

ANESTESIA VENOSA REGIONAL E RELAXAMENTO MUSCULAR (REVISÃO)

DR. ALMIRO DOS REIS JÚNIOR, E.A. (\*)

*É feita revisão de literatura sobre o papel da isquemia e de soluções anestésicas na instalação de relaxamento muscular em anestesia venosa regional. São analisadas hipóteses acerca do mecanismo de ação da interrupção circulatória e das drogas anestésicas. São compilados dados sobre tempo de latência, intensidade do bloqueio, fatores que possam interferir no grau de relaxamento muscular e características da recuperação da paralisia neuromuscular. O emprego de relaxantes musculares também é estudado.*

É ponto pacífico que um relaxamento muscular adequado é extremamente importante durante numerosos procedimentos operatórios realizados sobre os membros. Embora Artega e col. (2) prefiram utilizar bloqueio direto de nervos quando for desejável paralisia motora intensa e Thorn-Alquist (54) tenha admitido que usualmente bom relaxamento muscular é acompanhado de boa analgesia mas que a relação inversa nem sempre é verdadeira, sabe-se que a anestesia venosa regional é método capaz de produzir bloqueio neuromuscular de maneira eficiente e suficiente para a grande maioria dos atos cirúrgicos para os quais tem indicação.

Relaxamento muscular durante anestesia venosa regional decorre de alterações que têm lugar no membro depois de completa interrupção de sua circulação e de ação direta da solução anestésica empregada.

ISQUEMIA E RELAXAMENTO MUSCULAR

*Intensidade de ação* — Não há dúvida que a isquemia por garroteamento de um membro, por si só, pode determinar

(\*) Do Serviço Médico de Anestesia de São Paulo (Hospital Osvaldo Cruz).

recebido em 25/05/79

aprovado em 19/06/79

instalação de relaxamento muscular. O estudo do problema é antigo; Reid (39), já em 1928, mostrou a existência de relação entre isquemia e função muscular. Em 1953, Botelho e col. (5) e Trautwein e col. (57) também estudaram o problema. Entre 1964 e 1971 várias outras investigações a respeito surgiram na literatura, como as de Adams e col. (1), Atkinson (3), Dery e col. (10), Eriksson (12), Katz (29), Kenmore e col. (31), Miles e col. (36), Miles e col. (37), Shanks e col. (46), Sorbie e col. (47), Thorn-Alquist (53,54) e Torda e col. (56).

Dery e col. (10) observaram que a condução e a excitabilidade nervosas desapareceram completa e constantemente após 30 minutos de parada circulatória total no membro. Ainda mais, realizaram isquemia em membro superior de voluntário e anotaram suas informações: pequena fraqueza muscular aos 3 minutos, que aumentou agudamente por volta dos 8 minutos, e impossibilidade total de execução de movimentos aos 30 minutos.

Kenmore e col. (31) pesquisaram em cães a condução de estímulos através do nervo cubital. Registraram as respostas em músculos interósseos depois de estímulos aplicados ao nível de cotovelo e punho. Encontraram que a velocidade de condução de impulsos nervosos a partir do cotovelo foi reduzida após 10-15 minutos e que ela praticamente desapareceu depois de 25 minutos de isquemia; entretanto, do punho para os músculos interósseos, a atividade nervosa permaneceu por mais 10 minutos.

Miles e col. (37) determinaram o tempo de latência da ação potencial pela estimulação do nervo cubital ao nível do punho e observaram a resposta em músculo da região hipotenar. Encontraram pequena elevação desse parâmetro já precocemente, o qual prosseguiu aumentando ao longo do tempo. Também encontraram redução da velocidade de condução no tronco do mesmo nervo. A experiência durou 30 minutos, sem que houvesse paralisia total.

Shanks e col. (46) estudaram a velocidade de condução de impulsos em nervo mediano. Encontraram redução variável mas na maioria dos casos ela permaneceu presente pelo menos por 30 minutos e em apenas um indivíduo ocorreu paralisia motora total.

Sorbie e col. (47), realizando estudos em voluntários, semelhantes aos de Kenmore e col. (31), observaram aumento médio no tempo de condução de 26,6% depois de 30 minutos de interrupção circulatória; ainda mais, notaram que a atividade dos músculos extensores foi prejudicada mais precocemente que a dos flexores.

Thorn-Alquist (<sup>54</sup>) demonstrou que, durante os primeiros 20 minutos, a isquemia por si só afeta pouco a força muscular; depois, há uma súbita redução acompanhada de dor. Em outra publicação (<sup>53</sup>), a mesma autora mostrou que, em membro isquemiado, a injeção de solução salina determinou o aparecimento abrupto de sinais de perda da atividade muscular aos 25-30 minutos; depois de 31 minutos, quando as experiências foram suspensas em virtude de dor experimentada pelos pacientes, o efeito exarcebou-se mas ainda não havia paralisia completa.

Torda e col. (<sup>56</sup>) encontraram que a força de contração muscular não foi modificada nos primeiros 10-15 minutos de isquemia e que ela se reduziu moderadamente nos 20-30 minutos subsequentes; sugeriram, ainda, que, sob condições clínicas em que estimulações repetidas não são usadas, ela poderia ser mantida por longos períodos de tempo.

Adams e col. (<sup>1</sup>), Atkinson (<sup>3</sup>), Eriksson (<sup>12</sup>), Katz (<sup>29</sup>) e Miles e col. (<sup>36</sup>) dedicaram-se igualmente ao estudo da condução de impulsos nervosos ou da transmissão neuromuscular em membros tornados isquêmicos e chegaram a resultados semelhantes aos anteriormente mencionados.

Em resumo, somos obrigados a admitir que a isquemia de um membro, por si só e nos primeiros minutos de sua instalação, afeta normalmente pouco sua força muscular. Entretanto, com o passar do tempo, alterações importantes na função nervosa têm lugar e paralisia neuromuscular completa vem a ocorrer, geralmente acompanhada de dor e nem sempre de analgesia (<sup>53</sup>).

*Mecanismo de ação* — Sobre onde ou como age a isquemia no sentido de interromper os impulsos para os músculos, a questão é ainda discutida. A isquemia poderia agir no nervo, na junção neuromuscular ou na fibra muscular (<sup>8</sup>). Alterações morfológicas e funcionais durante períodos isquêmicos, algumas irreversíveis, têm sido encontradas experimentalmente em nervos, placas motoras terminais ou em fibras musculares (<sup>8</sup>). O grau dessas mudanças e sua reversibilidade dependem da duração do período de interrupção circulatória (<sup>17,33</sup>).

Thorn-Alquist (<sup>54</sup>) lembra que a função nervosa pode ser prejudicada de várias maneiras: o garrote pode exercer pressão mecânica sobre nervos e a condição isquêmica da extremidade comprometer os nervos propriamente ou a transmissão neuromuscular.

Dahlback e col. (<sup>8</sup>) já demonstraram que o bloqueio neuromuscular por isquemia não ocorre ao nível de fibras musculares, desde que elas são funcionalmente resistentes à ano-

xia e desde que ele pode acontecer na presença de resposta destas fibras musculares à estimulação elétrica (<sup>33,38</sup>), e que parece improvável que modificações nas propriedades elétricas das ramificações nervosas terminais possam ser responsáveis pelo bloqueio, embora isto não possa ser completamente excluído. A velocidade de propagação em fibras musculares humanas isoladas diminui em algumas mas não em todas elas (<sup>48</sup>), e é possível estimular eletricamente fibras musculares mesmo depois de 40 minutos de anoxia (<sup>38</sup>): Admitem que, provavelmente, durante a interrupção circulatória, a síntese da acetilcolina, sendo reação química aeróbica é inibida e que o bloqueio se estabelece quando os estoques desse éster se esgotam.

Ekstedt e col. (<sup>11</sup>) também investigaram a questão, concluindo que a isquemia atua através de bloqueio da transmissão neuromuscular ao nível das placas motoras terminais.

#### ANESTÉSICOS LOCAIS E RELAXAMENTO MUSCULAR

*Intensidade de ação* — O estudo dos efeitos neuromusculares de anestésicos locais data de mais de meio século. Em 1919, Liljstrand e col. (<sup>32</sup>) demonstraram que a procaína era capaz de diminuir a rigidez muscular de gato decerebrado; registraram, ainda, que esta droga embora incapaz de reduzir a resposta muscular à estimulação direta, produziu diminuição da atividade muscular quando de estimulação do nervo correspondente. Observação semelhante a esta última, em rã, foi feita posteriormente por Fulton (<sup>20</sup>). Também Harvey (<sup>28</sup>) demonstrou que o mesmo anestésico local tinha capacidade de aumentar a fraqueza muscular de pacientes portadores de miastenia grave.

A ação bloqueadora de anestésicos locais injetados por via venosa só pode ser demonstrada quando grandes doses são empregadas provavelmente porque naquelas condições tais drogas alcançam a junção mioneural em baixíssimas concentrações (<sup>28</sup>). Quando administrados por via arterial, as propriedades bloqueadoras mioneurais de anestésicos locais tornam-se muito mais aparentes (<sup>28</sup>); os efeitos surgem poucos segundos depois da injeção e duram entre 5 e 25 minutos, na dependência da droga usada (<sup>28</sup>). Jong (<sup>28</sup>) cita doses mínimas de alguns anestésicos locais, usados por via arterial em seres humanos, capazes de reduzir de 30-50% a intensidade da contração: lidocaína — 0,5 mg/kg. prilocaína — 0,5 mg/kg, procaína — 0,6 mg/kg, mepivacaína — 0,4 mg/kg. e tetracaína — 0,2 mg/kg. Estas concentrações anestésicas intravasculares refletem aproximadamente aquelas encontra-

das em anestesia venosa regional <sup>(28)</sup>. Televuo <sup>(52)</sup> encontrou que a atividade muscular da bupivacaína é três a quatro vezes maior que a da mepivacaína. Usubiaga e col. <sup>(58)</sup>, administrando seis diferentes anestésicos locais por via arterial em membros não isquemiados, relataram interferência do tipo e da concentração do agente empregado bem como do local em que este foi injetado.

*Mecanismo de ação* — Na verdade, o verdadeiro mecanismo de produção de bloqueio neuromuscular por anestésicos locais é ainda discutido.

Não há dúvidas de que, em determinadas condições, os anestésicos locais podem agir por ação direta na fibra muscular. Harvey <sup>(23)</sup> encontrou que a procaína produziu redução da resposta de músculo completamente curarizado ou denervado. Katz e col. <sup>(30)</sup> conseguiram demonstrar que a procaína, em doses elevadas, é capaz de bloquear a resposta muscular à estimulação direta. Inoue e col. <sup>(25)</sup> observaram que o tecido muscular pode se tornar completamente inexcitável a estímulos elétricos e químicos quando banhado em solução de procaína a 0.1%. Entretanto, Miles e col. <sup>(37)</sup> e Usubiaga e col. <sup>(58)</sup> não puderam demonstrar a presença de bloqueio neuromuscular causado por qualquer fator nas fibras musculares. Na verdade, em condições clínicas, os anestésicos locais reduzem ou abolem a atividade muscular como resposta a estímulos de nervos, embora o músculo mantenha sua capacidade de responder à estimulação direta.

Pensam alguns autores que a ação dos anestésicos locais se faz por mecanismo pós-juncional competitivo. A possibilidade de que tais drogas possam produzir despolarização tem sido afastada, embora isto seja factível quando altas doses forem empregadas <sup>(30)</sup>. Admitiram a primeira hipótese Harvey <sup>(23)</sup>, Maeno <sup>(34)</sup>, Rump e col. <sup>(44)</sup> e Televuo <sup>(52)</sup>.

Harvey <sup>(23)</sup> demonstrou que anestésicos locais podem impedir a ação neuromuscular da acetilcolina e concluiu por uma atuação desses agentes em receptores pós-sinápticos. Seus resultados foram posteriormente discutidos por Usubiaga e col. <sup>(60)</sup>.

Maeno <sup>(34)</sup> observou que a procaína produziu grande redução no potencial da placa terminal, por modificações da condutância de sódio, e sugeriu que seu local de ação seria pós-juncional, ocorrendo competição com a acetilcolina e seu deslocamento do receptor da placa terminal.

Rump e col. <sup>(44)</sup> observaram em ratos que cincocaína e lidocaína são capazes de antagonizar os efeitos de drogas como acetilcolina e neostigmina na transmissão neuromuscular e sugeriram uma ação competitiva desses anestésicos

locais em relação à acetilcolina, ao nível de receptores colinérgicos.

Televuo (52) estudou eletromiograficamente, em pacientes submetidos a anestesia geral, os efeitos da injeção intra-arterial de mepivacaína e bupivacaína na transmissão neuromuscular, isoladamente ou após uso de dialil-nor-toxiferina. Observaram diminuição da amplitude da contração muscular contrações tetânicas fracamente mantidas, facilitação pós-tetânica e aumento do bloqueio produzido pelo relaxante muscular. Segundo esse autor, o efeito dos anestésicos locais ocorreria por inibição da ação da acetilcolina na placa motora terminal.

Assim, ao que parece, embora o mecanismo de ação dos anestésicos locais na produção de relaxamento muscular possa grosseiramente lembrar o dos curares e tenha-se procurado demonstrar que a procaína e a succinilcolina tenham ações competitivas (30), há diferenças fundamentais entre tais grupos de drogas.

Steinbach (49) pensa que tanto a procaína como a lidocaína não parecem capazes de afetar receptores pós-sinápticos, a menos que sejam estes primeiramente ativados pela acetilcolina.

Usubiaga e col. (60) discordam da hipótese baseada no impedimento da ação da acetilcolina por atuação de anestésicos locais em receptores pós-sinápticos, desde que ela está alicerçada no pressuposto que os efeitos neuromusculares da acetilcolina são totalmente pós-sinápticos, o que não parece verdadeiro (43,60); segundo Usubiaga e col. (60), o antagonismo entre anestésicos locais e acetilcolina poderia depender de que o agente anestésico evitaria a ação da acetilcolina nas terminações nervosas. Também não julgaram correta a hipótese de alteração da condutância de sódio e potássio na membrana pós-sináptica, desde que outro mecanismo poderia ser responsável pela depressão dos potenciais da placa terminal.

Katz e col. (30), injetando procaína e lidocaína por via arterial, encontraram que o tétano foi fracamente mantido e seguido por facilitação pós-tetânica, fatos estes comumente observados quando estão em uso relaxantes musculares não despolarizantes. Não notaram regularmente, contudo, antagonização dos efeitos desses anestésicos locais pelo edrofônio, o que sugere que o bloqueio neuromuscular produzido por estes difere daquele desencadeado, por exemplo, pela d-tubocurarina; lembram que isto também acontece com o éter etílico, o que não significa que ambas as drogas sejam capazes de produzir bloqueios neuromusculares idênticos. Concluem, admitindo que os anestésicos locais podem produzir inicial-

mente bloqueio neuromuscular competitivo mas que, com o passar do tempo, a natureza do bloqueio pode ser alterada.

Dessa forma, a ação pré-juncional de anestésicos locais tem sido defendida por muitos autores, dentre eles Galindo <sup>(22)</sup>, Jaco e col. <sup>(26)</sup>, Matthews e col. <sup>(35)</sup>, Straughan <sup>(50)</sup>, Suzuki e col. <sup>(51)</sup>, Usubiaga e col. <sup>(58)</sup> e Usubiaga e col. <sup>(60)</sup>.

Jaco e col. <sup>(26)</sup>, Matthews <sup>(35)</sup> e Straughan <sup>(50)</sup> relataram diminuição da liberação de acetilcolina por ação de anestésicos locais.

Galindo <sup>(22)</sup> observou experimentalmente que a procaína foi capaz de deprimir tanto estruturas pré-juncionais como pós-juncionais. Procurou determinar a importância relativa desses dois locais de ação da droga. Suas investigações demonstraram que o anestésico local afetou a propagação de potenciais da placa terminal para a fibra muscular e que, durante estimulação tetânica de nervo frênico, as falhas em manter a força de contração muscular foram de origem pré-juncional. Concluiu que a depressão deste local de ação foi relativamente de maior importância que sua ação na região pós-juncional e que o efeito dominante da droga ocorreu quase que exclusivamente nos ramos terminais das fibras nervosas.

Suzuki e col. <sup>(51)</sup> estudaram o problema infundindo lidocaína intra-arterialmente em voluntários. Facilitação pós-tetânica foi muitas vezes observada mas não de maneira tão proeminente como com os relaxantes musculares não despolarizantes. Decréscimo da ação potencial foi consistentemente encontrada durante estimulação tetânica. Outros fatos foram notados, em seu conjunto, diferentes daqueles encontrados com ambos os tipos de relaxantes musculares. Embora não tenham conseguido afastar a hipótese de redução da sensibilidade da membrana pós-juncional pelo anestésico local, concluíram que os resultados obtidos em seu estudo poderiam ser atribuídos a uma ação da droga nas terminações nervosas motoras.

Usubiaga e col. <sup>(58)</sup> observaram que quando a procaína e a lidocaína são administradas intra-arterialmente há redução da intensidade da contração muscular em resposta a estímulo de nervo; entretanto, notaram que o tétano foi bem mantido e não houve facilitação pós-tetânica. Lembram que o estudo do comportamento das contrações tetânicas poderia ser indicador mais sensível dos efeitos de anestésicos locais; além disso, tal comportamento manifestaria efeitos de tais drogas nas terminações nervosas motoras e sabe-se que estas são precocemente afetadas por anestésicos locais num momento em que não há depressão de transmissão neuromuscular. Assim,

dos resultados que obtiveram nesse estudo sugeriram uma mais prolongada ação dos anestésicos locais em estruturas pré-juncionais. Anteriormente, os mesmos autores haviam estudado os efeitos de seis anestésicos locais em pacientes submetidos a anestésias gerais e encontrado que todos eles produziram depressão da contração muscular provocada por estimulação indireta mas não por estimulação direta, boa manutenção das contrações tetânicas, nenhuma facilitação pós-tetânica e que acetilcolina, edrofônio, neostigmina e cálcio não antagonizaram o bloqueio, tendo concluído que os efeitos dos anestésicos locais na junção mioneural lembram a ação de um relaxante muscular despolarizante.

Usubiaga e col. <sup>(60)</sup> estudaram experimentalmente as ações de vários anestésicos locais na junção neuromuscular. Adotaram método anteriormente desenvolvido para investigação dos efeitos pré-juncionais de drogas, baseado na pesquisa da atividade repetitiva pós-tetânica e da potencialização pós-tetânica. Encontraram que todos eles, quando injetados por via arterial ou venosa, deprimiram a potencialização pós-tetânica de músculo solear de gato e modificaram o modelo de contração muscular tetânica. A partir do conhecimento de que a potencialização pós-tetânica e os potenciais repetitivos, dos quais ela depende, são gerados em nervos motores e que estruturas pós-juncionais não participam da geração de atividade nervosa repetitiva, admitiram que a depressão da atividade repetitiva pós-tetânica e a potencialização pós-tetânica, por doses de anestésicos locais muito baixas e incapazes de afetar a velocidade de condução nervosa, decorreram da ação dessas drogas nas terminações nervosas motoras. Acrescentaram outras provas: 1) a potência relativa da procaína, lidocaína, tetracaína e dibucaína em deprimir a potencialização pós-tetânica correspondeu às potências relativas dessas quatro drogas em bloquear a propagação de impulsos em nervos periféricos; 2) a concordância entre as doses dos vários anestésicos locais capazes de deprimir a potencialização pós-tetânica e aquelas que afetam os neurônios do sistema nervoso central e 3) a duração relativa da ação de cada um dos anestésicos locais, pela ordem, procaína e lidocaína atuando por tempo mais curto, tetracaína e, finalmente, dibucaína que apresentou maior duração de ação. Usubiaga e col. <sup>(60)</sup> admitiram que os tecidos pré-juncionais e pós-juncionais podem ser afetados por anestésicos locais; entretanto, o fato de que a depressão das terminações nervosas motoras foi conseguida com doses de anestésicos locais bem menores que aquelas capazes de interferir na transmissão neuromuscular fez com que concluíssem que realmente essas drogas atuam



primariamente naqueles locais. Também resultados obtidos na pesquisa não justificaram a ação de anestésicos locais nos axônios motores principais. Finalmente, lembram que se de um lado puderam concluir com razoável segurança a respeito do local de ação dos anestésicos locais, não puderam esclarecer sobre os mecanismos eletrofisiológicos e iônicos pelos quais a atividade repetitiva pós-tetânica foi deprimida, o que da mesma forma não foi evidenciado por outros autores que estudaram a questão, de maneira definitiva.

Alguns autores têm lembrado que, na dependência de determinadas condições, os anestésicos locais podem agir em vários locais.

Ekstedt e col. <sup>(11)</sup> admitem que, teoricamente, o bloqueio por anestésicos locais pode ocorrer na fibra muscular, na placa motora terminal, na ramificação nervosa terminal, no axônio motor ou no servo-sistema do músculo.

Furukawa <sup>(21)</sup>, realizando estudos experimentais em rãs, demonstrou que a procaína provocou diminuição do potencial da placa terminal e a considerou devido a três fatores: 1) baixa sensibilidade da membrana da placa terminal à acetilcolina (ação curariforme); 2) diminuição do débito de acetilcolina nas terminações nervosas (ação semelhante a do magnésio) e 3) baixa excitabilidade da membrana da fibra muscular (ação semelhante a da tetrodotoxina).

De Jong <sup>(28)</sup>, após rever o assunto, concluiu que, na falta de maiores evidências em contrário, deve-se admitir que os anestésicos locais deprimem não seletivamente tanto estruturas pré-sinápticas como pós-sinápticas da junção neuromuscular.

Usubiaga e col. <sup>(60)</sup> chamam a atenção para que uma das grandes dificuldades em analisar os efeitos de anestésicos locais no bloqueio neuromuscular decorre do fato de que eles, na prática, parecem capazes de afetar tanto elementos pré-juncionais como pós-juncionais.

Finalmente, devemos lembrar que muitas das pesquisas anteriormente citadas têm sido realizadas em animais de experimentação; sobre isso, Zaimis <sup>(61)</sup> chama a atenção para que resultados obtidos nessas condições não podem ser diretamente transferidos para o homem, visto que existem diferenças entre as várias espécies animais no que concerne a respostas da junção mioneural a agentes capazes de produzir bloqueio neuromuscular.

#### ANESTESIA VENOSA REGIONAL E RELAXAMENTO MUSCULAR

*Intensidade de ação* — Numerosos autores dedicaram-se à investigação dos efeitos neuromusculares de anestésicos

locais utilizados em anestesia venosa regional, dentre eles Eriksson (12), Kenmore e col. (31), Miles e col. (37), Shanks e col. (46), Sorbie e col. (47) e Thorn-Alquist (53,54).

Erikson (12) e Miles e col. (37) não puderam demonstrar um bloqueio mais rápido durante anestesia venosa regional que aquele obtido apenas com isquemia. Erikson (12) observou que 25-30 minutos foram gastos para sua completa instalação em ambos os casos. Miles e col. (37) mostraram que o uso de lidocaína em membro isquemiado determinou aumento mais precoce e maior no tempo de latência da ação potencial do músculo estudado; entretanto, a velocidade de condução no tronco do nervo cubital, observada durante anestesia venosa regional, não foi apreciavelmente diferente daquela encontrada com isquemia apenas, embora tenha sido reduzida em ambos os casos.

Diversos outros autores, contudo, relataram ação específica de anestésicos locais no bloqueio da atividade muscular, quando utilizados em anestesia venosa regional.

Adams e col. (1), mantendo o membro isquemiado por 20 minutos, observaram uma pequena diminuição da velocidade de condução nervosa mas nunca abaixo dos limites da normalidade; contudo, tão logo a lidocaína foi administrada uma queda aguda desse parâmetro ocorreu.

Kenmore e col. (31) encontraram que, quando lidocaína foi administrada em membro isquemiado, os eventos foram mais rápidos e a abolição total da condução de impulsos nervosos a partir do cotovelo ocorreu em 14-15 minutos; haveria, assim, uma diminuição do tempo necessário para a perda da função do nervo motor de cerca de 40%.

Shanks e col. (46) mostraram que os movimentos de flexão de dedos foram reduzidos em 7-20 minutos e que a paralisia de todos os músculos do antebraço ocorreu em 10-25 minutos; ao contrário, quando utilizada apenas isquemia, desenvolveu-se uma variável fraqueza muscular mas paralisia total aconteceu unicamente em um indivíduo.

Sorbie e col. (47) dão valor à isquemia na manutenção de bloqueio neuromuscular em membro submetido a anestesia venosa regional mas também à importante participação do anestésico local. Demonstraram que, enquanto com isquemia apenas obtiveram aumento do tempo médio de condução de impulsos nervosos de 26,6% depois de 30 minutos, com administração de droga anestésica ele foi de 85,3% após somente 17,3 minutos.

Thorn-Alquist (53,54), injetando prilocaína em membro isquemiado, observou paralisia muscular entre 1 e 16 minutos e que atingiu seu máximo em 20 minutos; portanto, bem mais

rapidamente que no membro controle em que foi utilizada solução salina, desde que neste caso mesmo após 30 minutos de isquemia não havia ainda paralisia completa. Também Shanks e col. <sup>(46)</sup> chegaram a resultados bastante semelhantes aos de Thorn-Alquist <sup>(53)</sup>.

Portanto, o anestésico local tem papel real na determinação de relaxamento muscular em membro submetido a anestesia venosa regional. Há quem admita a existência de potencialização do efeito do anestésico local pelo gás carbônico <sup>(7)</sup>.

*Mecanismo de ação* — Foi discutido na literatura por Ekstedt e col. <sup>(11)</sup>, Fujita e col. <sup>(18,19)</sup>, Miles e col. <sup>(37)</sup> e Thorn-Alquist <sup>(53)</sup>.

Ekstedt e col. <sup>(11)</sup> estudaram a transmissão de impulsos nervosos para fibras musculares durante anestésias venosas regionais. Concluíram pela exclusão de fibras musculares, placas motoras terminais e terminações nervosas distais aos pontos de ramificação como possíveis locais de ação de anestésicos locais. Na verdade, obtiveram dois tipos de resultados, provavelmente em consequência de divergências na distribuição do anestésico local, que demonstraram participação da droga e da isquemia. O bloqueio determinado na placa motora terminal seria mais provavelmente devido unicamente à isquemia, o anestésico local parecendo agir em fibras nervosas  $\alpha$  — eferentes. Um bloqueio na parte mais proximal do axônio motor poderia explicar resultados obtidos; o local de ação de anestésicos locais seria nos últimos poucos centímetros que precedem as placas terminais. Isto, entretanto, vem de encontro a fato estabelecido, as fibras nervosas mais grossas mostrando maior sensibilidade a ação de anestésicos locais que as mais finas. Segundo Ekstedt e col. <sup>(11)</sup>, isto daria origem a uma interessante hipótese: os anestésicos locais afetariam o nervo preferentemente em pontos de ramificação o que, entretanto, não puderam confirmar definitivamente. Pareceu evidente a Ekstedt e col. <sup>(11)</sup>, contudo, que o efeito primário da anestesia venosa regional no sistema motor pode ser causado por diferentes mecanismos, na dependência inclusive da distribuição do anestésico local no membro, e, se suficiente quantidade de droga anestésica por usada e se tempo adequado for deixado transcorrer, todas as estruturas excitáveis poderiam ser afetadas.

Fujita e col. <sup>(18,19)</sup> estudaram eletromiograficamente o bloqueio neuromuscular que aparece durante anestésias venosas regionais. Observaram facilitação pós-tetânica e admittiram que os anestésicos locais agem de maneira semelhante a dos relaxantes musculares não despolarizantes, inibindo a

ação da acetilcolina, ou produzem bloqueio misto na junção mioneural. Ocorreria ação competitiva entre o anestésico local e a acetilcolina para ocupar o receptor na membrana pós-juncional; de acordo com a lei química da ação das massas, as proporções relativas de acetilcolina e anestésico local no sangue determinam os efeitos nas placas motoras terminais.

Miles e col. (37), durante anestésias venosas regionais, usando estimulação de nervo cubital ao nível de punho, observaram consistentemente um aumento no tempo de latência da ação potencial em músculos hipotenares. A primeira vista, os efeitos do anestésico local lembram aqueles produzidos quando apenas curare foi empregado; entretanto, não foram revertidos pela neostigmina. Concluíram que os anestésicos locais têm ação dupla, inibindo a produção de acetilcolina e opondo-se a sua ação.

Thorn-Alquist (53), com base em resultados obtidos em literatura e experimentalmente, afastou algumas hipóteses sobre local de ação de anestésicos locais, entre elas, ação direta na fibra muscular, na placa motora terminal e em duas estruturas simultaneamente. Em sua opinião, o anestésico local afetaria mais provavelmente o nervo em seu ponto de ramificação terminal.

*Fatores capazes de interferir no relaxamento muscular* — O tempo de latência para instalação e a intensidade do relaxamento muscular durante anestesia venosa regional variam bastante e, na opinião da literatura especializada (1,8,19,53,54), poderiam ou não ser influenciados por diversos fatores. Fujita e col. (18,19) realizaram anestésias venosas regionais com vários anestésicos locais e encontraram desaparecimento de movimentos voluntários em dedos da mão em 8 minutos com procaína, em 10 minutos com mepivacaína, prilocaína e bupivacaína e, ainda, em 15 minutos com cloroprocaína e lido-caína. A falta de dessangramento do membro, segundo Fujita e col. (18), influi negativamente na instalação do relaxamento muscular, retardando-o. Quando um período de vinte minutos precede a administração do anestésico local, a perda da atividade motora inicia-se imediatamente após o uso da droga e torna-se completa em tempo bastante curto; isto foi demonstrado por Adams e col. (1) e Thorn-Alquist (53).

*Conclusões* — No que diz respeito a instalação de relaxamento muscular em anestesia venosa regional, parece estabelecido que tanto isquemia como anestésico local atuam sinergicamente. A importância relativa de cada fator depende fundamentalmente de tempo de interrupção circulatória e de ação da solução anestésica e de concentração, volume e dose

da droga empregada. Quanto a mecanismo de ação, conclui-se que a isquemia pode comprometer nervos e fibras musculares mas age principalmente ao nível da junção mioneural; anestésicos locais atuam de maneira mais importante nas terminações nervosas motoras, embora, na dependência de fatores diversos, não se possa afastar a possibilidade de que exerçam ação nas placas motoras terminais ou mesmo em fibras musculares.

190348

#### RECUPERAÇÃO DO BLOQUEIO NEUROMUSCULAR

Em anestesia venosa regional a duração intra-isquêmica da paralisia motora depende do tempo de garroteamento, período durante o qual agem continuamente isquemia e anestésico local. A duração pós-isquêmica do bloqueio neuromuscular também é influenciada pelas ações desses dois fatores.

Uma vez restabelecida a circulação no membro, a atividade muscular retorna ao normal geralmente em poucos minutos (1,8,11,24,31,37,54,56). Nisto repousa uma das interessantes diferenças existentes entre anestesia venosa regional e outros métodos de bloqueios anestésicos (24).

É possível que os anestésicos locais produzam mudanças no fluxo sangüíneo dentro da microcirculação; assim, seria modificada a velocidade com que tais drogas são retiradas de seu local de ação (58). Por outro lado, alguns desses fármacos poderiam ligar-se mais frouxamente ao receptor juncional que outros (58). Investigações realizadas por Usubiaga e col. (58) não revelaram efeitos cumulativos quando procaína, prilocaína e mepivacaína foram injetadas repetidamente a intervalos de 15 minutos mas eles foram evidenciados quando as administrações incidiram em tempos mais curtos; por outro lado, dibucaína e tetracaína determinaram o aparecimento de intenso efeito cumulativo.

Na prática clínica, porém, a duração do bloqueio neuromuscular não parece depender de maneira importante da droga utilizada na anestesia venosa regional. A potência do anestésico local deve influir pouco, desde que procaína e lidocaína produzem resultados semelhantes (58). Também a biotransformação local do agente anestésico não modifica a duração do relaxamento muscular pós-isquêmico, já que ela não existe ou que quantidades mínimas de pseudocolinesterase estão presentes na junção mioneural (58). Da mesma forma, ela não parece estar ligada ao tempo de oclusão circulatória pois após anestésias venosas regionais de curta ou longa duração a recuperação da paralisia neuromuscular ocorre em tempo semelhante (24).

Embora ocorrendo raramente em anestesia venosa regional, a recuperação do bloqueio motor acontece não suceder como acima discutido e lesões neuromusculares podem ter lugar (6,13,40,2). Isso se daria por isquemia excepcionalmente prolongada, por instalação errônea do torniquete, por uso de pressão de garroteamento excessivamente alta ou, ao contrário, pelo emprego de pressão insuficiente e capaz de conduzir a congestão venosa passiva e a infiltração hemorrágica de nervos. Tais fatores determinariam lesão de estruturas teciduais situadas distalmente ao garrote, através de processos de isquemia ou congestão, ou de estruturas colocadas imediatamente abaixo do torniquete e que sofreriam, assim, ação direta deste. As discussões existentes a respeito da etiopatogenia das lesões neuromusculares pós-garroteamento de membros foram por nós apresentadas em publicação recente (41) e não caberia aqui a elas voltarmos.

#### USO DE RELAXANTES MUSCULARES

Investigações sobre o comportamento neuromuscular de membro isolado por garroteamento antes da administração sistêmica de relaxantes musculares têm demonstrado que o impedimento do acesso de tais drogas às regiões distais à zona de interrupção circulatória pode evitar a criação de condições ideais de adequação cirúrgica, a menos que planos profundos de anestesia sejam estabelecidos.

O emprego de agentes bloqueadores neuromusculares por via arterial, antes mesmo do dessangramento e do garroteamento do membro, foi feito por Jones (27) que usou 20 mg de galamina em solução a 0,2%, injetados na artéria femoral; a técnica determinou bom relaxamento muscular na região operatória, de duração pós-isquêmica às vezes superior a uma hora, e produção de grau variável de paralisia da musculatura extra-ocular.

A administração de relaxantes musculares por via venosa, em membros superiores ou inferiores tornados isquêmicos, foi realizada por Atkinson (3), Atkinson e col. (4), Foldes (15), Katz (29) e Torda e col. (55,56). Atkinson (3), estudando respostas à estimulação de nervo cubital, demonstrou a possibilidade de distinguir os efeitos do relaxamento muscular daqueles devido à isquemia, ao injetar a droga num dos membros superiores e solução salina no outro; depois de 15-20 minutos de parada circulatória, a atividade muscular no lado controle foi ligeiramente reduzida mas não abolida, como

aconteceu no membro tratado com o relaxante muscular e anestésico local. Encontraram que essa prática aumentou consideravelmente a intensidade do relaxamento muscular determinado pela isquemia do membro. Foldes (15) mostrou que a administração regional de um relaxante muscular em dose igual a 5-10% daquela utilizada normalmente por via sistêmica produziu completo bloqueio da transmissão neuromuscular, limitado àquela extremidade e sem o perigo de efeitos generalizados após a liberação do torniquete. Katz (29), realizando experimento semelhante, não obteve nenhuma resposta motora depois de 30 minutos de isquemia, tanto no lado controle como naquele submetido à ação do relaxante muscular. Torda e col. (55,56) empregaram, dentre outros agentes, d-tubocurarina (1,5 — 3,0 mg), galamina (10 — 20 mg) e succinilcolina (4 — 6 mg) em 30 — 50 ml de solução diluente. Obtiveram profundo relaxamento muscular em 3-6 minutos que se manteve enquanto durou o garroteamento; com succinilcolina, houve ligeira regressão do bloqueio neuromuscular depois de 30-40 minutos. A recuperação pós-desgarroteamento teve lugar rapidamente com o relaxante muscular despolarizante e lentamente com os não despolarizantes. Não ocorreram efeitos sistêmicos indesejáveis.

O estudo da interação de relaxantes musculares e anestésicos locais, quando ambos são administrados sistemicamente por via venosa, é antigo.

Foldes e col. (14,16) demonstraram que o emprego venoso de procaína em pacientes em uso de succinilcolina produz evidente depressão respiratória ou mesmo apnéia e que este anestésico local prejudica a hidrólise enzimática desse relaxante muscular. De Kornfeld e col. (9) observaram, realizando estudos experimentais em cães, que a lidocaína é capaz de aumentar a depressão respiratória causada pela succinilcolina; entretanto, usada nessas condições, a ação curarizante de anestésicos locais é muito pequena e só aparece depois de doses extremamente altas. Também Salgado e col. (45) mostraram que procaína e lidocaína prolongam e intensificam a paralisia de músculos respiratórios produzida pela succinilcolina. Katz e col. (30) pensam, ao contrário do que admitem De Kornfeld e col. (9), que a principal ação de anestésicos locais, determinante da potencialização da depressão respiratória causada por relaxantes musculares administrados sistemicamente, deve ocorrer ao nível do sistema nervoso central e não da placa mioneural. É sabido que tanto a procaína como a lidocaína podem deprimir ou abolir a respiração sem deprimir a transmissão neuromuscular e na ausência de succinilcolina (30).

Na verdade, as indicações para uso de relaxantes musculares em associação com anestésicos locais durante anestésias venosas regionais parecem ser muito limitadas.

### SUMMARY

#### INTRAVENOUS REGIONAL ANESTHESIA AND MUSCULAR RELAXATION (A REVIEW)

A review on the literature of the action of ischaemia and anesthetic solutions in the installation of muscular relaxation in intravenous regional anesthesia is made. Hypothesis on the mechanisms of action of the interruption of circulation and local anesthetics are analyzed. Data on latency time, intensity of the blockade, factors that can interfere on muscular relaxation and features of the recuperation of neuromuscular paralysis are collected. The use of muscle relaxants drugs is also studied.

### REFERÊNCIAS

1. Adams J P, Dealy E J & Kenmore P I — Intravenous regional anesthesia in hand surgery. *J Bone Joint Surg* 46-A:811, 1964.
2. Artega L F & Russel P H — Intravenous regional anesthesia. *Med Ann D C* 37:87, 1968.
3. Atkinson D I — Discussion on pharmacological considerations. *Acta Anaesth Scand Suppl* 36:135, 1969.
4. Atkinson D I, Modell J & Moya F — Intravenous regional anesthesia. *Anesth Analg (Cle)* 44:313, 1965.
5. Botelho S Y & Candler L — Post-tetanic potentiation before and during ischemia in intact human skeletal muscle. *J Appl Physiol* 6:221, 1953.
6. Cattaneo A D, Di Tizio S & Filippucci G F — Insolita complicità dopo anestesia regionale endovenosa dell'arto superiore. *Acta Anaesth (Padova)* 17:401, 1968.
7. Condouris G A & Shakalis A — Potentiation of the nerve-depressant effect of local anaesthetics by carbon dioxide. *Nature* 204:57, 1964.
8. Dahlbäck L, Ekstedt J & Stålberg E — Ischemic effects on impulse transmission to muscle fibers in man. *Electroenceph. Clin Neurophysiol* 29:579, 1970.
9. De Kornfeld T J & Steinhaus J E — The effect of intravenously administered lidocaine and succinylcholine on the respiratory activity of dogs. *Anesth Analg (Cle)* 38:173, 1959.
10. Dery R, Pelletier J, Jacques A, Clavet M & Houde J J — Metabolic changes induced in the limb during tourniquet ischaemia. *Can Anaesth Soc J* 12:367, 1965.
11. Ekstedt J, Stålberg E & Thorn-Aiquist A M — Impulse transmission to muscle fibres during intravenous regional anaesthesia in man. *Acta Anaesth Scand* 15:1, 1971.
12. Eriksson E — Discussion on pharmacological considerations. *Acta Anaesth Scand Suppl* 36:135, 1969.
13. Finsterbush A, Stein H, Robin G C, Geller R & Cotec S — Recent experiences with intravenous regional anesthesia in limbs. *J Trauma* 12:81, 1972.
14. Foldes F F — Factors which alter the effects of muscle relaxants. *Anesthesiology* 20:464, 1959.
15. Foldes F F — Regional intravenous neuromuscular block: a new diagnostic and experimental tool. *Fourth World Congress of Anaesthesiologists, Excerpta Med. Foundation, London, 1968.*



16. Foldes F F, Mc Nall P G, Davis D L, Ellis C H & Wnuck A L — Substrate competition between procaine and succinylcholine diiodide for plasma cholinesterase. *Science* 117:383, 1953.
17. Fox J L & Kenmore P I — The effect of ischemia on nerve conduction. *Exper Neurology* 17:403, 1967.
18. Fujita T & Miyazaki M — A comparative study of various local anesthetic agents in intravenous regional anesthesia. *Anesth Analg (Cle)* 47:575, 1968.
19. Fujita T & Miyazaki M — Intravenous regional anesthesia with lidocaine. *Excerpta Med Anesth* 6:18, 1971.
20. Fulton Jr J F — Apud 30.
21. Furukawa T — Apud 11.
22. Galindo A — Procaine, pentobarbital and halothane: effects on the mammalian myoneural junction. *J Pharmacol Exp Ther* 177:360, 1971.
23. Harvey A M — The actions of procaine on neuromuscular transmission. *Bull Johns Hopkins Hosp* 65:223, 1939.
24. Holmes C M — The history and development of intravenous regional anaesthesia. *Acta Anaesth Scand Suppl* 36:11, 1969.
25. Inoue F & Frank G B — Action of procaine on frog skeletal muscle. *J Pharmacol Exp Ther* 136:190, 1962.
26. Jaco N T & Wood D R — The interaction between procaine, cocaine, adrenaline and prostigmine on skeletal muscle. *J Pharmacol. Exp Ther* 82:63, 1944.
27. Jones C S — Regional curarisation — anaesthesia for surgery of the knee-joint. *Lancet* 2:482, 1963.
28. de Jong R H — *Physiology and Pharmacology of Local Anesthesia*, Charles C Thomas Publ, Springfield, 1970.
29. Katz R L — Discussion on pharmacological considerations. *Acta Anaesth. Scand Suppl* 36:135, 1969.
30. Katz R L & Gissen A J — Effects of intravenous and intra-arterial procaine and lidocaine on neuromuscular transmission in man. *Acta Anaesth Scand Suppl* 36:103, 1969.
31. Kenmore P I, Zohn D, Miale Jr A & Adams J P — Regional intravenous anesthesia. *Surg Forum* 15:454, 1964.
32. Liljestrand G & Magnus R — Apud 30.
33. Lundborg G — Apud 8.
34. Maeno T — Analysis of sodium and potassium conductances in the procaine end-plate potencial. *J Physiol* 183:592, 1966.
35. Matthews E K & Quilliam J P — Effects of central depressant drugs upon acetylcholine release. *Br J Pharmacol* 22:415, 1964.
36. Milles D W, James J L & Clark D E — Ischaemia and anaesthesia. *Br Med J* 1:1249, 1965.
37. Miles D W, James J L, Clark D E & Whitwam J G — Site of action of "intravenous regional anaesthesia". *J Neurol Neurosurg Psychiat* 27:574, 1964.
38. Paul D H — The effects of anoxia on the isolated rat phrenic-nerve-diaphragm preparation. *J Physiol (London)* 155:358, 1961.
39. Reid C — Apud 54.
40. Reis Jr A dos — Anestesia venosa regional: acidentes e complicações (Revisão). *Rev. Bras Anest* 24:289, 1974.
41. Reis Jr A dos — Isquemia de membros por garroteamento. *Rev Bras Anest* 25:392, 1975.
42. Reis Jr, A dos — Isquemia de membros por garroteamento. Aspectos especiais de seu uso em anestesia venosa regional. *Rev Bras Anest* 26:103, 1976.
43. Riker Jr, W F — Actions of acetylcholine on mammalian motor motor nerve terminal. *J Pharmacol Exp Ther* 152:397, 1966.
44. Rump S & Kaliszan A — Effects of some local anaesthetics on abnormalities of neuromuscular transmission produced by neostigmine in rats. *Arch Int Pharmacodyn.* 175:401, 1968.

45. Salgado A S — The distribution of procaine in human blood: relation to potentiation of succinylcholine. *Anesthesiology* 29:1040, 1968.
46. Shanks C A & McLoed, J G — Nerve conduction studies in regional intravenous analgesia using 1 per cent lidocaine. *Br J Anaesth* 42:1060, 1970.
47. Sorbie C & Chacha P — Regional anaesthesia by intravenous route. *Br Med J* 1:957, 1965.
48. Stålberg E — Propagation velocity in human muscle fibers in situ. *Acta Physiol Scand Suppl* 297:1, 1966.
49. Steinbach A B — Alteration by xylocaine (lidocaine) and its derivatives of the time course of the end plate potential. *J Gen Physiol* 52:144, 1968.
50. Straughan D W — The action of procaine at the neuromuscular junction. *J Pharm Pharmacol* 13:49, 1961.
51. Suzuki H, Yazaki S, Kanayama T, Nakagawa H, Ogawa S, Kuniyoshi K & tai K — Neuromuscular effects of I.A. infusion of lignocaine in man. *Br J Anaesth* 49: 1117, 1977.
52. Televuo L — Effects of intra-arterial mepivacaine and bupivacaine on neuromuscular transmission in man. *Acta Anaesth Scand* 11:327, 1967.
53. Thorn-Alquist A M — Intravenous regional anaesthesia. *Acta Anaesth Scand Suppl* 40:1, 1971.
54. Thorn-Alquist A M — Muscle relaxation with intravenous regional anaesthesia. *Acta Anaesth Scand* 10:65, 1966.
55. Torda T A G & Klonymus D H — The regional use of muscle relaxants. *Anesthesiology* 27:689, 1966.
56. Torda T A G & Klonymus D H — Regional neuromuscular block. *Acta Anaesth Scand Suppl* 24:177, 1966.
57. Trautwein W, Zink K & Kayser K — Apud 54.
58. Usubiaga J E & Moya F — Neuromuscular effects of six local anaesthetics on anaesthetized subjects. *Can Anaesth Soc J* 15:56, 1968.
59. Usubiaga J E & Moya F — The blocking effect of local anesthetics on the myoneural junction. *Fed Proc* 25:717, 1966.
60. Usubiaga J E & Standaert F — The effects of local anesthetics on motor nerve terminals. *J Pharm Exp Ther* 159:353, 1968.
61. Zaimis E J — Apud 58.