

PANCURÔNIO(*) — UM NÔVO BLOQUEADOR NEURO-MUSCULAR

DRA. EUGESSE CREMONESI ()**

DRA. FLOR DE LIS COIMBRA CESAR (*)**

DRA. MARIA TERESA NEVES PEDROSA (*)**

DR. MILTON ROBERTO LUCHESI (**)**

DR. GIL SOARES BAIÃO (***)**

AP2280

Foram estudadas as características de um nôvo bloqueador neuro-muscular, o brometo de pancurônio em 140 doentes, de idade, pêso e afecções diversas submetidas a intervenções de duração variada. A droga mostrou-se útil particularmente devido a uma boa estabilidade de pressão arterial e da frequência cardíaca, ao lado da ausência de efeitos colaterais que surgem com certa frequência com o uso de outros compostos curarizantes. A dose recomendada é de 0,08 mg/kg para a indução do bloqueio; de 0,1 mg/kg quando se deseja proceder à intubação traqueal com o auxílio da droga; as doses adicionais devem ser de 0,8 a 1,6 mg para adulto e 0,4 a 0,8 mg para crianças. A duração do bloqueio varia muito, porém está ao redor de 40 a 80 minutos, na maioria dos casos, tornando-se mais prolongada com doses adicionais.

O brometo de pancurônio, ou "Pavulon^(R)" é um esteróide sintético com fórmula diacetato dimetilbrometo de 2 beta, 16 beta-dipiperidino-5 alfa-androstano-3 alfa, 17 beta-diol.

Foi sintetizado em 1964 por Hewett & Savage, sendo dotado de atividade bloqueadora neuro-muscular do tipo competitivo, de intensidade de cêrca de cinco vêzes maior que a d-tubocurarina. Por outro lado é praticamente desprovido

(*) Trabalho realizado no Serviço de Anestesia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, e apresentado no XVII Congresso Brasileiro de Anestesiologia.

(**) Assistente-docente do Serviço.

(***) Assistente do Serviço.

(****) Estagiário do Serviço.

(*****) Diretor do Serviço.

(R) Pancurônio — «PAVULON», gentilmente fornecido pelos Laboratórios ORGANON DO BRASIL LTDA.

de efeitos colaterais desencadeados por esta droga, como hipotensão arterial, liberação de histamina e aumento da secreção salivar. Não altera o ritmo e a frequência cardíacos e não desencadeia efeitos vagais. (1,2,3)

O objetivo do presente trabalho é estudar os efeitos do pancurônio na espécie humana, durante a realização de anestésias.

MATERIAL E METODO

Foram observados 140 doentes de ambos os sexos, com idade entre 11 meses e 80 anos. O estado geral variou desde doentes em excelentes condições até enfermos de grande risco (Tabela I).

TABELA I

DISTRIBUIÇÃO POR IDADE E TIPO DE OPERAÇÃO

Idade/Anos	N.º de casos	Total
11 meses	1	140
1 a 10	15	
11 a 20	16	
21 a 40	44	
41 a 60	52	
+ 60	12	
Tipo de Operação:		
Laparotomia	85	140
Toracotomia	21	
Craniotomia	3	
Laminectomia	5	
Simpatectomia	5	
Cirurgia Urológica	10	
Outras	11	

A medicação pré-anestésica foi variada. Em 77 doentes utilizou-se como anestésico principal o protóxido de nitrogênio-Inoval; em 8 casos foi empregada a associação tiopental sódico-Inoval; em 3 pacientes foi administrado o metoxifluorano e em 46 doentes utilizou-se como anestésico principal o halotano.

A intubação traqueal, praticada em todos os doentes, foi realizada em 7 deles apenas com anestesia tópica do laringe e do faringe, em 46 casos foi auxiliada com succinil-

colina; nos demais utilizou-se o pancurônio para facilitar a entubação.

As doses de pancurônio não foram pré-estabelecidas, porém, oscilaram conforme a necessidade, tanto a inicial como as adicionais, uma vez que era intenção avaliar as doses mais convenientes dessa droga.

A descurarização foi obtida pela associação atropina-neostigmina.

Durante a anestesia foram anotados: facilidade para entubação traqueal (aparecimento de tosse, reação do doente relaxamento das cordas vocais); aumento de secreções salivar e brônquica; grau de relaxamento muscular; doses de pancurônio e duração do bloqueio neuro-muscular; alterações da pressão arterial e da frequência cardíaca; facilidade para descurarização; outros incidentes que pudessem ser atribuídos ao pancurônio. Em cinco doentes foi feito eletrocardiograma antes e durante a ação do pancurônio.

RESULTADOS

Doses de pancurônio — A relação das doses iniciais e totais de pancurônio em mg; mg/kg e mg/kg/minuto de cirurgia pode ser observada na Tabela V. Se forem calculadas as doses iniciais para todos os doentes, verifica-se que elas variaram de 0,4 a 12 mg, com média de 4,6 mg; em mg/kg de peso a oscilação das doses iniciais foi de 0,03 a 0,2 mg/kg, com média de 0,08 mg/kg. As *doses totais* atingiram de 0,8 a 19 mg, com média de 6,9 mg; essas doses calculadas em mg/kg/minuto de cirurgia nos dá os valores de 0,0002 a 0,004 mg/kg/minuto, com média de 0,0008 mg/kg/minuto. As *doses adicionais* oscilaram entre 0,25 a 5,5 mg, com média de 2,4 mg, conforme pode ser visto na Tabela II.

TABELA II

DOSES ADICIONAIS DE PANCURÔNIO EM MG. (Média 2,4 mg)

dose em mg e número de casos	dose em mg e número de casos	dose em mg e número de casos
0,25 — 2	1,2 — 9	3,0 — 5
0,4 — 17	1,6 — 34	3,2 — 5
0,8 — 28	2,0 — 41	4,0 — 12
1,0 — 7	2,4 — 12	5,5 — 1

Êsses valores, entretanto, têm significado muito pequeno, levando-se em consideração a grande variação de idade e de peso dos doentes; ainda, inúmeras vezes a cirurgia terminou precocemente em relação à última dose de pancurônio, o que prejudicou uma perfeita avaliação.

Todavia, verificadas as doses totais e iniciais em grupos de peso ou idade aproximadas, os resultados são mais significativos. Para tanto foram escolhidos dois grupos de doentes: crianças de 2 a 11 anos (com peso entre 10 e 38,4 kg) e adultos com peso entre 50 e 70 kg. A relação das doses iniciais, adicionais e totais para êsses dois grupos, bem como para todos os doentes pode ser vista na Tabela III.

TABELA III

DOSES INICIAIS, TOTAIS E ADICIONAIS DE PANCURÔNIO

Doses	adultos de 50 a 70 kg	crianças de 2 a 11 anos	todos os doentes
iniciais em mg/kg (médias)	0,03 — 0,12 (0,08)	0,04 — 0,16 (0,08)	0,03 — 0,2 (0,08)
totais em mg/kg/min (médias)	0,0002 — 0,002 (0,0007)	0,0004 — 0,001 (0,0008)	0,0002 — 0,004 (0,0008)
adicionais em mg (médias)	0,8 — 4,0 (1,8)	0,3 — 2,4 (0,8)	0,25 — 5,5 (2,4)

Não houve variação quanto às doses de pancurônio e o tipo de anestésico utilizado; tanto para o halotano como para o protóxido de nitrogênio e o Inoval, as doses totais foram de 0,0008 mg/kg/min quando considerados todos os doentes.

Duração do bloqueio neuro-muscular — A duração do bloqueio neuro-muscular relacionada com as doses iniciais bem como com cada uma das doses adicionais, variou de 20 a 180 minutos, com média de 62 minutos para o total dos casos. Não foi computada no cálculo a duração do bloqueio induzido pelas últimas doses da droga, uma vez que a observação foi prejudicada pelo término da cirurgia e conseqüente

descurarização do doente por neostigmina. A avaliação da duração do bloqueio ficou prejudicada pela diversidade muito grande do peso dos doentes e do tipo de cirurgia. Apesar da maioria das doses manter um relaxamento muscular eficiente por cerca de 40 a 80 minutos, em numerosos casos o relaxamento muscular permaneceu bom por mais de 100 minutos, chegando até a 240 minutos.

Na Tabela IV pode ser vista a duração do bloqueio neuromuscular induzido pelas doses iniciais e adicionais (exceto os últimos) de pancurônio na totalidade dos doentes, nas crianças e nos adultos de 50 a 70 kg.

TABELA IV

DURAÇÃO DO BLOQUEIO NEURO-MUSCULAR INDUZIDO PELAS DOSES INICIAIS E ADICIONAIS DE PANCURÔNIO

duração	adultos 50 — 70 kg	crianças 2 — 11 anos	todos os casos
duração da dose inicial em minutos (médias)	25 — 180 (62)	20 — 90 (40)	20 — 180 (60)
duração das doses adicionais em minutos (médias)	30 — 150 (80)	30 — 80 (43)	20 — 210 (85)

Observa-se pela Tabela IV que existe uma duração de bloqueio menor nas crianças; a duração média é maior com doses adicionais, mostrando que deve haver uma acumulação da droga no organismo.

Entubação traqueal — O relaxamento muscular necessário para uma entubação traqueal fácil e sem reação do doente somente é obtido após 3 minutos da administração do curare; a entubação precoce em geral desencadeia tosse fugaz e às vezes reação do doente; as cordas vocais não se mostram relaxadas completamente. Entretanto, muitas vezes a entubação foi fácil, sem reação e com relaxamento das cordas vocais 30 segundos após a injeção de pancurônio. Por outro lado, em 10 doentes houve tosse, reação do doente e falta de relaxamento das cordas vocais, mesmo 3 minutos após a injeção de pancurônio, quando a dose foi inferior a 0,08 mg/kg.

Descurarização — A descurarização foi fácil, na maioria dos doentes exigindo doses de 0,5 a 1,75 mg de atropina a 0,8 a 3,0 mg de neostigmina. Em sete doentes a descurarização foi espontânea no final da cirurgia. Todavia ocorreram três casos de descurarização retardada:

Caso 106 — tempo de indução de bloqueio muito pequeno (30 segundos para uma dose de 0,1 mg/kg); a descurarização demorou 35 minutos, com uma dose de 2 mg de neostigmina.

Caso 111 — doente com uremia e fibrilação atrial; recebeu 0,09 mg/kg de pancurônio para uma cirurgia de 80 minutos; a descurarização demorou 50 minutos, com dose de neostigmina de 2 mg.

Caso 119 — portador de úlcera hemorrágica e anemia aguda (Hb-37%); após uma dose de pancurônio de 0,09 mg/kg permaneceu curarizado durante 180 minutos de cirurgia, e depois do término da mesma, necessitando ventilação artificial no pós-operatório, apesar de uma dose de neostigmina de 2,5 mg.

Por outro lado, doentes em muito mau estado, com desidratação, alterações hidro-eletrolíticas e caquexia, descurarizaram espontaneamente; uma enferma, portadora de miastenia grave compensada, recebeu 8 mg de pancurônio (0,8 mg/kg) para uma cirurgia de 310 minutos de duração, tendo sido descurarizada fácil e rapidamente com uma dose de 1.5 mg de neostigmina.

Efeitos cardiovasculares — Não foram observadas alterações da pressão arterial e da frequência cardíaca com a injeção do pancurônio; oscilações que surgiram foram decorrentes de manobras cirúrgicas e de anestesia superficial; é possível mesmo observar-se estabilidade cardiovascular muito boa com o pancurônio.

O eletrocardiograma não mostrou alterações relacionadas com o pancurônio. Deve ser salientado que muitos doentes apresentavam alterações cardíacas pré-operatórias, inclusive um caso com implantação de marca-passo cardíaco.

Secreção salivar e brônquica — Três doentes apresentaram aumento da secreção salivar e brônquica: dois por dificuldade na entubação traqueal e um por existência de infecção das vias aéreas pré-existente à anestesia.

Outros efeitos indesejáveis — Não foram observados com o pancurônio, como liberação de histamina, reações alérgicas, efeitos vagais, sinais de ganglioplegia, bronquioloconstrição.

Um enfêrmo faleceu por hemorragia aguda incontrollável ocasionada por traumatismos múltiplos. Outro morreu por falência do miocárdio, irrecuperável e conseqüente à própria enfermidade.

Ocorreu um caso de vômito durante as manobras de entubação traqueal: tratava-se de um enfêrmo cuja entubação foi difícil por relaxamento incompleto da musculatura da mandíbula e das cordas vocais, mesmo após três minutos da administração do pancurônio.

TABELA V

DISTRIBUIÇÃO DOS DOENTES DE ACÓRDO COM AS DOSES DE INDUÇÃO (em mg e em mg/Kg) e totais (em mg e mg/Kg/min de cirurgia)

Dose de Pancurônio	NÚMEROS DE CASOS			
	De acôrdo com a dose de indução	De acôrdo com a dose total	De acôrdo com a dose de indução	De acôrdo com as doses totais
Em mg/kg	Em mg	Em mg	Em mg	Em mg/kg/min de cirurgia
até 0,9	4	2	0,03 — 1	0,0002 — 3
1,0 — 1,9	4	2	0,04 — 5	0,0003 — 6
2,0 — 2,9	13	7	0,05 — 2	0,0004 — 10
3,0 — 3,9	13	7	0,06 — 10	0,0005 — 17
4,0 — 4,9	39	21	0,07 — 10	0,0006 — 17
5,0 — 5,9	16	17	0,08 — 44	0,0007 — 14
6,0 — 6,9	34	21	0,09 — 16	0,0008 — 13
7,0 — 7,9	3	8	0,10 — 42	0,0009 — 7
8,0 — 8,9	12	27	0,11 — 4	0,0010 — 47
9,0 — 9,9	0	4	0,12 — 2	0,0020 — 4
10,0 — 10,9	1	5	0,14 — 1	0,0030 — 1
11,0 — 11,9	0	6	0,15 — 1	0,0040 — 1
12,0 — 12,9	1	6	0,16 — 1	— —
14,0	0	1	0,20 — 1	— —
15,0	0	1	— —	— —
16,0	0	2	— —	— —
18,0	0	2	— —	— —
19,0	0	1	— —	— —

COMENTARIOS

Apesar da variedade das doses de pancurônio, as médias de todos os grupos se aproximam. Essa variação é explicável pela própria natureza da observação, que tem como uma de suas finalidades verificar qual a dose mais satisfatória de

pancurônio para o relaxamento muscular. A dose inicial mais útil, quando se deseja proceder a entubação traqueal com o auxílio da droga, é de 0,1 mg/kg; com essa dose, e aguardando-se 3 minutos para a entubação, esta se faz com facilidade e sem reação ou traumatismo do doente. Quando a entubação fôr obtida por outros meios, a dose inicial para promover um relaxamento muscular satisfatório é de 0,08 mg/kg, que pode ser utilizada tanto para os adultos como para as crianças; as doses adicionais recomendadas devem ser de 0,8 a 1,6 mg para o adulto e cêrca de metade dessa dose para crianças. Do ponto de vista prático, é recomendável a diluição de duas ampolas de pancurônio (cada ampola contém, em 2 ml, 4 mg de produto) para 10 ml, preparando-se assim uma solução de 0,8 mg de pancurônio por ml; a dose inicial será então de 1 ml/10 kg; as doses adicionais para adultos serão de 1 a 2 ml, e para crianças de 0,5 ml. Essas doses são semelhantes às preconizadas por outros autores que têm utilizado a droga. ^(2,4,5)

A duração do bloqueio foi muito variada, porém, é de se esperar uma duração de 40 a 80 minutos; talvez a droga tenha tendência a se acumular no organismo, uma vez que as doses sucessivas eram cada vez menores e duravam mais tempo; entretanto, êsse fato necessita de mais observações para ser confirmado.

Os incidentes que ocorreram com o uso do pancurônio, como a dificuldade para entubação, o aparecimento de vômito e o aumento de secreção que surgiram em poucos casos decorreram da pequena experiência com o produto; êsses inconvenientes desapareceram com o aumento da experiência. O retardo na descurarização poderia ser devido à doença que os enfermos apresentavam e a uma dose insuficiente de neostigmina.

O fato que pareceu mais favorável em relação à droga foi a ausência de efeitos para o lado da pressão arterial e da frequência cardíaca, que são aliás ressaltados por todos quantos já usaram o pancurônio ^(2,5).

CONCLUSÕES

O pancurônio é um agente curarizante que apresenta características muito favoráveis, como a grande potência, a ausência de atividade para o lado do aparelho cardiovascular e a facilidade para reversão do bloqueio neuro-muscular com a neostigmina.

A dose inicial recomendada é de 0,08 mg/kg para adultos e crianças; as doses adicionais são de 0,8 a 1,6 mg para adultos e metade dessa dose para crianças.

A duração do bloqueio é variável, porém, na maioria dos casos está entre 40 e 80 minutos, sendo maior nos adultos que nas crianças; as doses adicionais dão um relaxamento muscular mais duradouro, talvez por acúmulo da droga no organismo.

SUMMARY

PANCURONIUM BROMIDE-A NEW MUSCLE RELAXING AGENT

The clinical features of a new muscle relaxant — pancuronium bromide were studied in 140 patients of different ages, submitted to variable surgical procedures. This drug seemed very useful especially as blood pressure and pulse rate were not affected, and no other sideeffects, seen with other relaxants, were observed. The recommended initial dose is 0,08 mg/kg. If intubating the patient with pancuronium a dose of 0,1 mg/kg should be used. Additional doses of 0,8 to 1,6 mg for adults and 0,4 to 0,8 mg in children, may be used. The duration of muscular block is somewhere between 40 and 80 minutes, and will increase with additional doses.

REFERENCIAS

1. Baird, W. L. M. — Some clinical experiences with a new neuromuscular blocking drug — pancuronium bromide. I. J. Med. Sc. Seventh Series, 1, 12, 559, 1968.
2. Lawers, P.; van de Walle, J. & Delooz, H. — Essais cliniques avec Organon Na-97, un nouvel agent curarissant. Acta Anaesth. Belgica, 20, 65, 1969.
3. Dick, W. & Droh, R. — Pancuroniumbromid. Klinische Erfahrungen mit einem neuen steroidartigen Muskelrelaxans. Anesthesist, 19, 173, 1970.
4. Wilson, D. S. — Pancuronium. Anesthesist, 19, 189, 1970.
5. Stojanov, E. — Possibilities for clinical use of the new steroid neuromuscular blocker pancuronium bromide in anesthesiological practice. Arzneimittel Forsch., 19, 1723, 1969.



XIII CONGRESSO ARGENTINO DE ANESTESIOLOGIA

Buenos Aires, 12 a 15 de outubro de 1971.

Secretaria: Asociación Argentina de Anestesiología — Terrero 411 — Buenos Aires — Argentina.