

INFLUÊNCIA DA TENSÃO PARCIAL DO GÁS CARBÔNICO NO BLOQUEIO NEUROMUSCULAR DO PANCURÔNIO (*)

DR. ANTONIO CARLOS GUERRA (**)

DR. ZAIRO E. G. VIEIRA, E.A. (***)

AP2244

Avalia-se a duração do bloqueio neuro-muscular produzido pelo brometo de pancurônio em diferentes níveis de pressão parcial do gás carbônico, utilizando-se a preparação nervo — ciático-popliteo/músculo tibial anterior, em cães. Verificou-se potencialização do bloqueio pela hipercarbica e nenhuma modificação durante hipocarbica.

As hipóteses aventadas para explicar o fenômeno são apresentadas e discutidas.

A interferência de alterações do equilíbrio ácido-base na ação músculo relaxante das drogas bloqueadoras neuro-musculares, tem sido apontadas entre os fatores que levam à apnéia pós-operatória prolongada.

Inicialmente considerada como causa principal de acidentes pós-anestésicos ^(1,2), a influência do desequilíbrio ácido-base sobre a duração do bloqueio neuromuscular foi investigada em animais, por vários autores, ^(3,4,5,6,7,14,15) obtendo-se não raro, resultados conflitantes ⁽³⁾; devido a variações nas técnicas de preparação, grupos musculares investigados ou espécies diferentes de animais. No homem, entretanto, parece definitivamente comprovado o efeito potencializante de alcalose respiratória sobre a galamina ⁽⁸⁾ e da acidose sobre a d-tubocurarina ^(8,9,13).

A procura constante de melhores relaxantes musculares resultou recentemente na introdução clínica do brometo de pancurônio, bloqueador adespolarizante de tempo curto de latência, praticamente sem liberação de histamina, bloqueio

(*) Trabalho final do Curso de Especialização em Anestesiologia realizado no laboratório de Fisiopatologia cárdio-respiratória, da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

(**) Médico Residente em Anestesiologia.

(***) Professor Titular (Anestesiologia) da UnB.

ganglionar ou efeito atropínico. Propuzemo-nos investigar sua estabilidade de ação frente ao desequilíbrio ácido-base.

MATERIAL E MÉTODOS

Nove cães saudáveis pesando entre 15,3 kg e 25,5kg foram anestesiados com pentobarbital sódico na dose de 30 mg/kg por via venosa, entubados e ventilados pelo Ventilador de Takaoka, modelo 850, com um volume corrente de 10 ml/kg, frequência respiratória de 1/kg/min e enriquecimento do ar inspirado com oxigênio. A artéria femural foi dissecada para registro da pressão arterial através de um "transducer" de tensão, modelo GRASS-P-23-AC e a veia femural foi cateterizada para administração de fluidos e drogas. O nervo ciático-popliteo foi dissecado por via lateral, seccionado e ligado a um par de eletrodos blindados de paladium, modelo Harvard 306, através do qual se estimulava a preparação com ondas quadradas, de duração 0.2 m seg, a intervalos de 4 seg, ccm 0,93 mA e voltagem máxima de 30 V. Sempre se determinou estimulação supra-max'nal.

O tendão do músculo tibial anterior foi dissecado até o início da porção carnosa muscular, seccionado e ligado a um "transducer" de tensão e deslocamento Phipps-Bird, modelo ST-2, com uma tensão contínua e constante não superior a 100'g.

Os sinais elétricos provenientes da pressão arterial e da contração muscular foram registrados num polígrafo GRASS, modelo 7, utilizando-se para a pressão arterial o amplificador e pré-amplificador do polígrafo e para a contração muscular o demodulador Phipps-Bird.

Foram ainda controlados: o hematócrito pelo método de Wintrobe, a temperatura ambiente por termômetro de mercúrio e a temperatura esofágica por teletermômetro Gorman-Rupp (Tabela I).

Os animais foram hidratados com solução de Ringer e glicose a 5% na razão de 1 gota/kg min e imediatamente antes de serem sacrificados sua diurese verificada por punção vesical.

Foram estudados três grupos de animais a saber:

<i>Grupo Normocarbica</i>	— PaCO ₂ entre 36 e 42 mmHg
<i>Grupo Hipocarbica</i>	— PaCO ₂ entre 18 e 24 mmHg
<i>Grupo Hipercarbica</i>	— PaCO ₂ entre 76 e 97 mmHg

A alcalose respiratória foi obtida pela duplicação dos parâmetros ventilatórios (volume corrente e frequência) e a

TABELA I

VARIAÇÕES DOS TEMPOS DE CURABILIZAÇÃO PELA TAXA ARTERIAL DO GÁS CARBÔNICO

N.º	Sexo	Pêso kg	A seg.	B min.	C min.	D min.	pH	PaCO ₂ mmHg	PaO ₂ mmHg	BE mEq/t	HCO ₃ mEq/t	Ambiente Temp.°C Esôfago	TAmHg Sis:ólica TAmHg Diastólica	Hemi. %
1	♂	17,0	55	31,1	33,6	48,5	7,30	42	121	- 6,0	19,5	27,0 38,0	152 96	43
2	♀	20,4	85	29,0	30,8	42,5	7,42	34	177	- 1,5	21,5	27,0 37,0	150 97	35
3	♀	18,5	105	26,0	29,1	44,1	7,36	36	300	- 4,5	20,0	27,0 36,0	120 65	45
4	♀	17,0	70	29,3	33,1	46,6	7,53	24	163	- 1,0	19,5	28,0 38,5	103 57	34
5	♀	16,8	45	29,6	30,6	40,6	7,56	22	79	0	19,5	27,0 37,5	136 80	40
6	♀	19,0	115	54,5	59,0	79,1	7,11	84	247	- 8,5	26,0	26,0 35,5	206 111	42
7	♂	25,5	80	38,3	41,0	65,0	7,05	97	157	-11,0	25,5	24,5 37,5	190 90	38
8	♀	22,5	80	37,6	41,0	73,6	7,09	76	216	-12,0	22,0	25,0 37,0	195 125	47
9	♂	15,3	115	27,0	28,6	40,6	7,51	18	112	- 4,5	15,0	26,5 36,0	138 83	42

Para A, B, C e D ver texto. (Temp.) Temperatura(TA), Pressão arterial (Hemat).. Hematócrito. Os resultados pH, PaCO₂, Be e HCO₃
— São médias de pelo menos cinco amostras arteriais em cada animal.

acidose pela administração de gás carbônico puro, medido em fluxômetro de água, através da peça de enriquecimento do ventilador junto com o oxigênio.

Aguardava-se que o animal atingisse padrão gasométrico arterial estável, determinado pelo aparelho "Radiometer", com eletrodo de Severinghaus e normograma de Sigaard-Andersen para pH e PaCO₂ respectivamente e com eletrodo de Clarck para PaO₂. Em seguida era corrigida a acidose metabólica do jejum com bicarbonato de sódio, sendo então administrado o brometo de pancurônio, 50 msg/kg por via venosa. Nenhum esforço foi realizado para padronizar a velocidade da injeção.

Como contraprova, em cinco animais, após completa recuperação do bloqueio inicial, foi administrado pancurônio em doses subparalizantes de 5 mcg/kg e a preparação excitada com estímulos submaximais, de modo a se obter registro de 80% da contração obtida anteriormente com estímulo supramaximal.

Os gráficos de registro mecânico da contração muscular foram examinados, considerando-se:

A — *Tempo de Latência*: da administração do pancurônio até a última contração de 5% do padrão inicial.

B — *Curarização Total*: do final do tempo A, até recuperação de 5% da contração inicial.

C — *Recuperação de 50%*: do final do tempo A, até a recuperação de 50%.

D — *Recuperação de 100%*: do final do tempo A, até a recuperação de mais de 96% da contração inicial.

D-B — *Semicurarização*: diferença entre o tempo D e B, representa a curva de recuperação da contratilidade muscular.

RESULTADOS

A Tabela I mostra os resultados obtidos em todos os animais, sendo (A) o tempo de latência; (B) a duração da curarização total; (C) recuperação de 50% e finalmente, (D) recuperação de 100%. Os dados gasométricos são médias de pelo menos 5 amostras de sangue arterial colhidas imediatamente antes da administração de pancurônio, durante a paralisia muscular e após recuperação de pelo menos 90% da atividade contrátil.

A Tabela II apresenta as médias de duração em minutos da curarização total (B), da recuperação de 50% (C) e da recuperação de 100% (D) para os três grupos. É evidente o aumento da duração dos tempos B, C e D durante a hiper- carbia, em relação aos 2 outros grupos. Quando estes resul-

tados receberam tratamento estatístico, foram encontrados diferenças inter-grupos altamente significativas para a recuperação de 100% ($p < 0,005$) e para a diferença D-B ($p < 0,025$).

TABELA II

GRUPO	MÉDIA			DESVIO PADRÃO		
	B	C	D	B	C	D
NORMOCARBIA	28,7	31,1	45,0	2,07	2,27	3,10
HIPERCARBIA	43,4	47,0	72,8	9,56	10,39	6,60
HIPOCARBIA	28,6	30,7	42,6	1,00	2,25	3,46

GRUPO	COEFICIENTE DE VARIAÇÃO			RECUPERAÇÃO MUSCULAR		
	B	C	D	X	O	c
NORMOCARBIA	0,07	0,07	0,06	16,3	2,47	0,14
HIPERCARBIA	0,21	0,21	0,09	29,1	6,06	0,20
HIPOCARBIA	0,03	0,07	0,08	13,9	3,16	0,22

Para B, C e D ver texto. Recuperação muscular ou semicurarização: (X) médias (O) desvios padrões e (C) coeficientes de variação.

Na figura 1 são apresentados exemplares de cada grupo, mostrando o prolongamento evidente do bloqueio neuromuscular produzido pelo pancurônio em presença de hipercarbia.

A figura 2 mostra graficamente a relação entre o tempo de duração das diversas fases estudadas nos 3 grupos, sendo (N) normocarbia, (h) hipocarbia e (H) hipercarbia. Ressalta-se novamente o efeito da hipercarbia sobre a duração do bloqueio neuromuscular.

Na figura 3 podem-se observar dois exemplos do grupo da contraprova, mostrando que a simples administração de CO₂, em animais que receberam doses sub-paralizantes de pancurônio e que respondiam ao estímulo sub-maximal, provocou um aumento na intensidade da curarização com 50 a 100% de redução da contração muscular.

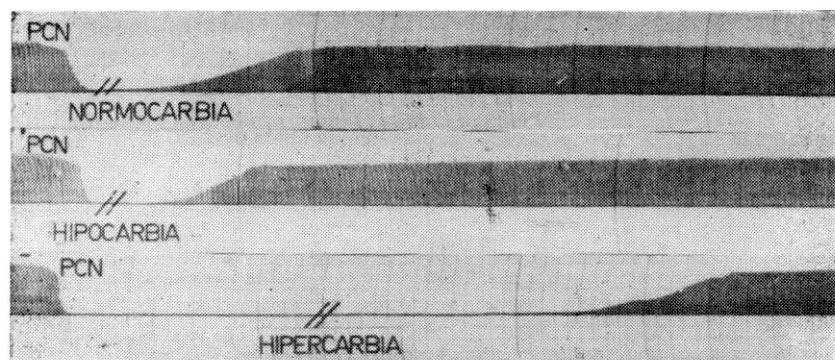


FIGURA 1

Registro mecânico de abalos musculares por estimulação supramaximal em três animais diferentes, representando cada grupo. PCN pancurônio 50 mcg/kg IV. Foi suprimido do clichê um período de 25 minutos conforme indicação. Escala de tempo é a mesma em todos os exemplares.

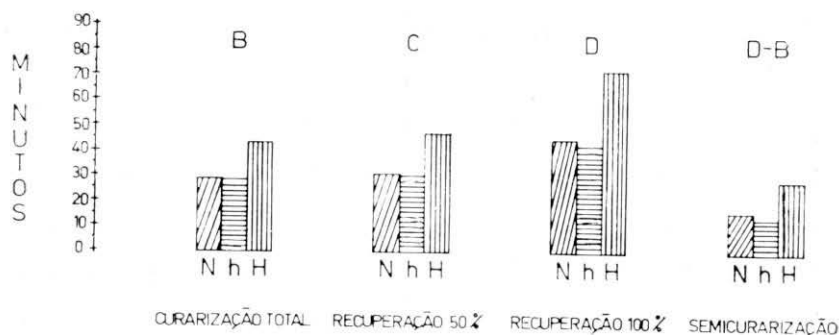


FIGURA 2

Para B.C.D. e D-B ver texto. N normocarbica, h hipocarbica, H hipercarbica.

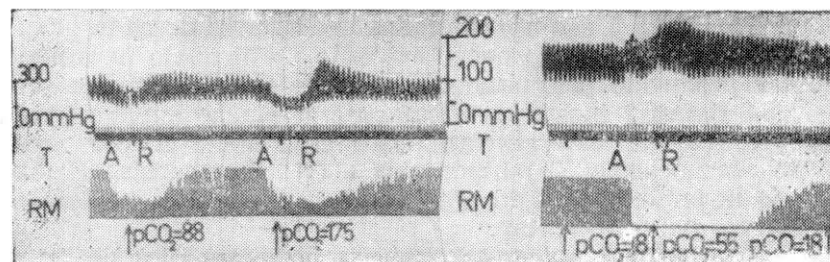


FIGURA 3

Em cima registro da pressão arterial, tempo(T) 5 seg entre cada traço maior. Embaixo registro mecânico da contração muscular(RM). Administração CO₂(A), Reirada do CO₂(R). Flechas indicam colheitas de sangue arterial que coincidem com artefatos no registro de pressão arterial.

É interessante observar, em apêndice, que no decorrer deste trabalho encontramos evidência que a alcalose metabólica não altera a ação do pancurônio, enquanto que a acidose metabólica também parece exercer efeito potencializador (Figura 4 e Tabela III).

TABELA III

G	1.º	2.º	3.º	4.º	5.º	6.º	7.º
pH	7,47	7,26	7,49	7,57	7,31	7,53	7,30
PaCO ₂	19	46	19	20	48	18	27
PaO ₂	141	136	139	138	139	139	193
BE	- 7,5	- 7	- 6	- 1,5	2,5	-4,5	-11,5
HCO ₃	14,0	20,0	15,0	18,5	24,0	15,0	13,0

Dados gasométricos referentes às amostras G₁ a G₇ referidas na figura 3.

DISCUSSAO

A maioria dos estudos sobre relaxantes musculares e equilíbrio ácido-base tem-se limitado à análises em transmissões semi-bloqueadas. Quando foi estudado o comportamento de períodos completos de bloqueio encontram-se resultados contraditórios e conflitantes, na espécie humana, no que se refere ao aumento ou diminuição da duração total do efeito relaxante da d-tubocurarina ^(8,9). Todos os estudos, no entanto, são unânimes em concluir que a acidose potencializa a intensidade do bloqueio desse relaxante.

Várias hipóteses tem sido sugeridas para explicar a inter-relação do equilíbrio ácido-base com o relaxamento produzido por drogas despolarizantes e adespolarizantes.

Pelo grupo de contra prova (figura 3), podemos suspeitar que deve haver um limite na pressão parcial do gás, carbônico, a partir do qual há potencialização do bloqueio, produzido pelo pancurônio, sem que haja interferência da pressão arterial e conseqüentemente alterações na redistribuição da droga ⁽¹⁶⁾ ou do fluxo sanguíneo ⁽¹³⁾, conforme tem sido aventada no caso da d-tubocurarina. Não obstante a hipertensão observada em um dos animais desse grupo, em outro

as quedas tensionais que alteram a redistribuição do relaxante, não se justificaria a recurarização no animal que apresentou hipertensão.

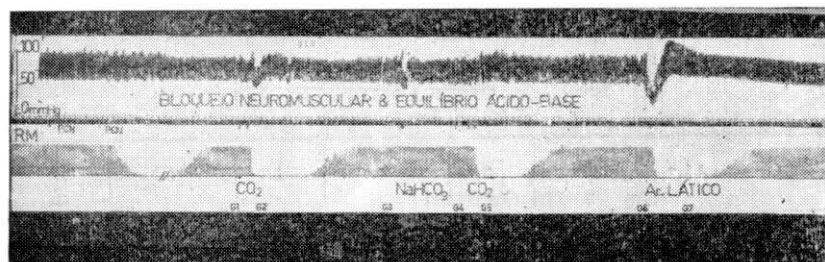


FIGURA 4

Em cima registro da pressão arterial. No meio registro do tempo, 5 seg entre cada traço maior. Em baixo registro mecânico da contração muscular por estímulo submaximal (RM). Pancurônio 5 mcg/kg (PCN) bicarbonato de sódio 2 mEq/L. Acido láctico 2mEq/L. Duração da administração do gás carbônico entre marcar abaixo do registro do tempo. Colheitas de sangue arterial (G), coincidem com artefatos no registro da pressão arterial.

A ação do gás carbônico sobre o SNC no nosso estudo, fica excluída pelo seccionamento do nervo. No entanto, se aceitarmos que a hipocarbica aumenta a velocidade e a frequência de condução, reduz o limiar de excitabilidade e a duração dos potenciais e provoca o surgimento de potenciais espontâneos, em fibras A de nervos de mamíferos (11,212), a hipercarbica produziria efeitos inversos, o que poderia explicar a potencialização do bloqueio tanto da d-tubocurarina quanto do pancurônio, em presença de altos níveis de gás carbônico. Sabe-se que a alcalose respiratória, ao contrário, potencializa o efeito da galamina, porém não altera a duração do bloqueio do pancurônio. Nestas circunstâncias, esta hipótese cai por terra, sugerindo que a explicação desses fenômenos deve ser procurada mais na droga em si, do que no animal, já que a galamina, d-tubocurarina e pancurônio exibem cada qual um comportamento próprio.

Alterações na ionização de eletrólitos como Ca, Na e ligações a mucopolissacarídeos (8,13) também não constituem explicação definitiva e completa para as características exclusivas de cada droga, como se ressaltou acima.

A ionização das moléculas dos diferentes miorelaxantes, parece concordar melhor com as respostas específicas dos mesmos, face à hipercarbica e à hipocarbica.

Kallow (14), Payne (6,15), Gasmtorp e Vinnars (4,5) explicam as diferenças na atividade da d-tubocurarina induzidas

pela acidose ou alcalose em termos de alterações na ionização molecular. Neste relaxante os ions de amônio quaternário estão completamente ionizados dentro das variações de pH normal, pois tem pKa 3,0: porém dois outros radicais ionizáveis hidroxílicos têm pKa 8,1 e 9,1 (14), valores que permitem variações na ionização das moléculas mesmo quando o pH do sangue oscila nos limites do normal.

De modo análogo, a molécula do pancurônio mostra dois radicais, acetato, cujos pKa, quando determinados, serão provavelmente mais baixos que os dos radicais oxidrílicos da d-tubocurarina e mais próximos dos limites normais de variação do pH do sangue.

De acordo com esta hipótese, para que a alcalose não interfira nos tempos de curarização é necessário que em níveis normais de pH, quase todas as moléculas estejam dissociadas. Deste modo, para pH sanguíneo normal ou alcalótico não deverá haver grande variação no "quantum" de moléculas ionizáveis.

Se o pancurônio também se ligar as proteínas do plasma durante a acidose, como parece acontecer com a d-tubocurarina (10), haverá maior número de moléculas presa às mesmas conseqüentemente menor dissociação e maior duração de ação.

Devemos lembrar, ainda, que outros bloqueadores neuromusculares, como a galamina e dimetil-d-tubocurarina, não possuem radicais ionizáveis (3). Mais ainda, que variações de pH de 0,36 unidades ou 0,3 e 0,4 (3) podem produzir sobre a d-tubocurarina menos de 1% de alterações na ionização da hidroxila de pKa 9,1 e no máximo 10% na hidroxila de pKa 8,1 (3).

CONCLUSÕES

Os resultados permitem concluir que a duração da ação do pancurônio não se modifica durante a alcalose respiratória por hiperventilação, prática bastante freqüente durante anestésias. Por outro lado, a acidose respiratória levou a um prolongamento significativo do tempo de curarização total, em grande parte devido a uma recuperação mais demorada durante o período de semicurarização (figura 2).

Apesar do pequeno número de animais em cada grupo, a significância estatística encontrada reveste-se da maior importância se considerarmos que quanto menor o grau de liberdade, tanto maior a diferença entre grupos, necessária para atingí-la. Os desvios padrões ligeiramente elevados na hipercarbía assim como os coeficientes de variações acima de 15% mostram falta de proximidade numérica entre os resultados individuais, neste grupo (Tabela II).

Enfatizando, na mesma espécie e para a mesma dose/kg de peso, durante a hipercarbía, cada indivíduo deverá mostrar uma resposta ao pancurônico com tendência exclusiva, porém será mais prolongada do que em normo ou hipocarbía.

Quanto ao mecanismo íntimo da interação entre efeito relaxante e equilíbrio ácido-base, achamos que a ionização molecular, apesar de ser a melhor hipótese, não pode ainda ser considerada definitiva, havendo necessidade de outros trabalhos para comprová-lo.

AGRADECIMENTOS:

Os autores agradecem aos laboratórios Organon do Brasil pelo apoio recebido para este estudo e ao Prof. Paulo Tavares pelas facilidades do laboratório de Fisiopatologia Cárdio-respiratória, bem como pelo entusiasmo e orientação que tornaram possível este trabalho. Aos Srs. João Ronaldo e Guilherme Stukert agradecemos a assistência técnica e fotográfica, respectivamente.

SUMMARY

NEUROMUSCULAR BLOCK PRODUCED BY PANCURONIUM: EFFECT OF VARYING PaCO₂

The duration of the neuromuscular block produced by pancuronium was studied at different PaCO₂ levels using the sciatic nerve/tibialis anterior muscle preparation in healthy mongrel dogs.

Hipercapnia prolonged the duration and intensity of the block; hipocapnia and normocapnia had no significant effect.

Among the theories and hypothesis to explain the interaction acid-base status/neuro-muscular block, the authors consider the effect of pH on the ionization of the molecule of the relaxant as the best explanation, although not conclusive.

BIBLIOGRAFIA

1. Gray T C and Fenton E S N — Carbon Dioxide Retention Simulating Curarization. Brit M J 820, 1954.
2. Scurr C F — Carbon Dioxide Retention Simulating Curarization. Brit J J 565, 1954.
3. Katz R L, Ngai M D and Papper E M — The effect of Alkalosis on the Action of the Neuromuscular Blocking agents Anesthesiology. 24:18-22, 1963.
4. Gamstorp I and Vinnars E — Studies in Neuromuscular Transmission. I. Influence on Neuromuscular transmission of Alkalosis and Acidosis. Acta Physiol Scand 53:142-150, 1961.
5. Gasmtorp I and Vinnars E — Studies in Neuromuscular Transmission — III — Influence in Blood pH and Carbon dioxide tension on the effect to tubocurarine and dimethyltubocurarine, Acta Physiol Scand 53:160-173, 1961.
6. Payne J P — The influence of Carbon dioxide on the neuromuscular blocking activity of relaxant drugs in the cat. Brit J Anaesth 30:206-216, 1958.
7. Payne J P — The influence of changes in blood pH on the neuromuscular blocking properties of tubocurarine and dimethyltubocurarine in the cat. Acta Anesth Scand 4:83-90, 1960.

8. Bridenbaugh P O, Churchill, Davidson H C and Churcher M D — Effects of Carbon Dioxide on Actions of d-tubocurarine and Gallamine — *Anaesth and Analg* 45:804-810, 1966.
9. Baraka A — The influence of carbon dioxide on the neuromuscular block caused by tubocurarine in the human subject. *Brit J Anaesth* 36:272-278, 1964.
10. Utting J — pH as a factor influencing plasma concentrations of d-tubocurarine. *Brit J Anaesth* 35:706-710, 1963.
11. Lehmann J E — The effect of changes in pH on the action of mammalian nerve fibers, *Amer J Physiol* 118:800-612, 1937.
12. Lorente de N6 R — Correlation of nerve activity with polarization phenomena. *Harvey lectures* 42:43-105, 1946.
13. Katz R L and Wolf C — Neuromuscular and eletromyographic studies in man. Effects of hyperventilation, carbon dioxide inhalation and d-tubocurarine. *Anesthesiology* 25:781-787, 1964.
14. Kallow W — The influence of pH on the ionization and biological activity of d-tubocurarine. *J Pharmacol Exper Therap* 110:433-442.
15. Payne J P — Changes in neuromuscular blocking activity of tubocurarine and dimethyltubocurarine induced by the administration of carbon dioxide. *Acta Anaesth Scand* 3:53-58, 1959.
16. Cohen E N, Hocd H and Carnner P — Blood pH and plasma levels of d-tubocurarine. *Anesthesiology*, 26:727-730, 1963.



XIX CONGRESSO BRASILEIRO DE ANESTESIOLOGIA

De 12 a 17 de novembro de 1972

FORTALEZA — CEARÁ

Temas Oficiais:

Anestesia pré e pós-operatório
Anestesia Regional
Anestesia face a endocrinopatias
Insuficiência respiratória

Temas Livres.

Palestras de Atualização.

Secretaria: Rua Pedro I n.º 997 — 60.000 Fortaleza — CE