

ELIMINAÇÃO RENAL DO BROMETO DE PANCURÔNIO

DR. GUILHERME B. EUGÊNIO, E.A. (*)

DR. MOUSTAPHA M. EL GHINDI (**)

AP 8171

O brometo de pancurônio foi administrado por via venosa na dose de 0.08 mg/kg a 20 pacientes anestesiados para cirurgias ginecológicas. O papel do rim na eliminação da droga foi estudado. Determinaram-se as quantidades desse esteróide encontradas na urina de 6, 12, 24, 36, 48 e 72 horas. Para tal empregou-se uma modificação da técnica de Brodie e Udenfriend que consiste na análise espectrofotométrica da urina após ser convenientemente tratada.

Os resultados evidenciaram que em média cerca de 61% de brometo de pancurônio sofrem eliminação renal. A maior parte dessa eliminação ocorre nas primeiras 6 horas. Após 36 horas as quantidades excretadas não mais são dosáveis pela técnica empregada.

Em 1964, Hewitt e Savage sintetizaram um novo composto esteróide com propriedade bloqueadora da junção neuromuscular. Quimicamente a droga consiste de dois grupos de amônios quaternários sendo separados pelo 17 carbono esteróide. Sua fórmula estrutural pode ser analisada na figura 1.

O brometo de pancurônio, que foi introduzido na clínica por Baird and Reid em 1967 (1), produz um bloqueio do tipo adespolarizante, similar ao determinado por outros agentes curarizantes como d-tubocurarina, galamina e nalil-nor-toxiferina. Em relação a estes agentes levaria a vantagem de não haver até hoje evidência de produzir liberação de histamina, bloqueio ganglionar e ação atropina símile.

É conhecimento geral que o rim exerce função importante na excreção dos agentes curarizantes, variando a eli-

(*) Professor da Disciplina de Anestesiologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Responsável pelo Centro de Ensino e Treinamento Integrado de Campinas (Faculdade de Ciências Médicas, Maternidade de Campinas e Clínica Pierro) Chefe do Serviço de Anestesia da Maternidade de Campinas.

(**) Professor Assistente Doutor do Departamento de Bioquímica do Instituto de Biologia da UNICAMP.

minação renal desde quase 100%, como no caso da galamina, até porcentagens de 20 a 40%, como no caso da d-tubocurarina. O objetivo deste trabalho é estudar o papel que o rim desempenha na eliminação do brometo de pancurônio.

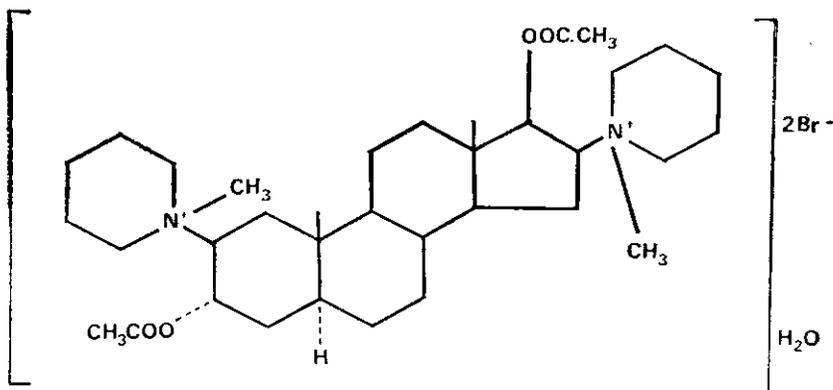


FIGURA 1

Fórmula estrutural do brometo de pancurônio

MATERIAL E MÉTODO

O brometo de pancurônio foi administrado buscando condições para intubação traqueal e relaxamento muscular durante o ato operatório a 20 pacientes, todas do sexo feminino, com idades variando de 25 a 58 anos, que iriam se submeter a cirurgia ginecológica. A dose utilizada foi de 0.08 mg/kg por via venosa em injeção única (1). Não se permitiu, nesta série, doses subsequentes.

A técnica anestésica foi padronizada como se segue: pré-medicação com meperidina e triflupromazina em doses que variavam com a idade e o peso das pacientes. Indução com tiobarbiturato e manutenção com halotano. A ventilação foi sempre controlada mecânica, utilizando para tal o ventilador 850 de Takaoka.

Antes da administração do pancurônio as pacientes tinham suas bexigas cateterizadas e esvaziadas por completo. Após a injeção da droga uma sonda Foley de demora era deixada a fim de se obter drenagem vesical constante. Assim obtivemos a diurese de 6, 12, 24, 36, 48 e 72 horas. Nestas amostras de urina, utilizando uma modificação do método de Brodie e Udenfriend (2), pesquisamos a concentração existente de pancurônio.

A técnica utilizada na determinação do pancurônio na urina baseia-se principalmente na extração dessa droga da urina por efeito de uma solução de dicloroetano contendo 2% de álcool amílico. A seguir o pancurônio é submetido a uma reação de coloração com laranja de metila na presença do ácido sulfúrico a 2% em álcool etílico. O produto colorido é submetido a análise espectrofotométrica, fazendo-se uso de uma curva padrão de pancurônio na urina.

Eis o procedimento: 5 ml de urina, ajustada a um pH 8 com 0.1 N de hidróxido de sódio é colocado em um frasco cônico de 50 ml ao qual é adicionado 5 ml de dicloroetano (contendo 2% de álcool amílico) e 0.5 ml de laranja de metila. O frasco é agitado mecanicamente por 5 minutos a uma velocidade fixa suficiente para causar mistura por completo das camadas. O conteúdo é então transferido para um tubo de centrifuga e as camadas separadas por um curto período de centrifugação. Usando uma pipeta de Pasteur a camada aquosa superior é retomada ao frasco cônico e a extração repetida com mais 5 ml de dicloroetano. Novamente as camadas são separadas por centrifugação, a camada superior desprezada, e as duas camadas de dicloroetano conservadas. — 5 ml desse dicloroetano são adicionados a 1 ml de ácido sulfúrico a 2% em etanol e completamente misturadas. Essa solução tem sua densidade ótica medida a 525 nm. e confrontada com uma urina testemunho similarmente tratada.

Multiplicando-se a concentração da droga encontrada através da espectrofotometria numa determinada amostra pela diurese correspondente, obtivemos a quantidade total de pancurônio eliminado pela urina num certo intervalo de tempo.

Esta análise química do brometo de pancurônio apresenta problemas particulares. O método não é específico sendo mesmo pouco sensível. Assim, oferece várias dificuldades decorrentes da possível interferência de outras substâncias. Uma das maiores dificuldades encontradas foi a contaminação da urina com sangue, o que alterava sensivelmente os resultados da análise.

RESULTADOS

As dificuldades provenientes do método bioquímico de dosagem fizeram com que dos 20 casos em que administramos o pancurônio somente pudessemos aproveitar seis. O motivo principal desse pequeno aproveitamento está ligado a contaminação da urina por sangue. Esta contaminação

deveu-se a manobras cirúrgicas em áreas próximas a bexiga, já que trabalhamos com pacientes que foram submetidas a operações ginecológicas, ou mesmo simplesmente a irritação produzida pelo cateterismo vesical.

Para se ter idéia de como quantidades mínimas de sangue na urina alteram sensivelmente os resultados da análise espectrofotométrica, adicionamos a quatro amostras com quantidades conhecidas de pancurônio (10 mcg/ml, 5 mcg/ml, 2 mcg/ml e 1 mcg/ml) pequenos volumes de sangue (0.1 ml%, 0.2 ml%, 0.4 ml% e 0.8 ml%). Estas amostras, contaminadas intencionalmente, foram submetidas a análise espectrofotométrica e os resultados comparados com um grupo testemunho constando de urina pura com quantidades conhecidas de pancurônio. As alterações no comprimento de onda à espectrofotometria já se fazem sentir quando a urina está contaminada com sangue na proporção de apenas 0.1%.

Uma melhor análise das alterações que quantidades mínimas de sangue na urina podem determinar na leitura dos comprimentos de onda quando de espectrofotometria pode ser feita estudando-se a tabela I.

TABELA I

ALTERAÇÕES NO COMPRIMENTO DE ONDA A ANÁLISE ESPECTROFOTOMÉTRICA DE 4 AMOSTRAS DE URINA CONTENDO DIFERENTES QUANTIDADES DE PANCURÔNIO, QUANDO SE CONTAMINAM AS AMOSTRAS COM 0.1, 0.2, 0.4, e 0.8 m 1% DE SANGUE

	Sem sangue	C/0.1m 1% de sangue	C/0.2m 1% de sangue	C/0.4m 1% de sangue	D/0.8m 1% de sangue
Amostra 1 (10 mcg/ml)	74.5	85.4	88.6	95.9	Muito alto
Amostra 2 (5 mcg/ml)	52.3	58.5	61.9	74.3	92.1
Amostra 3 (2 mcg/ml)	23.7	31.9	30.9	38.7	48.1
Amostra 4 (1 mcg/ml)	5.1	8.6	10.8	14.3	22.1

Os nossos resultados evidenciaram que o rim tem papel importante na eliminação do pancurônio. As quantidades de pancurônio recuperadas na urina das seis pacientes podem ser apreciadas nas tabelas II, III, IV, V, VI e VII. Nestas tabelas, ao lado da identificação das pacientes e da dose de

pancurônio administrada, encontramos os volumes de urina de 6, 12, 24 e 36 horas, a concentração da droga dosada em cada amostra, a quantidade excretada em 6, 12, 24 e 36 horas e as cifras totais, chamando especial atenção para a quantidade total recuperada na urina.

TABELA II

IDENTIFICAÇÃO E RESULTADOS OBTIDOS NO CASO 01

Caso n.º 01 — 07/IV/72 — M.L.S. — fem. — 25 anos — 70 quilos
 Operação: Laparotomia Ginecológica + Colpocistoperíneo
 Quantidade de Pancurônio injetado — 4,8 mg

	Volume de urina	Quantidade de pancurônio dosada	Quantidade total recuperada
Amostra de 6 horas	260 ml	3,3 mcg/ml	0.858 mg
Amostra de 12 horas	375 ml	2,4 mcg/ml	0.900 mg
Amostra de 24 horas	1.000 ml	1,1 mcg/ml	1.100 mg
Amostra de 36 horas	365 ml	0,6 mcg/ml	0.219 mg
TOTAL	2.000 ml	7,4 mcg/ml	3.077 mg

TABELA III

IDENTIFICAÇÃO E RESULTADOS OBTIDOS NO CASO 02

Caso n.º 02 — 16/V/72 — C.T.M. — 36 anos — fem. — 60 quilos
 Operação: Histerectomia + Colpocistoperíneo
 Quantidade de Pancurônio injetado: 4,8 mg

	Volume de urina	Quantidade de pancurônio dosada	Quantidade total recuperada
Amostra de 6 horas	180 ml	7,0 mcg/ml	1.260 mg
Amostra de 12 horas	90 ml	4,0 mcg/ml	0.360 mg
Amostra de 24 horas	900 ml	0,55 mcg/ml	0.495 mg
Amostra de 36 horas	640 ml	0,0	0.0
TOTAL	1.810 ml	11,55 mcg/ml	2.115 mg

Queremos chamar a atenção para os resultados obtidos no caso n.º 4 (tabela V). A dose administrada foi de 4,8 mg e a dosagem de recuperação foi igual a 4,920 mg, ou seja 102,5% da quantidade administrada. Embora estes números possam parecer paradoxais, estão justificados pela margem de segurança do método empregado que é de (\pm) 5%.

TABELA IV

IDENTIFICAÇÃO E RESULTADOS OBTIDOS NO CASO 03

Caso n.º 03 — 18/V/72 — D.G.B. — 58 anos — fem. — 81 quilos
 Operação: Histerectomia
 Quantidade de Pancurônio injetado — 5,6 mg

	Volume de urina	Quantidade de pancurônio dosada	Quantidade total recuperada
Amostra de 6 horas	280 ml	11,0 mcg/ml	3.080 mg
Amostra de 12 horas	100 ml	2,1 mcg/ml	0.210 mg
Amostra de 24 horas	600 ml	0,55 mcg/ml	0.330 mg
Amostra de 36 horas	1.220 ml	0,0	0.0
TOTAL	2.200 ml	13,65 mcg/hl	3.620 mg

TABELA V

IDENTIFICAÇÃO E RESULTADOS OBTIDOS NO CASO 04

Caso n.º 04 — 31/V/72 — M.H.P.P. — fem. — 25 anos — 58 quilos
 Operação: Laparotomia Ginecológica
 Quantidade de Pancurônio injetado — 4,8 mg

	Volume de urina	Quantidade de pancurônio dosada	Quantidade total recuperada
Amostra de 6 horas	50 ml	20,2 mcg/ml	1.010 mg
Amostra de 12 horas	50 ml	9,25 mcg/ml	0.462 mg
Amostra de 24 horas	760 ml	1,3 mcg/ml	0.988 mg
Amostra de 36 horas	820 ml	3,0 mcg/ml	2.460 mg
TOTAL	1.680 ml	33,75 mcg/ml	4.920 mg

TABELA VI

IDENTIFICAÇÃO E RESULTADOS OBTIDOS NO CASO 05

Caso n.º 05 — 31/V/72 — N.B.M. — fem. — 39 anos — 60 quilos
 Operação: Laparotomia Ginecológica + Colpocistoperineo
 Quantidade de Pancurônio injetado: 4,8 mg

	Volume de urina	Quantidade de pancurônio dosada	Quantidade total recuperada
Amostra de 6 horas	150 ml	1,0 mcg/ml	0,150 mg
Amostra de 12 horas	820 ml	0,9 mcg/ml	0,738 mg
Amostra de 24 horas	1.280 ml	0,25 mcg/ml	0,320 mg
Amostra de 36 horas	640 ml	0,1 mcg/ml	0,064 mg
TOTAL	2.890 ml	2,25 mcg/ml	1.272 mg

TABELA VII

IDENTIFICAÇÃO E RESULTADOS OBTIDOS NO CASO 06

Caso n.º 06 — 07/VI/72 — A.B.Z. — fem. — 31 anos — 84 quilos

Operação: Laparotomia Ginecológica + Perineoplastia

Quantidade de Pancurônio injetado — 8,0 mg

	Volume de urina	Quantidade de pancurônio dosada	Quantidade total recuperada
Amostra de 6 horas	550 ml	3,8 mcg/ml	2.090 mg
Amostra de 12 horas	380 ml	5,5 mcg/ml	2.090 mg
Amostra de 24 horas	390 ml	1,0 mcg/ml	0.390 mg
Amostra de 36 horas	320 ml	3,8 mcg/ml	1.216 mg
TOTAL	1.640 ml	14,1 mcg/ml	5.786 mg

Embora tivéssemos colhido diurese de 48 e 72 horas, nestas amostras não mais se conseguiu detectar pancurônio em quantidades dosáveis pelo método empregado. Daí se concluir que a eliminação renal do esteróide se faz nas primeiras 36 horas.

Procuramos analisar quanto tempo após a sua administração é maior a excreção urinária da droga.

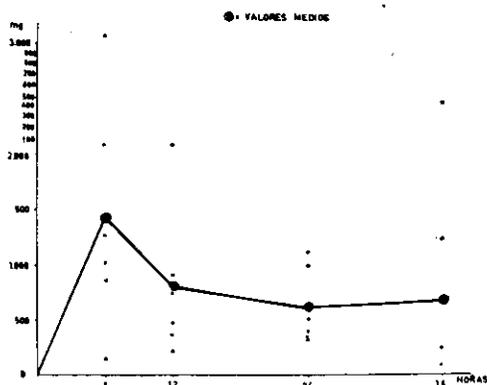


GRÁFICO 1

Curva de eliminação renal do brometo de pancurônio nas 36 horas

Para tal obtivemos as médias aritméticas das quantidades recuperadas nas urinas de 6, 12, 24 e 36 horas. Evidencia-se uma maior eliminação nas primeiras seis horas, (40,6%

do total), caindo posteriormente a 22,8% do total nas 12 horas e mantendo-se quase constante 17,4% e 19,0% do total nas 24 e 36 horas (Gráfico 1).

Também buscamos encontrar qual a porcentagem total do pancurônio recuperado na urina nas 36 horas, tradução do papel do rim na eliminação da droga. A média aritmética das porcentagens recuperadas nos 6 casos foi de 61%, o que nos permite dizer que, em média, 61% de pancurônio sofre eliminação renal.

A tabela VIII e o gráfico 2 demonstram com detalhes estes resultados.

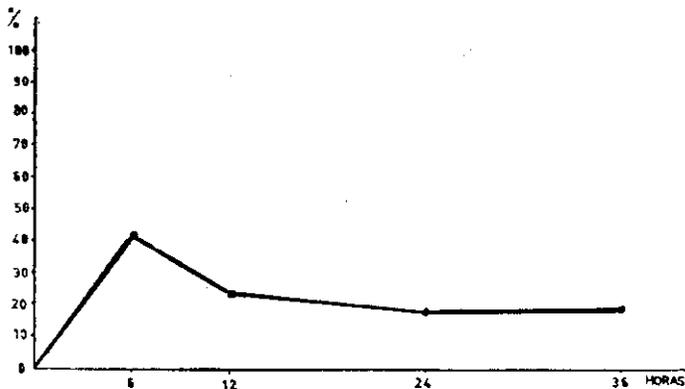


GRÁFICO 2

Quantidade de pancurônio eliminada na urina 6, 12, 24 e 36 horas após a injeção venosa de 0,08 mg/kg. em 6 pacientes. A curva representa a média da eliminação renal da droga em 36 horas.

DISCUSSÃO

Não podemos discutir nossos resultados cotejando-os com os de outros pesquisadores que tenham usado a mesma técnica uma vez que não conhecemos publicações a respeito. Entretanto, o metabolismo do pancurônio já foi estudado com o auxílio de técnicas que empregam a radioatividade. Sim⁽⁵⁾ relata que quando o pancurônio marcado com trítio é administrado a ratos e vários órgãos examinadores quanto a seu conteúdo de radioatividade, após 30 minutos os níveis mais altos são sempre encontrados nos rins, na urina obtida da bexiga e no fígado. A evidência sugere que a maior parte da radioatividade na urina reside em pancurônio não modificado. Por outro lado, Buckett⁽³⁾ em experimento com gato

TABELA VIII

QUANTIDADES PARCIAIS DE BROMETO DE PANCURÔNIO RECUPERADO NOS 6 PACIENTES NAS URINAS DE 6, 12, 24 E 36 HORAS. MÉDIA ARITMÉTICA DAS QUANTIDADES RECUPERADAS NAS URINAS DE 6, 12, 24 E 36 HORAS. TOTAL RECUPERADO NAS 36 HORAS CONFRONTADO COM A QUANTIDADE DA DROGA INJETADA. PORCENTAGEM DE RECUPERAÇÃO DA DROGA EM CADA CASO E MÉDIA ARITMÉTICA DESSAS PORCENTAGENS

N.º	NOME	6 horas	12 horas	24 horas	36 horas	Total recuperado 36 horas	Quantidade pancurônio injetado	% recuperada
01	M. L. S.	0.858	0.900	1.100	0.219	3.077	5.600	54.9%
02	C. T. M.	1.260	0.360	0.495	0	2.115	4.800	44.0%
03	D. G. B.	3.080	0.210	0.330	0	3.620	5.600	64.6%
04	M. H. P. P.	1.010	0.462	0.988	2.460	4.920	4.800	102.5%
05	N. B. M.	0.150	0.738	0.320	0.084	1.272	4.800	26.5%
06	A. B. Z.	2.090	2.090	0.390	1.216	5.786	8.000	72.2%
MÉDIA ARITMÉTICA		1.408	0.793	0.603	0.659	3.465	5.600	61,0%

nefrectomizado não notou um aumento na duração de ação do pancurônio similar ao visto com galamina, sugerindo que não é a totalidade do agente excretado pela urina "in natura". Van der Veen e Van Riezen (6) administraram a cães pancurônio marcado com C^{14} e estudaram a excreção urinária da radioatividade. Observaram que ela é rápida, sendo 33 a 62% da dose administrada excretada nas primeiras 3 horas. Após esse período somente pequenas quantidades de radioatividade são excretadas.

Os resultados desses autores, embora trabalhando com técnicas diferentes, vem ao encontro dos nossos achados.

CONCLUSÕES

O rim tem papel importante na eliminação do brometo de pancurônio.

Em média, cerca de 61% desse esteróide é eliminado pela urina nas 36 horas que se seguem a administração por via venosa.

A maior quantidade de droga é eliminada nas primeiras 6 horas.

Após 36 horas não se consegue encontrar pancurônio na urina em quantidades dosáveis pela técnica empregada.

SUMMARY

RENAL EXCRETION OF PANCUROMIEM BROMIDE

Pancuromiem bromide was administered I.V. in a dose of 0.08 mg/kg in 20 anesthetized patients during gynecological surgery. The renal excretion of this steroid in the urine was determined by the method of Brodie and Udenfriend, 6, 12, 24, 36, 48 and 72 hours after injection.

The results show that about 61% of pancuronium bromide is excreted through the kidneys the largest fraction being excreted during the first 6 hour period. This spectrophotometric method did not permit any further determination of the steroid.

REFERENCIAS

1. Baird W L M, and Reid A M — The neuromuscular blocking properties of a new steroid compound, pancuronium bromide. *Brit J Anaesth* 39:775, 1967.
2. Brodie B B and Udenfriend S — The stimulation of basic organic compounds and a technique for the appraisal of specificity. *J Biol Chem* 158:705, 1945.
3. Buckett W R — The pharmacology of pancuronium bromide: a new non depolarising neuromuscular blocking agent. *B J Med Sc* 1:565, 1968.
4. Cremonesi E, Cesar F L C, Pedrosa M T N, Luchesi M R, Bairão G S — Pancurônio, um novo bloqueador neuromuscular. *Rev Bras Anest* 21:27, 1971.
5. Sim A W — Studies on some aspects of the metabolism of NA-97 (Pancuronium bromide). Research release report n.º 48. *N V Organon*, 1968.
6. Van der Veen F and Van Riezen H — Metabolism study with N — $^{14}CH_2$ — pancuronium bromide in female dogs. Research release report n.º 117 *N V Organon*, 1970.