

## Efeitos Cardiovasculares dos Relaxantes Neuromusculares

G. F. Duval Neto, TSA<sup>1</sup>

Duval Neto GF – Cardiovascular effects of neuromuscular relaxants.

The author reviews the cardiovascular effects of neuromuscular relaxants. The basic mechanisms responsible for neuromuscular relaxant induction of cardiovascular effects are summarized and include histamine release, ganglionic blockade, muscarinic receptor blockade in the cardiovascular system and re-uptake of catecholamines in neuronal sites.

A consideration of the newest agents, atracurium and vecuronium, specially relating to their hemodynamic effects is made.

Key Words: INTERACTION (DRUGS); NEUROMUSCULAR RELAXANTS: depolarizing, succinylcholine, non depolarizing, atracurium, d-tubocurarine, gallamine, metocurina, pancuronium, vecuronium

---

**A** administração de drogas bloqueadoras neuromusculares leva a alterações cardiovasculares que, embora possam passar despercebidas em muitos casos, podem levar a consequências graves em determinado grupos de pacientes. Muitas vezes as alterações hemodinâmicas idênticas, causadas pela administração desse tipo de droga em diferentes pacientes, podem causar efeitos cardiovasculares totalmente diversos em cada um deles. Podemos citar um exemplo: um paciente jovem e saudável tolera facilmente a produção inadvertida de taquicardia e hipertensão arterial causada pela administração de pancurônio, já o mesmo grau de

taquicardia e hipertensão arterial, em um paciente com doença coronariana, pode provocar isquemia miocárdica, devido ao aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio doente. Dessa forma, o claro entendimento da Farmacologia cardiovascular desse grupo de drogas faz com que o anestesiológista possa utilizar o relaxamento muscular de maneira o mais conveniente possível, isto é, explorando os efeitos cardiovasculares desejáveis e evitando os que trazem prejuízos a determinado tipos de pacientes.

Farmacologia básica dos bloqueadores neuromusculares

---

<sup>1</sup> Professor Assistente do Departamento de Cirurgia, Disciplina de Anestesiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas, RS. Fellow do Departamento de Anestesiologia e Centro de Dor da Universidade de Washington, Seattle, USA

Correspondência para Gastão F. Duval Neto  
Rua General Teles, 645/302  
96100 - Pelotas, RS

Recebido em 1 de setembro de 1987  
Aceito para publicação em 2 de dezembro de 1987  
© 1988, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

### Sistema nervoso autônomo

A acetilcolina (ACh), transmissor fisiológico da junção neuromuscular, atua como transmissor em todos os gânglios do sistema nervoso autônomo, como também nas fibras pós-ganglionares parasimpáticas e simpáticas. A sua ação a nível dos gânglios autônomos é estimulada pela nicotina (ações nicotínicas) e as outras pré ou pós-ganglionares são estimulados pela muscarina (ações muscarínicas) <sup>1</sup>. Os efeitos da atividade da acetilcolina

sobre o sistema nervoso autônomo parassimpático atingem o sistema cardiovascular, através de uma ação pós-ganglionar a nível do nó sinoatrial e atrioventricular (ação direta). Os efeitos ACh sobre a atividade do sistema nervoso autônomo simpático podem ser de natureza pré-ganglionar, através de receptores muscarínicos existentes na sua via inibitória, ou de natureza pós-ganglionar, através de receptores muscarínicos pós-ganglionares, influenciando na liberação e reaproveitamento de catecolaminas nos feixes adrenérgicos (ação indireta)<sup>2</sup>.

#### Relação estrutura química e atividade farmacológica

Os bloqueadores neuromusculares possuem outras ações farmacológicas além de sua atividade bloqueadora na junção mioneural. As formas pelas quais esse grupo de drogas atua sobre o sistema cardiovascular foram estudadas por Paton<sup>3</sup> e Bowman<sup>2</sup>. Esse efeito está intimamente relacionado com as características estruturais de suas moléculas:

1 – As drogas bloqueadoras neuromusculares são geralmente bases orgânicas, as quais podem, em conseqüência disto, estimular a mobilização de histamina de seus sítios de ligação no organismo ( mastócitos-basófilos).

2 – As drogas bloqueadoras neuromusculares para interagirem com os receptores colinérgicos na junção mioneural, exercendo a sua ação principal, precisam ter alguma relação estrutural química com a ACh. Como conseqüência elas têm a possibilidade de mimetizarem ou bloquearem a ACh em outros setores do organismo, tais como. Os receptores nicotínicos dos gânglios autônomos parassimpáticos e simpáticos e em receptores muscarínicos do sistema nervoso autônomo parassimpático e simpático.

Resultante deste tipo de interação, os mecanismos básicos pelos quais os agentes bloqueadores neuromusculares podem causar alterações cardiovasculares são através de<sup>4</sup>:

- liberação de histamina
- Bloqueio ganglionar
- Bloqueio de receptores muscarínicos
- Alteração na liberação e reaproveitamento de catecolaminas
- Estímulo de receptores nicotínicos e muscarínicos

Existe uma relação estrutural química entre os bloqueadores neuromusculares despolarizantes e não despolarizantes com o transmissor neuromuscular fisiológico (ACh).

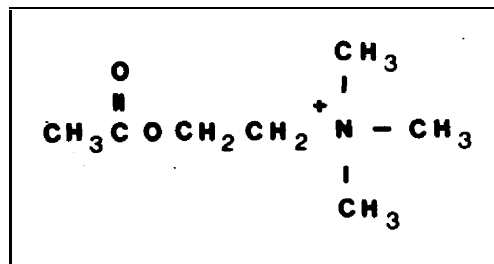


Fig. 1 Acetilcolina – Fórmula estrutural.

A succinilcolina, que é originalmente denominada diacetilcolina, é composta de duas moléculas de acetilcolina ligadas entre si por grupamentos metil-acetato. Dessa forma, a succinilcolina, semelhante a acetilcolina, estimula os receptores colinérgicos na junção mioneural, os receptores nicotínicos ganglionares parassimpáticos e simpáticos, e os receptores muscarínicos autônomos a nível do nó sinoatrial e atrioventricular<sup>2,3,5</sup>

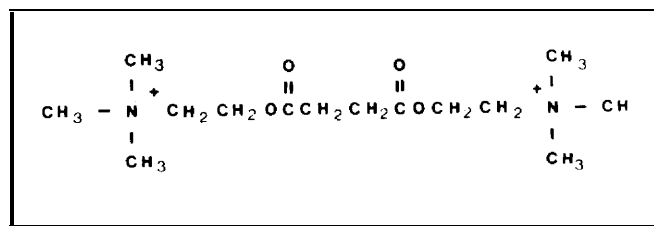


Fig. 2 Succinilcolina – Fórmula estrutural.

A d-tubocurarina contém na sua molécula apenas um grupamento quaternário estável, o outro nitrogênio existe sob a forma de amina terciária, mantendo equilíbrio com prótons em pH fisiológico. É possível que a presença desta amina terciária contribua significativamente para o bloqueio ganglionar autônomo e liberação de histamina causados pela administração de d-tubocurarina<sup>2,3,5</sup>.

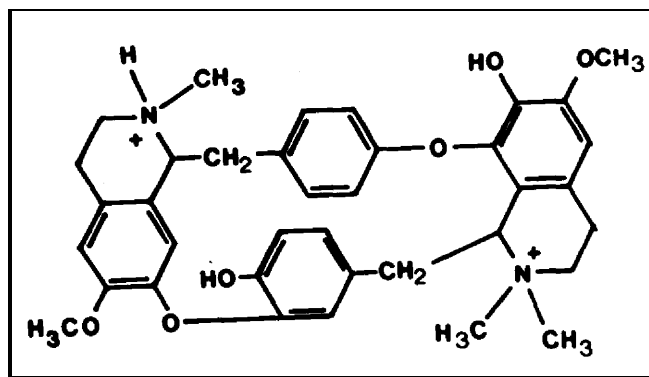


Fig. 3 d-tubocurarina – Fórmula estrutural.

A metocurina (dimetiltubocurarina) se origina da metilação da porção amina terciária e da hidroxila da d-tubocurarina, o que resulta em fraca atividade bloqueadora ganglionar e liberadora de histamina, quando a mesma é comparada com a sua precursora<sup>2,3,5</sup>.

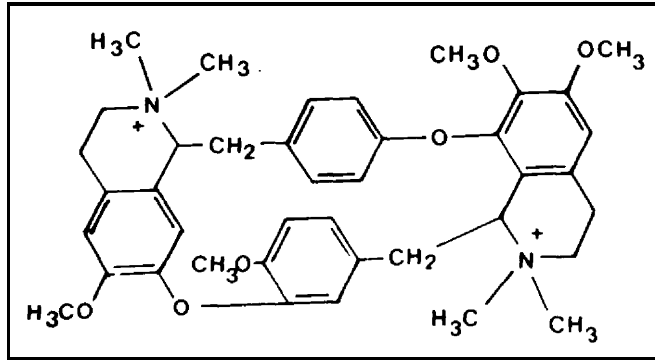


Fig. 4 Metocurina – Fórmula estrutural.

O pancurônio, bloqueador neuromuscular bi-quaternário, não possui ação bloqueadora ganglionar potente, nem liberadora de histamina quando utilizado em doses clínicas convencionais. A presença de duas porções semelhantes a acetilcolina substituídas sobre um núcleo esteroidal rígido confere ao pancurônio a propriedade de potente bloqueador neuromuscular e vagolítico<sup>2,3,5</sup>.

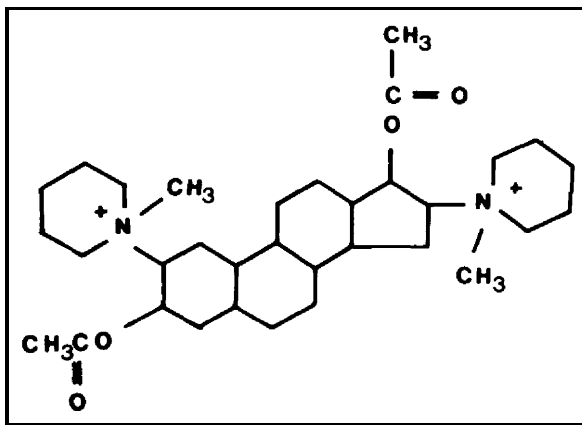


Fig. 5 Pancurônio – Fórmula estrutural.

A galamina possui potente atividade vagolítica, a qual é resultante da presença de três átomos de nitrogênio com cargas positivas na molécula<sup>2,3,5</sup>.

*Investigação científica dos efeitos cardiovasculares*

A maioria dos efeitos cardiovasculares dos bloqueadores neuromusculares acontece devido a

alterações que estas drogas causam a nível do sistema nervoso autônomo.

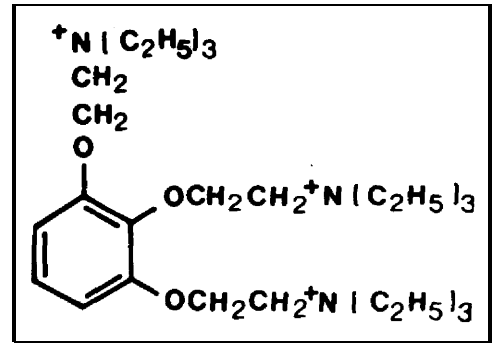


Fig. 6 Galamina - Fórmula estrutural.

Existem vários problemas na análise dos efeitos sobre o sistema cardiovascular causados pela droga bloqueadora neuromuscular, entre eles podemos citar protocolos de pesquisa incompletos, não incluindo velocidade de infusão da droga, interação com outras drogas utilizadas concomitantemente, curvas de dose/resposta não paralelas diferentes grupos de pacientes, doses equipotentes não estabelecidas, entre outros<sup>6</sup>. Dos problemas acima citados, um de grande significado neste tipo de análise é a pesquisa de efeitos cardiovasculares utilizando doses equipotentes do fármaco em estudo.

Dois métodos de análise dos efeitos cardiovasculares dos bloqueadores neuromusculares são mais freqüentemente utilizados pela comunidade científica mundial<sup>7</sup>:

1º método – é aquele que define a dose com a qual os bloqueadores neuromusculares produzem efeito neuromuscular idêntico e, então utiliza esta dose para avaliar comparativamente os seus efeitos cardiovasculares. Essas doses podem ser doses para obter 50% de depressão da contração muscular (ED<sub>50</sub>) ou 95% de depressão da contração muscular (ED<sub>95</sub>) ou, em algumas ocasiões, o dobro da ED<sub>95</sub>, que é a dose necessária para conseguir condições ideais de relaxamento muscular para realizar manobras de intubação traqueal sem reação de tosse.

A observação de curvas compostas de dose/resposta paralelas e a comparação de porções idênticas destas curvas permitem que as potências das diferentes drogas sejam relacionadas, e, então, da relação correta das potências em relação às doses empregadas surge a identificação de doses equipotentes, as quais devem ser utilizadas na investigação dos efeitos cardiovasculares dos fármacos<sup>8</sup>.

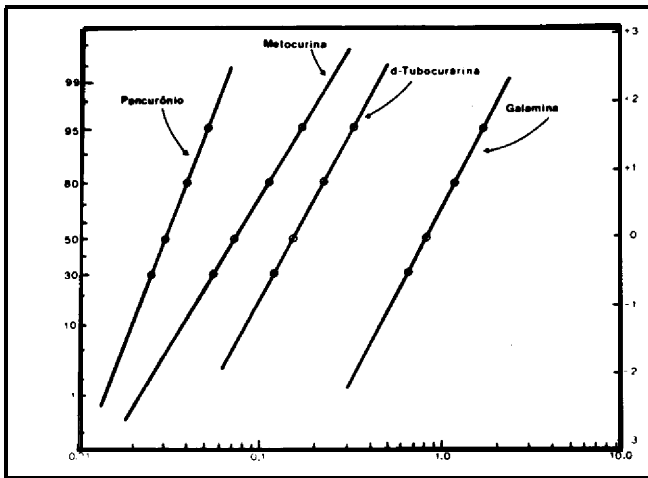


Fig. 7 Curvas dose/resposta dos relaxantes neuromusculares (adapt. ref. 8).

2º método – é aquele que compara vários efeitos cardiovasculares dos bloqueadores neuromusculares (parassimpáticos-simpáticos), utilizando a mesma curva de dose/resposta para cada droga em estudo. Vários trabalhos científicos utilizam esta metodologia<sup>9,10,11</sup>. Hughes et al.<sup>11</sup>, utilizando gatos, analisaram, através de curvas de dose/resposta simultâneas, as alterações neuromusculares, vagais e simpáticas causadas pela administração de galamina, d-tubocurarina, metocurina e pancurônio. Os autores avaliaram experimentalmente as variações na contração da musculatura pré-tibial (bloqueio neuromuscular), na frequência cardíaca induzida pelo vago (atividade parassimpática) e na contração da membrana nictitante (atividade simpática), de maneira simultânea. Os graus observados de inibição dessas variá-

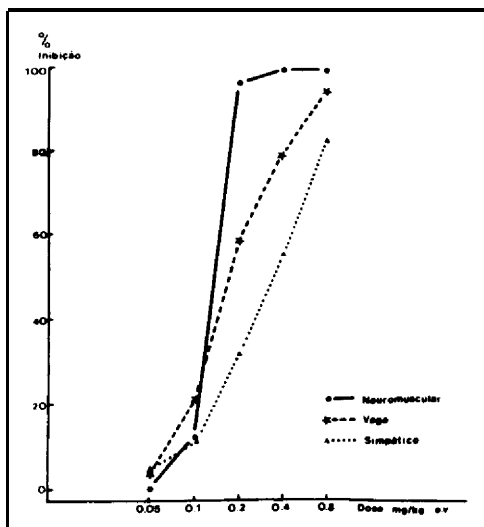


Fig. 8-1 d-tubocurarina – Curvas dose/resposta simultâneas (adapt. ref. 11).

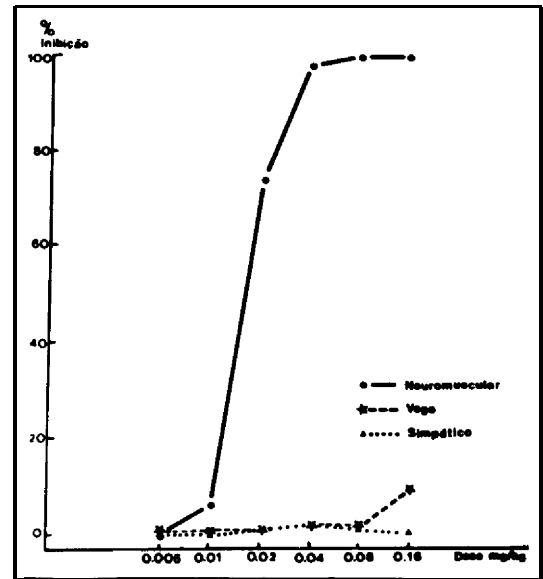


Fig. 8-2 Metocurina - Curvas dose/resposta simultâneas (adapt. ref. 11).

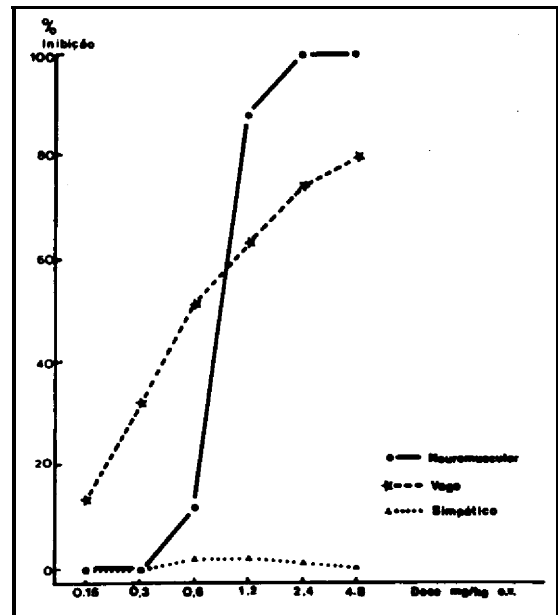


Fig. 8-3 Galamina – Curvas dose/resposta simultâneas (adapt. ref. 11).

veis foram calculados em percentagens e graficados como curvas de dose/resposta.

Baseados no exposto acima, podemos deduzir o seguinte:

1 ? – A d-tubocurarina, em doses utilizadas clinicamente para obtenção de bloqueio neuromuscular, bloqueia as vias vagais e simpáticas, caracterizando bloqueio ganglionar.

2 ? – A metocurina apresenta curva de dose/resposta diferente da d-tubocurarina quando se

utilizam doses equipotentes das mesmas, pois o bloqueio ganglionar só se evidencia com doses muito altas (acima de 0,3 mg. kg<sup>-1</sup>) administradas em "bolus" e rapidamente. Neste caso, esta droga pode produzir discreta hipotensão arterial e um pequeno aumento na frequência cardíaca<sup>12,13</sup>.

3º - A galamina possui efeitos vagolíticos em doses menores que as necessários para a obtenção de relaxamento muscular, causando taquicardia antes do efeito na junção mioneural, mas isenta de atividade bloqueadora ganglionar<sup>4,15,16</sup>.

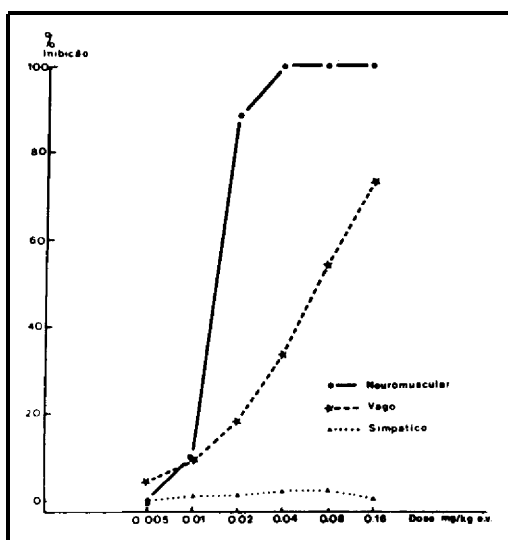


Fig. 8-4 Pancurônio - Curvas dose/resposta simultâneas (adapt. ref. 11).

4º - O pancurônio bloqueia os receptores muscarínicos vagais (parassimpáticos), mas não apresenta ação bloqueadora ganglionar importante<sup>17</sup>.

### Liberação de histamina

A maioria das bases orgânicas pode mobilizar autacóides, como a histamina, de seus locais de ligação em vários setores do organismo (mastócitos-basófilos)<sup>5,19</sup>. Os bloqueadores NEUROMUSCULARES, por similaridade estrutural química com as bases orgânicas, podem estimular a liberação de histamina, quando utilizadas em clínica anestesiológica<sup>20,21</sup>. Este tipo de atividade das drogas bloqueadoras NEUROMUSCULARES não envolve necessariamente mecanismos imunológicos, mas apenas o deslocamento não específico de histamina e outros autacóides de seus locais de ligação. Este fenômeno ocorre principalmente quando são utilizadas doses altas e em infusão rápida deste grupo de drogas<sup>14</sup>.

No homem, quando a histamina é liberada,

pode acontecer uma série de alterações cardiovasculares, entre elas podemos citar as seguintes:

- Diminuição da resistência vascular periférica total com diminuição da pressão arterial média, devido ao estímulo de receptores H<sub>1</sub> e H<sub>2</sub>, principalmente em pequenos vasos e capilares<sup>22</sup>.

- Efeitos inotrópicos e cronotrópicos positivos, devido à ação em receptores H<sub>2</sub>, aumentando o fluxo de Ca<sup>++</sup> na membrana, encurtando o tempo de despolarização diastólico no nó sinoatrial. Os receptores H<sub>1</sub> estimulados aumentam o tempo de condução no nó atrioventricular, aumentando o automatismo cardíaco, especialmente em altas doses, podendo gerar disritmias.

- Aumento da permeabilidade capilar consequente a uma dilatação arteriolar e capilar com, venoconstrição, aumentando a pressão hidrostática capilar, região que permite a passagem de líquidos, eletrólitos e proteínas para o interstício<sup>22,23</sup>. Esta ação é resultante principalmente da ativação de receptores H<sub>1</sub>. Este fato citado leva a uma diminuição do volume intravascular, potencializando a hipotensão arterial<sup>22,23</sup>.

Alguns autores têm sugerido o uso de antagonistas H<sub>1</sub> e H<sub>2</sub>, por via muscular, para proteger o paciente contra os efeitos da liberação de histamina induzida por drogas utilizadas em anestesia, entre elas os bloqueadores neuromusculares<sup>24</sup>.

Savarese et al.<sup>13</sup> demonstraram que uma injeção em "bolus" de 0,5-0,7 mg. kg<sup>-1</sup> de d-tubocurarina pode produzir sinais CARDIOVASCULARES e cutâneos de liberação de histamina em torno de 50% dos pacientes submetidos a este tipo de teste e, em situação idêntica, utilizado dose equipotentes de metocurina, a incidência deste fenômeno foi de 6,6%. É importante acrescentar que, quando as mesmas doses são administradas de maneira fracionada, a incidência e a gravidade na liberação de histamina são muito reduzidas, chegando a zero na maioria dos casos.

Dos resultados de vários trabalhos na literatura podemos deduzir que existe uma escala na capacidade dos diferentes bloqueadores NEUROMUSCULARES de estimularem a liberação de histamina (Tabelas I e II).

Tabela I - Efeitos autonômicos dos bloqueadores neuromusculares

DROGAS	GÂNGLIO AUTÔNOMO	RECEPTORES MUSCARÍNICOS CARDÍACOS	LIBERAÇÃO HISTAMINA
Succinilcolina	estimula	estimula	leve
d-tubocurarina	bloqueia	zero	moderada
Hetocurina	bloqueia fracamente	zero	leve
Galamina	zero	bloqueia fortemente	zero
Pancurônio	zero	bloqueia moderadamente	zero
Atracúrio	zero	zero	leve
Vecurônio	zero	zero	zero

(Adaptado da Referência 42.)

Levando em conta os dados acima e baseados em varios autores, é sugerido que a liberação de histamina, a menos que haja sensibilização prévia a uma determinada droga, e um problema restrito à utilização de d-tubocurarina e mesmo neste caso as reações graves são muito raras<sup>21, 3</sup>.

#### Margem de segurança autonômica

É definida como a relação entre a dose da droga que causa relaxamento muscular e a dose que causa bloqueio autonômico<sup>10, 11, 12</sup>. A margem de segurança autonômica para os vários agentes bloqueadores neuromusculares pode ser calculada pela divisão da ED<sub>50</sub> para inibição parassimpática (vagal), simpática e liberadora de histamina pela ED<sub>95</sub> para o bloqueio neuromuscular. Quando esta relação é alta, significa que há uma baixa probabilidade de ocorrência destes efeitos colaterais. Desde que as medidas diretas da função autônoma no homem são impossíveis, a margem de segurança autonômica de uma droga para espécie humana pode ser calculada através da utilização de valores de inibição autônoma encontrados experimentalmente em gatos e a ED<sub>95</sub> para bloqueio neuromuscular no homem, durante a anestesia com óxido nitroso-narcótico-tiopenta<sup>128, 29, 30</sup>. Este tipo de análise indica que provavelmente o bloqueio vagal e simpático (= bloqueio ganglionar) é maior com a d-tubocurarina do que com a metocurina ou pancurônio, utilizando-se doses equipotentes das drogas. A liberação de histamina é maior com a d-tubocurarina do que com a metocurina e o pancurônio (Ver Tabela I I).

Tabelall - Margem de Segurança Autonômica

DROGAS	MARGEM DE SEGURANÇA AUTONÔMICA			
	BLOQUEIO NEUROMUSCULAR	BLOQUEIO GANGLIONAR	BLOQUEIO VAGAL	LIBERAÇÃO HISTAMINA
d-Tubocurarina	0.51	2.94	0.59	1.08
Metocurina	0.28	18.6	2.86	5.11
Pancurônio	0.07	328.6	2.86	zero
Margem de Segurança Autonômica homem = $\frac{ED_{50} \text{ para inib. auton. em gatos}}{ED_{95} \text{ para bloq. neuromusc. no homem}}$				

(Adaptado da ref. 12)

Farmacologia cardiovascular de bloqueadores neuromusculares específicos

#### d- Tubocurarina

A alteração hemodinâmica mais frequente após a utilização desta droga é a hipotensão arterial. A Figura 8.1 mostra que as três respostas (bloqueio neuromuscular-vagal-simpática) são alteradas com

doses semelhantes do fármaco<sup>11</sup>. Este fato experimental nos mostra que, concomitantemente ao bloqueio neuromuscular obtido com doses clínicas de d-tubocurarina, ocorrem bloqueios vagal e simpático, sendo o último em doses mais elevadas. Daí a taquicardia e diminuição de resistência vascular periférica, com conseqüente hipotensão arterial, podem acontecer após doses clínicas da d-tubocurarina.

Stoelting<sup>17</sup> mostrou que em pacientes anestesiados com halotano-óxido nitroso, da d-tubocurarina na dose de 0,4 mg.kg<sup>-1</sup> causou diminuição da pressão arterial média, do débito cardíaco, da resistência vascular periférica e um pequeno e transitório aumento da frequência cardíaca. Longnecker et al.<sup>32</sup> identificaram a queda da resistência vascular periférica como o primeiro evento hemodinâmico a acontecer.

As alterações cardiovasculares secundárias à administração de d-tubocurarina são causadas por bloqueio ganglionar autônomo e liberação de histamina. O breve e discreto aumento na frequência cardíaca pode ocorrer em decorrência da liberação de histamina, através de ação direta sobre o coração, por estímulo à liberação de catecolaminas da supra-renal ou pelo estímulo de baro-receptores devido à hipotensão arterial causada pela queda da resistência vascular periférica<sup>22, 31</sup>. Os anti-histamínicos podem atenuar estas respostas, mas não as eliminam totalmente<sup>27</sup>.

A hipotensão arterial está diretamente relacionada com a dose empregada, com a velocidade de infusão e com o anestésico utilizado, principalmente se este potencializa o bloqueio ganglionar, como é o caso do halotano<sup>33</sup>.

Alguns autores atribuíam a depressão cardiovascular, causada pela d-tubocurarina, a presença de preservativos da droga. Este fato foi contestado por trabalhos mais recentes, os quais utilizaram doses altas da droga (18 mg/m<sup>2</sup>) sem resposta depressora do miocárdio dos pacientes, mesmo usando doses pequenas de halotano na técnica anestésica. A avaliação da contratilidade miocárdica foi realizada através da medida do  $1/P E P^{2, 3, 3, 3, 4}$ .

A repercussão clínica do aumento da frequência cardíaca e do decréscimo da resistência vascular periférica depende da função ventricular e do volume intravascular do paciente em que a droga vai ser empregada. Os pacientes hipovolêmicos ou com débito cardíaco fixo tornam-se hipotensos, enquanto que os que têm capacidade de aumentar seu débito, compensando a diminuição da resistência vascular periférica, evitam a hipotensão

arterial<sup>6</sup>. Em situações onde a hipotensão arterial controlada é desejada a d-tubocurarina pode ser o bloqueador neuromuscular de eleição, potencializando as drogas hipotensoras.

Devem ser considerados pacientes de risco para a utilização de d-tubocurarina, devido à possibilidade de hipotensão arterial, os portadores de doença coronariana, síndromes de baixo débito, débito cardíaco fixo (estenose aórtica, estenose mitral e estenose subaórtica hipertrófica idiopática), aumento da pressão endocraniana, gestantes, curto-circuito intracardíaco e hipertensão arterial<sup>6</sup>.

### *Metocurina (dimetiltubocurarina)*

É um derivado metilado da d-tubocurarina. Em virtude desta metilação este bloqueador neuromuscular possui diferentes potências em termos de atividade bloqueadora neuromuscular e de efeitos cardiovasculares, quando comparada com a d-tubocurarina.

Hughes et al.<sup>11</sup> demonstraram que o bloqueio neuromuscular pode ser obtido sem evidências de atividade vagolítica ou bloqueio ganglionar, isto é, bloqueio da junção mioneural puro (Figura 8.2). Por outro lado, Stoelting<sup>28</sup> mostrou um certo grau de hipotensão arterial quando doses de 0,2 mg.kg<sup>-1</sup> foram utilizadas em pacientes anestesiados com halotano-óxido nitroso, embora sem alterações significantes na frequência cardíaca, débito cardíaco e resistência vascular periférica. Esta hipotensão arterial foi menor do que a obtida com doses equipotentes de d-tubocurarina, em torno de 10 vs 25% do controle respectivamente. Estes fatos são justificados pelo menor comprometimento do sistema nervoso autônomo causado pela metocurina. O decréscimo da pressão arterial média causado por este bloqueador neuromuscular é devido à liberação de histamina.

Zaidan et al.<sup>35</sup> mostraram que em pacientes coronariopatas, doses de 0,3 mg.kg<sup>-1</sup> causaram discreto aumento no débito cardíaco e leve diminuição na resistência vascular periférica, alterações estas atribuídas à liberação de histamina.

Savarese et al.<sup>13</sup> afirmam que 1 /3 dos pacientes que receberam metocurina na dose de 0,4 mg.kg<sup>-1</sup> apresentaram sinais clínicos que evidenciaram a liberação de histamina. Estas diferenças foram atribuídas às diferentes técnicas anestésicas empregada.

Heinonem et al.<sup>36</sup>, administrando doses altas de metocurina (0,45 mg.kg<sup>-1</sup>) a pacientes submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio, encontraram diminuição significativa da pressão arterial média, pressão venosa central, frequência cardíaca

e resistência vascular periférica. Embora a metocurina seja menos potente, como bloqueadora ganglionar e liberadora de histamina, do que a d-tubocurarina, doses maiores que ED<sub>95</sub>, durante a anestesia com óxido nitroso-narcóticos, podem causar hipotensão arterial.

### *Galamina*

É dos bloqueadores neuromusculares menos utilizados atualmente, devido aos significantes efeitos no sistema cardiovascular no homem. Dentre esses efeitos, o mais evidente é a taquicardia, podendo ainda causar aumento no débito cardíaco e modesto aumento na pressão arterial, com queda na pressão venosa central<sup>7</sup>.

A observação das curvas simultâneas de dose/resposta evidencia que os efeitos vagolíticos da droga iniciam com doses inferiores àquelas necessárias para produzir efeito bloqueador neuromuscular. Dessa forma, para obtenção de um efetivo bloqueio neuromuscular é necessária a ocorrência de atividade vagolítica de alta intensidade<sup>11</sup> (Figura 8.3).

A liberação de histamina acontece com administração de galamina, mas em menor proporção quando comparada com a d-tubocurarina.

O aumento significativo da frequência cardíaca pode ser prejudicial em pacientes portadores de coronariopatias, pelo aumento da demanda do oxigênio pelo miocárdio (MVO<sub>2</sub>). Em pacientes com estenose aórtica ou mitral, o estreitamento valvular prejudica o fluxo sanguíneo através da válvula, devido a isso, o fluxo lento através da lesão é preferível em relação ao fluxo rápido. Sendo assim, as frequências baixas que geram fluxos lentos são aconselháveis, por permitirem um fluxo mais lento pela lesão. Nos casos acima citados devemos evitar o uso da galamina.

Resumindo, os trabalhos experimentais<sup>38,39,40</sup> mostram que o bloqueio de receptores muscarínicos cardíacos causado pela galamina produz taquicardia intensa e mantida. Em pacientes anestesiados com óxido nitroso-halotano a galamina aumenta e mantém a frequência cardíaca em 30-40 bpm, o débito cardíaco e a pressão arterial média também aumentam, mas a resistência periférica cai<sup>15</sup>.

Alguns autores<sup>14,16,41</sup> consideram a galamina semelhante ao pancurônio; ela teria, além de seu efeito direto sobre os receptores muscarínicos cardíacos, um efeito indireto, através do bloqueio de fibras pós-ganglionares simpáticas, aumentando a liberação de catecolaminas.

## Pancurônio

O brometo de pancurônio é o bloqueador neuromuscular mais utilizado hoje, devido à aparente estabilidade cardiovascular que ele confere, principalmente a ausência de hipotensão arterial.

Ao analisarmos as curvas simultâneas de dose/resposta (Figura 8.4) para o pancurônio notamos que atividade vagolítica, evidenciada pela inibição vagal, está situada ao lado direito da curva que representa a inibição da contração neuromuscular<sup>11</sup>. Este achado experimental nos alerta para o fato de que a dose necessária para obtenção de relaxamento muscular não é necessariamente acompanhada de taquicardia. Na literatura existem autores que não concordam com este achado e mostram significantes aumentos de frequência cardíaca, mesmo quando doses baixas desta droga foram utilizadas<sup>42,43</sup>. Nestes estudos não foi protocolada velocidade de infusão e nem as doses empregadas da droga foram tão (1,2 mg/m<sup>2</sup> ou em média 2,5mg em adultos) distantes das utilizadas clinicamente.

O efeito taquicardizante do pancurônio é atribuído a uma ação vagolítica cardíaca relativa, devido a um bloqueio competitivo a nível de receptores muscarínicos colinérgicos no nó sinóatrial do coração<sup>44</sup>.

Estudando pacientes anestesiados com óxido nitroso-halotano e utilizando 0,08 mg.kg<sup>-1</sup> de pancurônio, Stoelting<sup>17</sup> notou aumento na frequência cardíaca, na pressão arterial média, e no débito cardíaco, sem alteração na resistência vascular periférica. Estes efeitos foram também atribuídos a vagóise incompleta com doses clínicas.

Outro estudo<sup>45</sup> utilizado óxido nitroso-narcótico barbitúrico encontrou um aumento de 25% na frequência cardíaca em relação ao controle, enquanto que o débito cardíaco e a pressão arterial média aumentaram mais que no estudo anterior. Essa discrepância de resultados foi atribuída a diferentes técnicas anestésicas empregadas.

Os trabalhos que observam as respostas da resistência vascular periférica após administração de pancurônio fornecem diferentes dados como resultado. Pela observação das curvas de dose/resposta simultâneas para o pancurônio, notamos que a curva que representa a inibição simpática praticamente não se altera após a administração da droga, o que leva a crer que ela não inibindo a atividade simpática não teria ação direta sobre a resistência vascular periférica através de catecolaminas (Figura 8.4). Em contraste, Lee et al.<sup>48</sup>

demonstraram durante curto circuito cardiopulmonar total um aumento significativo do volume sanguíneo no reservatório do sistema de perfusão extracorpóreo. Os autores atribuíram a um efeito constritivo do pancurônio sobre os vasos de capacitância. Entretanto, e ponderado neste trabalho que há um equilíbrio entre o sistema de perfusão e a circulação do paciente, o que torna difícil a avaliação da contribuição específica da droga em relação a este tipo de efeito. Outros autores<sup>32</sup>, utilizando a d-tubocurarina, referem a dilatação dos vasos de resistência e decréscimo de volume sanguíneo no reservatório do sistema de perfusão extracorpóreo. Dessa forma, concluíram que o pancurônio apresenta um efeito oposto ao da d-tubocurarina no volume sanguíneo no reservatório da bomba de perfusão, o qual é consequência de um efeito oposto sobre a resistência vascular periférica.

Os efeitos vagolíticos do pancurônio são do domínio da maioria dos anesthesiologistas, mas os efeitos desta droga sobre o sistema nervoso autônomo simpático são menos conhecidos e, por conseguinte, menos valorizados.

O pancurônio pode atuar indiretamente sobre o sistema nervoso autônomo simpático por três vias (Figura 9)<sup>1</sup>:

1º – O pancurônio bloqueia receptores muscarínicos, receptores (Mi) localizados em um interneurônio dentro da via inibitória pré-sináptica. Isto interrompe o mecanismo responsável pela produção de hiperpolarização das células do gânglio simpático. Este tipo de atividade remove o processo de controle, o qual normalmente limita o tráfico excessivo de estímulos simpáticos pelo gânglio, desta forma facilitando a transmissão ganglionar. Os receptores citados são diferentes dos receptores muscarínicos localizados dentro do gânglio (Me), os quais são responsáveis por 5-10% da transmissão de estímulos excitatórios. O pancurônio e a galamina bloqueiam somente os receptores Mi e não bloqueiam os Me. Se estas drogas bloqueassem os receptores Me teriam ação bloqueadora ganglionar.

2º – O pancurônio e a galamina podem também bloquear outro receptor muscarínico (receptor M) localizado na fibra nervosa terminal pós-ganglionar simpática. Este receptor, quando estimulado, normalmente exerce uma função do tipo retroalimentação negativa, influenciando no controle da liberação de catecolaminas a este nível. Quando este é bloqueado, há uma facilitação na liberação das mesmas nas porções terminais das fibras simpáticas (C).



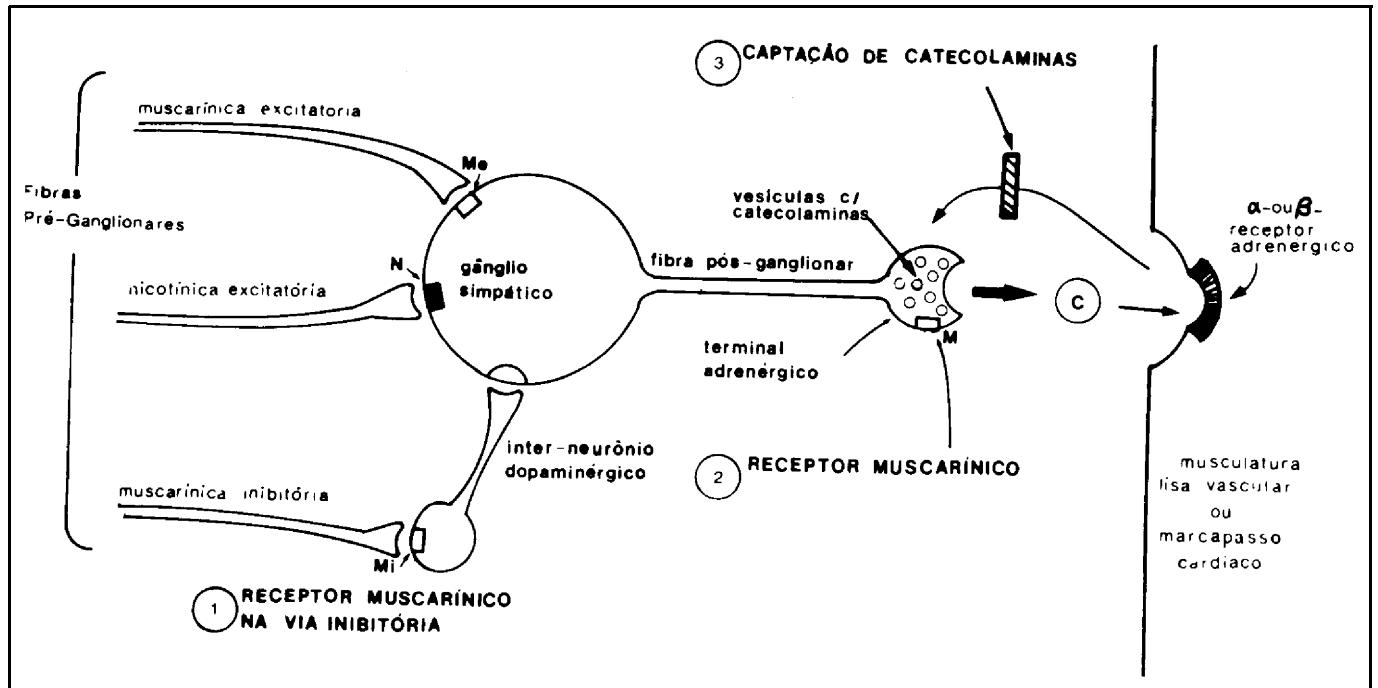


Fig. 9 Efeitos do pancurônio no sistema nervoso simpático (adapt. ref. 46-47).

3º – O pancurônio inibe a captação (reaproveitamento) de catecolaminas pelos terminais adrenérgicos.

Todos os mecanismos acima citados contribuem para elevação de níveis plasmáticos de catecolaminas<sup>46,47</sup>. Este aumento de tónus simpático pode ser danoso, principalmente em casos de pacientes coronariopatas, em que o equilíbrio entre a oferta (fluxo coronariana) e a demanda de oxigênio pelo miocárdio (MVO<sub>2</sub>) está alterado.

Em 1985, Thomson e Putnins publicaram um trabalho<sup>49</sup> prospectivo com protocolo randomizado e duplo cego, comparando as alterações hemodinâmicas e eletrocardiográficas causadas por doses equipotentes de três bloqueadores NEUROMUSCULARES (pancurônio, metocurina/pancurônio e metocurina). Este estudo alertou para uma situação muito freqüente em Anestesiologia, que é a associação de um narcótico sintético (fentanil 50-100 mg·kg<sup>-1</sup>) com o pancurônio. Os anestesiolistas que utilizam esta técnica justificam o seu uso devido a uma ação vagolítica e simpaticomimética indireta do pancurônio, as quais compensariam os efeitos colinômiméticos dos narcóticos. Desta forma haveria um bloqueio dos efeitos bradicardizantes dos morfínomiméticos.

O trabalho acima referido mostrou que em 25% dos pacientes, do grupo em que foi utilizado o pancurônio como droga bloqueadora neuromus-

cular, aconteceram alterações eletrocardiográficas compatíveis com isquemia de miocárdio (depressão do segmento ST), enquanto que nenhum dos pacientes do grupo em que foi utilizada associação pancurônio/metocurina, ou somente a metocurina, apresentou este tipo de alteração no eletrocardiograma. Os maiores aumentos da freqüência cardíaca ocorreram coincidentemente com o grupo que utilizou somente pancurônio (28-57% do controle), como também os maiores aumentos na pressão arterial sistólica (12-39% do controle), o que leva a um aumento no produto freqüência cardíaca vs pressão arterial, fato que foi arrolado como causa da geração de isquemia miocárdica. Os autores sugerem que o pancurônio deve ser evitado em pacientes com doença coronariana severa, que vão a cirurgia de revascularização do miocárdio, quando na técnica anestésica se utilizarem doses altas de narcótico, devido ao efeito taicardizante desta associação, e conseqüente piora da perfusão coronariana, em relação ao aumento da demanda metabólica do miocárdio. Recomenda-se, nestes casos, a utilização de metocurina ou pancurônio/metocurina associados, e recentemente os novos bloqueadores NEUROMUSCULARES como vecurônio e atracúrio, os quais não apresentam atividade vagolítica e não aumentam as respostas simpáticas de maneira tão significativa<sup>45,49,50,51</sup>.

Disritmias podem acontecer após a utilização

de pancurônio em anestesia, mais comumente as taquicardias atriais e juncionais, extrassístoles ventriculares e dissociação atrioventricular. Estas alterações de ritmo são mais frequentes quando o halotano faz parte da técnica anestésica e parecem estar relacionada com a potencialização de efeitos vagolíticos<sup>6</sup>.

Trabalhos mostram que a incidência de arritmias ventriculares severas foi mais freqüente quando o pancurônio foi administrada em cães recebendo halotano e utilizado antidepressivos tricíclicos cronicamente, caracterizando interação entre estas drogas<sup>91, 52</sup>.

Devemos ter cuidado na utilização deste bloqueador neuromuscular em pacientes nos quais deve ser evitada a hipertensão arterial, como no caso das doenças isquêmicas coronariana, na insuficiência aórtica e mitral, nos aumentos de pressão intracraniana, nas anastomoses vasculares recentes, nas pacientes obstétricas; ou quando deve ser evitada a taquicardia, como no caso da isquemia coronariana, da estenose aórtica e mitral, da estenose hipertrófica subaórtica idiopática, entre outras<sup>6</sup>.

### *Succinilcolina*

Este bloqueador neuromuscular despolarizante, que possui semelhança estrutural com a ACh, mimetiza os seus efeitos sobre os receptores nicotínicos e muscarínicos, levando a um aumento tanto do tônus parassimpático como do simpático. Este fato pode ser a causa de disritmias cardíacas resultantes da administração da droga. É interessante salientar que o aumento do tônus autônomo, secundário à utilização de succinilcolina, e maior no lado não dominante do sistema nervoso autônomo, isto é, simpático ou parassimpático. É comum ocorrer bradicardia sinusal em crianças, as quais são geralmente simpatotônicas, após a primeira dose da droga, enquanto que nos adultos, que tendem a ser mais vagotônicos, a taquicardia sinusal é mais freqüente<sup>2</sup>.

As principais disritmias causadas pela administração desta droga são a bradicardia sinusal, ritmo juncional (nodal) e as disritmias ventriculares, que vão desde a extrassístolia até a fibrilação ventricular, em situações raras<sup>52</sup>.

A bradicardia sinusal é o efeito cardiovascular predominante da succinilcolina. Em crianças não atropinizadas e simpatotônicas, estimulação de receptores muscarínicos no nó sinoatrial pode resultar em diminuição de freqüência cardíaca. Quando a bradicardia acontece em adultos, está geralmente relacionada com a administração da

segunda dose após os 5 min. da administração da primeira. Estas bradicardia podem ser prevenidas pela administração de tiopental, de atropina, de drogas bloqueadoras ganglionares (trimetafan) e pela pré-curarização com bloqueadores neuromusculares não despolarizantes. No caso da disritmia surgir após a segunda dose tem sido sugerido que a causa seria a sensibilização do coração pelos produtos resultantes da hidrólise da succinilcolina (succinilmonocolina e colina) as doses subseqüentes da mesma<sup>53, 54</sup>.

O ritmo juncional (nodal) ocorre quando a freqüência cardíaca se torna menor que a freqüência do nó sinoatrial. Esta disritmia está geralmente relacionada com um grande estímulo colinérgico a nível do nó sinoatrial, o qual causa uma supressão da atividade sinusal e propicia o aparecimento de marcapasso a nível do nó atrioventricular. Esta alteração do ritmo cardíaco é mais freqüente após a segunda dose e intubação traqueal, podendo ser prevenida com a pré-curarização com bloqueador neuromuscular não despolarizante<sup>53, 54</sup>.

A succinilcolina é capaz de baixar o limiar de excitabilidade ventricular às catecolaminas, induzindo disritmias ventriculares em macacos e cães<sup>55</sup>. Este fato fica exacerbado quando manobras de intubação traqueal acompanham a administração da droga.

Outra causa de distúrbio de ritmo de origem ventricular, conseqüente ao relaxamento muscular conseguido com o uso de succinilcolina, são as alterações do metabolismo do potássio. Usualmente, o potássio sérico se eleva em torno de 0,5-1,0 mEq.L<sup>-1</sup> em adultos saudáveis, após a administração de succinilcolina na dose de 1 mg.kg<sup>-1</sup><sup>56</sup>. Entretanto, existem certas situações em que este aumento pode ser maior 4-8 mEq.L<sup>-1</sup>, ocorrendo 1 a 2 min. após a injeção da droga. Entre estas situações podemos citar as seguintes:

- Trauma severo
- Queimaduras extensas
- Desnervação funcional de músculos esqueléticos secundária à paraplegia, hemiplegia, esclerose múltipla, distrofia muscular, tétano, encefalite, lesão de nervos periféricos, entre outras,
  - Infecção intra-abdominal grave
  - Insuficiência renal

Em pacientes submetidos a traumatismos extensos podemos encontrar significantes aumentos na potassemia com o uso deste bloqueador neuromuscular, principalmente se esta utilização for após uma semana de evolução da lesão<sup>55, 57</sup>.

Aumentos em torno de 3,5 mEq.L<sup>-1</sup> podem ser detectados, podendo ser a causa de disritmias ventriculares graves. Este fato parece estar relacionado com a lesão da membrana celular muscular, com incapacidade do reaproveitamento do potássio extracelular<sup>57</sup>.

Em queimaduras graves, a succinilcolina pode causar elevações significativas da potassemia, até níveis de 13 mEq.L<sup>-1</sup> com concomitante parada cardíaca<sup>58</sup>. É importante salientar que a pré-disposição para o aumento de potássio sérico se estabelece entre 10 a 60 dias após a queimadura, sendo dose dependente e varia diretamente com a superfície corporal queimada. A pre-curarização não é efetiva na profilaxia deste fenômeno. A existência de infecção nas lesões torna a situação mais grave. Desta forma, a succinilcolina deve ser evitada em pacientes queimados há mais de uma semana e até os 60 dias de evolução, principalmente se as lesões estiverem contaminadas<sup>52</sup>. A causa parece ser a lesão celular com liberação de potássio do intracelular.

Pacientes com doenças neuromusculares ou lesões nervosas centrais ou periféricas aumentam a potassemia em torno de 1 a 9 mEq. L<sup>-1</sup> durante a administração de doses convencionais de succinilcolina. O período mais vulnerável parece ser dentro dos seis meses após o início das lesões neurológicas. As doenças neurológicas progressivas são as de maior risco, e este risco é diretamente proporcional à extensão dos músculos comprometidos. A causa desta hiperkalemia secundária a administração da droga parece ser a intensa despolarização de grandes massas musculares neste tipo de pacientes<sup>59</sup>.

Pacientes urêmicos normalmente não apresentam hiperkalemia após administração de succinilcolina, mas devemos estar alertas para a possibilidade destes mesmos pacientes já apresentarem hiperpotassemia pela doença básica, sendo assim a variação normal do potássio sérico em resposta à droga pode ser causa de disritmias. Deve ser considerada a concentração de 5,5 mEq. L<sup>-1</sup> como o limite máximo na concentração plasmática de potássio para a utilização de succinilcolina em pacientes com insuficiência renal. A pré-curarização não abole totalmente o perigo da hiperkalemia nesta situação. Este efeito fica potencializado em casos de neuropatia periférica urêmica<sup>60, 61</sup>.

Pacientes portadores de infecções intra-abdominais graves<sup>62</sup> e traumatismo cranioencefálico, com hipertensão endocraniana<sup>63</sup>, podem reagir à administração deste bloqueador neuromuscular com aumentos significativos da potassemia.

Farmacologia cardiovascular dos antagonistas do bloqueio neuromuscular

Neostigmina – piridostigmina  
Edrofônio  
4-Aminopiridina

#### *Neostigmina – piridostigmina*

São inibidores da colinesterase utilizadas para antagonizar o bloqueio neuromuscular causado por drogas bloqueadoras neuromusculares não despolarizantes. O resultante aumento da concentração de ACh a nível dos receptores nicotínicos e responsável pelo antagonismo dos efeitos dos bloqueadores neuromusculares, levando a um retorno da função da junção mioneural ou normal. Além disto, alguns autores acreditam que há um estímulo à liberação de ACh na placa mioneural<sup>64</sup>. Desta forma, com o aumento da ACh a neostigmina e a piridostigmina atuam no sistema cardiovascular através do estímulo dos receptores muscarínicos cardíacos. Esta atividade dos antagonistas do bloqueio neuromuscular resulta em aumento da atividade vagal, o qual, no sistema cardiovascular, se evidencia clinicamente por bradicardia<sup>65</sup>. Nas dosagens requeridas para reversão do bloqueio neuromuscular clinicamente estabelecido, tanto a neostigmina como a piridostigmina, quando utilizadas de maneira isolada, produzem intensa bradicardia. Para evitar esta queda da frequência essas drogas devem ser utilizadas concomitantemente com a atropina ou glicopirrolato, nas dosagens de 0,015-0,02 mg. kg<sup>-1</sup> de atropina com 0,035 - 0,07 mg. kg<sup>-1</sup> ou com 0,14-0,2 mg. kg<sup>-1</sup> de piridostigmina<sup>66</sup>. Esta associação geralmente não traz alterações cardiovasculares significativas, embora sejam citados casos de bloqueios atrioventriculares, bradicardia, alterações de condução e até parada cardíaca<sup>68</sup>. Estes efeitos são mais comuns em pacientes idosos ou fazendo uso de drogas com atividade no sistema cardiovascular, como os digitálicos, antidepressivos tricíclicos, entre outros<sup>52, 67</sup>. Não existem diferenças significativas entre a neostigmina e piridostigmina. A administração de neostigmina ou piridostigmina pode ser simultânea com a atropina, porque o efeito vagolítico da atropina precede em 1 a 2 min. os efeitos muscarínicos dos anticolinesterásicos<sup>52</sup>.

O glicopirrolato apresenta um tempo de ação mais longo do que a atropina, desta forma protegendo por mais tempo o paciente dos efeitos muscarínicos cardíacos da neostigmina ou piridostigmina. Os efeitos antimuscarínicos cardíacos do

glicopirrolato iniciam mais lentamente do que os da atropina e são semelhantes, em tempo, ao início do efeito estimulante muscarínico da neostigmina, daí poderem ser administrados concomitantemente. A dose de glicopirrolato é em torno de 0,2 mg para cada 1,0 mg de neostigmina utilizada<sup>69</sup>.

#### *Edrofônio*

Antagonista dos bloqueadores neuromusculares não despolarizantes, que se caracteriza por um tempo curto de ação, embora em doses altas o antagonismo seja mais sustentado<sup>70</sup>.

Essa droga tem como vantagens um curto período de latência e menos efeitos muscarínicos, sendo assim, requer cerca da metade das quantidades de atropina requeridas para bloquear os efeitos muscarínicos causados pela neostigmina ou piridostigmina. Esta menor quantidade de atropina utilizada na mistura leva a uma menor incidência de disritmias do que quando são utilizadas doses maiores desta substância, como no caso dos anticolinesterásicos citados anteriormente<sup>66,71</sup>.

Ao utilizar-se o edrofônio devemos evitar o glicopirrolato como droga antimuscarínica, porque os efeitos muscarínicos da primeira são mais precoces do que os efeitos vagolíticos da segunda; se a administração das duas drogas for concomitante pode acontecer bradicardia. Este fenômeno não acontece quando a atropina é utilizada.

Concluindo, podemos dizer que o glicopirrolato pode ser utilizado junto com a neostigmina ou piridostigmina, mas a atropina é preferível quando vai ser utilizado mais edrofônio.

#### *4-Aminopiridina*

É uma droga que facilita a liberação de ACh na junção mioneural, atuando como poderoso antagonista dos bloqueadores neuromusculares. Possui ação direta na musculatura estriada, possivelmente através da sua capacidade em bloquear os canais de potássio da membrana celular e, desta forma, aumentar o tempo do potencial de ação e aumenta a entrada de cálcio para o axoplasma e sarcoplasma. Esta droga é destituída de efeitos muscarínicos, não requerendo o uso de antimuscarínicos concomitantemente, o que diminui os efeitos cardiovasculares indesejáveis. Esta droga atravessa a barreira hematoencefálica, atingindo o sistema nervoso central, daí sua limitação<sup>72</sup>.

Farmacologia cardiovascular dos novos bloqueadores neuromusculares

Vecurônio  
Atracúrio

Reversão do bloqueio neuromuscular induzido por vecurônio e atracúrio.

Em 1975, Savarese e Kitz<sup>73</sup> caracterizaram o perfil farmacológico de um bloqueador neuromuscular ideal, como sendo uma droga que tivesse atividade não despolarizante, com tempo de ação curto, não cumulativa, com rápido início de ação e recuperação, facilmente reversível e sem atividade significativa sobre o sistema cardiovascular.

Nos últimos anos, dois bloqueadores neuromusculares foram liberados para utilização. Estas drogas são o vecurônio (Org NC 45) e o atracúrio (BW33A).

#### *Vecurônio*

Vecurônio é bloqueador neuromuscular não despolarizante e de ação curta, análogo monoquaternário do pancurônio, mas com potência igual ou discretamente maior que a deste.

A observação da Tabela I mostra-nos que o vecurônio não tem ação sobre os gânglios autônomos, nem sobre os receptores muscarínicos cardíacos e não causa liberação de histamina, fatos que o tornam sem ação sobre o sistema cardiovascular<sup>42</sup>.

Estudo<sup>31</sup> utilizado três vezes a ED<sub>90</sub> de vecurônio; por via endovenosa, não observou alterações na frequência cardíaca, pressão arterial e débito cardíaco.

Pacientes anestesiados com enflurano ou halotano, aos quais foi administrada 0,1 mg. kg<sup>-1</sup> de vecurônio, a única alteração cardiovascular notada foi uma discreta diminuição na frequência cardíaca (de 76 para 63 bpm) no grupo anestesiados com halotano. Os autores atribuem a queda da frequência cardíaca à ausência de atividade vagolítica deste bloqueador neuromuscular, o que permite o aumento do tônus vagal secundário a utilização de drogas, como o halotano, ou a reflexos desencadeados por manobras de intubação traqueal ou manipulação cirúrgica<sup>74</sup>.

Em estudo<sup>75</sup> realizado em pacientes anestesiados com halotano, aos quais foram administrados 0,057 mg. kg<sup>-1</sup> de vecurônio, não foram detectadas alterações na frequência cardíaca, pressão arterial ou no intervalo de tempo sistólico.

Morris et al.<sup>76</sup> compararam os efeitos cardiovasculares causados pela administração de 0,28 mg. kg<sup>-1</sup> de vecurônio (4 vezes a ED<sub>95</sub>) com doses de 0,1 mg. kg<sup>-1</sup> de pancurônio, em pacientes anestesiados com halotano para cirurgia de revascularização do miocárdio. Os resultados mos-

traram que a frequência cardíaca e a pressão arterial não foram alteradas com o uso de vecurônio, havendo apenas uma diminuição de 9% no débito cardíaco e diminuição de 12% na resistência vascular periférica em relação ao controle. No grupo em que foi utilizado o pancurônio, o débito cardíaco aumentou em 17%, sem alteração na resistência vascular periférica, enquanto que a frequência cardíaca aumentou em 22% e a pressão arterial média em 24%. O controle da relação oferta/demanda de oxigênio pelo miocárdio é extremamente importante, principalmente no paciente isquêmico coronariana. Este trabalho mostra que as duas determinantes principais desta relação, isto é, a frequência cardíaca e pressão arterial, não se alteram após a administração de vecurônio, mas se modificam significativamente após o pancurônio. O aumento significativo do produto entre a pressão arterial sistólica e a frequência cardíaca significa um aumento na demanda de oxigênio pelo miocárdio, o qual pode levar a acidentes isquêmicos graves<sup>49</sup>.

Trabalho no sentido de comparar as alterações cardiovasculares causadas pela administração de doses equipotentes de vecurônio (0,12 mg. kg<sup>-1</sup>) e atracúrio (0,5 mg. kg<sup>-1</sup>), em pacientes submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio, foi realizado por Gallo et al.<sup>77</sup>. Neste estudo foram avaliados os seguintes parâmetros: a frequência cardíaca, a pressão arterial média, a pressão na artéria pulmonar, a pressão venosa central, a "wedge pressure" capilar pulmonar e o débito cardíaco, a partir destes foram calculadas a resistência vascular periférica e pulmonar e o volume sistólico de ejeção, sendo os dados obtidos tratados estatisticamente. Os resultados mostraram uma queda significativa na pressão arterial e um aumento no débito cardíaco, com queda concomitante na resistência vascular periférica, no grupo em que foi utilizado o atracúrio. No grupo em que foi utilizado o vecurônio somente foi verificada uma queda na pressão arterial sistólica, enquanto os outros parâmetros permaneceram inalterados. Os autores concluíram que, em doses clínicas, o vecurônio oferece vantagens sobre o atracúrio, particularmente quando é necessária a manutenção de estabilidade cardiovascular perfeita no paciente a ser anestesiados.

A perda de efeitos cardiovasculares do vecurônio, mesmo em altas doses, deve ser do domínio do anestesiologista, principalmente quando técnicas anestésicas com grandes doses de narcóticos sintéticos vão ser utilizadas, pois a ausência de efeitos vagolíticos da droga não compensa a

tendência à bradicardia estabelecida pelo fentanil e seus congêneres<sup>78</sup>. Esta bradicardia é preferível, como vimos anteriormente, quando comparada com a possibilidade de taquicardia secundária à administração de pancurônio na técnica anestésica, causando isquemia coronariana, por aumento da demanda metabólica pelo miocárdio<sup>49</sup>.

Concluimos que devido ao vecurônio ter um pequeno ou nulo efeito sobre o sistema cardiovascular, é uma indicação perfeita quando e crítica a manutenção de uma estabilidade hemodinâmica completa em pacientes com risco cardíaco elevado<sup>6</sup>.

### *Atracúrio*

O atracúrio é um bloqueador neuromuscular não despolarizante, semelhantes ao vecurônio, em atividade farmacológica. Em doses clínicas mostra pequena atividade sobre o sistema cardiovascular. Esta pequena ação sobre o estado hemodinâmico foi identificada através da monitorização direta da pressão arterial média e dos níveis séricos de histamina liberada pelo homem.

O atracúrio causa a liberação de histamina em quantidade iguais ou menores que a metocurina e significativamente menores que a d-tubocurarina (Tabela I)<sup>42,79</sup>.

Estudos realizados<sup>80,81</sup> evidenciam que o atracúrio é um fraco liberador de histamina no homem e em animais de experimentação, quando utilizado em doses altas ou durante a infusão em "bolus" e rápida.

Trabalhos<sup>82,83</sup> mostram que doses inferiores a 0,5-0,6 mg. kg<sup>-1</sup> são praticamente isentas de atividade sobre o sistema cardiovascular, enquanto que doses superiores a duas vezes a ED<sub>50</sub> são associada a respostas cardiovasculares típicas de liberação de histamina, ou seja, hipotensão arterial e taquicardia. Scott et al. mostraram em dois estudos<sup>84,85</sup> que doses até 0,8 mg. kg<sup>-1</sup> de atracúrio podem ser administradas aos pacientes sem gerar sinais de liberação de histamina, se a administração for lenta, durante em torno de 1 min.

Basta et al. realizaram estudo<sup>86</sup> administrando doses de 0,5 e 0,6 mg. kg<sup>-1</sup> de atracúrio a pacientes durante cirurgia e notaram uma queda de pressão arterial de 13 a 20% do controle, respectivamente; enquanto que a frequência cardíaca se elevou, em relação ao controle, em 105 e 108%, respectivamente.

Cork et al.<sup>87</sup>, relacionando a liberação de histamina e alterações hemodinâmicas secundárias à administração de atracúrio e vecurônio, mostra-

ram que com doses equipotentes, ou seja, duas vezes a ED<sub>95</sub>, o vecurônio libera significativamente menos histamina e mantém melhor a estabilidade cardiovascular que o atracúrio. Relacionaram a intensidade das alterações hemodinâmicas causadas pelo atracúrio com as concentrações séricas de histamina liberada.

Desta forma, podemos concluir que doses menores que 0,6 mg. kg<sup>-1</sup> de peso de atracúrio são raramente acompanhada de sinais clínicos de liberação de histamina e conseqüentemente isentas de alterações cardiovasculares significantes; em doses maiores, e principalmente, se administradas em "bolus" e rapidamente, a liberação de histamina é mais intensa, podendo aparecer alterações hemodinâmicas significantes, como hipotensão arterial e taquicardia.

#### *Reversão do bloqueio neuromuscular obtido com vecurônio e atracúrio*

O bloqueio neuromuscular é antagonizado pela administração de edrofônio ou neostigmina, sendo por vezes necessárias doses menores destes antagonistas, fato que protege o paciente de alterações cardiovasculares<sup>88,89,90</sup>. Devido ao curto tempo de ação curta destes bloqueadores neuromusculares, Katz et al.<sup>91</sup> publicaram um trabalho em

um grupo de pacientes em que usou atracúrio, que somente 25% necessitaram de drogas na reversão do bloqueio neuromuscular. A não utilização da droga para reverter o bloqueio implica em uma detalhada avaliação da contração muscular, no final da cirurgia (eletroestimulação).

### CONCLUSÃO

Os mais sérios e indesejáveis efeitos dos bloqueadores neuromusculares, principalmente dos adespolarizantes, ocorrem através de sua ação no sistema nervoso autônomo ou pela liberação de histamina, que resultam em alterações, diretas ou indiretas, sobre o sistema cardiovascular. O conhecimento da relação entre estrutura química e atividade farmacológica destes fármacos tem permitido criar modificações nas suas estruturas moleculares, produzindo drogas o mais isentas possível de efeitos outros que não o de bloquear a junção mioneural. O vecurônio e o atracúrio são drogas que por apresentarem pouca ou desprezível ação sobre o aparelho cardiovascular dos pacientes aos quais são administradas, tornam-se uma excelente opção para fazerem parte de técnicas anestésicas que visem manter intacto o equilíbrio hemodinâmico.

Duval Neto GF – Efeitos cardiovasculares dos relaxantes neuromusculares.

O autor faz uma revisão das ações farmacológicas dos relaxantes neuromusculares sobre o sistema cardiovascular. Os mecanismos básicos pelos quais os relaxantes neuromusculares induzem efeitos cardiovasculares são sumarizados. Entre estes incluem a liberação de histamina, bloqueio ganglionar, bloqueio dos receptores muscarínicos no sistema cardiovascular e a recaptção das catecolaminas a nível neuronal.

Considerações sobre os mais recentes agentes, atracúrio e vecurônio, são feitas, especialmente quanto aos seus efeitos hemodinâmicos.

Duval Neto GF – Efectos cardiovasculares de los relajantes neuromusculares.

El autor hace una revisión de las acciones farmacológicas de los relajantes neuromusculares sobre el sistema cardiovascular. Los mecanismos básicos por los cuales los relajantes neuromusculares inducen efectos cardiovasculares son abreviados. Entre éstos están incluidos la liberación de histamina, bloqueio ganglionar, bloqueio de los receptores muscarínicos en el sistema cardiovascular y la receptación de las catecolaminas a nível neuronal.

Se hacen consideraciones sobre los más recientes agentes, atracúrio y vecurônio, especialmente en cuanto a sus efectos hemodinámicos.

Unitermos: CORAÇÃO; INTERAÇÃO (DROGAS); RELAXANTES NEUROMUSCULARES: adespolarizantes, despolarizantes

## REFERÊNCIAS

1. Lebowitz P W, Savarese J J – Cardiovascular and autonomic effects of neuromuscular blockers. Refresher Courses in Anesthesiology. The ASA, Inc., Philadelphia 1980; 8:103-113.
2. Bowman W C – Non-relaxant properties of neuromuscular blocking drugs. Br J Anaesth, 1982; 54:147-160.
3. Paton WDM – The effects of muscle relaxants other than tubocurarine. Anesthesiology, 1959; 20:453-463.
4. Bowman W C – A new non-depolarizing neuromuscular blocking drug. Trends Pharmacol Sci, 1980; 5:263-266.
5. Taylor P – Neuromuscular Blocking Agents. In The Pharmacological Basis of Therapeutics, Editors Goodman Gilman A, Goodman L S, Rail T W, Murad F, Macmillan, seventh edition, 1986; pp. 222-235.
6. Fogdall R – The use of muscle relaxants in the patient with cardiovascular disease. In Acute Cardiovascular Management Anesthesia and Intensive Care. Editors Ream A K, Fogdall R L, Lippincott, 1982; pp. 292-317.
7. Donlon J V Jr., Savarese J J, Ali H H – Human dose/response curves for neuromuscular blocking drugs a comparison of two methods of construction and analysis. Anesthesiology, 1980; 53: 161-166.
8. Donlon J V Jr., Ali H H., Savarese J J – A new approach to the study of four nondepolarizing relaxants in man. Anesth Analg. 1974;53:034-939.
9. Edwards R P, Miller R D, Roizen M F – Cardiac responses to imipramine and pancuronium during anesthesia with halothane or enflurane. Anesthesiology, 1979; 50:421-425.
10. Savarese J J, Ali H H – The autonomic margin of safety of alcuronium and pancuronium. Abstracts of Scientific Papers, 51<sup>o</sup> Congress of International Research Society, 1977.
11. Hughes R, Chapple D J – Effects of non-depolarizing neuromuscular blocking agents on peripheral autonomic mechanisms in cats. Br J Anaesth, 1976; 48:5948.
12. Savarese J J – The autonomic margin of safety of metocurina and d-tubocurarine. Anesthesiology, 1979;50: 40-46.
13. Savarese J J, Ali H H, Antonio R P – The clinical pharmacology of metocurina: Dimethyltubocurarine revisited. Anesthesiology, 1977; 47:277-284.
14. Eisele J H, Marte J A, Davis H S – Quantitative aspects of the chronotropics and neuromuscular effects of gallamine in the anesthetized man. Anesthesiology, 1971; 35:630-643.
15. Stoelting R K – Hemodynamic effects of gallamine during halothane nitrous oxide anesthesia. Anesthesiology, 1973;39:645-647.
16. Clark A L, Michelson F – The inhibitory effect of gallamine on muscarinic receptors. Br J Pharmacol. 1976; 58: 323-331.
17. Stoelting R K – The hemodynamic effects of pancuronium and d-tubocurarine in anesthetized patients. Anesthesiology, 1972;36: 612-615.
18. Kelman G R, Kennedy B R – Cardiovascular effects of pancuronium in man. Br J Anaesth, 1971; 43: 335-338.
19. Paton W D M - Histamine release by compounds of simple chemical structures. Pharmacol Rev, 1957; 58:625.
20. Waits L F – Complications of muscle relaxants. In Muscle Relaxants, Editor R C Katz, American Elsevier, NY, 1975 vol. 3, pp. 209.
21. MacLagan J – Competitive neuromuscular blocking drugs. In Neuromuscular Junction: Handbook of Experimental Pharmacology, Editor E Zaimis, Berlin: Springer-Verlag, 1976; 42:421.
22. Douglas W W – Histamine and antihistamines; 5-hydroxytryptamine and antagonists. In The Pharmacological Basis of Therapeutics. Editors L S Goodman, A Gilman, T W Rail, F Murad, Macmillan, 1986; pp. 605-639.
23. Baldwin A C, Churchill M D – Anaphylactoid response to intravenous tubocurarine. Anesthesia, 1979; 34:339.
24. Ertroma P M – Histamine release in rats after administration of five neuromuscular blocking agents. Arch Int Pharmacodyn, 1978; 233:82.
25. Tryba M, Zens M, Burret W, Yindig F, Husch M – Ergebnisse einer Eingahresstudie Zur Primedikation mit H<sub>2</sub>-rezeptorantagonisten. Anaesthesist, 1983; 32:335.
26. Tryba M, Zevounou F, Zenz M – Prevention of histamine-induced cardiovascular reactions during the induction of anesthesia following premedication with, and H<sub>2</sub>-antagonists IM. Br J Anaesth, 1986; 58:478-482.
27. Stoelting R K, Longnecker D E – Effect of promethazine on hypotension following d-tubocurarine use in anesthetized patients. Anesth Analg, 1972;51:509-513.
28. Stoelting R K – Hemodynamic effects of dimethyltubocurarine during nitrous oxide – halothane anesthesia. Anesth Analg, 1974;53: 513-515.
29. Bowman W C – Neuromuscular blocking agents. In Evaluation of Drugs Activities: Pharmacometrics. Editors DR, Laurence A L Bacharach, Academic Press, 1964; pp. 323-351.
30. Durant N N, Bowman W C, Marschall I G - A comparison of the autonomic blocking activities d(+) – tubocurarine and its N-methyl and O,O,N-trimethyl analogues. Eur J Pharmacol, 1977; 46:297-302.
31. Booij L H D J, Edwards R P, Sohn Y J, Miller R – Cardiovascular and neuromuscular effects of Org NC 45, pancuronium, metocurina and d-tubocurarine in dogs. Anesth Analg, 1980; 59: 26-30.
32. Longnecker D E, Stoelting R K, Morrow A G – Cardiac and peripheral vascular effects of d-tubocurarine in man. Anesth Analg, 1970; 49:660-665.
33. Munger M, Miller R, Stevens W – The dependence of d-tubocurarine induced hypotension on the alveolar concentration of halothane and the presence of nitrous oxide. Anesthesiology, 1974; 40:442-444.
34. Stoelting R K – Blood pressure response to d-tubocurarine and its preservatives in anesthetized patients. Anesthesiology, 1971; 35: 315-317.
35. Zaiden J, Philben D M, Antonio R – Hemodynamic effects of metocurina in patients with coronary disease receiving propranolol. Anesth Analg, 1977; 56:255-259.
36. Heinonen J, Irjota H – Comparison of haemodynamic effects of metocurina and pancuronium in patients with coronary diseases. Br J Anaesth, 1980; 52:931-937.
37. Kennedy B R, Farmon J V – Cardiovascular effects of gallamine triethiodide in man. Br J Anaesth, 1968; 40:773-780.
38. Rathbun F J, Hamilton J T – Effect of gallamine on cholinergic receptors. Can Anaesth Soc J, 1970; 17:574-590.
39. Reiton J A, Frazer A L, Eisele J H – Lack of cardiac inotropic effects of gallamine in anesthetized man. Anesth Analg, 1973; 52: 974-979.
40. Longnecker D E, Stoelting R K, Morrow A G – Cardiac and peripheral vascular effects of gallamine in man. Anesth Analg, 1973;52: 931-935.
41. Brown B R, Crout J R – The sympathomimetic effect of gallamine on the heart. J Pharmacol Exp Ther, 1970;172:266-273.

42. Miller R, Morris R – Muscle Relaxants. In Cardiac Anesthesia Cardiovascular Pharmacology. Editor J Kaplan, Grune Stratton, 1983; pp. 79-93.
43. Miller R, Eger E 11, Stevens W – Pancuronium-induced tachycardia in relation to alveolar halothane, dose of pancuronium and prior atropine. *Anesthesiology*, 1975; 42: 352-355.
44. Sascena P R, Bonta I – Mechanism of selective cardiac vagolytic action of pancuronium bromid: specific blockade of cardiac muscarinic receptors. *Eur J Pharmacol*, 1970; 11: 332-336.
45. Kelman G R, Kennedy B R – Cardiovascular effects of pancuronium in man. *Br J Anaesth*, 1971; 43:335-338.
46. Gardiw R W, Trevdos E J, Jackson D B – Effects of gallamine and pancuronium on inhibitory transmission in cat sympathetic ganglia. *J Pharmacol Exp Ther*, 1978; 204:46-53.
47. Nana A, Cardon E, Domokos M – Blood catecholamine changes after pancuronium. *Acts Anaesthesiol Scand*, 1973; 17:83-47.
48. Lee C, Yang E, Lipman M – Constrictive effect of pancuronium on capacitance vessels. *Br J Anaesth*; 52:261-263.
49. Thomson I R, Putnins C – Adverse effects of pancuronium during high dose fentanyl anesthesia for coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology*, 1985; 62: 708-713.
50. Savarese J J, Lowenstein E - The Name of the Game: No Anesthesia by Cookbook. *Anesthesiology*, 1985; 62:703-705.
51. Lebowitz P W, Ramsey F M, Savarese J J, Ali H H, da Bross F M – Combination of pancuronium and metocurina: neuromuscular and hemodynamic advantages over pancuronium alone. *Anesth Analg*, 1981; 60:12-17.
52. Miller R D, Savarese J J – Pharmacology of Muscle Relaxants, Their Antagonists and Monitoring of Neuromuscular Function. In Anesthesia, Editor R D Miller, Churchill Livingstone, 1981; vol.: 1 pp. 487-538.
53. Stoelting R K, Peterson C – Heart rate slowing and junctional rhythm following intravenous succinylcholine with and without intramuscular atropine preanesthetic medication. *Anesth Analg*, 1975; 54:705-709.
54. Mathias J A, Evens-Prosser C D G, Churchill-Davidson H C – The role of the non-depolarizing drugs in the prevention of suxamethonium bradycardia. *Br J Anaesth*, 1970; 42: 609-613.
55. Galindo A H, Davis T B – Succinylcholine and cardiac Excitability, *Anesthesiology*, 1962; 23:32-40.
56. Koide M, Waud B E – Serum potassium concentration after succinylcholine in patients with renal failure. *Anesthesiology*, 1972, 36: 142-145.
57. Mazze R I, Escue H M, Houston J B – Hyperkalemia and cardiovascular collapse following administration of succinylcholine to the traumatized patient, *Anesthesiology*, 1969; 31:540-547.
58. Schaner P J, Brown R L, Kirksey T D – Succinylcholine induced hyperkalemia in burned patients. *Anesth Analg*, 1969; 48:764-766.
59. Gronet G A, Theye R A – Pathophysiology of hyperkalemia induced by succinylcholine. *Anesthesiology*, 1975; 43: 89-90.
60. Walton J D, Framan J V – Suxamethonium hyperkalemia in uremic neuropathy, *Anesthesia*, 1973; 28:666-668.
61. Korda M, Waud B E – Serum potassium concentration after succinylcholine in patients with renal failure. *Anesthesiology*, 1972; 36: 142-143.
62. Kohlxhutter B, Bour H, Rath F – Suxamethonium-induced hyperkalemia in patients with severe intra-abdominal infections. *Br J Anaesth*, 1986; 48:557-558.
63. Stevenson P H, Blich A A – Succinylcholine-induced hyperkalemia in patient with closed head injury. *Anesthesiology*, 1979; 51:89.
64. Ricker W F, Atandaert F G – The action of facilitator drugs and acetylcholine on neuromuscular transmission. *Ann NY Acad Sci*, 1966; 135:163.
65. Kitz R J – Molecular pharmacology of acetylcholinesterases. In *A Guide to Molecular Pharmacology and Toxicology*, Editor R M Featherstone, NY Marcel Dekker, 1977; pp, 333-374.
66. Fogdall R P, Miller R D - Antagonism of d-tubocurarine and pancuronium – induced neuromuscular blockades by piridostigmine in a man. *Anesthesiology*, 1973; 39:504-506.
67. Glisson S, Fajardo L, El-Etr A A – Amitriptyline therapy increases electrocardiographic changes during reversal of neuromuscular blockade. *Anesth Analg*, 1978; 57: 77-80.
68. Tan C K, Balararaswathi K, El-Etr A A – Neostigmina induced wenchback phenomena. *Anesthesiology Rev*, 1980; 28:30.
69. Ramamurthy S, Shaker M N, Winnie A P – Glycopyrrolate as a substitute for atropine in neostigmina reversal of muscle relaxants. *Can Anaesth Soc J*, 1972; 19:399-411.
70. Kopman A F – Edrophonium antagonism of pancuronium-induced neuromuscular blockade in man. *Anesthesiology*, 1979; 51: 139-142.
71. Morris R B, Cronnelly R, Miller R D – Cardiovascular effects of Org NC 45 (Norcuron) in patients undergoing coronary artery bypass. *Anesthesiology*, 1981; 55: A206.
72. Miller R O, Booij L H J, Agoston S – Potentiation of neostigmina and piridostigmine by 4-aminopyridine in man. *Anesthesiology*, 1979; 50:416-420.
73. Savarese J J, Kitz – Does clinical anesthesia need new neuromuscular blocking agents? *Anesthesiology*. 1975; 42:236-239.
74. Gregoretti S M, Sohn Y J, Sai R C – Heart rate and blood pressure changes after Org NC 45 and pancuronium during halothane and enflurane anesthesia. *Anesthesiology*, 1982; 56:392-395.
75. Engeback J, Ordling H, Viby-Mogesen J – Cardiac effects of vecuronium and pancuronium during halothane anesthesia. *Br J Anaesth*, 1983; 51:501-505.
76. Morris R B, Cahalan M K, Miller R D, Wilkinson P L, Quasha A L, Robinson S L – The cardiovascular effects of vecuronium (Org NC 45) and pancuronium in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology*, 1983; 58:438-440.
77. Gallo J A, Cork R C, Puchi P – Hemodynamic effects of atracurium versus vecuronium in cardiac surgical patients. *Anesth Analg*, 1986; 65: S54.
78. Salmenpara M, Peltola K, Takkunen O, Heinonen J – Cardiovascular effects of pancuronium and vecuronium during high dose fentanyl anesthesia. *Anesth Analg*, 1983; 62:1059-1064.
79. Baste S J, Savarese J J, Ali H H, Moss J, Gionfrido M – Histamine releasing potency of atracurium besylate (BW 33A), metocurina and d-tubocurarine. *Anesthesiology*, 1982; 57: A261.
80. Payne J P, Hughes E – Evaluation of atracurium in anesthetized man. *Br J Anaesth*, 1981; 53:45-54.
81. Hughes R, Chapple D J – The pharmacology of atracurium: a new competitive neuromuscular blocking agent. *Br J Anaesth*, 1981; 53: 314.
82. Katz R L, Stert J, Lee C – Neuromuscular effects of atracurium in man, *Anaesth Analg*, 1982; 61:730-734.
83. Hilgenberg J C, Stoelting R K, Harris W A – Haemodynamic effects of atracurium during enflurane-nitrous oxide anesthesia. *Br J Anaesth*, 1983; 55: S81.
84. Scott R P F, Savarese J J, Basta S J, Ali H H, Sunder N, Gionfrido M, Embree P B – Atracurium: clinical strategies for preventing histamine release and attenuating the hemodynamic response. *Br J Anaesth*, 1985; 57:550-553.



85. Scott R P F, Savarese J J, Basta S J, Ali H H, Sunder N, Embree P B – The clinical pharmacology of high dose atracurium. *Br J Anaesth*, 1988; 58:834-438.
86. Basta S J, ALi H H, Savarese J J, Sunder N, Gionfrido M, Cloutier G, Lineberry C, Cato A E – Clinical pharmacology of atracurium beylate (BW 33A): A new non-depolarizing muscle relaxant. *Anesth Analg*, 1982; 61:723-729.
87. Cork R C, Gallo J A, Puchi P – Histamine and hemodynamic response after atracurium vs vecuronium. *Anesth*, 1987; 66: S32.
88. Fahey M R, Morris R B, Miller R D, Sohn Y J, Cronnelly R, Gencarelli P – Clinical pharmacology of Org NC 45 (norcuron): A new non-depolarizing muscle relaxant. *Anesthesiology*, 1981; 55:6-11.
89. Genceralii P J, Miller R D – Antagonism of Org NC 45 (Vecuronium) and pancuronium neuromuscular blockade by neostigmine. *Br J Anaesth*, 1982; 54:53-56.
90. Baird W L M, Bowman W C, Kerr W J – Some actions of Org NC-45 and of edrophonium in the anesthetized cat and man. *Br J Anaesth*, 1982; 54:375-385.
91. Katz R L, Stirt J, Murray A Lee C – Neuromuscular effects of atracurium in man. *Anesth Analg*, 1982; 61: 730-734.