

USO DO CURARE NA UTI NEONATAL



Paulo R. Margotto

Prof. do Curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Saúde (ESCS/SES/DF), Intensivista neonatal da Unidade de Neonatologia do HRAS/SES/DF, do Hospital das Forças Armadas (EMFA) e do Hospital Unimed-Brasília.

www.paulomargotto.com.br

pmargotto@gmail.com

Brasília, 01 de outubro de 2007

RESUMO

A introdução dos bloqueadores neuromusculares revolucionou a prática na medicina, ocorrendo uma redefinição na anestesia. Entre as indicações do seu uso na neonatologia, a evidência mostra eficácia do seu uso nos recém-nascidos que “brigam” com o ventilador (assincronia) na diminuição da hemorragia intraventricular e a experiência mostra, no pós-operatório, a redução da rotura da sutura nos recém-nascidos com atresia de esôfago, sem efeitos adversos.

Os relaxantes musculares diferem no mecanismo de ação, havendo 2 tipos: **despolarizantes** (succinilcolina) e os não **despolarizantes** (pancurônio, vecurônio, atracúrio, cisatracúrio, rocurônio, doxacúrio, pipecurônio, mivacúrio). Os efeitos adversos, agravados com a interação com outras drogas devem ser reconhecidos, para a otimização do uso dos curares.

Os curares despolarizantes (succinilcolina) têm sido usados para a seqüência rápida de intubação, embora na neonatologia, tem sido proposta mais atualmente outra droga, como o propofol, devido à ocorrência de bradicardia devido ao seu antagonismo com os receptores colinérgicos. Nesta situação, o uso de atropina se impõe. Devido a sua rápida ação, a succinilcolina tem sido também usada na reversão do laringoespasma, especialmente quando não se dispõe de um acesso venoso.

A necessidade de melhorar a margem de segurança cardiovascular e metabólica dos bloqueadores neuromusculares implicou no surgimento de novos agentes não despolarizantes. Torna-se importante o conhecimento da farmacodinâmica e farmacocinética destes agentes para que seja usado o relaxante muscular melhor indicado. O relaxante muscular ideal é aquele que apresenta início da ação rápido e que apresenta curta duração do efeito, via de eliminação independente do fígado e do rim, ausência de efeitos cardiovasculares e que tenha rápida reversão com anticolinesterásicos e se possível, espontânea. Nenhum dos agentes bloqueadores neuromusculares da atualidade cumprem totalmente estas exigências. Entre os curares não despolarizantes em uso temos:

-**vecurônio**: melhor do ponto de vista químico do que o **pancurônio**; é desprovido de efeitos cardiovasculares do pancurônio (este leva a taquicardia e a hipertensão arterial)

-**atracúrio**: tem a vantagem da sua eliminação por um processo independente do fígado e do rim (eliminação de Hoffmann), sendo o curare de eleição para pacientes com insuficiência hepática ou renal (no entanto, por liberar histamina, apresenta efeitos cardiovasculares, caracterizado por taquicardia e hipotensão arterial)

-**mivacúrio**: tem a vantagem de sofrer hidrólise pela acetilcolinesterase hepática, o que o torna um curare de curta duração (causa efeitos cardiovasculares em decorrência da liberação de histamina).

-**rocurônio**: semelhante ao vecurônio tem início de ação rápido, sendo indicado na seqüência rápida de intubação.

-**cisatracúrio**: é mais potente que o atracúrio e apresenta grande margem de segurança cardiovascular e metabólica, com a vantagem de leve liberação de histamina, sendo indicado para pacientes com patologia cardiovascular.

-**pipecurônio**: semelhante ao pancurônio, no entanto, carece de efeitos vagolíticos do pancurônio, sendo indicado em cirurgias de longa duração em pacientes com patologia cardiovascular.

-**doxacúrio**: semelhante ao pipecurônio, com a vantagem de apresentar efeitos cardiovasculares do pancurônio e tem as mesmas indicações do pancurônio (intervenção cirúrgica de longa duração)

-**rapacurônio**: devido causar grave broncoespasmo e broncoconstrição irreversível, foi retirado da prática clínica.

A reversão do efeito dos relaxantes musculares é importante para evitar o risco do desenvolvimento do bloqueio residual. Assim, torna-se importante a necessidade de novos agentes para reverter o bloqueio neuromuscular, com início rápido de ação com melhor eficácia e segurança do que os anticolinesterásicos, como a neostigmina (causa eventos colinérgicos adversos, cardiovasculares e gastrintestinais, além de serem inefetivos quando administrados durante bloqueio profundo). Entre estes agentes, o Sugammadex, uma gama-ciclodestrina, após estudos de fase III, tem-se mostrado efetivo na reversão do bloqueio neuromuscular. O Sugammadex (inclusive a Agência Européia de Medicamentos-EMEA aceitou a solicitação para a sua comercialização em julho de 2007) se liga seletivamente ao relaxante muscular, encapsulando-o, mais especificamente com o rocurônio e mais recentemente com o vecurônio.

Na busca do bloqueador neuromuscular ideal (todos os compostos que estão sendo estudados tendem a substituir a succinilcolina) a atenção está voltada para os derivados dos ésteres do ácido clorofumarínico e o composto mais promissor parece ser o clorofumarato (gantracúrio). Este agente tem início rápido de ação (122 a 54 segundos) com uma duração ultracurta (3,5 a 10 minutos) e não apresentou efeitos colaterais significantes; a reversão foi acelerada em animais com o uso de cisteína e em humanos, com o uso do edrofônio.

USO DO CURARE NA UTI NEONATAL

Paulo R. Margotto

Prof. do Curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Saúde (ESCS/SES/DF), Intensivista neonatal da Unidade de Neonatologia do HRAS/SES/DF, do Hospital das Forças Armadas (EMFA) e do Hospital Unimed-Brasília

www.paulomargotto.com.br

pmargotto@gmail.com

O termo *bloqueio neuromuscular* refere, especificamente ao bloqueio da transmissão pelas drogas que interagem com os receptores da acetilcolina na face pós-juncional das placas motoras finais dos músculos estriados¹. Como o primeiro princípio ativo que teve esta ação foi o curare, tornou-se de costume chamar todos os bloqueadores neuromusculares não despolarizantes (veja a frente) como *curares* e o seu efeito bloqueador de *curarização* e a sua antagonização como *descurarização* e o reaparecimento do bloqueio depois do antagonismo de *recurarização*².

A introdução dos bloqueadores neuromusculares revolucionou a prática da medicina (antes, a anestesia era induzida e mantida por agentes endovenosos e inalatórios). A entubação traqueal era rara e o relaxamento muscular, se necessário, era mantido pela anestesia inalatória profunda com o risco de depressão cardiorrespiratória. Após a introdução dos relaxantes musculares a anestesia foi redefinida como uma tríade de narcose, analgesia e relaxação muscular, sendo usadas drogas específicas para cada um destes efeitos³.

Os bloqueadores neuromusculares são freqüentemente empregados para facilitar a ventilação mecânica e outras intervenções terapêuticas em adultos e crianças⁴.

Na UTI Neonatal tem sido sugerido que o seu uso diminuiu a incidência e a gravidade da hemorragia intraventricular, devido à eliminação do fluxo sanguíneo flutuante⁵. Stark e cl⁶ evidenciaram que a incidência de pneumotórax ocorreu em 3 de 35 dos recém-nascidos ventilados que foram curarizados. Nos recém-nascidos que “brigavam” com o respirador, o pneumotórax ocorreu em todos os 11 RN não paralisados versus 1 de 11 paralisados no estudo de Greenough A e cl⁷. No pós-operatório de atresia de esôfago tem sido preconizado o uso do curare para diminuir a tensão na anastomose. Existe uma estreita relação entre rotura da anastomose e tensão. No estudo recente de Uchida et al, o uso da ventilação mecânica com curare e flexão do pescoço reduziu a rotura da sutura, sem efeitos adversos na anastomose, atelectasia, refluxo gastroesofágico e sem aumento dos dias de ventilação e sem diminuição na taxa de sobrevivência⁸. No pós-operatório de atresia de esôfago, na Unidade de Neonatologia usamos o vecurônio, um curare não despolarizante (veja adiante).

O objetivo deste estudo de revisão é proporcionar ao neonatologista uma base na compreensão do mecanismo de ação dos diferentes bloqueadores neuromusculares, para que possamos otimizar o seu uso e prevenir os efeitos adversos.

MECANISMO DE AÇÃO

-fisiologia da transmissão neuromuscular^{9,10}

A inervação da musculatura esquelética é composta de fibras mielinizadas eferentes do tipo alfa, cujos corpos celulares estão localizados nos núcleos dos nervos cranianos ou na substância cinzenta do corno anterior da medula. A porção do nervo junto à fibra muscular não possui a bainha de mielina. Aqui, a superfície de fibra muscular é invaginada para receber os ramos do axônio. Um amplo espaço de 70nm separa a terminação nervosa da fibra muscular na sinapse, sendo conhecido por fenda sináptica. (Costarino, 1987) (Figura 1).

w

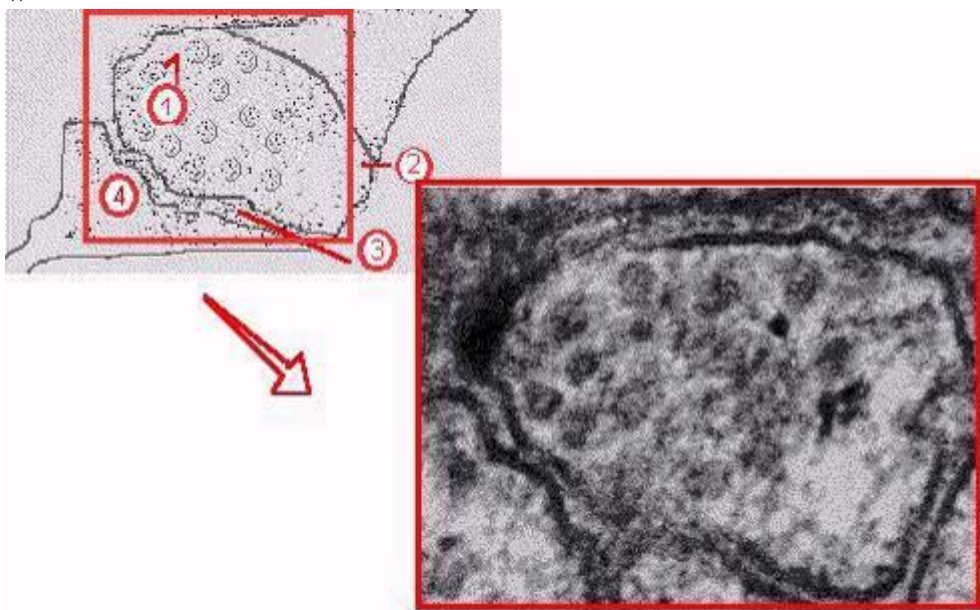


Figura 1. Diagrama e micrografia de uma sinapse de uma junção neuromuscular

- 1- Vesículas sinápticas;
- 2- Neurônio pré-sináptico (axônio terminal);
- 3- Fenda sináptica;
- 4- Neurônio pós-sináptico

A transmissão neuromuscular ocorre devido à transmissão do estímulo elétrico do nervo para o músculo, mediado pela acetilcolina (esta se liga aos sítios das 2 subunidades alfa dos receptores acetilcolina.).

A acetilcolina (**ACh**) é uma molécula simples sintetizada a partir de colina e acetil-CoA através da ação da *colina acetiltransferase*. Os neurônios que sintetizam e liberam ACh são chamados **neurônios colinérgicos**. Quando um potencial de ação alcança o botão terminal de um neurônio pré-sináptico, um canal de cálcio controlado pela voltagem é aberto. A entrada de íons cálcio, Ca^{++} , estimula a exocitose de vesículas pré-sinápticas que contém ACh, a qual é conseqüentemente liberada na fenda sináptica. Uma vez liberada, a ACh deve ser removida rapidamente para permitir que ocorra a repolarização; essa etapa, a

hidrólise, é realizada pela enzima *acetilcolinesterase ou colinesterase verdadeira ou colinesterase específica*. A acetilcolinesterase encontrada nas terminações nervosas está ancorada à membrana plasmática através de um glicolípido.

Os receptores ACh são canais de cátions controlados por ligantes, composto por quatro unidades subpeptídicas dispostas na forma [(alfa2) (beta) (gama) (delta)]. Duas classes principais de receptores de ACh foram identificadas com base em sua reatividade ao alcalóide, muscarina, encontrada no cogumelo chapéu-de-cobra e à nicotina, respectivamente, os **receptores muscarínicos** e os **receptores nicotínicos**.

Os **receptores nicotínicos** (ionotrópicos - funcionam por abertura rápida do canal iônico) são canais iônicos na membrana plasmática de algumas células, cuja abertura é desencadeada pelo neurotransmissor acetilcolina, fazendo parte do sistema colinérgico. O seu nome deriva do primeiro agonista seletivo encontrado para estes receptores, a nicotina, extraída da planta *Nicotiana tabacum*. O primeiro antagonista seletivo descrito foi o curare (d-tubocurana). Ambas as classes de receptores são abundantes no cérebro humano. Os receptores nicotínicos ainda são divididos conforme encontrados nas junções neuromusculares (N_m) e aqueles encontrados nas sinapses neuronais (N_n). O subtipo n encontra-se presente na membrana de um leque relativamente extenso de neurônios, sendo o responsável pela propagação do estímulo em todos os circuitos nervosos que têm como neurotransmissor a acetilcolina (ACh). Estes circuitos incluem todo o sistema nervoso parassimpático, e a parte pré-ganglionar do sistema nervoso simpático. Os receptores N_n encontram-se também presentes no sistema nervoso central. Os subtipos (Receptores “musculares”) estão presentes na placa motora. A sua ativação causa despolarização e contração do músculo esquelético, responsável pelos movimentos voluntários. Compreende-se assim o efeito de substâncias como o curare, utilizado por tribos indígenas sul-americanas na caça, que ao atingir o animal com um dardo ou seta impregnada com a substância causam paralisia e morte da vítima (por paralisia dos músculos da respiração) em poucos minutos.

Os **receptores muscarínicos** são receptores metabotrópicos acoplados a proteína G. São estimulados pela acetilcolina desencadeando uma cascata intracelular que é responsável pelas respostas ditas “muscarínicas”. Devem o seu nome à muscarina, um fármaco presente no cogumelo *Amanita muscaria* que ativa seletivamente estes receptores. O seu antagonista clássico é a atropina, produzido, por exemplo, pela planta *Atropa belladonna*. Estão descritos pelo menos 5 tipos de receptores, de M1 a M5. A ação que exercem depende da sua localização, assim como do tipo de proteína G a que estão acoplados:

A ativação dos receptores de ACh pela ligação com o ACh aos sítios em cada duas subunidades alfas, provoca uma entrada de Na^+ na célula e uma saída de K^+ , provocando a despolarização do neurônio pós-sináptico e no início de um novo potencial de ação. Portanto, a ligação de ambos os sítios ao transmissor, provoca uma mudança na conformação do receptor, permitindo a alteração nos gradientes de concentração do sódio, potássio e cálcio. Assim, o receptor acetilcolina é uma porta quimicamente reativa para o movimento de cátions. A acetilcolina se liga ao receptor muito brevemente (<1 msec). A sua ação termina com a hidrólise pela acetilcolinesterase, presente na fenda sináptica.

O curare é um composto orgânico do grupo do alcalóide que exerce ação relaxante sobre a musculatura. É uma droga paralisante usada em pequenas doses para relaxamento muscular, e derivada de várias plantas alcalóides da família *Loganiaceae* ou *Loganláceae* do gênero *Strychnos*. Destas plantas são tirados vários subprodutos como exemplo as substâncias estriçnina e *Chondrodentoin*.

É um potente inibidor, relaxante sobre o músculo estriado. Atuando como competidor da acetilcolina pela ligação aos receptores nicotínicos (um dos dois tipos de receptores sinérgicos para o neurotransmissor) da placa motora. Assim, ao bloquear os receptores de acetilcolina, esses receptores, os quais são ionotrópicos para cátions, não se abrem. Desse modo, não ocorre o influxo de Sódio desencadeado pela atividade normal da placa motora, o que provocaria a despolarização da membrana pós-sináptica. O potencial gerado pela ligação, em condições fisiológicas, da acetilcolina ao seu receptor na placa motora é chamado de potencial da placa motora, o qual é responsável por estimular a abertura de canais de Sódio dependentes de voltagem, os quais contribuirão para a amplificação do potencial despolarizante que se espalha pela fibra muscular, desencadeando a contração.

JUNÇÃO NEUROMUSCULAR NO RECÉM-NASCIDO⁴

Há diferenças importantes estruturais e bioquímicas entre a junção neuromuscular do RN e de crianças maiores. A unidade motora é difusamente larga no recém-nascido e nos adultos, varia com o grupo muscular. A relação entre nervo terminal e fibra muscular também difere. No RN há múltiplas fibras musculares por axônio terminal e já no adulto, as fibras musculares se restringem ao contato com um único nervo (inervação focal). Esta relação difusa do nervo para músculo nos RN é refletido no número e distribuição dos receptores de acetilcolina na membrana pós-sináptica (o RN apresenta menor superfície de área em relação aos adultos) e os receptores são difusamente distribuídos na placa motora final e através da membrana muscular (receptores extrajuncionais). As propriedades dos canais iônicos dos receptores de acetilcolina são também diferentes no RN em relação ao adulto. A taxa com que ocorre o fechamento dos canais após a estimulação pela acetilcolina é aproximadamente 3 vezes menor no neonato, tornando mais semelhante ao adulto por volta do primeiro mês de vida extra-uterina. A produção de acetilcolina a partir do terminal nervoso é menor no RN em relação ao adulto. A magnitude da despolarização na placa motora neuromuscular após a estimulação é menor no RN e aumenta dramaticamente durante o período neonatal. Há sugestão de produção de menos vesículas de acetilcolina por potencial de ação nervosa no RN.

Estas diferenças na anatomia e bioquímica das junções neuromusculares dos RN, assim como outras diferenças fisiológicas nos compartimentos aquosos do corpo e função renal, podem ter importantes implicações para o uso de agentes bloqueadores neuromusculares na UTI Neonatal.

Tais diferenças podem contribuir para uma relativa sensibilidade do RN aos bloqueadores neuromusculares.

-fisiologia do bloqueio neuromuscular

- Há 2 categorias de agentes bloqueadores neuromusculares
- bloqueadores neuromusculares NÃO DESPOLARIZANTES
- bloqueadores neuromusculares DESPOLARIZANTES
-

-Bloqueadores neuromusculares não despolarizantes

Estes agentes evitam a transmissão neuromuscular ligando-se **competitivamente** aos sítios de ligação da acetilcolina nos receptores pós-juncionais (receptores nicotínicos). Se quantidades suficientes de receptores são ocupadas pelos agentes bloqueados, a despolarização da placa final não alcançará um limiar (50mV) e a contração muscular não ocorrerá⁴. Como vimos na fisiologia da transmissão neuromuscular, as moléculas de acetilcolina devem se ligar a ambos os sítios do receptor para que ocorra a abertura dos canais. O início da ação ocorre dentro de 2-3 minutos, sendo assim não disponível para o rápido controle da via aérea³.

A ligação destes agentes ao receptor é reversível. Assim quantidades suficientes de acetilcolina podem conter os efeitos da medicação. Esta é a razão do uso de antagonistas da acetilcolinesterase (neostigmina e edrofônio) para conter o efeito dos bloqueadores neuromusculares não despolarizantes. A junção neuromuscular do recém-nascido parece ser mais susceptível do que a do adulto ao bloqueio pelos agentes neuromusculares não despolarizantes⁴.

Os principais bloqueadores neuromusculares pertencentes a este grupo empregados na prática diária são: pancurônio, vecurônio, rocurônio, atracúrio, cisatracúrio, pipercurônio, doxacúrio e mivacúrio.

-Bloqueadores neuromusculares despolarizantes

Estes agentes despolarizantes mimetizam o efeito da acetilcolina na junção neuromuscular; inicialmente causam fasciculações e paralisia. Este agente tem início da ação rápida (5 minutos) e dura 5 minutos, efeito não reversível pela acetilcolinesterase, tais como a neostigmina, mas a colinesterase plasmática bloqueia rapidamente a sua ação. O bloqueio da neurotransmissão ocorre pela despolarização prolongada causada pela colina que age sobre os canais de cálcio.

O único agente clinicamente empregado nesta situação é a succinilcolina. Entre os mecanismos de ação de destacam o efeito agonista da succinilcolina que ocupa as subunidades alfa, causando despolarização e dissensibilização a acetilcolina e tendo como efeito final a flacidez muscular¹¹. A succinilcolina não é susceptível a degradação enzimática pela acetilcolinesterase⁴.

O bloqueio pela succinilcolina, clinicamente é manifestado pela difusa miofasciculação no início da sua ação, seguido pela paralisia (a ação da succinilcolina na membrana pré-sináptica promove a liberação adicional de acetilcolina que poderia explicar este fato)¹¹.

A ação da succinilcolina termina em 5-15 minutos (menor duração em crianças), assim que sofre hidrólise enzimática catalisada pela enzima plasmática e hepática, succinilcolinesterase. As crianças parecem ser relativamente resistentes a administração de succinilcolina em relação aos adultos. A distribuição difusa dos receptores de acetilcolina

que caracteriza a membrana muscular do RN na junção neuromuscular e o maior volume de distribuição, podem contribuir para esta diferença⁴.

A succinilcolina continua ser a droga de escolha para a paralisia muscular. Particularmente quando há necessidade de início rápido do efeito. Nenhum dos relaxantes musculares não despolarizantes (veja a frente) tem o perfil farmacodinâmico da succinilcolina. Assim a succinilcolina continua sendo usada para intubação endotraqueal urgente no período pré-operatório nas salas de emergências, na Unidade de Cuidados Intensivos e mesmo fora do Hospital durante transporte urgente de pacientes. Devido a sua rápida ação, mesmo sendo administrada intramuscular, é também. Usada para o tratamento do laringoespasma, especialmente quando está associado com dessaturação e não está disponível acesso venoso¹². Em contraste, a succinilcolina é um antagonista dos receptores colinérgicos autônomos e bradicardia vagal pode ocorrer após a sua administração⁴.

As crianças parecem ser mais susceptíveis que os adultos, sendo que a pré-medicação com a atropina é frequentemente aconselhável⁴.

Quando a succinilcolina é administrada no paciente saudável, ocorre despolarização dos receptores que estão presentes somente na junção neuromuscular, ocorrendo efluxo de potássio intracelular limitada à área juncional; esta despolarização resulta em uma mudança na concentração plasmática do potássio de aproximadamente 0,5 a 1,0mEq/l, Havendo uma perda da excitação muscular (contração) por qualquer razão (denervação, imobilização, terapia por relaxante muscular, toxinas) há um espalhamento dos receptores colinérgicos juncionais através de toda a membrana muscular¹². Assim, a **hipercalemia induzida pela acetilcolina** tem significado clínico nos pacientes com queimaduras (estes pacientes têm aumento dos receptores colinérgicos juncional e extrajuncional). As diferenças na junção neuromuscular das crianças podem influenciar o potencial para a produção de potássio seguindo ao uso de succinilcolina, mas não há dados que sugerem que isto seja um problema nas Unidades Neonatais⁴.

Quelicin^R – frasco ampola de 10 ml com 500mg; frasco ampola de 100 ml com 100mg de cloreto de succinilcolina

INDICAÇÃO PARA A CURARIZAÇÃO

Por muitos anos os agentes bloqueadores neuromusculares têm sido usados nos pacientes que requerem longo período de internação. A indicação mais importante é a facilitação do controle da relaxação muscular a pacientes que são submetidos a procedimentos cirúrgicos¹³.

O amplo uso destes agentes na UTI Neonatal ocorreu durante os anos 60. Nesta época os ventiladores só permitiam fluxo durante a inspiração e como os RN não podiam respirar fora da fase do respirador, requeriam paralisia muscular e sedação para evitar a “briga”. Em 1974, com o desenvolvimento de respirador que permitia fluxo de gás contínuo através do ciclo respiratório (ventilação mandatória intermitente), houve uma diminuição do número de RN que requeriam paralisia⁴.

No entanto, nos anos 80, reviveu o interesse pelo uso de relaxantes musculares devido ao risco da ocorrência de barotrauma e hemorragia intraventricular⁴.

No estudo de Greenough e cl⁷, o uso do pancurônio nos RN ventilados ocasionou menor incidência de pneumotórax nos recém-nascidos que “brigavam” com o respirador e são estes os RN de maior risco para desenvolver pneumotórax. Por outro lado, 13 de 17 RN

tratados requereram aumento das pressões do respirador e foram ventilados por um tempo significativamente mais longo.

Analisando 50 RN com DMH sob ventilação mecânica nos primeiros dias de vida, Perlman e cl⁵ detectaram significativa relação entre flutuação da VFSC, assim como da pressão arterial e o subsequente desenvolvimento da hemorragia intraventricular. Relataram também a conversão do padrão flutuante da VFSC para o estável da VFSC. Observem as figuras 2 e 3¹⁴.

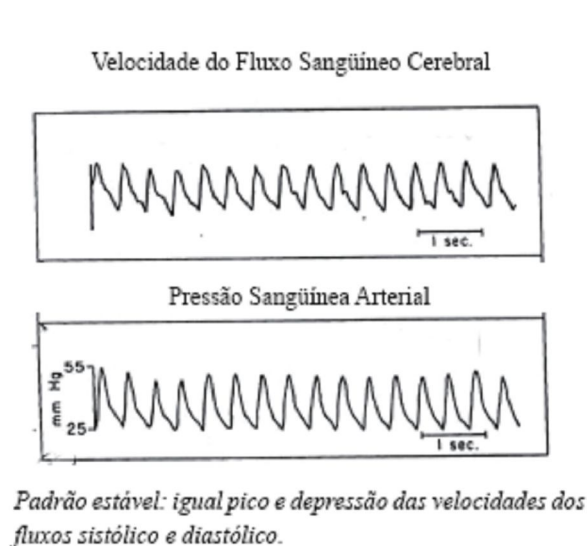


Figura 2

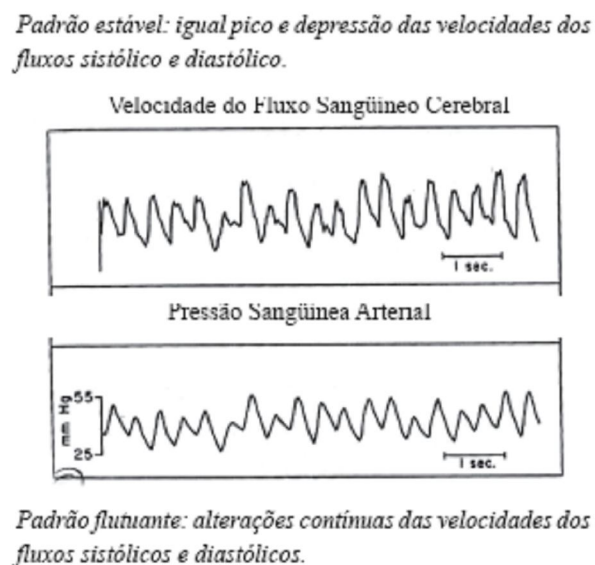


Figura 3

A variabilidade da VFSC foi significativamente maior nos RN que respiravam fora de sincronia com o respirador, no estudo de Rennie e cl. Quando o RN está assíncrono com o respirador, ocorrem maiores alterações nas pressões intratorácicas. Durante a assincronia, ocorre queda das pressões intratorácicas e conseqüentemente queda das pressões sistêmicas arterial ou venosa, quando o RN respira durante a fase de deflação do ventilador e altas pressões intratorácicas e conseqüentemente altas pressões sistêmicas arterial e venosa, quando o RN respira enquanto o ventilador está tentando inflar os pulmões. Se o RN respira sincronicamente com o respirador (respiração espontânea coincide com a inflação) as alterações nas pressões intratorácicas são menores. Assim, ventilação assíncrona leva a grandes flutuações na VFSC e como vimos no estudo de Perlman e cl⁵, a flutuação da VFSC aumenta o risco de hemorragia intraventricular.

Cowan e Thoresen¹⁵ relataram alterações na VFSC com o uso de diferentes pressões de insuflação pulmonar (PIP): não ocorreram alterações ventilando o RN com PIP de 14cm H₂O e alterações entre 5,6 a 12,3%, com o aumento da PIP para 18cm H₂O; semelhantes variações foram observadas a nível venoso. Os autores sugerem manter a PIP em níveis menores possíveis, principalmente nestes RN pré-termos extremos nos primeiros dias de vida quando o risco de hemorragia intraventricular é maior e o uso da ultra-sonografia Doppler regularmente para verificar se a VFSC está sendo afetada pela PIP.

Perlman e cl⁵ evidenciaram que a frequência de hemorragia intraventricular nos RN que usaram pancurônio (também apresentavam fluxo sanguíneo cerebral flutuante) foi significativamente menor em relação aos RN controles que não receberam pancurônio. Os

bebês paralisados tenderam a apresentar menos severa hemorragia (de 10 RN com VFSC flutuante não paralisados, 10 (100%) apresentaram hemorragia intraventricular, dos quais 7, hemorragia intraventricular severa; 5 de 14 (36%) paralisados apresentaram com hemorragia intraventricular e 0 com hemorragia intraventricular severa. Severa. Observe na Figura 4 a conversão da VFSC flutuante pelo uso do relaxante muscular no recém-nascido em ventilação mecânica. O traçado do fluxo sanguíneo cerebral foi obtido com o uso do Doppler na fontanela anterior de um recém-nascido com doença da membrana hialina antes e após o uso do relaxante muscular (brometo de pancurônio).

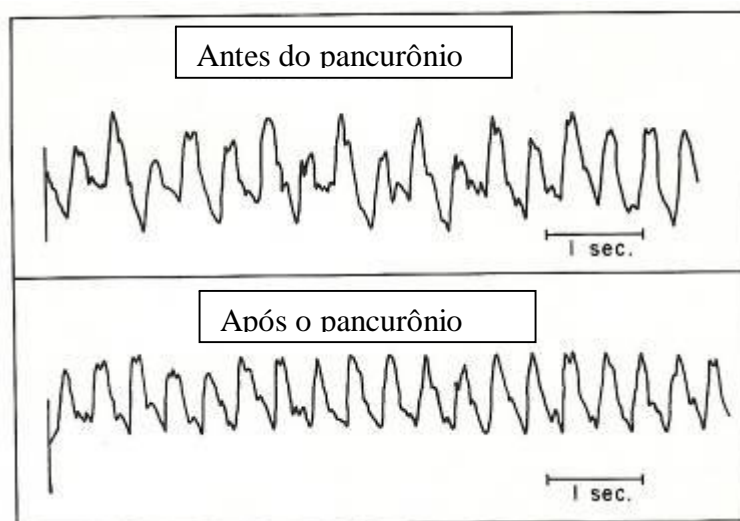


Figura 4. Conversão Da velocidade do fluxo cerebral flutuante pelo uso do pancurônio em um recém-nascido com doença da membrana hialina assincrônico com o respirador (Perlman JM et al. N Engl J Med 1985; 313:1353-7

Segundo Costarino⁴, o pancurônio pode ser inapropriado para muitos RN prematuros que não apresentam fluxo sanguíneo cerebral flutuante, além de que nem todas as Unidades dispõem do Doppler.

Recém-nascido ventilado, respirando assincronicamente com o ventilador, apresenta alto risco de pneumotórax e hemorragia intraventricular e ficam mais expostos ao severo barotrauma que pode piorar a evolução clínica. A paralisia muscular que elimina os esforços respiratórios do RN, apresenta uma vantagem potencial a este respeito¹⁶.

A metanálise de Cools e Offringa¹⁶ englobando 6 estudos (486 RN) realizada com o objetivo de determinar se o uso rotineiro de paralisia muscular no RN sob ventilação mecânica em relação ao RN que não recebeu paralisia muscular mostra importante redução de complicações agudas pulmonares e neurológicas durante a ventilação mecânica e se há melhora a longo prazo na evolução pulmonar e neurológica (

O pancurônio foi a única droga usada na dose de 0,03mg/kg a 0,01mg/kg, sendo repetida para manter a paralisia.

Os autores concluem nesta metanálise que o uso rotineiro de bloqueadores neuromusculares em uma população selecionada de RN prematuros ventilados em assimetria com o respirador resultou em redução da hemorragia intraventricular e possivelmente do pneumotórax. Não foi possível obter conclusões a respeito da segurança quanto ao prognóstico a longo prazo, tanto pulmonar como pulmonar e neurológico.

Quando um RN está assíncrono com o respirador, os clínicos devem estar alerta para prover adequada analgesia e sedação e assegurar uma ventilação com normoxia e normocapnia, além de uma adequada circulação.

Devido ao falta de dados de estudos randomizados, o uso rotineiro de pancurônio nos RN prematuro ventilados, não pode ser indicada. Também para o RN a termo, não há dados disponíveis de ensaios controlados e randomizados a respeito da eficácia ou efeitos adversos da paralisia em RN a termos ventilados ou sobre os efeitos de outros bloqueadores neuromusculares que não o pancurônio.

Mais estudos são necessários para identificar que RN possivelmente se beneficiariam de paralisia neuromuscular. Deveria ser desenvolvido e testado métodos que identificassem uma maneira prática e fácil de ventilar os RN que estão em assincronia com o respirador, após a otimização das técnicas ventilatórias e adequada sedo-analgesia. Mais ensaios são necessários para avaliar os efeitos a curto e a longo prazo de novos bloqueadores neuromusculares nos RN ventilados

Como vemos na tabela abaixo desta metanálise, ocorre diminuição significativa (observe o risco relativo; não contém a unidade) para a hemorragia intraventricular e o pneumotórax, quando o curare foi usado em condições de assincronia com o respirador. Na condição em que houve seleção para a assincronia, não houve diferenças nas taxas de hemorragia intraventricular e pneumotórax (vejam que o risco relativo contém a unidade). Observamos também que em ambas as condições não houve diminuição da mortalidade e da dependência do oxigênio aos 28 dias e na 36^a semana de idade pós-concepção nos sobreviventes

| Comparison or outcome | Studies | Participants | Statistical method | Effect size |
|--|---------|--------------|--------------------|-------------------|
| 01 Routine paralysis versus no/selective paralysis (all trials) | | | | |
| 01 Mortality before discharge | 5 | 264 | RR (fixed), 95% CI | 1.24 [0.88, 1.74] |
| 02 Mortality at 28 days | 1 | 193 | RR (fixed), 95% CI | 0.84 [0.45, 1.57] |
| 03 Pneumothorax (with or without pulmonary interstitial emphysema) | 5 | 400 | RR (fixed), 95% CI | 0.84 [0.58, 1.21] |
| 04 Any air leak (pneumothorax or interstitial pulmonary emphysema) | 1 | 57 | OR (fixed), 95% CI | 2.27 [0.65, 7.92] |
| 05 IVH (any grade) | 3 | 103 | RR (fixed), 95% CI | 0.54 [0.33, 0.88] |
| 06 Severe IVH (grade 3 or 4) | 2 | 217 | RR (fixed), 95% CI | 0.51 [0.25, 1.06] |
| 07 CLD at 28 days postnatal age in survivors | 2 | 224 | RR (fixed), 95% CI | 0.83 [0.61, 1.12] |
| 08 CLD at 36 weeks postconceptional age in survivors | 1 | 154 | RR (fixed), 95% CI | 1.23 [0.80, 1.88] |
| 09 Cystic PVL | 1 | 193 | RR (fixed), 95% CI | 1.26 [0.35, 4.56] |
| 02 Routine paralysis versus no/selective paralysis (trials selecting for asynchrony at entry) | | | | |
| 01 Mortality before discharge | 3 | 103 | RR (fixed), 95% CI | 0.95 [0.49, 1.84] |
| 02 Pneumothorax (with or without pulmonary interstitial emphysema) | 2 | 46 | RR (fixed), 95% CI | 0.26 [0.09, 0.76] |
| 03 Any air leak (pneumothorax or interstitial pulmonary emphysema) | 1 | 57 | OR (fixed), 95% CI | 2.27 [0.65, 7.92] |
| 04 IVH (any grade) | 3 | 103 | RR (fixed), 95% CI | 0.54 [0.33, 0.88] |
| 05 Severe IVH (grade 3 or 4) | 1 | 24 | RR (fixed), 95% CI | 0.05 [0.00, 0.77] |
| 03 Routine paralysis versus no/selective paralysis (trials not selecting for asynchrony at entry) | | | | |
| 01 Mortality before discharge | 2 | 161 | RR (fixed), 95% CI | 1.41 [0.94, 2.10] |
| 02 Mortality at 28 days | 2 | 304 | RR (fixed), 95% CI | 1.13 [0.79, 1.62] |
| 03 Pneumothorax (with or without pulmonary interstitial emphysema) | 3 | 354 | RR (fixed), 95% CI | 1.06 [0.71, 1.60] |
| 04 Severe IVH (grade 3 or 4) | 1 | 193 | RR (fixed), 95% CI | 0.91 [0.39, 2.14] |
| 05 CLD at 28 days postnatal age in survivors | 2 | 224 | RR (fixed), 95% CI | 0.83 [0.61, 1.12] |
| 06 CLD at 36 weeks postconceptional age in survivors | 1 | 154 | RR (fixed), 95% CI | 1.23 [0.80, 1.88] |
| 07 Cystic PVL | 1 | 193 | RR (fixed), 95% CI | 1.26 [0.35, 4.56] |

O uso de bloqueadores neuromusculares em recém-nascidos que necessitam de ventilação mecânica é controverso⁴. Apesar de vários estudos evidenciarem benefícios, muito deles não foram estudos controlados (Costarino). Há uma preocupação quanto à segurança do uso prolongado de paralisia neuromuscular nos recém-nascidos¹⁶.

Portanto, o pancurônio pode ser vantajoso na redução do barotrauma e na prevenção da hemorragia intraventricular. Este efeito benéfico ocorre numa população de alto risco que deve ser identificada, ou seja, naqueles RN que “brigam” com o respirador ou que apresentam velocidade do fluxo sanguíneo cerebral flutuante. Assim, o pancurônio não deve ser administrado indiscriminadamente, devido aos riscos de hipoventilação inadvertida ou hipoxia.

O bloqueador neuromuscular tem sido sugerido na facilitação da entubação de RN, com a finalidade de evitar as complicações decorrentes da entubação sem pré-medicação, com alterações na frequência cardíaca, pressão arterial e oxigenação. Kelly e cl¹⁷. relataram os resultados dos efeitos fisiológicos de um estudo clínico prospectivo randomizado na avaliação do uso de pancurônio e atropina como pré-medicação. Geralmente tem sido usado com este propósito a succinilcolina. Os RN (peso de 580g a 3450g; Idade gestacional: 725-40 semanas) que receberam pancurônio (0,1mg/kg) e atropina (0,01mg/kg) não apresentaram significativa queda da frequência cardíaca e menor aumento da pressão intracraniana em relação aos RN controles (RN recebendo apenas atropina ou nenhuma medicação). O menor aumento da pressão intracraniana foi atribuída aos menores problemas mecânicos e esforço, muito observado nos RN não paralisados. A menor incidência de bradicardia foi atribuída ao efeito sinérgico da atropina e pancurônio nos receptores muscarínicos cardíacos.

Em junho de 2007, foi publicado estudo randomizado de Ghanta et al¹⁸ realizado na Austrália, envolvendo 63RN com o objetivo de comparar a eficácia do propofol (Diprivan^R), agente hipnótico, ao regime de morfina, atropina e suxamethonium (MASsux-Anectine^R- succinilcolina) como um agente indutor para a intubação endotraqueal neonatal não emergencial; 33 RN receberam propofol e 30 RN receberam o regime MASsux. O peso ao nascer (1020g x 1095g), idade gestacional (27 x 28 semanas), assim como os pesos na entubação (1068g x 1275g) foram comparáveis. Os autores relataram que o tempo para alcançar sucesso na entubação foi menor com o propofol do que com o regime MASsux (120 x 260 minutos). A saturação de oxigênio durante o procedimento foi significativamente menor nos RN com o regime MASsux em relação aos RN que receberam propofol (60% x 80%). Trauma nasal/oral foi menor e o tempo de recuperação foi menor (780 x 1425 segundos) no grupo do propofol. O propofol foi escolhido como pré-medicação na entubação endotraqueal não emergencial pela conveniência do uso de uma única droga e por sua habilidade em preservar respirações espontâneas enquanto provê hipnose. A dose usada foi de 2,5mg/kg endovenosa, sendo permitido um máxima de 2 doses. Não foram observados efeitos adversos notados em adultos, como hipotensão, vagotomia ou apnéia. Muito cuidado deve ser tomado no uso do propofol em infusão contínua, devido à ocorrência de severas complicações relatadas em adultos. Portanto, NÃO deve ser usado o propofol em infusão contínua. Assim, o propofol é mais efetivo como um agente indutor para facilitar a entubação endotraqueal neonatal. A hipoxemia foi menos severa provavelmente devido à manutenção da respiração espontânea.

Recentemente, Pershad e cl¹⁹ evidenciaram que o propofol permite início mais rápido, assim como recuperação e com eficácia comparável ao regime de pentobarbital/midazolam para sedação de crianças que vão realizar ressonância magnética.

A revisão sistemática de Shah e cl²⁰ mostrou uma variabilidade no uso de drogas como premedicação na intubação dos RN: anticolinérgicos, analgésicos, agentes anestésicos, relaxantes musculares, sedativos, usados isoladamente ou em várias combinações. A combinação mais comumente avaliada foi a da atropina, fentanil e succinilcolina. A maioria destes estudos foi conduzida sob circunstâncias relativamente controladas, tais como intubação eletiva ou semi-eletiva (cirurgia ou troca de tubo endotraqueal). Devido os estudos usar diferentes drogas e medidas de prognósticos, Shah e cl foram incapazes de identificar dois estudos dos quais os dados pudessem ser sumarizados usando a técnica de metanálise. Portanto, a evidência disponível a respeito da eficácia e efetividade das diferentes drogas para a premedicação nos RN é limitada (pequeno número de RN estudados). Os resultados de alguns dos estudos sugerem uma atenuação das respostas fisiológicas nos RN que recebem premedicação para a intubação. Nenhum estudo traz informações relevantes do prognóstico a curto prazo, como duração da ventilação mecânica, desenvolvimento neurocomportamental, estenose subglótica. As Unidades Neonatais necessitam desenvolver específicos guias práticos a respeito da premedicação para a intubação e assegurar que todos os médicos estejam familiarizados com os efeitos das drogas usadas. Em situações como anormalidade da anatomia da via aérea superior (severa micrognatia, estenose subglótica), a intubação do RN acordado parece ser aceitável. Havendo a decisão do uso de premedicação, estas devem ser feitas com atenção e com monitorização do estado cardiorespiratório por profissionais competentes. Futuros estudos deverão ser realizados para documentar a segurança e eficácia da premedicação na intubação de RN pré-termos e a termo instáveis e estáveis. Um segmento de longo prazo destes RN deve ser incluído no desenho destes ensaios (consulte Margotto PR. Analgesia e sedação no recém-nascido em ventilação mecânica²¹).

QUANTO AOS EFEITOS ADVERSOS

Devido a diferentes mecanismos de ação destes agentes (não despolarizantes e polarizantes), pode resultar em diferentes efeitos adversos.

Quanto aos efeitos cardiovasculares: estes efeitos resultam da ação destes agentes na ação nos receptores colinérgicos do sistema nervoso autônomo. Os agentes não despolarizantes antagonizam competitivamente os receptores colinérgicos autônomos. Eles incluem os receptores nicotínicos pré-ganglionares no sistema simpático e os receptores muscarínicos pré e pós-ganglionares no sistema parassimpático. Assim existe potencial para taquicardia (bloqueio vagal do coração) e vasodilatação periférica (bloqueio simpático). A extensão destas alterações varia entre os agentes e pacientes. A produção de histamina, um fator não relacionado à ação colinérgica dos bloqueadores não despolarizantes, pode causar efeitos cardiovasculares colaterais adicionais⁴.

Cheung e cl²² relataram perda auditiva sensorial nas crianças sobreviventes de hérnia diafragmática submetida ao uso prolongado de pancurônio. A dose acumulativa e a duração do uso do pancurônio foram significativamente correlacionadas ($r=0,66/r=0,81$) com a perda auditiva.

Entre outros efeitos adversos, são relatados, diminuição da oxigenação (10mmHg ou mais) em 1/3 (6 de 18) dos RN com doença da membrana hialina. No entanto, muitos RN com síndrome de aspiração meconial e pneumonia melhoram a oxigenação. Houve aumento significativo da frequência cardíaca²³.

O aumento da hemorragia intraventricular relatada por Bancalari na década de 80 pode ter resultado do aumento da pressão intrapleural seguindo a paralisia com interferência secundária do retorno venoso da cabeça⁴. Outro fator seria o aumento da pressão arterial e o aumento da concentração sérica de norepinefrina e epinefrina no RN que recebeu pancurônio. O aumento da pressão arterial persistiu por 50 minutos após a administração do pancurônio. A duração da taquicardia durou 30 minutos. Os resultados do estudo de Cabal e cl²⁴ sugerem que o pancurônio estimula a atividade simpática no RN com desconforto.

No entanto, estudo experimental em ovelhas recém-nascidas saudáveis realizado por Belik e cl²⁵ não evidenciou alterações no fluxo sanguíneo cerebral.

Tem sido relatada contratura nas juntas, fraqueza no RN que recebeu pancurônio, assim como diminuição do tamanho das fibras musculares nas crianças que receberam pancurônio por 24-27 dias. Movimentos passivos, freqüentes e regulares dos membros podem prevenir estas complicações^{4,26}. O uso concomitante de gentamina pode potencializar este efeito²⁷. Tem sido descrito em adultos, severa tetraparesia com arreflexia, algumas vezes combinado com distúrbios dos músculos extraocular e facial e difusa atrofia muscular, sem distúrbio sensorial, em pacientes após a descontinuação do pancurônio usado por 6 dias ou mais. A alta dose, disfunção hepática e o uso do aminoglicosídeo podem ter contribuído²⁸.

Os RN que recebem relaxantes musculares não despolarizantes, com freqüência desenvolvem anormalidades que incluem: tórax em forma de sino e edema de tecidos moles⁴. Kopecky e cl²⁹ comparando os RX de RN que usaram bloqueador neuromuscular com os RN que não usaram, relataram nos RN que usaram bloqueadores neuromusculares tórax em forma de sino em 24 de 57 RN (42,10%) e diminuição de gás intestinal em 46 de 52 RN. Dillard e cl³⁰ relataram diminuição de gás intestinal em 22 de 24 (91,7%) RN ventilados tratados com pancurônio. O pancurônio previne a deglutição do ar, mas não inibe a peristalse, ocorrendo a eliminação do gás 3 horas ou mais após a administração da droga. Portanto, os clínicos devem estar alerta para este fenômeno para evitar estudos radiológicos desnecessários.

Entre os efeitos adversos da succinilcolina se destacam: miofasciculações (ocorrem menos freqüentemente em crianças abaixo de 5 anos de idade) e edema pulmonar⁴.

FARMACODINÂMICA/FARMACOCINÉTICA

Em 1942 foi introduzida a d-tubocurarina. Este curare aumenta a produção de histamina e facilita o bloqueio autônomo em nível de receptores nicotínicos pré-ganglionares no sistema simpático e ambos os receptores muscarínicos pré-ganglionares e pós-ganglionares do sistema parassimpático. Esta ação leva a hipotensão e diminuição da resistência vascular associada ao seu uso⁴.

Devido à importante liberação de histamina, a d-tubocurarina foi substituída por outros bloqueadores neuromusculares não despolarizantes.

Do ponto de vista químico, o pancurônio, vecurônio, o rocurônio e o pipecurônio são agentes bloqueadores neuromusculares não despolarizantes aminosteróides. O atracúrio, mivacúrio e o doxacúrio são pertencentes ao grupo da benzilisoquinolinas (**este grupo caracteriza-se por não ter efeito na liberação de histamina**)

PANCURÔNIO

O pancurônio, um bloqueador neuromuscular não despolarizante sintético de longa ação, foi introduzido na clínica em 1967².

O pancurônio é um produto sintético semelhante à d-tubocurarina, atua no receptor colinérgico e canais de íons (tem uma ação mais específica no receptor). Diferente de outros curares, o pancurônio não diminui a resistência vascular periférica, embora tenha um efeito vagolítico, causando **aumento na pressão arterial, taquicardia** e aumento do débito cardíaco. Os efeitos cardiovasculares do pancurônio são causados pelo aumento da atividade nervosa simpática como consequência da facilitação de liberação de noradrenalina pré e pós-ganglionares ou por inibição da recaptação de noradrenalina. Além de bloquear os receptores nicotínicos da placa motora, também bloqueia os receptores pré-sinápticos muscarínicos do tipo M2, localizados nas terminações noradrenérgicas do nódulo sinusal e das células musculares cardíacas e aumenta a liberação de noradrenalina, potencializando a taquicardia, ação derivada do seu efeito vagolítico^{2,3}.

Em pequenas quantidades, penetra no líquido cefalorraquidiano⁴. (Costarino).

Provavelmente ocorre significativa ligação com as proteínas. Nos RN com menores níveis de proteínas e possivelmente devido à alteração na afinidade da ligação, pode ocorrer aumento dos níveis livres da droga disponível para interação com o receptor⁴.

A principal rota de excreção dos bloqueadores neuromusculares não despolarizantes é a excreção urinária. Aproximadamente 40% da dose do pancurônio é excretada nas urina e 6% é excretada na bile.

DOSES:

Goudsouzian e cols³¹ não demonstraram qualquer diferença no requerimento de pancurônio nos RN <32 semanas em relação aos RN mais maduros. Houve uma dificuldade para reverter o bloqueio neuromuscular nos RN mais imaturos. (de 33 RN estudados, 7 apresentaram recuperação espontânea, 23 RN necessitaram de 1 ou mais doses de atropina e 1 necessitou de atropina e neostigmina e 3 apresentaram falha para a reversão do bloqueio)

Segundo Bozzo², os RN necessitam de doses maiores que os adultos para produzir o mesmo bloqueio. Para o RN a **dose recomendada para entubação é 0,15mg/kg**. O tempo para o **início da ação** após a entubação varia entre **3,0-4,0 minutos**. **Duração da ação clínica: 60-80 minutos** (duração total; 120 a 160 minutos), duração esta muito superior aos bloqueadores neuromusculares não despolarizantes de duração intermediária. Devido aos procedimentos cirúrgicos habitualmente curtos, o seu uso tem diminuído significativamente na pediatria.

O uso do pancurônio tem sido diminuído com o surgimento de bloqueadores neuromusculares de duração intermediária; A sua indicação limita—se a intervenção de longa duração ou quando se requer ventilação mecânica no pós-operatório².

Nos pacientes com insuficiência renal, o seu uso deve ser evitado ou monitorizado.

Segundo Tobias³², o pancurônio pode ser usado em infusão contínua em crianças e o custo é bem menor do que os novos bloqueadores neuromusculares (\$5,88 versus \$91,2 para o vecurônio e \$113,0 para o atracúrio em infusão contínua - 0,7; 0,10; 0,6 mcg/kg/h, respectivamente).

Pavulon^R - ampolas de 2 ml; cada ml contém 2 mg de brometo de pancurônio

NOVOS BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES

O bloqueador neuromuscular ideal é aquele que tem a sua ação iniciada **RAPIDAMENTE**, não seja cumulativo, independente da função renal e hepática, rapidamente reversível, sendo facilmente reversível e livre de efeitos colaterais³.

A longa duração da ação dos relaxantes musculares não despolarizantes, a dependência da excreção renal, lento início da ação e os seus efeitos colaterais autônomos ou motores, resultou na demanda por outros bloqueadores neuromusculares que não apresentam os efeitos indesejados assinalados anteriormente⁴.

VECURÔNIO

O vecurônio é muito semelhante do ponto de vista químico ao pancurônio. Foi introduzido no mercado em 1984. No entanto, há diferenças significativas na farmacologia: tem pouco ou nenhum efeito cardiovascular, sendo rapidamente eliminado pela bile (como vimos, o pancurônio bloqueia os receptores muscarínicos cardíacos e causa taquicardia. Assim, o vecurônio tem duração de ação intermediária e início lento e tem pouco ou nenhum efeito cumulativo, podendo ser usado no paciente com insuficiência renal⁴. No entanto, pode ser observado prolongamento do seu efeito em pacientes com insuficiência renal, devido ao acúmulo dos seus metabólitos ativos, o 3-desacetil, 17 desacetil e o 3,17 desacetil vecurônio³². A sua potência é semelhante ao pancurônio, sendo a dose recomenda a mesma do pancurônio. O tempo de recuperação é menor do que qualquer outro agente não despolarizante (30 a 40 minutos)⁴.

A dose de entubação é de 0,1mg/kg com o tempo de início da ação em 2,5 minutos. Duração clínica: 35 a 45 minutos (duração total: 60-75 minutos)².

Hodges³³ evidenciou, através do uso da aceleromiografia, haver significativa diferença, no requerimento de vecurônio em relação á idade (os neonatos e crianças mais jovens requereram 45% menos vecurônio do que as crianças maiores), além de maior duração da ação no grupo pediátrico mais jovem além de apresentar recuperação mais rápida. Segundo autor, a aceleromiografia é um método conveniente e disponível para a monitorização da função neuromuscular na UTI pediátrica.

Portanto, a grande característica do vecurônio é que está totalmente desprovido de efeitos cardiovasculares derivados do bloqueio dos receptores muscarínicos, do bloqueio ganglionar, da facilitação de liberação de noradrenalina e o bloqueio da recaptação e liberação de histamina, ou seja, o vecurônio carece de todo efeito vagolítico².

A associação do vecurônio com altas doses de opiáceos pode desencadear bradicardia severa e inclusive assistolia (há uma adequada e rápida resposta à atropina)².

A sua grande indicação é em paciente com patologia cardiovascular submetido à cirurgia cardíaca ou outros tipos².

Nos pacientes com insuficiência renal, as doses de repetição devem ser monitorizadas. No pós-operatório está contra-indicado o seu uso por mais de 48 horas, especialmente se associado ao corticosteróide².

Nos pacientes com colestase, devido ao predomínio da sua eliminação ser hepática, deve ser preferido outros bloqueadores neuromusculares não despolarizantes que não dependem do fígado para a sua eliminação, especialmente aqueles que sofrem eliminação de Hoffman (veja adiante), como o atracúrio e o cisacúrio².

A Unidade de Neonatologia do Hospital Regional da Asa Sul³⁴, usamos o vecurônio no pós-operatório para evitar que ocorre rotura da sutura esofágica. Vecurônio (Norcuron®) – frasco de 10mg (pó)

- ataque: 0,1 mg/kg;
- manutenção: 0,1 mg/kg/hora.

Exemplo: RN com 3,8 kg – 0,1 mg/kg/h = 0,1 x 3,8 x 24 = 9,12 mg

Diluir 1 frasco em 5ml de água destilada

1ml = 2 mg: retirar 4,5ml e infundir com 20ml de soro glicosado 5% a 1ml/h.

Norcuron^R - ampolas de liofilizado de 4mg e 10 mg + solvente; cada 1 ml contém 4 mg e 10 mg de brometo de vecurônio, respectivamente

ATRACÚRIO

Este é o único bloqueador neuromuscular (introduzido na clínica em 1984) cuja eliminação é independente da ação renal e hepática. A sua degradação ocorre por um processo não enzimático, chamado de degradação de Hoffman. Por este motivo, é sugerido como sendo o **curare de eleição no recém-nascido**⁴.

O atracúrio é um eterno competidor do vecurônio, cujo principal atrativo tem sido a sua via original de eliminação, com um perfil farmacodinâmico muito semelhante ao vecurônio, mas por ser de grupos químicos distintos, com uma diferente eliminação, não produz metabólitos com efeito bloqueador neuromuscular².

A eliminação de Hoffmann é um processo químico não biológico de degradação que ocorre a temperatura e pH fisiológicos (há aumento da degradação em pH alcalino), mediante o qual os sais de amônio quaternário podem decompor em um meio fortemente alcalino para formar uma base terciária; a hipotermia inadvertida ou artificial pode atrasar a inativação do atracúrio, enquanto que a hipertermia acelera a recuperação². Nos recém-nascidos menores, particularmente se apresentarem temperatura abaixo de 36° C, é vantajoso usar menor dose de atracúrio³⁵.

Há um indefinido potencial para toxicidade no sistema nervoso central secundário ao acúmulo de maior metabólito da degradação de Hoffmann, que é o laudanosino. Concentrações elevadas deste metabólito no sistema nervoso central em animais pode levar a convulsões. No entanto, em humanos, o nível deste metabólito que estimula o sistema nervoso central permanece desconhecido³⁶.

Em relação a custos, o atracúrio mostrou custo total mais baixo do procedimento anestésico em relação ao vecurônio (18,27 Euro por paciente versus 226,61 Euro por paciente, respectivamente)³⁷.

Dose

0,5mg/kg. Tempo de início da ação: +-2,5 minutos. Duração da ação clínica: 50 minutos (duração total: 1/3 a 1/2 dos relaxantes de longa duração: 80 minutos)².

O atracúrio é facilmente antagonizado pelos acetilcolinesterásicos².

Efeitos colaterais: os efeitos colaterais derivam fundamentalmente do seu efeito liberador de histamina e efeitos cardiovasculares (hipotensão, taquicardia). Deve ser contra-indicado nos pacientes asmáticos. Os efeitos hemodinâmicos são secundários ao seu efeito liberador de histamina. A liberação de histamina pode levar a hipotensão arterial, possivelmente por um efeito direto da relaxação sobre os receptores H1 e H2 da musculatura lisa vascular. Até uma dose de 0,4mg/kg não se observam modificações na pressão arterial ou na frequência cardíaca. A partir de 0,5mg/kg e até 1mg/kg se produzem alterações cardiovasculares típicas de liberação de histamina (hipotensão e taquicardia) de forma proporcional à dose. Assim, com uma dose de 0,5mg/kg, a pressão arterial diminui em 13% e a frequência cardíaca aumenta em 5%; já com uma dose de 0,6mg/g, a pressão arterial diminui em 20% e a frequência cardíaca, em 8%. A diminuição da velocidade de injeção diminui significativamente os efeitos secundários derivados da liberação de histamina. O pré-tratamento com bloqueadores dos receptores H1 e H2 diminui parcialmente a resposta hemodinâmica².

O atracúrio é um bloqueador neuromuscular não despolarizante de ação intermediária de grande versatilidade, podendo ser usado de forma rotineira. É um curare de eleição nos pacientes com insuficiência renal e hepática. Apesar da resposta hemodinâmica transitória (hipotensão e taquicardia) mais observada com doses elevadas, em pacientes saudáveis não há repercussões usando a dose de entubação em forma de *bolus* rápido, mas em pacientes hemodinamicamente instáveis, hipovolêmicos ou com patologia cardíaca, pode haver importantes repercussões. Não é um relaxante muscular de eleição nos pacientes com patologias cardíacas. Nestes pacientes é melhor o uso do vecurônio, o cisacúrio e o pipecurônio (vejam este dois curares adiante)².

Em comparação com o vecurônio, o atracúrio não apresentou interação com a gentamicina ou tobramicina. Portanto, em pacientes em uso destes antibióticos, o atracúrio pode representar vantagem sobre o vecurônio quando não se deseja o prolongamento do bloqueio³⁸.

Tracur^R – ampolas de 2,5 ml (cada ml contém 10 mg de besilato de atracúrio)

MIVACÚRIO

O maior atrativo deste bloqueador neuromuscular não despolarizante é a sua susceptibilidade de sofrer hidrólise pela colinesterase plasmática humana a uma velocidade suficiente o que o torna agente bloqueador neuromuscular o relaxante de menor duração de ação. Não atravessa a barreira hematoencefálica e não efeito cardiovascular. É rapidamente metabolizado pela colinesterase plasmática. Foi introduzido na clínica em 1988².

Dose

Dose de entubação: 0,15mg/kg (na prática usa-se 0,2mg/kg). Tempo de ação: 2,5 minutos. Duração da ação: 20 minutos e duração total: 30 minutos².

Efeitos colaterais:

Liberação de histamina (eritema, broncoespasmo, hipotensão, taquicardia). Nos pacientes com insuficiência renal não há alteração na farmacocinética.

Doucet e cl³⁹ descreveram um caso de um RN que fez uso de mivacúrio e a duração do bloqueio durou 8 horas (a dose usada foi de 0,2mg/Kg). A duração do bloqueio foi devido a uma variante anormal da colinesterase plasmática. O diagnóstico foi feito

através de estudo molecular, mostrando que o RN era homocigoto e a família heterocigota para a variante anormal da colinesterase plasmática.

Indicação

Deve ser usado em intervenções de curta duração (consultórios pediátricos ou ambulatoriais) ou de duração imprevisível que requeira uma rápida reversão do bloqueio neuromuscular². (Bozzo)

Roberts e cl⁴⁰ estudaram a associação do mivacúrio com a atropina e fentanil como premedicação na intubação eletiva neonatal; os resultados foram comparados com o uso de atropina e fentanil sem o mivacúrio. Os autores relataram menor tempo e menor número de tentativas para o sucesso da intubação com o uso do mivacúrio associado à atropina e fentanil, com significativa redução da incidência de severa dessaturação e concluem que a inclusão de relaxante muscular de curta duração deveria ser considerada para as intubações neonatais eletivas.

Mivacron^R – ampolas com 1 ml; cada ml contém 2 mg de comocloreto de mivacúrio

ROCURÔNIO

A duração da ação é semelhante a do vecurônio, mas com um curto tempo de início da ação em relação aos bloqueadores não polarizantes de duração intermediária. Foi introduzido na clínica em 1995².

O fígado é a principal via de eliminação².

Dose

Entubação: 0,6mg/kg; início da ação: 1,5 minuto, o menor de todos (1 minuto a menos do que os de duração intermediária, com exceção do cisacúrio) e 3 a menos do os de longa duração. Duração clínica da: 40 minutos (duração total: 70 minutos).

Dois razões são colocadas para explicar o curto tempo de início da ação: baixa potência e o maior efeito pré-sinápticos do rocurônio em relação a outros bloqueadores neuromusculares não despolarizantes².

A reversão do rocurônio com anticolinesterásicos ocorre de forma rápida como com o vecurônio e o atracúrio².

Efeitos colaterais

Nas doses usadas na clínica, o rocurônio tem mínima ou nenhuma atividade sobre outros receptores que não sejam os receptores nicotínicos colinérgicos da placa motora. Tem efeitos mínimos a nível dos receptores muscarínicos do nóculo sinusal, Não produz liberação de histamina. Vários estudos demonstram que o rocurônio produz variações hemodinâmicas sem significação clínica e ainda com doses maiores que as necessárias. Tem somente um suave efeito cronotrópico, o que permite associar esta droga com opiáceos (como vimos, a associação do opiáceo com o vecurônio produz bradicardia severa)².

Em doses baixas, o rocurônio não produz liberação de histamina. No entanto, à medida que se aumentou o uso do rocurônio, tem sido relatada uma série de reações

alérgicas. No Reino Unido, a incidência de reações anafiláticas ao rocurônio está em torno de 1 em 3000². Rose e Fisher⁴¹ sugerem que o rocurônio é intermediário em causar alergia em comparação aos conhecidos relaxantes musculares de baixo risco (pancurônio e vecurônio) e os relaxantes musculares de maior risco (alcurônio, succinilcolina). Segundo os autores, não há motivos para alarme em relação à anafilaxia ao rocurônio.

Indicação

Pode ser usado nas mesmas circunstâncias do vecurônio e do atracúrio, com a vantagem, do rocurônio ter início mais rápido da ação. Nos pacientes com insuficiência hepática, preferir outros curares de eliminação independente do fígado. Pode ser usado nos pacientes com insuficiência renal, embora se recomende a monitorização cuidadosa da droga².

O rocurônio é de eleição na indução em seqüência rápida quando a succinilcolina está contra-indicada. Nos pacientes com estômago cheio, a succinilcolina ainda é o curare de eleição no manejo da via aérea em situações de emergência, especialmente em adultos. Nas crianças, é preferível o uso do rocurônio ou mivacúrio, dependendo da duração da cirurgia, deixando a succinilcolina para emergências extremas².

Kalpan e cl⁴² evidenciaram que o uso intramuscular do rocurônio não constitui uma alternativa adequada a succinilcolina intramuscular quando é necessária uma rápida intubação, em crianças entre 3-12 meses.

Castillo-Zamora e cl¹³ não evidenciaram diferenças na resposta hemodinâmica entre o pancurônio e o rocurônio nos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. Quanto aos custos, o rocurônio é aproximadamente 8 vezes mais caro que o pancurônio e 4-7 vezes mais caro que o vecurônio.

Esmeron^R – ampolas de 5 mg; cada ml contém 10 mg de brometo de rocurônio

CISATRACÚRIO

Potente relaxante muscular, 4 vezes mais potente do que o atracúrio⁴³. Apresenta grande margem de segurança do ponto de vista cardiovascular e metabólico. Compete com o vecurônio na indicação melhor para pacientes com patologias cardiovasculares e com o atracúrio, sendo melhor em pacientes com insuficiência renal e hepática. Foi introduzido em 1996².

A via predominante de eliminação é a eliminação de Hoffmann (77%), que é dependente do pH; o restante (23%) é órgão dependente, sendo que 16,4% da eliminação ocorre no rim, sendo assim, o rim a via de eliminação mais importante do cisacúrio após a degradação de Hoffmann.

O bloqueio neuromuscular produzido pelo cisatracúrio é antagonizado efetivamente com anticolinesterásicos, mas um pouco mais lento em relação aos outros bloqueadores neuromusculares não despolarizantes.

Dose

Entubação: 0,1mg/kg. Duração clínica da ação: 33-43 minutos (duração total:70 minutos)

Efeitos colaterais

Não produz efeitos secundários derivados da liberação de histamina e nem do bloqueio de receptores autonômicos nas doses utilizadas na clínica. Por não carecer absolutamente de efeitos hemodinâmicos derivados de efeitos cardiovasculares ou autonômicos, o cisatracúrio não aporta nada de novo com respeito aos outros bloqueadores neuromusculares não despolarizantes, como o vecurônio, pipecurônio e o doxacúrio. No entanto, é o único disponível que além de não liberar histamina e nem ter efeito vagolítico, sofre eliminação de Hoffmann e, portanto, tem metabolismo órgão dependente².

Indicação

Tem grande margem de segurança do ponto de vista cardiovascular e metabólico. É indicado em pacientes com patologia cardiovascular submetidos a qualquer tipo de cirurgia, em pacientes hipovolêmicos ou em estado de choque e em cirurgias cardiovasculares. É o relaxante muscular mais atrativo para ser usado por longo período em pacientes em estado crítico.

É um relaxante muscular de eleição em pacientes com insuficiência renal. Devido ao alto grau de metabolização independentes da função hepática, torna-se o curare de eleição nos pacientes com insuficiência hepática².

O cisatracúrio permitiu eliminar definitivamente duas desvantagens do atracúrio: a leve liberação de histamina que limita a sua administração em *bolus* rápido e seu uso em doses maiores e a produção de concentrações potencialmente perigosas do metabólito laudanosino que limitava teoricamente o seu uso em infusão durante longos períodos, como se faz habitualmente nas Unidades de Cuidados Intensivos². O cisatracúrio tem um perfil de recuperação mais rápido que o vecurônio nos pacientes críticos, tanto em adultos^{36,44}, como em crianças⁴⁵ e em recém-nascidos⁴⁶, provavelmente pelo seu metabolismo independente dos órgãos e a ausência de metabólitos, (como o laudanosino, uma amina terciária análogo à morfina) farmacologicamente ativos que podem prolongar o bloqueio. A sua velocidade de recuperação é semelhante ao do atracúrio com a vantagem de ter uma grande estabilidade hemodinâmica por não liberar histamina e produzir a terça parte do metabólito laudanosino. É o bloqueador neuromuscular não despolarizante mais atrativo na atualidade para ser usado por longos períodos em pacientes críticos².

Devido o cisatracúrio ser 3 vezes mais potente que o atracúrio, o uso do cisatracúrio na UTI deveria obter bloqueio neuromuscular equivalente ao atracúrio, com a vantagem de produção significativamente menor de laudanosino³⁶.

Nimbium^R – ampola de 5 ml; cada 1 ml contém 2mg de besilato de cisatracúrio

PIPECURÔNIO

É um relaxante muscular não despolarizante com um perfil farmacológico clínico muito semelhante ao do pancurônio, mas sem os efeitos vagolíticos daquele curare. É uma droga útil em cirurgias de longa duração em pacientes com doenças cardiovasculares e em cirurgias cardíacas, especialmente se necessita de ventilação mecânica no pós-operatório. Introduzido na clínica em 1983 (leste da Europa) e no ocidente, nos fins dos anos 80 e na América Latina, nos anos 90².

A sua eliminação mais importante é via renal².

Não é um curare de boa indicação nos pacientes com insuficiência renal, hepática ou falha de múltiplos órgãos.

A tendência tem sido usar relaxantes musculares de longa duração cada vez menos, devido à menor reutilização no pós-operatório que se obtém com os relaxantes de duração intermediária².

Dose:

Entubação: 0,1mg/kg-Início da ação:3,5 minutos. Duração clínica da ação: 8-120 minutos. Por sua estabilidade hemodinâmica, se tem usado associado à sedação e analgesia contínua em Unidade de Tratamento Intensivo em doses de 3mg/hora (0,04mg/kg ou 0,66 micrograma/kg/minuto)².

Arduan^R - cada frasco –ampola contém 4mg de brometo de pipecurônio, 6 mg de manitol; cada ampola do diluente contém 2 ml de solução fisiológica a 0,9%

DOXACÚRIO

É uma relaxante muscular com grande margem de segurança, desde o ponto de vista cardiovascular. Foi introduzida na clínica em 1991².

A sua eliminação é principalmente renal em forma não modificada².

Dose

Entubação: 0,05mg/kg. Início da ação: 6 minutos, significativamente maior do que os outros. Duração clínica: 85-125 minutos (duração total; 120-200 minutos), muito semelhante ao pancurônio. A reversão do bloqueio com uma dose padrão de neostigmina requer um tempo semelhante para a recuperação em relação aos outros bloqueadores de longa duração².

Efeitos colaterais

O doxacúrio está praticamente isento dos efeitos derivados da liberação de histamina. Ainda que não se tenha descrito a aparição de eritema generalizado ou broncoespasmo, se tem relatado a aparição de uma hipotensão severa transitória após a administração de uma dose de Entubação de doxacurônio associado a um eritema cutâneo, mas curiosamente, sem taquicardia compensatória e sem broncoespasmo. No homem, parece que a margem de segurança vagolítica é tão alta quanto ao vecurônio².

Indicação

É um bloqueador neuromuscular não despolarizante comparável ao pipecurônio por sua grande estabilidade cardiovascular, mesmo com um tempo de início maior. Compete em suas indicações com o pipecurônio: intervenções de longa duração e cirurgia cardíaca. Deve ser evitado o seu uso em pacientes com insuficiência renal. Pode ser usado em pacientes com patologia hepática².

Nuromax^R – 1 ml contém 1 mg de cloridrato de doxacúrio

RAPACURÔNIO

O rapacurônio é um bloqueador neuromuscular não despolarizante do grupo aminosteróides, de ação ultracurta. Foi introduzido clinicamente para substituir a succinilcolina para indução na rápida seqüência de intubação, mas foi retirado do uso clínico um ano depois, devido à freqüente incidência de severo broncoespasmo e a broncoconstricção irreversível (3,4%) e de relato de eventos sérios, especialmente no grupo pediátrico. Este curare foi introduzido somente nos Estados Unidos, em 1999, sendo chamada a atenção a rápida aprovação pelo FDA, quando a droga recém começava a fase clínica de investigação e havia poucos estudos em animais e muito pouco estudos em humanos publicados na literatura médica^{47,2}

A despeito da retirada do uso clínico é imperativo que se entenda o mecanismo da broncoconstricção induzida por este curare, para que novos bloqueadores neuromusculares que possam causar este efeito adverso não seja introduzida na prática clínica⁴⁷.

O broncoespasmo durante a anestesia geral é um evento potencialmente mortal. A produção de histamina é um dos fatores conhecidos para o broncoespasmo e tem sido atribuído a outros curares, como o atracúrio. Um mecanismo adicional que pode facilitar a broncoconstricção durante o uso de agentes bloqueadores neuromusculares e instrumentação das vias aéreas envolve interação dos agentes bloqueadores neuromusculares com receptores muscarínicos nervos da via aérea e musculatura lisa. Instrumentação da traquéia superior bem inervada inicia um reflexo que desencadeia na produção de acetilcolina dos nervos parassimpáticos que atuam nos receptores muscarínicos M2 e M3 na musculatura lisa da via aérea, resultando em broncoconstricção. Normalmente a produção de acetilcolina é terminada pela ação da acetilcolina nos receptores muscarínicos M2 presentes nos terminais pré-sinápticos dos nervos pós-ganglionares pós-sinápticos. Agentes bloqueadores neuromusculares com maior afinidade pelos receptores muscarínicos M2 versus M3 pode levar a uma inibição seletiva dos receptores muscarínicos M2 nos nervos parassimpáticos durante a estimulação dos nervos parassimpáticos (exemplo, intubação), resultando numa maciça produção de acetilcolina para atuar nos receptores M3 não antagonísticos na musculatura lisa da via aérea, facilitando o broncoespasmo⁴⁷.

Em estudo experimental, Jooste e cl⁴⁷ evidenciaram que o rapacurônio pode precipitar a broncoconstricção pelo antagonismo seletivo dos receptores muscarínicos M2 (tem 50 vezes maior habilidade para potencializar a contração muscular através do antagonismo dos receptores muscarínicos M2, do que a sua habilidade para inibir a contração através do antagonismo dos receptores muscarínicos M3) nos nervos parassimpáticos, aumentando a produção de acetilcolina para atuar nos receptores M3 muscarínicos antagonísticos no músculo da via aérea.⁴⁷

É bem provável que a próxima geração de agentes bloqueadores neuromusculares para substituir a succinilcolina tem afinidade para os receptores muscarínicos. No entanto, a maior afinidade do rapacurônio pelos receptores muscarínicos M2 versus M3 é o responsável pela broncoespasmo, parece então prudente que estes novos agentes seja avaliados para o seu potencial em inibir seletivamente os receptores muscarínicos M2 nas concentrações usadas na clínica⁴⁷.

Associado a este mecanismo, Stuth⁴⁸ especula que a direta estimulação vagal através da manipulação da via aérea é uma importante causa do broncoespasmo. Este

mecanismo poderia aumentar profundamente o efeito do bloqueio do receptor M2 pelo rapacurônio.

Raplon^R – Brometo de rapacurônio – o fabricante retirou do mercado devido a possível associação com eventos de broncoespasmo (ANVISA).

REVERSÃO DO BLOQUEIO NEUROMUSCULAR: SELETIVA LIGAÇÃO COM O AGENTE RELAXANTE

Pacientes que recebem bloqueadores neuromusculares podem apresentar risco de bloqueio residual, contribuindo para o desenvolvimento de complicações pulmonares pós-operatórias e aumento da morbimortalidade pós-operatória⁴⁹.

Há varias formas de reduzir o risco do desenvolvimento do bloqueio residual quando se usa agentes neuromusculares não despolarizantes. Uma forma é esperar a recuperação espontânea do bloqueio combinado com a avaliação clínica da recuperação da função neuromuscular. No entanto os testes clínicos não têm sido mostrados ser muito úteis aos anestesistas nesta avaliação. Outra forma seria o uso a aceleração da recuperação através da reversão farmacológica do bloqueio neuromuscular, como o uso de anticolinesterases, como a neostigmina e o edrofônio. No entanto, estes agentes podem causar eventos colinérgicos adversos (cardiovasculares e gastrintestinais), além de não serem efetivos quando administrados durante profundo bloqueio. Assim, torna-se importante a necessidade de novos agentes para a reversão do bloqueio neuromuscular, com início rápido de ação, com melhor eficácia e segurança^{49,50}.

O sugammadex é uma nova gama ciclodextrina solúvel em água e o primeiro da nossa classe de agentes com seletiva ligação com o relaxante, encapsulando rapidamente o bloqueador neuromuscular não despolarizante esteroidal, mais especificamente o rocurônio, prevenindo assim a sua atuação nos receptores de acetilcolina. Os estudos em animais têm evidenciado que o sugammadex reverte rapidamente, *in vitro*, o bloqueio neuromuscular, incluindo o bloqueio profundo, além de aumentar a excreção renal do rocurônio. Quanto à reversão do bloqueio do vecurônio, espera-se que o sugammadex seja igualmente efetiva devido à semelhança farmacológica co vecurônio com o rocurônio^{49,50}.

Com o propósito de avaliar a eficácia do sugammadex, Suy e cl⁴⁹ randomizaram 80 pacientes adultos para receber vecurônio ou rocurônio; a dose de sugammadex ou placebo foi escolhida de maneira exploratória; iniciou com 1mg/kg, sendo a dose repetida após avaliação clínica, A média de recuperação para o rocurônio foi de 31,8min no grupo placebo, comparado com 1,1 min após a administração de 4,0mg/kg de sugammadex; para o vecurônio, o tempo de recuperação no grupo controle (recuperação espontânea) foi de 48,8 min versus 1,4 min após 8mg/kg de sugammadex. O sugammadex foi bem tolerado. Os autores concluem, neste estudo fase II, que o sugammadex rapidamente reverte o bloqueio neuromuscular induzido pelo rocurônio e vecurônio, havendo uma relação dose-resposta.

Sparr e cl⁵⁰ relataram, reversão precoce do bloqueio neuromuscular profundo induzido pelo rocurônio com o uso do sugammadex em um estudo multicêntrico (98 pacientes adultos do sexo masculino foram randomizados para receber sugammadex nas doses de 1,2, 4,6 ou 8mg/kg ou placebo 3, 5 ou 15 minutos após o uso do rocurônio na dose de 0,6mg/kg). O tempo de recuperação após 3, 5 e 15 minutos do bloqueio com o uso do

placebo caiu de 52,1, 51,7 e 36,6 minutos respectivamente para 1,8, 1,3 e 1,4 com o uso do sugammadex na dose de 8mg/kg . O sugammadex foi seguro e bem tolerado. Assim, reverteu de forma rápida o bloqueio neuromuscular profundo induzido pelo rocurônio, além de aumentar a excreção renal do rocurônio.

No estudo de Shields e cl⁵¹, a dose de sugammadex para reverter efetivamente o bloqueio profundo e prolongado pelo rocurônio esteve entre 2 e 4mg/kg.

Organon, a unidade de negócios de saúde humana da Akzo Nobel, anunciou que a solicitação de autorização para comercialização de Sugammadex (Org 25 969) foi aceita para revisão da Agência Européia de Medicamentos (EMEA). Este novo agente destina-se especificamente a reverter os efeitos do relaxante muscular - brometo de rocurônio (Esmeron®/Zemuron®) - utilizado em anestesia geral durante procedimentos cirúrgicos. Sugammadex age ao encapsular a molécula do relaxante muscular, removendo a droga de seu local de ação, deixando-a inativa. A reversão do bloqueio neuromuscular é utilizada para reduzir o risco de uma recorrência de “relaxamento” no paciente, o que pode acarretar complicações graves, tais como fraqueza muscular e dificuldade de respiração (20 de julho de 2007).

INTERAÇÃO DOS BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES COM DROGAS

Várias drogas e fatores metabólicos podem influenciar a resposta dos RN aos agentes bloqueadores não despolarizantes, como o magnésio (Mg) e os aminoglicosídeos. Estes agentes competem com o movimento de cálcio pré-juncional para o axônio terminal que é necessário para a produção da acetilcolina. O Mg e os antibióticos podem diminuir a produção de acetilcolina. É improvável que estas drogas causem significativo bloqueio neuromuscular, mas podem prolongar as ações dos bloqueadores neuromusculares ou piorar a fraqueza muscular causada por várias doenças. Além do cálcio antagonizar este efeito no laboratório, tem efeito clínico imprevisível^{33, 4}. Em adultos, tem sido relatado paralisia respiratória com o uso de gentamicina e tem sido tratado com cálcio ou inibidores da colinesterase, como a neostigmina⁵²

Assim, vários fatores metabólicos e drogas podem influenciar a resposta dos RN aos agentes bloqueadores neuromusculares não despolarizantes. A hipotermia aumenta o bloqueio, devido à diminuição da excreção urinária e biliar; a acidose aumenta o bloqueio e a alcalose antagoniza o bloqueio, ambas condições por um efeito direto na membrana e transmissão neuromuscular; a hipermagnesemia, como citamos, aumenta o bloqueio (competição com o movimento do cálcio para o axônio terminal, inibindo a produção de acetilcolina), assim como a hipocalcemia (efeito direto no potencial de membrana e transmissão neuromuscular); diminuição do fluxo sanguíneo muscular atrasa início do bloqueio e prolonga o bloqueio após ter sido estabelecido, devido à diminuição da droga ao músculo e diminuição da retirada da mesma; insuficiência renal prolonga o bloqueio, na dependência da droga, devido à diminuição do ritmo de filtração glomerular, retardando a excreção; miastenia gravis aumenta o bloqueio, devido ao efeito sinérgico com a transmissão neuromuscular defeituosa; drogas, como aminoglicosídeos e polimixina aumentam o bloqueio devido à inibição da produção da acetilcolina⁴. A difenilhidantoína diminui a produção de acetilcolina e a furosemide aumenta a sua produção. A metoclopramida deprime a atividade da colinesterase e prolonga a duração do bloqueio

neuromuscular. Portanto, a probabilidade das interações clínicas aumenta nos pacientes recebendo várias drogas com possíveis efeitos na transmissão neuromuscular contração muscular⁵³.

Dotan e cl⁵⁴ demonstraram que o efeito do vecurônio aumenta com o uso de maiores doses de gentamicina (4mg/kg); modesto aumento ocorreu com dose de 1,2mg/kg em relação aos pacientes sem uso de gentamicina.

A associação do vecurônio com altas doses de opiáceos pode desencadear bradicardia severa e inclusive assistolia (há uma adequada e rápida resposta à atropina)².

O uso de corticosteróide concomitantemente com o vecurônio pode prolongar o efeito da ação curarizante, devido à inibição aditiva dos receptores de acetilcolina nicotínicos. Assim, o aumento do bloqueio neuromuscular produzido quando é usado corticosteróide juntamente com o vecurônio pode aumentar a denervação farmacológica e contribui, do ponto de vista fisiopatológico, a fraqueza observada em alguns pacientes críticos na UTI⁵⁵.

NOVOS RELAXANTES MUSCULARES

Os relaxantes musculares têm melhorado enormemente a sua segurança de tal modo que se torna difícil o aparecimento de novas drogas, pois as novas devem ter as boas características dos seus predecessores e aportar algo mais².

À medida que se tem melhorado a margem de segurança cardiovascular e metabólico dos bloqueadores neuromusculares, tem aumentado exigências que devem caracterizar um relaxante muscular²:

- mecanismo de ação não despolarizante
- início de ação tão rápido que compete com a succinilcolina na instauração de boas condições para a intubação
- curta duração do efeito: altamente metabolizado para que não ocorra efeito acumulativo
- via de eliminação alternativa: sem dependência da função hepática e renal para a sua eliminação
- seletividade de ação: ausência de efeitos cardiovasculares (hemodinâmicos e autonômicos)
- sem interação com outros fármacos usados na anestesia
- resposta dose-efeito altamente previsível
- reversão rápida com anticolinesterásicos e se possível, espontânea, tanto administrado em forma de bolus como em infusão.
- alta potência para minimizar os efeitos colaterais 9difícil compatibilizar isto com um curto início da ação
- estável em solução aquosa.

Nenhum dos relaxantes musculares na atualidade cumpre todas estas exigências, de tal modo que está justificado prosseguir na busca de novos agentes, ainda que seja pouco provável a sua comercialização em curto prazo. Todos os compostos que estão sendo estudados tendem a substituir a succinilcolina².

A atenção está voltada para os compostos com propriedade de relaxante muscular nos derivados dos ésteres do ácido clorofumarínico e os derivados do tropinil diéster. O composto mais promissor do primeiro grupo parece ser o clorofumarato assimétrico e o mais estudado do segundo grupo é o sal de amônio biquaternário de tropinil

diéster. Já estão sendo estudados em animais de experimentação e alguns já testados em humanos^{56, 2}.

Segundo Almeida⁵⁷, **gantracúrio** é uma nova classe de bloqueadores neuromusculares chamada de clorofumarato, rapidamente inativado por cisteínas plasmáticas, resultando em um fármaco de rápido início da ação com uma duração ultracurta. O tempo para atingir 90% do bloqueio é 122 a 54 segundos na dependência da dose administrada. A duração é igualmente muito curta, em torno de 3,5 a 10 minutos. Em animais de laboratório, a reversão é facilmente obtida com a injeção de cisteína e em seres humanos, foi acelerada com o uso do edrofônio. Estudos animais e no homem, a injeção da droga não mostrou efeitos colaterais significantes. O aumento discreto da frequência cardíaca e a diminuição da pressão arterial ocorreram com doses muito elevadas.

| | Dose | Início | Duração Clínica | Liberação de Histamina | Efeitos Cardiovasculares | Eliminação | Indicação | Duração Total |
|----------------|------------|--------|-----------------|------------------------|---|---|--|---------------|
| Pancurônio | 0,15 mg/Kg | 3 - 4' | 60 - 80' | | ↑ FC e PA | Hepática renal | Intervenção cirúrgica de longa duração | 120 - 160' |
| Vecurônio | 0,1 mg/Kg | 2,5' | 35 - 45' | | Não | hepática | Cirurgia Cardíaca | 60 - 75' |
| Atracúrio | 0,5 mg/Kg | 2,5' | 50' | Sim | Sim pela liberação de histamina (↑ FC↓PA) | Múltiplas vias (Eliminação de Hoffmann) | Em paciente com insuficiência renal ou hepática | 80' |
| Mivacúrio | 0,2 mg/Kg | 2,5' | 20' | Sim | Sim pela liberação de histamina (↑ FC↓PA) | hidrolise pela colísterase plasmática | Intervenção de curta duração | 30' |
| Rocurônio* | 0,6 mg/Kg | 1,5' | 40' | Não | Não | Hepática | Indução em sequência rápida se a succinilcolina esteve contra-indicada | 70' |
| Cisatracúrio | 0,1 mg/Kg | 5,2' | 33 - 45' | Não | Não | Múltiplas vias (Eliminação de Hoffmann) | Em paciente com insuficiência renal ou hepática | 70' |
| Pipecurônio | 0,1 mg/Kg | 3,5' | 80 - 120' | Não | Não | Renal | Intervenção cirúrgica de longa duração paciente cardiovasculares | 2 - 3 horas |
| Doxacúrio | 0,05 mg/Kg | 6' | 85 - 125' | Não | Não | Renal | Cirurgia Cardíaca de longa duração | 120 - 200 min |
| Succinilcolina | 4-5mg IM | 0,5-1' | 5-10' | Não | bradicardia | hidrólise pela Acetilcolinesterase plasmática | entubação de urgência | |

RESUMO

A introdução dos bloqueadores neuromusculares revolucionou a prática na medicina, ocorrendo uma redefinição na anestesia. Entre as indicações do seu uso na neonatologia, a evidência mostra eficácia do seu uso nos recém-nascidos que “brigam” com o ventilador (assincronia) na diminuição da hemorragia intraventricular e a experiência mostra, no pós-operatório, a redução da rotura da sutura nos recém-nascidos com atresia de esôfago, sem efeitos adversos. Os relaxantes musculares diferem no mecanismo de ação, havendo 2 tipos: **despolarizantes** (succinilcolina) e os **não despolarizantes** (pancurônio, vecurônio, atracúrio, cisatracúrio, rocurônio, doxacúrio, pipecurônio, mivacúrio). Os efeitos adversos, agravados com a interação com outras drogas devem ser reconhecidos, para a otimização do uso dos curares.

Os curares despolarizantes (succinilcolina) tem sido usados para a seqüência rápida de intubação, embora na neonatologia, tem sido proposta mais atualmente outras drogas, como o propofol, devido à ocorrência de bradicardia devido ao seu antagonismo com os receptores colinérgicos. Nesta situação, o uso de atropina se impõe. Devido a sua rápida ação, a succinilcolina tem sido também usada na reversão do laringoespasma, especialmente quando não se dispõe de um acesso venoso.

A necessidade de melhorar a margem de segurança cardiovascular e metabólica dos bloqueadores neuromusculares implicou no surgimento de novos agentes não despolarizantes. Torna-se importante o conhecimento da farmacodinâmica e farmacocinética destes agentes para que seja usado o relaxante muscular melhor indicado. O relaxante muscular ideal é aquele que apresenta início da ação rápido e que apresenta curta duração do efeito, via de eliminação independente do fígado e do rim, ausência de efeitos cardiovasculares e que tenha rápida reversão com anticolinesterásicos e se possível, espontânea. Nenhum dos agentes bloqueadores neuromusculares da atualidade cumprem totalmente estas exigências. Entre os curares não despolarizantes em uso temos:

-**vecurônio**: melhor do ponto de vista químico do que o **pancurônio**; é desprovido de efeitos cardiovasculares do pancurônio (este leva a taquicardia e a hipertensão arterial).

-**atracúrio**: tem a vantagem da sua eliminação por um processo independente do fígado e do rim (eliminação de Hoffmann), sendo o curare de eleição para pacientes com insuficiência hepática ou renal (no entanto, por liberar histamina, apresenta efeitos cardiovasculares, caracterizado por taquicardia e hipertensão arterial).

-**mivacúrio**: tem a vantagem de sofrer hidrólise pela acetilcolinesterase hepática, o que o torna um curare de curta duração (causa efeitos cardiovasculares em decorrência da liberação de histamina).

-**rocurônio**: semelhante ao vecurônio, tem início de ação rápido, sendo indicado na seqüência rápida de intubação.

-**cisatracúrio**: é mais potente que o atracúrio e apresenta grande margem de segurança cardiovascular e metabólica, com a vantagem de leve liberação de histamina, sendo indicado para pacientes com patologia cardiovascular.

-**pipecurônio**: semelhante ao pancurônio, no entanto, carece de efeitos vagolíticos do pancurônio, sendo indicado em cirurgias de longa duração em pacientes com patologia cardiovascular.

-**doxacúrio**: semelhante ao pipecurônio, com a vantagem de apresentar efeitos cardiovasculares do pancurônio e tem as mesmas indicações do pancurônio (intervenção cirúrgica de longa duração).

-**rapacurônio**: devido causar grave broncoespasmo e broncoconstrição irreversível, foi retirado da prática clínica.

A reversão do efeito dos relaxantes musculares é importante para evitar o risco do desenvolvimento do bloqueio residual. Assim, torna-se importante a necessidade de novos agentes para reverter o bloqueio neuromuscular, com início rápido de ação com melhor eficácia e segurança do que os anticolinesterásicos, como a neostigmina (causa eventos colinérgicos adversos, cardiovasculares e gastrintestinais, além de serem inefetivos quando administrados durante bloqueio profundo). Entre estes agentes, o Sugammadex, uma gama-ciclodextrina, após estudos de fase III, tem-se mostrado efetivo na reversão do bloqueio neuromuscular. O Sugammadex (inclusive a Agência Européia de Medicamentos-EMEA aceitou a solicitação para a sua comercialização em julho de 2007) se liga seletivamente ao relaxante muscular, encapsulando-o, mais especificamente com o rocurônio e mais recentemente com o vecurônio.

Na busca do bloqueador neuromuscular ideal (todos os compostos que estão sendo estudados tendem a substituir a succinilcolina) a atenção está voltada para os derivados dos ésteres do ácido clorofumarínico e o composto mais promissor parece ser o clorofumarato (**gantracúrio**). Este agente tem início rápido de ação (122 a 54 segundos) com uma duração ultracurta (3,5 a 10 minutos) e não apresentou efeitos colaterais significantes; a reversão foi acelerada em animais com o uso de cisteína e em humanos, com o uso do edrofônio.

Referências:

- 1) WC Bowman. Neuromuscular block. *British Journal of Pharmacology* 2006;147:S277-S286
- 2) Bozzo RB, Bloqueadores neuromusculares no despolarizantes. Hospital de Urgencia Asistencial Pública PDF] [Bloqueadores Neuromusculares No Despolarizantes](#) (24/9/2007)
- 3) Raghsvendra T. Neuromuscular blocking drugs: discovery and development. *J R Soc Med* 2002;95:636-367
- 4) Costarino AT, Polin RA. Neuromuscular relaxants in the neonate. *Clin Perinatol* 1987;14:965-989
- 5) Perlman JM et al. Reduction of intraventricular hemorrhage by elimination of fluctuating cerebral blood flow velocity in preterm infants with respiratory distress syndrome. *N Eng J Med* 1985;313:1353-7
- 6) Stark AR et al. Muscle relaxation in mechanically ventilated infants. *J Pediatr* 1979;94:439-443
- 7) Greenough A et al. Pancuronium prevents pneumothoraces in ventilated premature babies who actively expire against positive pressure inflation. *Lancet* 1984;1 (8367):1-3
- 8) Uchida K et al. Efficacy of postoperative elective ventilatory support for leakage protection in primary anastomosis of congenital esophageal atresia. *Pediatr Surg Int* 2006;22:496-9
- 9) Ganong W. Transmissão sináptica juncional. *Fisiologia Médica*, 17^a Edição, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1988, p.60-82
- 10) [Neurotransmissor - Wikipédia](#) (24/9/2007)
- 11) da Silva IF, Forte LV. Curso de reciclagem-Sedação em Terapia Intensiva-Fascículo I-A importância da sedação na UTI (Relaxantes neuromusculares) [Ineti - Protocolos](#).
- 12) Jeevendra JA et al. Succinylcholine-induced hyperkalemia in acquired pathologic states. *Anesthesiology* 2006;104: 158-69
- 13) Castillo-Zamora et al. Similar preoperative hemodynamic response to pancuronium and rocuronium in high cardiac surgical patients. *Minerva Anestesiol* 2005;71:769-73
- 14) Volpe JJ. Intraventricular hemorrhage and brain injury in the premature infant. *Clin Perinatol* 1989;16:361-386
- 15) Cowan F, Thoresen M. The effects of intermittent positive pressure ventilation on cerebral arterial and venous blood velocities in the newborn infant. *Acta Paediatr* 1987; 76:239-47
- 16) Coolls F, Offringa M. Neuromuscular paralysis for newborn infants receiving mechanical ventilation. [Cochrane Neonatal](#), 22/02/2005
- 17) Kelly MA, Finer NN. Nasotracheal intubation in the neonate: physiologic responses and effects of atropine and pancuronium. *J Pediatr* 1984;105:3093-9-
- 18) Ghanta S, Abdel-Latif M, et al. Propofol compared with the morphine, atropine and suxamethonium regimen as induction agents for neonatal endotracheal intubation: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2007;119:e1248-e1255
- 19) Pershad J et al. Comparison of propofol with pentobarbital/midazolam/fentanyl sedation for magnetic resonance of the brain in children, *Pediatrics* 2007;120: e629-e636

- 20) Shah V, Ohlsson A. The effectiveness of premedication for endotracheal intubation in mechanically ventilated neonates: a systematic review. *Clin Perinatol* 2002;29:535-553
- 21) Margotto PR. Analgesia e sedação no recém-nascido em ventilação mecânica. Disponível em www.paulomargotto.com.br (Distúrbios neurológicos), 24/9/2007
- 22) Cheung PY et al. Prolonged use of pancuronium bromide and sensorineural hearing loss in childhood survivors of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr* 1999;135:233-9
- 23) Runkle B, Bancalari E. Acute cardiopulmonary effects of pancuronium bromide in mechanically ventilated newborn infants. *J Pediatr* 1984; 104:614-7
- 24) Cabal LA et al. Cardiovascular and catecholamine changes after administration of pancuronium in distressed neonates. *Pediatrics* 1985;75:284-7
- 25) Belik J et al. Cerebral blood flow and metabolism following pancuronium bromide in newborn lambs. *Pediatr Res* 1984;18:1305-1308
- 26) Fanconi S et al. Effects of paralysis with pancuronium bromide on Joint mobility in premature infant. *J Pediatr* 1995;127:134-6
- 27) Sinha SK, Levene MI. Pancuronium bromide induced joint contractures in the newborn. *Arch Dis Child*
- 28) Op de Coul AA et al. Neuromuscular complications in patients given Pavulon (pancuronium bromide) during artificial ventilation. *Clin Neurol Neurosurg* 1985;87:14-22
- 29) Kopecky K et al. Therapeutic neuromuscular paralysis in neonates: characteristic radiographic features. *Am J Roentgenol* 1982;139:25-30
- 30) Dillard RG et al. Pancuronium and abnormal abdominal roentgenograms. *Am J Dis Child* 1980;134:821-3
- 31) Goudsouzian NG et al. Recovery from pancuronium blockade in the neonatal intensive care unit. *Br J Anaesth* 1981;53:1303-9
- 32) Tobias JD et al. Pancuronium infusion for neuromuscular block in children in the pediatric Intensive care Unit. *Anesth Analg* 1995;81:13-6
- 33) Hodges UM. Vecuronium infusion requirements paediatric patients in intensive care units: the use of acceleromyography. *Br J Anaesth* 1996;76:23-8
- 34) Margotto PR, Moura JMM. Atresia de esôfago. In: Margotto PR. *Assistência ao Recém-Nascido de Risco*, Hospital Anchieta, 2a Edição, Brasília, 21006, p.524-525
- 35) Nightingale DA. Use of atracurium in neonatal anaesthesia. *Br J Anaesth* 1986;58 Suppl I:32S-36S
- 36) Prielipp RC et al. Comparison of the infusion requirements and recovery profiles of vecuronium and cisatracurium 51Q89 in intensive care patients. *Anesth Analg* 1995;81:3-12
- 37) Suttner S et al. Economic aspects of different muscle relaxant regimens. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2000;35:300-305
- 38) Dupuis JY et al. Atracurium and vecuronium interaction with gentamicin and tobramycin. *Canadian Journal of Anesthesia* 1989;36:407-411
- 39) Doucet O et al. Prolonged neuromuscular blockade with mivacurium in a newborn. *Ann Fr Anesth Reanim* 1989;17:725-7
- 40) Roberts KD et al. Premedication for nonemergent neonatal intubations: a randomized, controlled trial comparing atropine and fentanyl to atropine, fentanyl, and mivacurium.

- 41) Rose M, Fisher M. Rocuronium: high risk for anaphylaxis? *Br J Anaesth* 2001;86:678-82
- 42) Kaplan RF et al. Intramuscular rocuronium in infants and children: a multicenter study to evaluate tracheal intubating conditions, onset, and duration of action. *Anesthesiology* 1999;91:633-8
- 43) Sparr HJ et al. Newer neuromuscular blocking agents: how do they compare with established agents? *Drugs* 2001;61:9149-42 *Pediatrics* 2006;118:1583-91
- 44) Stevens JB et al. The clinical neuromuscular pharmacology of cisatracurium versus vecuronium during outpatient anesthesia. *Anesth Analg* 1997;85:1278-83
- 45) Burmester M, Mok Q. Randomised controlled trial comparing cisatracurium and vecuronium infusions in a paediatric intensive care unit. *Intensive Care Med* 2005;31:686-92
- 46) Reich DL et al. Comparison of cisatracurium and vecuronium by infusion in neonates and small infants after congenital heart surgery. *Anesthesiology* 2004;101:1122-7
- 47) Jooste E et al. Rapacuronium preferentially antagonizes the function of M2 versus M3 muscarinic receptors in guinea pig airway smooth muscle. *Anesthesiology* 2005; 102: 117-24
- 48) Stuth E AE. Another possible mechanism for bronchospasm after rapacuronium. *Anesthesiology* 2002;96:1528-9
- 49) Suy K et al. Effective reversal of moderate rocuronium- or vecuronium-induced neuromuscular block with sugammadex, a selective relaxant binding agent. *Anesthesiology* 2007;106: 283-8
- 50) Sparr HJ et al. Early reversal of profound rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex in a randomized multicenter trial. *Anesthesiology* 2007;106:935-43
- 51) Shields et al. Org 25969 (sugammadex), a selective relaxant binding agent for antagonism of prolonged rocuronium-induced neuromuscular block. *British Journal of Anaesthesia* 2006 96(1):36-43; doi:10.1093/bja/
- 52) Brownsberger RJ, Morrelli HF. Neuromuscular blockade due to gentamicin sulfate. *West J Med* 1988;148:215
- 53) Feldman S, Karalliedde L. Drug interactions with neuromuscular blockers. *Drug Saf.* 1996;15:261-73
- 54) Dotan ZA et al. The Effect of vecuronium is enhanced by a large rather than a modest dose of gentamicin as compared with no preoperative gentamicin. *Anesth Analg* 2003;96:750-4
- 55) Kindler CH et al Additive inhibition of nicotinic acetylcholine receptors by corticosteroids and the neuromuscular blocking drug vecuronium. *Anesthesiology* 2000;92:821-32
- 56) Moore EW, Hunter JM. The new neuromuscular blocking agents: do they offer any advantages? *Br J Anaesth* 2001;87:912-25
- 57) Almeida M C S.A revolução na anestesia venosa:sugammadex e gantracurium.*Revista Brasileira de Anestesiologia* 2006;56:427-428

Paulo R. Margotto

AOS 5 –Bloco D-Apto 205

706650-054-0xx6132333614 / 0xx6199868953