

## ESTUDO COMPARATIVO ENTRE PANCURÔNIO E VECURÔNIO EM CÃES SUBMETIDOS À FACECTOMIA EXTRACAPSULAR

### COMPARATIVE STUDY BETWEEN PANCURONIUM AND VECURONIUM IN DOGS SUBMITTED TO LENS EXTRACTION

Silvia Renata Gaido Cortopassi<sup>1</sup> Denise Tabacchi Fantoni<sup>2</sup> Angélica de Mendonça Vaz Safatle<sup>3</sup>  
Paulo Sergio de Moraes Barros<sup>4</sup> Marcelo Quinzani<sup>5</sup>

#### RESUMO

Neste estudo foram comparados os efeitos do pancurônio e do vecurônio em cães submetidos a facectomia extracapsular. Foram utilizados 24 cães hígidos, de diferentes sexos e raças, com idade média de  $6,8 \pm 2,0$  anos e peso médio de  $10,0 \pm 6,4$  quilos. Os animais receberam como medicação pré-anestésica acepromazina. A anestesia foi induzida através do uso de midazolam e tiopental, sendo a manutenção da anestesia realizada com halotano em oxigênio a 100% com auxílio de aparelho com sistema circular. Posteriormente a este protocolo, os animais foram distribuídos em dois grupos: grupo I onde imediatamente antes do início da cirurgia, receberam pancurônio e o grupo II onde no mesmo momento receberam vecurônio, sendo observados os períodos de latência através da paralisação respiratória e o hábil através da recuperação da respiração espontânea, assim como o período de centralização do globo ocular. Previamente a administração do bloqueador neuromuscular e aos 1, 5, 10, 15 e 20 minutos da sua aplicação foram avaliadas a frequência e ritmo cardíaco, a pressão arterial sistólica, média e diastólica e a saturação periférica da hemoglobina, sendo os valores obtidos submetidos a análise estatística, não tendo sido observadas diferenças estatisticamente significativas entre os valores obtidos. Os valores médios e desvios-padrões dos períodos de latência do pancurônio e do vecurônio foram respectivamente  $93,5 \pm 38,9$  e  $80,8 \pm 25,5$  segundos, considerados adequados, uma vez que possibilitam a rápida instituição da ventilação controlada sem que

ocorresse hipoxemia. A centralização do globo ocular foi obtida aos  $31,4 \pm 18,2$  segundos com pancurônio e  $39,8 \pm 19,7$  segundos com vecurônio, apresentando estes resultados diferença estatisticamente significativa. O período hábil do pancurônio foi significativamente maior que o do vecurônio (respectivamente  $33,6 \pm 7,1$  e  $23,9 \pm 6,3$  minutos), porém os dois agentes possuem duração suficiente para a realização do procedimento cirúrgico em questão.

**Palavras-chave:** pancurônio, vecurônio, cães, facectomia extracapsular.

#### SUMMARY

In this study the effects of pancuronium and vecuronium were compared in dogs submitted to lens extraction. Twenty four healthy male and female dogs, of different breeds, with  $6.8 \pm 2.0$  years and mean weight of  $10.0 \pm 6.4$  kilograms were used. All animals received acepromazine as the pre-anesthetic medication. Anesthesia was induced with midazolam and thiopentone and halothane was used as the maintenance agent in 100% oxygen with a circular system. After this animals were randomized in two groups: animals of group I received pancuronium and those from group II received vecuronium. Onset time evaluated by means of respiratory arrest as well as duration of action were verified by the moment spontaneous respiration

<sup>1</sup>Médico Veterinário, Professor Doutor, Faculdade de Medicina Veterinária(FMV), Universidade Paulista(UNIP). Av. Angélica 765/apto 902, 01227-000, São paulo, SP. Autor para correspondência. E-mail: silcorto@nw.com.br

<sup>2</sup>Médico Veterinário, Professor Doutor, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ), Universidade de São Paulo (USP).

<sup>3</sup>Médico Veterinário, Pós-graduando, FMVZ, USP.

<sup>4</sup>Médico Veterinário, Professor Titular, FMVZ, USP.

<sup>5</sup>Médico Veterinário, Residente, FMVZ, USP.

*reassumed and time to eye centralization. Heart rate and rhythm, systolic, mean and diastolic blood pressure as well as hemoglobin saturation were measured before neuromuscular block administration and 1, 5, 10, 15 and 20 minutes after its administration. Data were submitted to statistical analyzes that consisted of analyzes of variance (ANOVA) for repeated measurers followed by Tukey post test for the evaluation of the different moments in the same group and Student T test for the differences between the groups. The statistical analyses did not show any difference between treatments or between different moments in the group. Mean values and standard deviation of onset time for pancuronium and vecuronium were  $93.5 \pm 38.9$  and  $80.8 \pm 25.5$  seconds respectively, that were considered adequate once hypoxemia did not occur when controlled ventilation were instituted. Eye centralization occurred  $31.4 \pm 18.2$  seconds after pancuronium and  $39.8 \pm 19.7$  seconds after vecuronium and these values were statistically different. Duration of action of pancuronium was significantly longer than that verified for vecuronium and this values were  $33.6 \pm 7.1$  and  $23.9 \pm 6.3$  minutes. Nevertheless both agents showed a reasonable duration of action and the surgical procedure could be performed uneventfully.*

**Key words:** *pancuronium, vecuronium, dogs, lens extraction.*

## INTRODUÇÃO

O emprego de bloqueadores neuromusculares atualmente tem-se tornado rotineiro em inúmeras situações clínicas. Os distúrbios respiratórios graves, os procedimentos ortopédicos e oftalmológicos e as cirurgias torácicas são exemplos onde o uso dos bloqueadores quando não obrigatório, torna-se extremamente vantajoso (JONES, 1992a). Nas cirurgias oftalmológicas sobretudo, o emprego destes agentes favorece grandemente as condições operatórias uma vez que permitem o perfeito posicionamento do globo ocular, sem a necessidade de plano profundo de anestesia, além da ausência de reflexos oculares (YOUNG *et al.*, 1991). Diversos agentes com distintas propriedades farmacológicas estão disponíveis no mercado. Dos fatores que mais influem na escolha do bloqueador neuromuscular, pode-se citar além das condições pré-operatórias do paciente, o tempo de instalação do efeito paralisante, seu período hábil, a atividade simpática, o bloqueio ganglionar, o efeito vagolítico e a liberação de histamina (HUNTER, 1994). Em se tratando de pacientes de idade avançada, outro fator determinante na escolha do bloqueador neuromuscular relaciona-se a taxa de biotransformação hepática e eliminação renal a que estão sujeitos. O pancurônio, bloqueador neuromuscular competitivo, possui algumas características que o tornam agente de escolha em diversas situações clínicas. Sua duração de ação varia entre 30 a 40 minutos e não promove bloqueio ganglionar e tampouco liberação de histamina, durante seu emprego (BOOIJ *et al.*, 1980; GLEED & JONES, 1982). Devido a propensão em causar

estimulação simpática e por possuir ação vagolítica, a presença de taquicardia intensa após sua administração é freqüentemente apontada na literatura (REITAN & WARPINSKE, 1975). Cerca de 30% do pancurônio administrado é biotransformado no fígado, sendo o restante excretado de maneira inalterada. Somente 10% são excretados pela bile e o restante pelo rim (GÓRNIK, 1996). Portanto nos pacientes portadores de nefropatia ou simplesmente naqueles com idade avançada, o emprego do pancurônio deve ser feito de forma criteriosa, já que sua meia vida de eliminação pode chegar a dobrar (McLEOD *et al.*, 1979; BROUWER 1990).

Já o vecurônio, bloqueador neuromuscular também competitivo, possui eliminação renal de apenas 10 a 20% (JONES & YOUNG, 1991). Em pacientes com função renal deprimida ou ausente não se observa efeito cumulativo significativo após administração de doses repetidas. A reversão do bloqueio ocorre prontamente após a administração de neostigmina, não havendo qualquer caso de recurarização (HUNTER *et al.*, 1984). O vecurônio também não libera histamina, e não possui qualquer ação a nível ganglionar, simpático ou de bloqueio vagal (JONES, 1992b). Assim sendo suas ações no sistema cardiovascular são mínimas.

O objetivo deste estudo foi o de comparar os efeitos do pancurônio e do vecurônio no que tange às alterações do sistema cardiovascular, período hábil e de latência, visando estabelecer o agente mais indicado para facectomia extracapsular no cão.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Foram utilizados 24 cães, de diferentes sexos e raças, com idade variando entre  $6,8 \pm 2,0$  anos e peso entre  $10,0 \pm 6,4$  quilos. Os animais foram submetidos a adequado exame clínico e jejum alimentar de 12 e hídrico de 4 horas. Em todos os animais foi instituído o mesmo protocolo cirúrgico de facectomia extracapsular.

Os animais receberam como medicação pré-anestésica acepromazina (0,1mg/kg IV) e após período de 10 minutos foram induzidos à anestesia através do uso de midazolam (0,5mg/kg IV) e tiopental (5 a 6 mg/kg IV). Após intubação orotraqueal, a anestesia foi mantida com halotano em oxigênio a 100%, com auxílio de aparelho com sistema circular. Posteriormente a este protocolo, os animais foram distribuídos em dois grupos: grupo I (G I) onde imediatamente antes do início da cirurgia, receberam pancurônio (0,06mg/kg IV) e o grupo II (G II) onde no mesmo momento receberam vecurônio (0,1mg/kg IV). Os

animais foram ventilados com auxílio de ventilador em sistema semi-aberto, com frequência respiratória de 10 a 16 movimentos respiratórios por minuto, volume corrente de 10 a 12ml/kg, relação inspiratória/expiratória de 1:2 e pressão inspiratória de até 25cm de água.

Previamente a administração do bloqueador neuromuscular e aos 1, 5, 10, 15 e 20 minutos da sua aplicação foram avaliados os seguintes parâmetros: frequência e ritmo cardíaco através do monitor cardíaco pressão arterial sistólica, média e diastólica através de método não invasivo e saturação da oxi-hemoglobina através da oximetria de pulso. Em relação às drogas, observou-se o período necessário para que ocorresse a centralização do globo ocular, o período de latência das drogas através da paralisação dos movimentos respiratórios assim como o hábil através da recuperação da respiração espontânea. Nos animais que apresentaram redução da amplitude respiratória no período pós-anestésico imediato, administrou-se o anticolinesterásico neostigmina na dose de 0,08mg/kg e o anticolinérgico sulfato de atropina na dose de 0,04mg/kg através da via intravenosa.

A análise estatística para comparação entre os dois grupos foi feita com o auxílio do teste T de Student e para comparação dos diferentes momentos do mesmo grupo a análise de variância seguida do

teste de Tukey sendo o grau de significância estabelecido de 5% ( $p < 0,05$ ).

## RESULTADOS

Os animais dos grupos I e II apresentaram respectivamente  $6,8 \pm 1,8$  e  $6,9 \pm 2,3$  anos e peso de  $12,5 \pm 7,3$  e  $7,5 \pm 4,4$  quilos, não havendo diferença significativa entre os valores. A centralização do globo ocular foi obtida aos  $31,4 \pm 18,2$  segundos com pancurônio e  $39,8 \pm 19,7$  segundos com vecurônio, sendo a diferença estatisticamente significativa. Os valores médios e desvios-padrão dos períodos de latência do pancurônio e do vecurônio foram respectivamente  $93,5 \pm 38,9$  e  $80,8 \pm 25,5$  segundos, sendo a diferença não significativa. O valor médio e o desvio-padrão do período hábil do pancurônio foi de  $33,6 \pm 7,1$  minutos e do vecurônio de  $23,9 \pm 6,3$  minutos, sendo a diferença entre estes valores altamente significativa ( $p < 0,001$ ).

Em relação a frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, média e diastólica e saturação da oxi-hemoglobina, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na comparação realizada entre os valores dos dois grupos assim como dentro do mesmo grupo durante os diferentes momentos de observação, conforme demonstrados na Tabela 1.

Tabela 1 - Os valores médios e desvios-padrão da frequência cardíaca (batimentos por minuto), pressão arterial sistólica (mmHg), média (mmHg) e diastólica (mmHg) e saturação da oxi-hemoglobina (%) dos cães tratados com pancurônio (G I) e com vecurônio (G II) nos diversos tempos de avaliação.

Parâmetros	Grupos	pré-BNM	Minutos após BNM				
			1	5	10	15	20
FC (bat/min)	GI	119,3±22,8	119,8±21	119,8±26,5	114,1±30	114,5±27	104,0±27,9
	GII	119,6±23,4	125,0±16,3	114,6±25,5	110,3±26,8	107,8±26,5	108,9±32
PAS (mmHg)	GI	128,9±17,5	129,7±16	134,7±23,5	132,6±24,9	132,8±25,6	131,3±23,3
	GII	124,8±7,4	126,4±18,5	128,9±26,8	125,0±24,2	126,6±23,5	125,8±19,8
PAM (mmHg)	GI	95,6±15,8	97,4±19,1	99,3±23,1	98,7±18,3	98,0±19,0	98,7±17,7
	GII	91,7±12,2	93,3±15,5	94,6±24,3	91,0±19,2	97,7±23,2	97,9±20,9
PAD (mmHg)	GI	83,7±16,1	79,2±18,5	76,0±20,9	78,0±20,1	78,2±19,2	75,2±16,1
	GII	78,6±15,1	74,1±15,2	72,1±20,2	70,3±17,2	77,5±23,2	76,4±18,3
Sat.Oxi-Hb (%)	GI	97,7±0,9	97,7±0,9	97,6±1,0	97,3±0,8	97,6±0,8	97,6±0,8
	GII	97,0±1,0	97,6±0,5	96,6±1,7	97,2±1,1	97,6±0,5	98,0±0,1

BNM - bloqueador neuromuscular; FC - frequência cardíaca; PAS - pressão arterial sistólica; PAM - pressão arterial média; PAD - pressão arterial diastólica; Sat.Oxi-Hb - saturação da oxi-hemoglobina.

Nenhum animal dos dois grupos apresentou alteração do ritmo cardíaco no decorrer do protocolo experimental.

## DISCUSSÃO

Particularmente nos cães, na dependência da profundidade anestésica, o globo ocular rotaciona-se medial e ventralmente, o que dificulta o acesso ao campo operatório das cirurgias intra-oculares. Desta forma, a não ser que os animais sejam mantidos em planos anestésicos profundos ou suturas sejam utilizadas na tentativa de manter o globo centralizado, muitas vezes o procedimento pode não ser realizado a contento. Os bloqueadores neuromusculares, através do intenso relaxamento muscular que ocasionam, permitem que o globo ocular mantenha-se centralizado. Sendo assim, seu emprego é muito vantajoso nas técnicas de anestesia balanceada para os procedimentos oftalmológicos. Além disso, menores concentrações dos anestésicos inalatórios são utilizadas, constituindo menor risco para o animal.

Em relação às doses, GLEED & JONES (1982) assim como GÓRNIAK (1996) recomendam 0,06mg/kg de pancurônio. O emprego de doses inferiores à citada, objetivando que o relaxamento muscular restrinja-se apenas a musculatura facial sem interferência naquela relacionada à respiração, é recomendado por SULLIVAN *et al.* (1996). No entanto, estes autores verificaram depressão respiratória de grau moderado a grave associada ainda a distúrbios do equilíbrio ácido-básico. Estes fatos vêm corroborar com a premissa de que a utilização da ventilação controlada quando do emprego, mesmo de doses baixas, dos bloqueadores neuromusculares é de fundamental importância. Em relação ao vecurônio, a dose de 0,1mg/kg tem sido amplamente referendada pela literatura (JONES, 1985; JONES & SEYMOUR, 1985; JONES & YOUNG, 1991).

Em relação ao período de latência, através do emprego da seqüência de quatro estímulos obtida com estimulador de nervos periféricos, JONES (1985) verificou que este tempo correspondia a 94 segundos com o uso do vecurônio em cães. No presente estudo, a latência, avaliada pela paralisação dos movimentos respiratórios, foi de 80,8 segundos. Esta diferença provavelmente se deva ao fato da avaliação deste parâmetro ter sido realizada de formas distintas. É importante lembrar que a avaliação através da seqüência de quatro estímulos implica que haja total desaparecimento da resposta neuromuscular, o que provavelmente requereu maior tempo. MUIR & HUBBELL (1995) descrevem como período de latência entre 1 e

2 minutos, o que vem de encontro com o presente estudo e os resultados obtidos por JONES (1985). GLEED & JONES (1982) ao utilizarem pancurônio, observaram período de aproximadamente 168 segundos para que total paralisação ocorresse. Neste estudo, a latência do pancurônio foi inferior à citada na literatura, sendo este fato devido ao método de avaliação, como já relatado em relação ao vecurônio.

O período para instalação dos efeitos dos agentes citados mostrou-se bastante satisfatório, uma vez que possibilitou a rápida transição para ventilação mecânica, sem a ocorrência de hipoxemia, fato este demonstrado pela manutenção dos valores da saturação da hemoglobina.

O pancurônio apresenta período hábil de aproximadamente 20 a 40 minutos (GLEED & JONES, 1982; BROUWER, 1990; MUIR & HUBBELL, 1995). O presente estudo demonstrou duração de ação similar, caracterizando-o como agente de longa ação. O vecurônio, por sua vez, segundo JONES & SEYMOUR (1985), quando da utilização simultânea com halotano, apresenta duração de ação em torno de 25 minutos e associado apenas ao tiopental, 18 minutos (JONES, 1985). No experimento em tela, este tempo foi de  $23,9 \pm 6,3$  minutos, período também descrito por JONES & SEYMOUR (1985) e GÓRNIAK (1996).

Diversos estudos relatam a ação simpatomimética do pancurônio, através da observação de taquicardia e hipertensão arterial (REITAN & WARPINSKE, 1975; BOOIJ *et al.*, 1980). O aumento da frequência cardíaca tem sido atribuído ao bloqueio de receptores muscarínicos no coração, liberação de noradrenalina e inibição da recaptação da noradrenalina nas terminações nervosas (SAXENA & BONTA, 1970; HUGHES & CHAPPLE, 1976; DOMENECH *et al.*, 1976; SALT *et al.*, 1980). Em contrapartida, sabe-se que o vecurônio não promove alteração cardiovascular (HUNTER *et al.*, 1984; JONES, 1985). No entanto, no presente estudo, o emprego do pancurônio não promoveu qualquer alteração significativa da frequência cardíaca e da pressão arterial. HACKETT *et al.* (1989) relataram taquicardia em cães que receberam pancurônio, apenas decorridos cinco minutos da administração do agente. No que concerne a pressão arterial, os autores não verificaram qualquer alteração, o que vem de encontro com os resultados obtidos neste estudo. Os animais tratados com vecurônio, semelhantemente ao relatado na literatura compulsada (JONES, 1985; JONES & SEYMOUR, 1985; YOUNG *et al.*, 1991; JONES, 1992a), não apresentaram qualquer variação significativa da frequência cardíaca e da pressão arterial.

Através dos resultados obtidos, pode-se concluir que ambos os agentes mostram-se satisfatórios para o procedimento cirúrgico proposto, uma vez que o tempo médio de realização da facectomia extracapsular varia ao redor de 20 a 30 minutos. Além disso os dois agentes apresentam adequado período de latência e não interferem no sistema cardiovascular, avaliado através da frequência e ritmo cardíacos assim como da pressão arterial.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BOOIJ, L.H., EDWARDS, R.R., SOHN, Y.J., *et al.* Cardiovascular and neuromuscular effects of Org NC 45, pancuronium, metocurine and d-tubocurarine in dogs. *Anesthesia and Analgesia*, v. 59, p. 26, 1980.
- BROUWER, G.J. Clinical use of neuromuscular blocking agents in dogs and cats. *In Practice*, p. 113-119, 1990.
- DOMENECH, S., GARCIA, R.C., SASIAN, J.M.R., *et al.* Pancuronium bromide: an indirect sympathomimetic agent. *British Journal of Anaesthesia*, v. 48, p.1143-1148, 1976.
- GLEED, R.D., JONES, R.S. Observations on the neuromuscular blocking action of gallamine and pancuronium and their reversal by neostigmine. *Research in Veterinary Science*, v. 32, p. 324-326, 1982.
- GÓRNIK, S.L. Transmissão neuromuscular e relaxantes musculares de ação periférica. In: SPINOSA, H.S., GÓRNIK, S.L., BERNARDI, M.M. *Farmacologia aplicada à medicina veterinária*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p. 75-81.
- HACKETT, G.H., JANTZEN, J.P.A.H., BARNSHAW, G. Cardiovascular effects of vecuronium, atracurium, pancuronium, metocurine and RGH-4201 in dogs. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, v. 33, p. 298-303, 1989.
- HUGHES, R., CHAPPLE, D.J. Effects of non-depolarising neuromuscular blocking agents on peripheral autonomic mechanisms. *British Journal of Anaesthesia*, v. 48, p. 59-68, 1976.
- HUNTER, J.M., JONES, R.S., UTTING, J.E. Comparison of vecuronium, atracurium and tubocurarine in normal patients and in patients with no renal function. *British Journal of Anaesthesia*, v 56, p. 941-951, 1984.
- HUNTER, J.M. Clinical use of neuromuscular relaxants and monitoring of neuromuscular transmission. In: NIMMO, W.S., ROWBOTHAM, D.J., SMITH, G. *Anaesthesia*. Oxford: Blackwell, 1994. p. 396-421.
- JONES, R.S. Neuromuscular blocking action of vecuronium in the dog and its reversal by neostigmine. *Research in Veterinary Science*, v. 38, p. 193-196, 1985.
- JONES, R.S. Muscle relaxants in canine anaesthesia 1: History and the drugs. *Journal of Small Animal Practice*, v. 33, p. 371-375, 1992a.
- JONES, R.S. Muscle relaxants in canine anaesthesia 2: Clinical application. *Journal of Small Animal Practice*, v. 33, p. 423-429, 1992b.
- JONES, R.S.; SEYMOUR, C.J. Clinical observations on the use of vecuronium as a muscle relaxant in the dog. *Journal of Small Animal Practice*, v. 26, p. 193-196, 1985.
- JONES, R.S., YOUNG, L.E. Vecuronium infusion in the dog. *Journal of Small Animal Practice*, v. 32, p. 509-512, 1991.
- McLEOD K, HULL C.J., WATSON M.J. Effects of aging on pharmacokinetics of pancuronium. *British Journal of Anaesthesia*, v. 51, p. 435-438, 1979.
- MUIR, W.W., HUBBELL, J.A.E. Neuromuscular blocking drugs. In: *Handbook of veterinary anaesthesia*. 2 ed. St. Louis: Mosby-Year Book, 1995. p. 161-174.
- REITAN, J.A., WARPINSKE, M.A. Cardiovascular effects of pancuronium bromide in mongrel dogs. *American Journal of Veterinary Research*, v. 36, p. 1309, 1975.
- SALT, P.J., BARNES, P.K., CONWAY, C.M. Inhibition of neuronal uptake of noradrenaline in the isolated perfused rat heart by pancuronium and its homologues Org 6368, Org 7268, NC 45. *British Journal of Anaesthesia*, v. 52, p. 313-317, 1980.
- SAXENA, P.R., BONTA, I.L. Mechanisms of selective cardiovascular action of pancuronium bromide: specific blockade of cardiac muscarinic receptors. *European Journal Pharmacology*, v. 11, p. 332-336, 1970.
- SULLIVAN, T.C., MEYER, R.E., SWANSON, C.R., *et al.*. Respiratory depressant effects of low dose pancuronium in isoflurane anesthetized dogs. *Veterinary Surgery*, v. 25, n. 2, p. 183, 1996.
- YOUNG, S.S., BARNETT, K.C., TAYLOR, P.M. Anaesthetic regimes for cataract removal in the dog. *Journal of Small Animal Practice*, v. 32, p. 236-240, 1991.