

Novos Bloqueadores Neuromusculares: Índices de Segurança*

José Roberto Nocite, TSA¹

Nocite JR - New Neuromuscular Blocking Agents: Safety Indexes

KEY WORDS: NEUROMUSCULAR RELAXANTS

A segurança no uso de bloqueadores neuromusculares (BNMs) pode ser avaliada com base em sua eliminação ou facilidade de reversão do efeito bloqueador neuromuscular por anticolinesterásicos, em seu potencial para liberar histamina, em seus efeitos cardiovasculares e em suas interações (ou de seus metabolitos) farmacológicas. Deve ser considerada também a possibilidade de eventuais metabolitos desenvolverem efeito bloqueador neuromuscular.

Há cerca de dez anos Savarese¹ sugeriu que a prática clínica se ressentia da falta de três tipos de BNMs, conforme a duração de ação:

- 1- Curta (latência 1-2 min), duração 10-20 min;
- 2- Intermediária (latência 2-3 min), duração 40-60 min;
- 3- Longa (latência 4-6 min), duração 90-180 min.

O lançamento do atracúrio e do vecurônio preencheu a lacuna dos BNMs de ação intermediária, com a vantagem adicional da ausência de liberação de histamina e de efeitos cardiovasculares praticamente nulos no caso do vecurônio. O mesmo não se pode dizer com relação ao atracúrio, que pode liberar histamina e provocar quedas na resistência vascular sistêmica e na pressão arterial, na dependência da dose e da velocidade de injeção². Além deste problema, a eliminação do atracúrio pela via de Hofmann leva à formação de um metabolito, a laudanosina, ca-

paz de causar excitação cerebral e provocar convulsões quando altas doses do BNM são empregadas experimentalmente^{3,4}. Já foi detectada a presença de laudanosina no líquido cerebrospinal durante infusão de atracúrio em cirurgias intracranianas⁵. Pacientes com insuficiência renal têm meia vida de eliminação plasmática mais prolongada para a laudanosina, acumulando-se este metabolito no plasma mais intensamente no curso de infusão contínua de atracúrio em Unidade de Terapia Intensiva⁶.

Quatro novos BNMs acham-se em fase de experimentação clínica. Dois deles, o DOXACÚRIO e o PIPECURÔNIO, são agentes de longa duração, sem efeitos cardiovasculares importantes. Outros dois, o MIVACÚRIO e o ROCURÔNIO (ORG 9426), são agentes de curta duração, mas ainda insuficientes para substituir em definitivo a succinilcolina no que diz respeito à latência e à rápida recuperação do bloqueio.

Dois destes agentes têm estrutura benzoquinolínica semelhante à do atracúrio (doxacúrio e mivacúrio) e dois são aminosteróides como o pancurônio (pipecurônio e rocurônio). Os quatro produzem bloqueio adespolarizante.

Benzoquinolinas

1. Doxacúrio

É o mais potente dos BNMs em experimentação clínica: sua DE₉₅ é da ordem de 23 µg.kg⁻¹ durante anestesia balanceada⁷. O tempo para recuperação de 25% da transmissão neuromuscular após dose de 30 µg.kg⁻¹ é da ordem de 80 min no adulto jovem e de 133 min no paciente geriátrico⁸. Sua eliminação é renal e em presença de insuficiência renal o bloqueio fica prolongado⁹.

Em doses até 3 x DE₉₅ não há efeitos cardiovasculares¹⁰ e em doses de até 4 x DE₉₅ não há liberação

* Trabalho realizado na Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto-SP

¹ Responsável pelo CET-SBA da Santa Casa de Misericórdia Ribeirão Preto, Editor-Associado da Rev Bras Anest

Correspondência para José Roberto Nocite
Caixa Postal 707
14025-270 Ribeirão Preto - SP

Apresentado em 21 de dezembro de 1992
Aceito para publicação em 24 de janeiro de 1993

© 1993, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

de histamina¹¹. Não foram observados efeitos cardiovasculares mesmo em pacientes com cardiopatias¹²⁻¹⁴.

O bloqueio é facilmente antagonizado pela neostigmina⁸. É potencializado pelos agentes inalatórios¹⁵. Crianças requerem maiores doses que adultos mas recuperam-se mais rapidamente do bloqueio¹⁶.

Conclusão: o doxacúrio é um BNM com duração de ação prolongada cujo emprego oferece segurança mesmo em pacientes com doenças cardíacas.

2. Mivacúrio

É menos potente que o doxacúrio: sua DE₉₅ é 55 - 80 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ em adultos e 90 - 110 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ em crianças¹⁷.

Perde para a succinilcolina quanto às condições para intubação traqueal: a latência é de 1,0 min com a succinilcolina e de 2,5 min com o mivacúrio; a duração do bloqueio clínico é de 17,5 min com o mivacúrio e de 6,4 min com a succinilcolina¹⁸.

É hidrolisado pela pseudocolinesterase plasmática, em velocidade aproximadamente igual a 70% da observada com a succinilcolina¹⁹. É hidrolisado pela colinesterase verdadeira em quantidades mínimas. Decorre daí que o metabolismo do mivacúrio é mais lento em pacientes com genotipo anormal para pseudocolinesterase, tendo então duração de ação mais prolongada.

Em doses até 2 x DE₉₅ não há efeitos cardiovasculares no homem. Em doses mais elevadas e com injeções rápidas, observa-se hipotensão arterial transitória, que parece decorrer de liberação de histamina dose-dependente²⁰.

A rápida recuperação faz do mivacúrio um agente interessante para administração por infusão venosa contínua¹². Entretanto, há uma grande variação individual na velocidade de infusão para manter um nível constante de bloqueio e muitos pacientes apresentam rubor facial ou no tronco, indicando liberação de histamina ainda que mínima¹⁸.

Conclusão: o mivacúrio é um BNM com duração de ação curta, hidrolisado pela pseudocolinesterase plasmática, com potencial para liberação de histamina na dependência da dose e da velocidade de injeção, o que diminui a segurança de seu emprego especialmente em pacientes com história de alergia.

Aminosteróides

1. Pipecurônio

Possui perfil farmacocinético semelhante ao do pancurônio, com volume de distribuição (VD_{ss}) igual a 300 mg.kg^{-1} , clearance plasmático (C_P) igual a 2,5 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ e meia vida de eliminação plasmática (T_{1/2}) igual a 140 min^{21,22}. É ligeiramente mais potente do que o pancurônio, apresentando DE₉₅ da ordem de 45 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ ²³. Seu efeito bloqueador é potencializado pelos agentes inalatórios na seguinte ordem decrescente: enflurano > isoflurano > halotano²⁴. As variáveis farmacocinéticas e os efeitos farmacológicos do pipecurônio não diferem entre adultos jovens e pacientes geriátricos²⁵.

É um BNM de ação prolongada, sendo que uma dose igual a 2 x DE₉₅ proporciona condições para intubação traqueal em 3-4 min e bloqueio de duração entre 80 e 120 min.

Não libera histamina e é desprovido de efeitos cardiovasculares^{21,26}.

A eliminação ocorre predominantemente por via renal, sendo a biotransformação de pouca importância; em pacientes com insuficiência renal, o C_P está diminuído e a T_{1/2} eleva-se para 211 min²⁷. O bloqueio é facilmente antagonizado pela neostigmina e pelo edrofônio²⁸.

Conclusão: do ponto de vista prático, as únicas diferenças com o pancurônio são a ausência de efeitos cardiovasculares e a potência ligeiramente mais elevada. Poderá ter utilidade em pacientes com isquemia coronariana submetidos a anestésias prolongadas ou a ventilação controlada mecânica de longa duração, oferecendo índice de segurança elevado.

2. Rocurônio (ORG 9426)

É o menos potente dos novos BNMs (DE₉₅ = 300 $\mu\text{g.kg}^{-1}$) mas o que apresenta menor tempo para início de ação, da ordem de 1,0 - 1,5 min²⁹. A duração de ação é menor (cerca de 2/3) que a do vecurônio.

Não libera histamina e é desprovido de efeitos cardiovasculares^{30,31}.

Sua farmacocinética é semelhante à do vecurônio, sendo predominantemente eliminado por via biliar nas formas inalterada, combinada e hidrolisada^{32,33}. Estudos clínicos mostraram que nem a farmacocinética nem a duração de ação são afetadas por insuficiência renal³³.

O rocurônio é atualmente o BNM de menor período de latência entre os adespolarizantes. A latência e a duração do bloqueio com a succinilcolina ainda são menores que as do rocurônio; não obstante, estudos clínicos têm mostrado que, aos 60 seg após a administração de doses equipotentes de ambos os BNMs, as condições de intubação traqueal são idênti-

cas^{34.35}.

Conclusão: o rocurônio é no momento o BNM com maiores possibilidades de substituir a succinilcolina quanto às condições de intubação traqueal rápida sem os inconvenientes de liberação de histamina e efeitos cardiovasculares indesejáveis, oferecendo por consequência um índice de segurança elevado.

Nocite JR - Novos Bloqueadores Neuromusculares: Índices de Segurança

UNITERMOS: RELAXANTES NEUROMUSCULARES

REFERÊNCIAS

01. Savarese JJ - The new neuromuscular blocking drugs are here. *Anesthesiology*, 1981; 55: 1-3.
02. Adt M, Baumert JH, Reimann HJ - The role of histamine in the cardiovascular effects of atracurium. *Br J Anaesth*, 1992; 68: 155-160.
03. Hennis PJ, Fahe MR, Canfell PC, Shi WZ, Miller RD - Pharmacology of laudanosine in dogs. *Anesthesiology*, 1986; 65: 56-60.
04. Beemer GH, Bjorksten AR, Dawson PJ, Crankshaw DP - Production of laudanosine and its effects on awakeniny. *Br J Anaesth*, 1989; 63: 76-80.
05. Eddleston JM, Harper NJN, Pollard BJ, Edwards D, Gwinnett CL - Concentrations of atracurium and laudanosine in cerebrospinal fluid and plasma during intracranial surgery. *Br J Anaesth*, 1989; 63: 525-530.
06. Parker CJR, Jones JE, Hunter JM - Disposition of infusions of atracurium and its metabolite laudanosine, in patients in renal and respiratory failure in an ITU. *Br J Anaesth*, 1988; 61: 531-540.
07. Booij LHDJ - Pharmacology of depolarizing and non-depolarizing relaxants. *Curr Opin Anesthesiology*, 1990; 3: 620-624.
08. Koscielniak-Nielsen ZJ, Law-Min JC, Donati F, Bevan DR, Clement P, Wise R - Dose-response relations of doxacurium and its reversal with neostigmine in young adults and healthy elderly patients. *Anesth Analg*, 1992; 74: 845-850.
09. Cashman JN, Luke JJ, Jones RM - Neuromuscular block with doxacurium (BW A938U) in patients with normal or absent renal function. *Br J Anaesth*, 1990; 64: 186-192.
10. Lennon RL, Hosking HJP, Houck PC, Rose SH, Wedel DJ, Gibson BE, Ascher JA, Rudd GD - Doxacurium chloride for neuromuscular blockade before tracheal intubation and surgery during nitrous oxide-oxygen-narcotic-enflurane anesthesia. *Anesth Analg*, 1989; 68: 638-644.
11. Basta SJ, Savarese JJ, Ali HH - Clinical pharmacology of doxacurium chloride. *Anesthesiology*, 1988; 69: 478-486.
12. Reich DL, Konstadt SN, Thys DM, Hillel Z, Raymond R, Kaplan JA - Effects of doxacurium chloride on biventricular cardiac function in patients with cardiac disease. *Br J Anaesth*, 1989; 63: 675-681.
13. Stoops CM, Curtis CA, Kovach DA, McCammon RL, Stoelting RK, Warren TM, Miller RD, Abou-Donia MM - Hemodynamic effects of doxacurium chloride in patients receiving oxygen - sufentanil anesthesia for coronary artery bypass grafting or valve replacement. *Anesthesiology*, 1988; 69: 365-370.
14. Emmott RS, Bracey BJ, Goldhill DR, Yate PM, Flynn PJ - Cardiovascular effects of doxacurium, pancuronium, and vecuronium in anaesthetized patients presenting for coronary artery bypass surgery. *Br J Anaesth*, 1990; 65: 480-486.
15. Katz JA, Fragen RJ, Shanks CA, Dunn K, McNulty BF, Rudd GD - Dose-response relationships of doxacurium chloride in humans during anesthesia with nitrous oxide and fentanyl, enflurane, isoflurane, or halothane. *Anesthesiology*, 1989; 70: 432-436.
16. Goudsouzian NG, Alifimoff KJ, Liu LMP, Foster V, McNulty B, Savarese JJ - Neuromuscular and cardiovascular effects of doxacurium in children anaesthetized with halothane. *Br J Anaesth*, 1989; 62: 263-268.
17. Savarese JJ, Ali HH, Basta SJ, Embree PB, Scott RPF, Sunder N, Weakly JN, Wastila WB, El-Sayad HA - The clinical neuromuscular pharmacology of mivacurium (BW B1090U). *Anesthesiology*, 1988; 68: 723-732.
18. Brandom BW, Woelfel SK, Cook DR, Weber S, Powers DM, Weakly JN - Comparison of mivacurium and suxamethonium administered by bolus and infusion. *Br J Anaesth*, 1989; 62: 488-493.
19. Cook DR, Stiller RL, Weakly JN, Chakravorti S, Brandom BW, Welch RM - In vitro metabolism of mivacurium chloride - (BW B1090U) and succinylcholine. *Anesth Analg*, 1989; 68: 452-456.
20. Savarese JJ, Ali HH, Basta SJ, Scott RPF, Embree PB, Wastila WB, Abou-Donia MM, Gelb C - The cardiovascular effects of mivacurium chloride (BW B1090U) in patients receiving nitrous oxide-opiate-barbiturate anesthesia. *Anesthesiology*, 1989; 70: 386-394.
21. Bevan DR - Monitoring, new drugs, and reversal of neuromuscular blocking drugs. *Can Anaesth Soc J*, 1991; 38: R89-R93.

22. Caldwell JE, Castagnoli KP, Canfell PC, Fahey MR, Lynam DP, Fisher DM, Miller RD - Pipecuronium and pancuronium: comparison of pharmacokinetics and duration of action. *Br J Anaesth*, 1988; 61: 693-697.
23. Wierda JMKH, Richardson FJ, Agoston S - Dose-response relation and time-course of action of pipecuronium bromide in humans anesthetized with nitrous oxide and isoflurane, halothane or droperidol and fentanyl. *Anesth Analg*, 1989; 68: 208-213.
24. Naguib M, Seraj M, Abdulrazik E - Pipecuronium induced neuromuscular blockade during nitrous oxide-fentanyl, enflurane, isoflurane and halothane anesthesia in surgical patients. *Anesth Analg*, 1992; 75: 193-197.
25. Ornstein E, Matteo RS, Schwartz AE, Jamdar SC, Diaz J - Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pipecuronium bromide (Arduan) in elderly surgical patients. *Anesth Analg*, 1992; 74: 841-844.
26. Larijani GE, Bartkowski RR, Azad SS, Seltzer JL, Weinberger MJ, Beach CA, Goldberg ME - Clinical pharmacology of pipecuronium bromide. *Anesth Analg*, 1989; 68: 734-739.
27. Caldwell JE, Canfell PC, Castagnoli KP, Lynam DP, Fahey MR, Fisher DM, Miller RD - The influence of renal failure on the pharmacokinetics and duration of action of pipecuronium bromide in patients anesthetized with halothane and nitrous oxide. *Anesthesiology*, 1988; 70: 7-12.
28. Abdulatif M, Naguib M - Neostigmine and edrophonium for reversal of pipecuronium neuromuscular blockade. *Can Anaesth Soc J*, 1991; 38: 159-163.
29. Wierda JMKH, de Wit APM, Kuisenga K, Agoston S - Clinical observations on the neuromuscular blocking action of ORG 9426, a new steroidal nondepolarizing agent. *Br J Anaesth*, 1990, 64: 521-523.
30. Cason B, Baker DG, Hickey RF, Miller RD, Agoston S - Cardiovascular and neuromuscular effects of three steroidal neuromuscular blocking drugs in dogs (ORG 9616, ORG 9426, ORG 9991). *Anesth Analg*, 1990; 70: 382-388.
31. Booi LHDJ, Knape HTA - The neuromuscular blocking effect of ORG 9426. *Anaesthesia*, 1991; 46: 341-343.
32. Brady KK, Canfell PC, Castagnoli KP, Caldwell JE, Agoston S, Miller RD - The neuromuscular blocking effects and pharmacokinetics of ORG 9426 and ORG 9616 in the cat. *Anesthesiology*, 1990; 72: 669-674.
33. Miller RD - New steroidal non-depolarizing muscle relaxants. *Rev Es Anesthesiol Reanim*, 1992; 39 (Supl 2): 76-77.
34. Cooper R, Mirakhur RK, Clarke RSJ, Boules Z - Comparison of intubating conditions after administration of ORG 9426 (rocuronium) and succinylcholine. *Br J Anaesth*, 1992; 69: 269-273.
35. Puhlinger FK, Khuenl-Brady KS, Koller J, Mitterschiffthaler G - Evaluation of the endotracheal intubating conditions of rocuronium (ORG 9426) and succinylcholine in outpatient surgery. *Anesth Analg*, 1992, 75: 37-40.