

A Era dos Bloqueadores Neuromusculares

Maria Cristina Simões de Almeida

Este ano celebramos o 55º aniversário da introdução do curare na prática clínica. Mais de 4 séculos se passaram entre a descrição das misteriosas e mortais flechas envenenadas, usadas pelos nativos da Amazônia, até seu primeiro emprego em anestesia, registrado por Griffith e Johnson em janeiro de 1942¹. Esse foi o marco inicial de uma nova era na especialidade. No período que antecedeu ao uso de relaxantes musculares, conforme a descrição de Foldes², “a anestesia era mais uma arte, privilégio de poucos, do que uma ciência que poderia ser transmitida a muitos”. O anestesiológico era freqüentemente impulsionado a optar por uma anestesia profunda, com efeitos depressores sobre os sistemas respiratório e cardiovascular e por marcantes efeitos metabólicos, afim de poder oferecer bom relaxamento muscular à cirurgia³.

Alguns anos após a introdução desses fármacos, Beecher e Todd⁴, analisando 600 mil procedimentos anestésicos, concluíram que o curare tinha aumentado em 6 vezes o número de mortes em anestesia. Esses resultados alarmaram muito os anesthesiologistas da época que, além do curare, já utilizavam outros relaxantes sintéticos. A análise dessa publicação, levou os especialistas no assunto⁵ à conclusão de que, apesar das vantagens, a administração desses fármacos era potencialmente perigosa e recomendações básicas começaram a ser publicadas.

As pesquisas com bloqueadores neuromusculares vêm crescendo de forma intensa e, paralelamente à síntese de novas drogas, também tem havido progressos na área da monitorização da transmissão neuromuscular. O desenvolvimento de técnicas anestésicas seguras, de suporte pós-operatório e principalmente,

a partir da década de 80, com a introdução do vecurônio e do atracúrio, aboliu o conceito de inoperabilidade por doenças graves ou por idade^{2,6}.

Na busca do relaxante muscular ideal, desenvolveram-se nos últimos anos, 3 novos agentes que já estão sendo empregados clinicamente: o rocurônio, o mivacúrio e o cisatracúrio.

O primeiro, um derivado do vecurônio com menor potência, apresenta como principal característica, rápido início de ação, permitindo a intubação traqueal em 45 a 60 segundos⁷. Esse efeito é atribuído a sua maior lipossolubilidade, contribuindo para um aumento na velocidade de transporte entre o plasma e o efeito compartimental (Keo) e também para um aumento na depuração total⁸. A potencialização do relaxamento tem sido discreta com anestésicos halogenados⁹ embora alguns autores apontem resultados diferentes¹⁰. A via de metabolização do rocurônio ainda não está totalmente esclarecida. Em animais de laboratório, 54% da dose venosa foi encontrada na bile, sendo que a sua duração clínica foi 3 vezes maior quando o fígado foi excluído da circulação em anastomose porto-cava¹¹. Em seres humanos no entanto, a depuração em pacientes com cirrose hepática foi semelhante a dos pacientes normais^{12,13}. Assim, Khalil e col¹² sugeriram que, a metabolização hepática pode não ser a via principal de eliminação do rocurônio. Em trabalho recente¹⁴ foi encontrada uma relação entre a diminuição da depuração calculada da creatinina¹⁵ e uma maior duração do relaxamento induzido com rocurônio. Os dados farmacocinéticos, no que diz respeito a pacientes com insuficiência renal, são conflitantes. Szenohradzky e col¹⁶, comparando pacientes com

insuficiência renal a indivíduos normais, descreveram valores semelhantes para a depuração renal, enquanto que outros ¹⁷ relatam diminuição desses valores.

O mivacúrio, um bloqueador neuromuscular do grupo benzoisoquinolínico, caracteriza-se por curta duração do relaxamento, com a recuperação da relação T_4/T_1 superior a 0,7 em torno de 20 minutos ¹⁸. No entanto, o início de ação mais lento do que o da succinilcolina ¹⁹ tem limitado sua indicação no paciente com estômago cheio. A injeção de doses de até 4 vezes a DE_{95} abrevia sua instalação para 1,9 minutos, porém amplia o tempo da duração clínica, tornando-o cerca de 2 vezes mais longo do que a succinilcolina ²⁰. Os primeiros estudos em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio não demonstraram alterações importantes na pressão arterial média, na resistência vascular sistêmica ou no índice cardíaco ²¹. Posteriores investigações ^{22,23} revelaram que com doses de $0,2 \text{ mg.kg}^{-1}$ ocorre queda da pressão arterial em torno de 20% dos níveis basais e taquicardia, efeitos esses atribuídos à discreta liberação de histamina. O mivacúrio é metabolizado pela pseudocolinesterase, numa velocidade aproximada de 88% a da succinilcolina ²⁰. Dessa forma, a duração do relaxamento é prolongada em pacientes homozigotos para a forma atípica dessa enzima ²¹.

O mais recente bloqueador neuromuscular é o cisatracúrio (51W89), um dos 10 isômeros do atracúrio, com a vantagem em relação ao seu precursor, de apresentar um baixo potencial histaminoliberador ²³. Conseqüentemente, a sua administração produz poucas alterações hemodinâmicas, beneficiando principalmente pacientes idosos e aqueles com doenças cardiovasculares ²⁴⁻²⁶. O efeito bloqueador neuromuscular desse agente é semelhante ao do atracúrio quanto ao início de ação, a duração e a recuperação do relaxamento ²⁴. Em pacientes com insuficiência renal ou hepática, tem sido registrado depuração mais baixa ²⁷. Nessas situações, o início de ação e a duração clínica tem se mostrado discretamente prolongados. Con-

tudo, esses achados não adquirem significação clínica expressiva, não havendo contra-indicação absoluta ao uso do cisatracúrio em pacientes portadores de insuficiência desses órgãos.

Um grande número de compostos esteróides tem sido pesquisado em laboratório. Alguns deles foram rejeitados por seus marcantes efeitos no sistema cardiovascular. Contudo, o Org 9487 ainda permanece sob investigação. Esse é um bloqueador adespolarizante com rápido início de ação e curta duração, similar aos observados com a succinilcolina. Seu efeito pode ser revertido com facilidade, mesmo com níveis profundos de bloqueio neuromuscular ²⁸.

Entre outros compostos ainda em investigação, pode-se citar o ANQ 9040, outro esteróide com rápido início de ação. No entanto, a liberação de histamina com conseqüente taquicardia e hipotensão arterial tem limitado a administração em voluntários ²⁹.

A "coryneine", derivada da raiz do *Aconitum Japonicum*, é um composto de estrutura dopaminérgica com a presença de um grupamento amônio quaternário. Além desse alcalóide ser utilizado como um cardiotônico na medicina oriental, também possui propriedades relaxantes musculares ³⁰. Seu efeito é conseqüente à ação competitiva e não competitiva. Esse mecanismo misto pode se mostrar promissor na síntese de novos bloqueadores neuromusculares ³¹.

Paralelamente à síntese de novos relaxantes, pesquisas vêm sendo conduzidas na busca da melhor compreensão dos mecanismos de síntese, de depósito e de mobilização e liberação de acetilcolina no axônio e na fenda sináptica. Nesses processos estão envolvidos peptídeos (por exemplo a sinaptotagmina, sinaptobrevina, a syntaxina, a rabfilina entre outros), que estão localizados nas membranas vesiculares e nos terminais nervosos. Toxinas podem interferir nesses locais de ação e assim, teoricamente, drogas que interferem com esses peptídeos, poderão igualmente promover bloqueio neuromuscular, sem interferência direta

nos receptores nicotínicos³¹.

No passado, provas de eficácia e de segurança terapêuticas eram suficientes para justificar emprego clínico de uma droga. Esse cenário mudou nos dias atuais. Os novos bloqueadores neuromusculares devem preservar as vantagens terapêuticas dos seus antecessores e ainda adicionar pontos desejáveis como rápido início de ação, alto grau de metabolização, ausência de acúmulo, ausência de efeitos cardiovasculares, de serem independentes de eliminação renal e facilmente antagonizados. A indução farmacológica à paralisia muscular, como bem afirmou Jones³², “é a mais profunda transgressão fisiológica”. O curare não mata, conforme suspeitas da época de sua introdução na prática clínica, mas sim o seu uso inapropriado.

Desta forma, o conhecimento da farmacologia e das principais interações medicamentosas é de fundamental importância para o sucesso da indicação desses fármacos, naquele momento em que “a vida do paciente está totalmente nas mãos do anestesiológico”³².

Maria Cristina Simões de Almeida
Rua Bocaiúva 2040/401
88015-702 Florianópolis - SC

REFERÊNCIAS

- Griffith HR, Johnson GE - The use of curare in general anesthesia. *Anesthesiology*, 1942;3:418-420.
- Foldes F - Life Before and After Curare, em: Bowman WC, Denissen PAF, Feldman S - *Neuromuscular Blocking Agents: Past, Present and Future*. Princeton, Excerpta Medica, 1990:5.
- Lien CA, Savarese JJ, Kopman AF - Clinical Pharmacology and Applications of Neuromuscular Blockers, em: Bowdle TA, Horita A, Kharasch ED - *The Pharmacologic Basis of Anesthesiology*. Nova Iorque, Churchill Livingstone, 1994:439-482.
- Beecher HK, Todd DP - A study of the deaths associated with anesthesia and surgery. *Ann Surg*, 1954;140:2-34.
- Abajjian J, Arrowood JG, Barrett RH et al - Critique of “a study of the deaths associated with anesthesia and surgery”. *Ann Surg*, 1955;142:138-141.
- Foldes FF - Introduction and Historical Perspectives, em: Pollard BJ - *Applied Neuromuscular Pharmacology*. Nova Iorque, Oxford University Press, 1994:1-16.
- Crul JF, Vanbelleghem V, Buyse L et al - Rocuronium with alfentanil and propofol allows intubation within 45 seconds. *Eur J Anaesthesiol*, 1995;12 (suppl 11):111-112.
- Wierda JMKH, Proost JH - Structure-pharmacodynamic-pharmacokinetic relationships of steroidal neuromuscular blocking agents. *Eur J Anaesthesiol*, 1995;12 (suppl 11):45-54.
- Mayer M, Doenicke A, Hofmann A et al - Onset and recovery of rocuronium (Org 9426) and vecuronium under enflurane anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1992;69:5:511-512.
- Wierda JMKH, Proost JH, Schiere S et al - Pharmacokinetics and pharmacodynamic relationship of rocuronium bromide in humans. *Eur J Anaesthesiol*, 1994;11:66-74.
- Khuenl-Brady K, Castagnoli KP, Canfell PC et al - The neuromuscular blocking effects and pharmacology of Org 9426 and Org 9616 in the cat. *Anesthesiology*, 1990;72:669-674.
- Khalil M, Duvaldestin P, Slavov V et al - Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with cirrhosis. *Anesthesiology*, 1994; 80:1241-1247.
- Magorian T, Wood P, Caldwell J et al - The pharmacokinetics and neuromuscular effects of rocuronium bromide in patients with liver disease. *Anesth Analg*, 1995;80:754-759.
- Almeida MCS, Latorre F, Stanek A et al - The effects of age on onset and recovery from atracurium, rocuronium and vecuronium blockade under enflurane anaesthesia. *Anaesthesist*, 1996; 45:903-906.
- Cockcroft DW, Gault MH - Prediction of creatinine “clearance” from serum creatinine. *Nephron*, 1976;16:31-41.
- Szenohradzky J, Fisher DM, Segredo V et al - Pharmacokinetics of rocuronium bromide (ORG 9426) in patients with normal renal function or patients undergoing cadaver renal transplantation. *Anesthesiology*, 1992;77:899-904.
- Cooper RA, Maddineni VR, Mirakhur RK et al - Time course of neuromuscular effects and pharmacokinetics of rocuronium bromide (Org 9426) during isoflurane in patients with and without renal failure. *Br J Anaesth*, 1993;71:222-226.

18. Brull SJ, Connelly NR, Silvermann DG - Recovery of train-of-four after mivacurium. *Can J Anaesth*, 1995;42:28-31.
19. Wierda JMKH, Hommes FDM, Nap HJA et al - Time course of action and intubating conditions following vecuronium, rocuronium and mivacurium. *Anaesthesia*, 1995;50:393-396.
20. Savarese JJ, Ali HH, Basta SJ et al - The clinical neuromuscular pharmacology of mivacurium chloride (BW1090U). *Anesthesiology*, 1988;68:723-732.
21. Stoops CM, Curtis CA, Kovach DA et al - Hemodynamic effects of mivacurium chloride administered to patients during oxygen-sulfentanil anesthesia for coronary artery bypass grafting of valve replacement. *Anesth Analg*, 1989;68:333-339.
22. From RP, Pearson KS, Choi WW et al - Neuromuscular and cardiovascular effects of mivacurium chloride (BW1090U) during nitrous oxide-fentanyl-thiopentone and nitrous oxide-halothane anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1990;64:193-198.
23. Wastila WB, Maehr RB, LaMunion GL et al - Pre-clinical pharmacology of cisatracurium besylate. *Curr Opin Anaesthesiol*, 1996;9(suppl 1): S2-S8.
24. Belmont MR, Lien CA, Quessy S et al - The clinical neuromuscular pharmacology of 51W89 in patients receiving nitrous oxide-opioid-barbiturate anesthesia. *Anesthesiology*, 1995;82:1139-1145.
25. Wright PMC, Ornstein E - Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of cisatracurium in elderly patients. *Curr Opin Anaesthesiol*, 1996;9(suppl1):S32-S35.
26. Meretoja AO, Taivainen T, Wirtavuori K - Pharmacodynamic effects of 51W89, an isomer of atracurium, in children during halothane anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1995;74:6-11.
27. Eastwood NB, Boyd AH, Parker CJR et al - Pharmacokinetics of 1R-cis-1'-cis atracurium besylate (51W89) and plasma laudanosine concentrations in health and chronic renal failure. *Br J Anaesth*, 1995;75:431-435.
28. Wierda JMKH, van den Broek L, Proost JH et al - Time course of action and endotracheal intubating conditions of Org 9426, a new short-acting steroidal muscle relaxant. *Anesth Analg*, 1993;77:579-584.
29. Booij LHDJ - Future developments of non-depolarizing relaxants. *Curr Opin Anaesthesiol*, 1996;9:331-334.
30. Evans WC - *Trease and Evans' Pharmacognosy*, 13^a Ed, London, Baillière Tindall, 1989;633-634.
31. Kimura M, Kimura I, Muroi M et al - Depolarizing neuromuscular blocking action of coryneine derived from aconite root in isolated phrenic nerve-diaphragm muscles. *Biol Pharm Bull*, 1995;18:691-695.
32. Jones RM - Neuromuscular blockers. Introduction. *Curr Opin Anaesthesiol*, 1996;9(suppl 1):S1.