentração plasmática de Catecolamina* — Como está ilustrado na Figura 2, houve uma elevação significativa na concentração plasmática das catecolaminas aos 2 minutos ( $p < 0.05$ ) e 5 minutos ( $p < 0.025$ ) após a primeira administração de galamina venosa. O valor aos 10 minutos após a injeção de galamina não era significativamente ( $p < 0.05$ ) maior que o da linha de base.

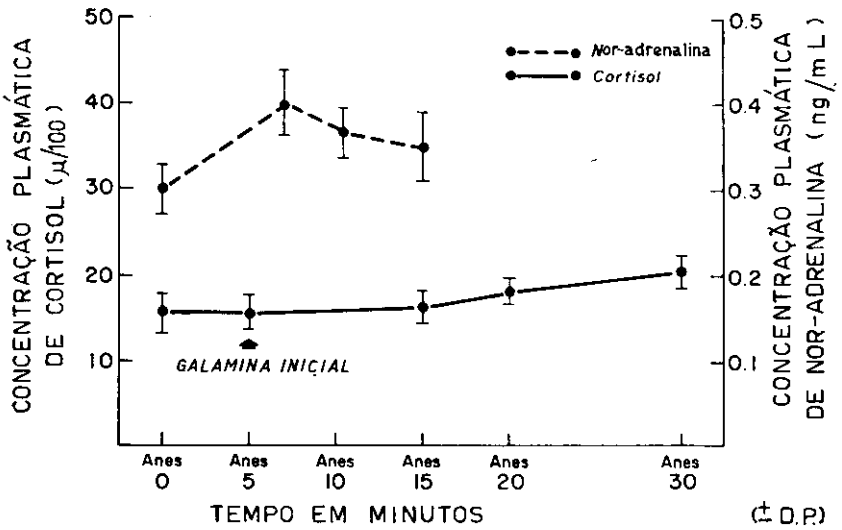


FIGURA 2

Concentrações plasmáticas de cortisol e nor-adrenalina após administração venosa de galamina.

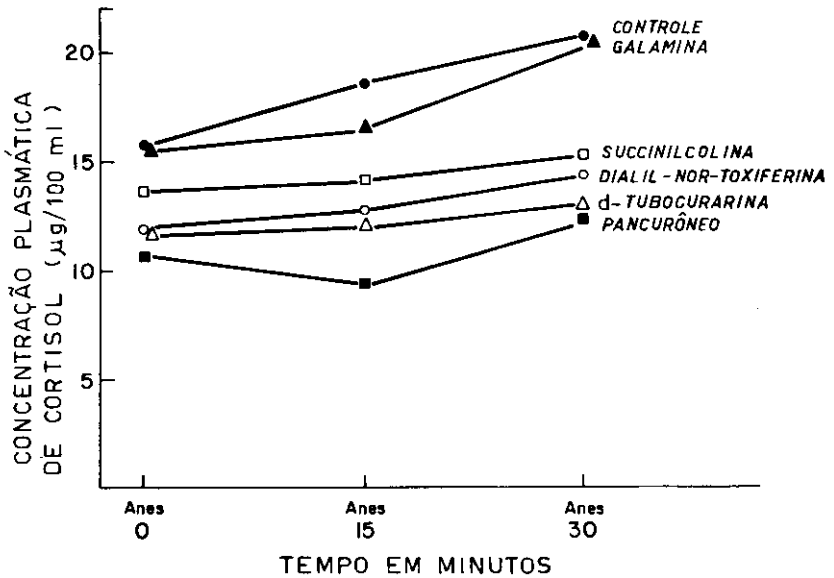


FIGURA 3

Efeitos de vários relaxantes musculares sobre a concentração de cortisol plasmático.

4. *Análise dos Gases Sanguíneos Arteriais* — Análises simultâneas dos gases sanguíneos arteriais não revelaram nenhuma anormalidade quer respiratória, quer metabólica.

#### DISCUSSÃO

A taquicardia sinusal frequentemente observada, após à administração venosa de galamina foi considerada como sendo devida unicamente a suas ações vagolíticas (16,22). Recentemente, contudo, Brown e Crout (3), Smith e Whitcher (22) e Rathbun e Hamilton (10) demonstraram que a galamina pode causar efeitos inotrópicos e cronotrópicos positivos tanto "in vitro" como "in vivo", com experiências em animais e no homem. Sugeriram que a liberação de catecolaminas nos nervos simpáticos cardíacos era a responsável pelos efeitos observados. Embora estudos farmacológicos "in vitro" de Broon e Crout (2) tenham indicado aumento da liberação da nor-adrenalina, não foram ainda feitas determinações das concentrações de catecolaminas nos mamíferos e no homem "in vivo". Portanto, parece necessário uma maior investigação sobre os efeitos da galamina nas funções adrenais as quais estão relacionadas como sistema nervoso simpático. Foi antecipado que a administração de galamina resultava em concentração elevada de catecolaminas e conseqüentemente na concentração de cortisol.

Não foram observadas contudo, modificações significante nos níveis plasmáticos de cortisol pela administração de galamina, exceto aos 30 minutos depois do início da anestesia. A característica foi similar a observada num grupo do halotano sem administração de nenhum relaxante muscular feita em estudo prévio (10). Os dados obtidos mostram que doses clínicas de galamina não tem influência apreciável nos níveis de cortisol no plasma, desde que os achados foram similares aos obtidos com succinilcolina e dialil-nor-toxiferina (10).

Os autores usaram uma dose paralisante de 200 mg de galamina, que foi quase equipotente com os outros relaxantes musculares empregados em estudos prévios (10,11). Embora uma dose simples de cerca de 2 mg/kg em injeção rápida possa resultar numa concentração elevada de cortisol, tal dose elevada não é usualmente aplicada em anestesia clínica. A concentração plasmática do cortisol é influenciada por vários fatores: — secreção da córtice suprarrenal, metabolismo hepático, excreção pelos rins e utilização pelos tecidos periféricos. O éter (13) o halotano (14) e a ketamina (15) por si causam uma elevação significativa do nível plasmático de cortisol, medido pela liberação de ACTH pelo lobo ante-

rior da hipófise, ao passo que não são observadas alterações apreciáveis na concentração plasmática do cortisol durante anestesia com metoxifluorano <sup>(16)</sup> e uma significativa ( $p < 0,05$ ) diminuição durante a anestesia com tiopental <sup>(17)</sup>. Brunt e Ganog <sup>(4)</sup> relataram que a liberação de ACTH hipofisário em nível elevado de cortisol durante a hipóxia aguda. Ao contrário, Done, Ely e Kelly <sup>(7)</sup> demonstraram que a hipóxia crônica resulta numa diminuição da concentração do cortisol plasmático no homem. Os resultados da análise de gás do sangue no presente estudo não revelaram achados anormais, portanto, a depressão respiratória pode ser eliminada como causa das modificações observadas.

As concentrações de catecolamina no plasma foram determinadas do mesmo modo que anteriormente em cinco dos dez pacientes no presente estudo. Uma elevação significativa de nor-adrenalina foi observada aos 2 e 5 minutos, após a dose inicial de 40 a 80 mg de galamina venosa. Notou-se que não há aumento na concentração de nor-adrenalina livre. O grau de aumento na concentração de nor-adrenalina, contudo, não foi tão grande como o observado após a injeção venosa de ketamina <sup>(24)</sup> e inalação de ciclopropano ou éter <sup>(18)</sup>.

A galamina pode causar liberação de catecolaminas das terminações nervosas simpáticas do músculo cardíaco <sup>(3,10)</sup>. Os resultados do presente estudo, embora o número de pacientes tenha sido pequeno, faz supor que a galamina é, provavelmente, liberadora de catecolaminas. Uma parte da nor-adrenalina liberada poderá ser metabolizada o que resultará numa concentração elevada de catecolamina no plasma arterial. Estudos posteriores com doses mais elevadas estão sendo feitos para elucidar o mecanismo exato da liberação das catecolaminas pela galamina.

## SUMMARY

### EFFECTS OF GALLAMINE ON PLASMA CORTISOL AND CATECHOLAMINE LEVELS IN MAN

Effects of gallamine on plasma cortisol and catecholamine concentrations were studied in ten elective surgical patients. A total of 200 mg. gallamine in divided doses was administered intravenously to each patient prior to the start of surgery under halothane-nitrous oxide-oxygen anesthesia maintained without hypoxic and hypercarbic episodes substantiated by blood gas studies.

Until 20 minutes after induction, no significant changes from base line were observed in plasma cortisol concentrations. A significant increase ( $p < 0.05$ ) at 30 minutes following induction and before surgery was, however, observed. This pattern is similar to those observed previously with succinylcholine chloride and dialyl-nor-toxiferine.

Significant ( $p < 0.05$  and  $p \times 0.025$  respectively) elevation of free nor-epinephrine concentrations was observed at 2 and 5 minutes following the initial intravenous dose of 40 to 80 mg. of gallamine, however, no alteration was found in the plasma free epinephrine. Therefore, gallamine is likely to release free nor-epinephrine from sympathetic nerve endings.

### REFERENCIAS

1. Astrup P, Jorgensen K, Siggard-Anderson O and Engel K — The Acid-base Metabolism, a New Approach. *Lancet* 1:1035, 1960.
2. Brown B R and Crout J R — Mechanism of the Positive Inotropic Effect of Gallamine on Guinea Pig Heart Muscle. *Fed Proc* 25:472, 1966.
3. Brown B R and Crout J R — The Sympathomimetic Effect of Gallamine on the Heart. *Anesthesiology* 29:179, 1968.
4. Brunt E E and Ganong W F — The Effects of Preanesthetic Medication, Anesthesia and Hypothermia on the Endocrine Response to Injury. *Anesthesiology*. 24:500, 1963.
5. Castagnoli Jr N, Goldfine A and Ganong W F — Release of Adrenal Steroids during Asphyxia. *Fed Proc* 20:178, 1961.
6. Condon H A — The Clinical use of Flaxedil. *Anaesthesia*. 6:92, 1951.
7. Done A K, Ely R S and Kelly V C — Studies of 17-hydroxycorticosteroids. *Amer J Dis Child*. 96:655, 1958.
8. Eisele J H, Marsa J A and Davis H S — Quantitative Aspects of the Chronotropic and Neuromuscular Effects of Gallamine in Anesthetized Man. *Anesthesiology*. 35:630, 1971.
9. Kelsch R C, Light G S, Luciano J R and Oliver W J — The Effects of Prednisone on Plasma Norepinephrine Concentration and Renin Activity in Salt-depleted Man. *J Lab Clin Med* 77:267, 1971.
10. Matsuki A, Sato K and Oyama T — Effects of Muscle Relaxant on Adrenocortical Function During Halothane Anesthesia in Man. *Agressologie* 12:149, 1970.
11. Matsuki A and Oyama T — Adrenocortical Function Related to Administration of Muscle Relaxants During Halothane Anesthesia in Man *Agressologie* 12: 283, 1971.
12. Migeon C J, Tyler F H, Mahoney J P, Florentine A A, Castle H, Bliss E L and Samuels L T — The Diurnal Variation of 17-hydroxycorticosteroids in Normal Subjects. *J Clin Endocri* 16:622, 1956.
13. Oyama T, Saito T, Isomatsu T, Samejima N, Uemura T and Arimura A — Plasma Levels of ACTH and Cortisol in Man during Ether Anesthesia and Surgery. *Anesthesiology*. 29:559, 1968.
14. Oyama T, Shibata S, Matsumoto F, Takiguchi M and Kudo T — Effects of Halothane Anesthesia and Surgery on Adrenocortical Function in Man *Canad Anaesth Soc J* 15:258, 1968.
15. Oyama T, Matsumoto F and Kudo T — Effect of Ketamine on Adrenocortical Function in Man. *Anesth Analg* 49:697, 1970.
16. Oyama T, Shibata S, Matsumoto F, Matsuki A, Kimura K, Takazawa T and Kudo T — Adrenocortical Function Related to Methoxyflurane Anesthesia and Surgery in Man. *Canad Anaesth Soc J* 15:362, 1968.
17. Oyama T, Takiguchi M, Aoki N and Kudo T — Adrenocortical Function Related to Thiopental-nitrous Oxide-oxygen Anesthesia and Surgery in Man. *Anesth Analg* 50:727, 1971.
18. Price H L, Linde H W, Jones R E, Blac G E and Price M L — Sympathoadrenal Responses to General Anesthesia in Man and Their Relation to Hemodynamics. *Anesthesiology* 20:563-575, 1959.



19. Rathbun F J and Hamilton J T — Effects of Gallamine on Cholinergic Receptors. *Canad Anaesth Soc J* 17:574, 1971.
20. Riker W F and Wescoe W C — The Pharmacology of Flaxedil, with Observations on Certain Analogues. *Amer N Y Acad Sci* 54:373, 1957.
21. Rudd B T, Cowper J M and Crawford N — The Determination of Plasma Free Hydrocortisone and Corticosterone by a Combined Fluorimetric and Modified Pöter-Silber Procedure. *Clin Chem Acta* 6:686, 1961.
22. Smith N T and Whitcher C E — Hemodynamic Effects of Gallamine and Tubocurarine Administered during Halothane Anesthesia. *JAMA* 199:704, 1967.
23. Walton F A — Flaxedil: A New Curarizing Agent. *C M A J* 63:123-129, 1950.
24. Zsigmond E K, Kelsch R C and Kothary S P — Plasma Free Nor-epinephrine Concentrations During Induction with Ketamine. *Anesth Analg* In print.