

Farmacocinética dos Bloqueadores Neuromusculares

J.R.C.Braz, TSA¹ & P .T. G. Vianna, TSA¹

Braz J R C, Vianna P T G – Pharmacokinetics of neuromuscular relaxants.

The authors discuss the pharmacokinetics Of the depolarizing and competitive neuromuscular agents, emphasizing specially the pathophysiological aspects which may alter it such as pregnancy, old age and renal and hepatic failure,

Key Words: NEUROMUSCULAR RELAXANTS; PHARMACOKINETICS

1. Farmacocinética dos bloqueadores neuromusculares adespolarizantes

Quando se administra, em doses adequadas, um bloqueador neuromuscular (BNM) adespolarizante, obtém-se uma paralisia muscular. A correlação entre dose e paralisia consiste de duas partes: um componente farmacocinético, que descreve a correlação entre dose e concentração sanguínea do BNM, e outro farmacodinâmico, que descreve a correlação entre a concentração sanguínea do BNM e a intensidade da paralisia muscular. Ambos os componentes podem ser influenciados por fatores fisiológicos ou patológicos.

Na curva de estudo farmacocinético, a taxa de desaparecimento do BNM do sangue é caracterizada por uma rápida queda inicial, seguida de queda mais lenta (Figura 1). A causa mais importante da queda rápida deve-se à distribuição da droga para os tecidos, enquanto a queda mais lenta, observada na segunda etapa, representa o período de eliminação e/ou metabolização do BNM.

Existem vários modelos matemáticos para caracterizar a farmacocinética dos BNM adespolarizantes, porém, são quatro os termos básicos usados para descrever os dados destes estudos, após injeção venosa em dose única do BNM, tomando-se como modelo dois compartimentos,

um central e outro periférico, nos quais o BNM se distribui. Como compartimento central são usualmente considerados o sangue e os órgãos que recebem a maior porcentagem do débito cardíaco, como o cérebro, o coração, os rins e o fígado. O compartimento periférico geralmente refere-se ao tecido com limitada perfusão¹.

Entende-se como meia-vida da distribuição ($T_{1/2 \alpha}$) o tempo decorrido para a concentração plasmática do BNM cair 50% durante a fase da distribuição (Figura 1).

Já a meia-vida da eliminação ($T_{1/2 \beta}$) avalia o tempo necessário para a concentração plasmática do BNM reduzir-se pela metade (50%) durante a fase da eliminação (Figura 1).

O volume de distribuição (Vd) é o volume de líquido no qual o BNM se dilui após a sua administração, incluindo os volumes de distribuição nos compartimentos central e periférico. Como os BNM são geralmente aminas quaternárias de alto peso molecular, com alto grau de ionização e baixa solubilidade em lipídios, apresentam um volume limitado de distribuição nos compartimentos corporais². O volume inicial da distribuição está situado entre 80 e 140 ml.kg⁻¹, que não é maior que o volume sanguíneo.

Depuração (D) é o volume plasmático do qual o BNM é removido na unidade de tempo. A depuração é inversamente proporcional à meia-vida de eliminação e diretamente proporcional ao volume de distribuição.

O volume de distribuição nos tecidos apresenta grande influência sobre o início, a potência e a duração de ação dos BNM. Como estas drogas apresentam um volume de distribuição limitado, isto determina um confinamento maior no sangue, explicando seu rápido início de ação, apesar

¹ Professor Titular do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP

Correspondência para José RC Braz
Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP)
18600 - Botucatu, SP

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

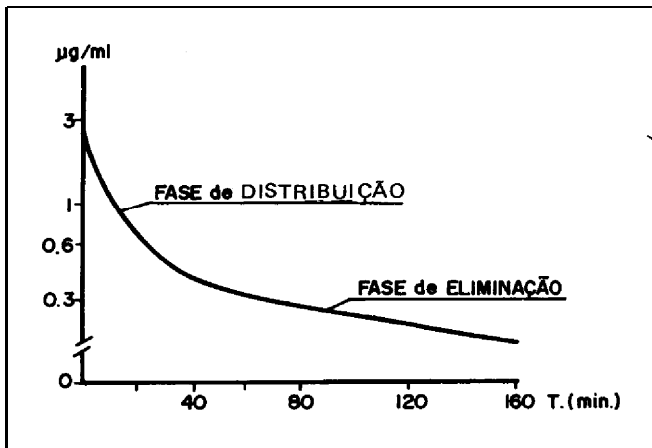


Fig. 1 Exemplo da curva farmacocinética de um BNM adespolarizante.

de não ser muito intenso o fluxo sangüíneo do músculo. O volume de distribuição menor, com o rim ou o fígado recebendo uma fração importante da quantidade total do BNM existente no organismo, determina uma eliminação mais rápida dos BNM, seja por via renal ou hepática. Em situações de menor volume de distribuição do BNM, como na hipovolemia, a potência de determinada dose do bloqueador neuromuscular pode aumentar, pois ficam maior número de moléculas para a junção neuromuscular; pode-se então utilizar menores doses dos BNM.

Na Tabela I observamos que o atracúrio e o vecurônio apresentam os mais altos valores de depuração plasmática entre os BNM adespolari-

zantes, sendo classificados como de duração intermediária. Os demais BNM adespolarizantes em uso clínico são considerados como de longa duração.

1.1. Ligação protéica

A via de administração dos BNM é geralmente a venosa, não sendo absorvidos por via oral face a sua elevada ionização. No sangue, as suas moléculas ligam-se às proteínas, o que constitui um importante fator na determinação da intensidade e da duração dos seus efeitos farmacológicos. Somente a fração não ligada às proteínas é farmacologicamente ativa e a intensidade do efeito depende da concentração da fração não ligada na placa mioneural. Assim, quanto maior for a ligação às proteínas plasmáticas, maiores doses do BNM serão necessárias para a obtenção do efeito farmacológico³, já que, teoricamente, o aumento da ligação protéica efetivamente aumentará o volume de distribuição do BNM, reduzindo a quantidade de droga livre no local de ação.

Somente a fração livre no plasma é capaz de ser eliminada pelo rim, uma vez que as proteínas não são filtradas nos glomérulos. Também deve ser considerada a possibilidades de outro medicamento deslocar o BNM de sua ligação protéica, aumentando a quantidade de droga ativa.

Os BNM ligam-se às proteínas plasmáticas (albumina e globulina) em porcentagens variáveis, nem sempre concordantes entre os autores (Tabela II).

Tabela I - Parâmetros farmacocinéticos dos BNM adespolarizantes obtidos em pacientes adultos sem alterações da função renal ou hepática. Média e valores mínimo e máximo.

BNM	Vd (l.kg ⁻¹)	D (ml.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	T _{1/2β} (min)	Referência
Alcurônio	0,32 (0,27-0,40)	1,3 (1,3-1,4)	200 (198-207)	15
Atracúrio	0,16 (0,15-0,18)	5,5 (5,1-6,1)	20 (17-21)	29, 36, 37
Fazadínio	0,23		76 82	80
Galamina	0,26 (0,21-0,31)	1,3 (1,0-1,7)	163 (128-248)	15, 22, 45
Metocurina	0,35 (0,35-0,42)	1,3 (1,1-1,9)	280 (217-360)	81
Pancurônio	0,23 (0,18-0,30)	1,9 (0,8-1,9)	145 (89-250)	2, 15, 24, 45
Tubocurarina	0,39 (0,30-0,59)	1,9 (0,9-2,7)	239 (124-505)	81
Vecurônio	0,26 (0,22-0,28)	4,6 (3,6-6,7)	62 (24-92)	35,46.82

Tabela II - Ligação protéica dos BNM adespolarizantes

B N M	Concentração plasmática ($\mu\text{g. ml}^{-1}$)	Ligação protéica (%)	Referência
Alcurônio	0,1-2,0	40	15
Atracúrio	—	82	37
Fazadínio	1,5	51	44
Galamina	40	0	22
Metocurina	0,06%,8	31-42	16, 18
	0,05-0,5	35	
Pancurônio	0,3	29	44, 82
		87	
Tubocurarina	1,0	56	44, 82
		77	
Vecurônio	0,3	30	44

1.2. Biotransformação e eliminação

Dos bloqueadores neuromusculares adespolarizantes, o pancurônio, o atracúrio, o fazadínio e o vecurônio são biotransformados.

Cerca de 15 a 40% da dose empregada do pancurônio e desacetilada produzindo os derivados 3-hidroxi, 17-hidroxi ou 3, 17-hidroxi pancurônio⁴. Destes, o mais importante é o 3-hidroxi pancurônio que é formado em maior quantidade e apresenta a metade da potência do pancurônio; os outros dois metabólitos, embora ativos, apresentam potência 100 vezes menor que a do pancurônio^{5,6}. A excreção da droga livre ou dos metabólitos é fundamentalmente por via renal (Tabelas III e IV).

O vecurônio é também metabolizador no fígado por desacetilação, de maneira semelhante ao pancurônio porém mais intensa e com metabólitos (3-hidroxi-norcurônio) com cerca de 1/10 da potência do vecurônio⁷. A excreção da droga livre ou metabólitos é fundamentalmente por via biliar (Tabelas III e IV).

O atracúrio, um amônio quaternário, é inativado a temperatura e pH fisiológicos pelo processo

Tabela III - Excreção urinária dos bloqueadores neuromusculares

B N M	Excreção urinária (%)
Galamina	> 90
Alcurônio	60-90
Pancurônio	60-90
Tubocurarina	40-60
Vecurônio	<25%
Atracúrio	0

Modificado de Miller. (1986)¹⁷

Tabela IV -Excreção biliar dos bloqueadores neuromusculares

B N M	Excreção biliar (24 h) (%)
Alcurônio	15 – 20
Tubocurarina	12
Vecurônio	12
Pancurônio	10
Galamina	< 0,5

Segundo Duvaldestin et al. (1985)¹⁸

denominado “eliminação de Hofmann”, que é um método não biológico de degradação e que ocorre na ausência de enzimas plasmáticas. É também biotransformado por hidrólise éster, que não requer a pseudocolinesterase⁸. Os produtos finais da biotransformação do atracúrio são a laudanosina e um ácido quaternário, os quais não apresentam efeitos bloqueadores neuromusculares⁸. No entanto, a laudanosina, em grandes doses, pode determinar convulsões epiletiformes em cães⁹. Em pacientes com insuficiência renal, o emprego do atracúrio poderia determinar aumento dos níveis de laudanosina, já que este produto é de excreção renal. Felizmente, as concentrações de laudanosina detectadas em pacientes submetidos a transplante renal ou após prolongadas infusões do atracúrio (até 36 h) em pacientes com insuficiência renal em unidades de terapia intensiva têm sido sempre menores do que aquelas necessárias para induzirem convulsões em animais de experimentação^{10,11}.

O atracúrio e em menor proporção o vecurônio, devido a suas pequenas meias-vidas de eliminação, podem ser utilizados em infusão, com nenhum (para o atracúrio) ou pequeno efeito cumulativo (para o vecurônio)^{12,13}.

O fazadínio sofre alguma biotransformação ao nível hepático e no homem a sua eliminação se faz principalmente pela via renal, em processo relativamente lento, encontrando-se 80% de uma dose única na urina de 48h¹⁴. Em alguns animais, mas não no homem, a existência de uma azoredutase é capaz de inativar o fazadínio.

A d-tubocurarina sofre biotransformação hepática pouco expressiva, sendo eliminada fundamentalmente pelo rim, embora as vias biliares sejam uma via alternativa^{15,16}.

A metocurina(metil-d-tubocurarina) é um composto nitrogenado biquaternário, enquanto que a d-tubocurarina apresenta um amônio quaternário e um terciário em sua molécula. Apesar desta pequena diferença na estrutura molecular, ela altera completamente a distribuição dos dois

BNM nos tecidos corporais. Assim, a ligação tecidual da metocurina parece estar envolvida na eliminação da droga no plasma, Após 24h, 42% da dose da metocurina são excretados na urina e somente 2% por via biliar, sem existência de metabólitos¹⁷. Estes fatos associados à prolongada excreção urinária da metocurina, detectável por até 96h, sugerem que este BNM apresenta ligação a tecidos corporais, dos quais é liberado lentamente. Em apoio a esta teoria, Olsen et al.¹⁸ verificaram que a metocurina liga-se a mucopolissacarídeos existentes na cartilagem, os quais podem ser um importante local de estocagem para a droga.

O alcurônio (dialilnortoxiferina) é quase que totalmente excretado pelo rim e somente uma pequena parte é excretada por via biliar (Tabelas III e IV). Já a galamina é eliminada "in natura" pelo rim (Tabelas III e IV).

Entre os novos bloqueadores neuromusculares adespolarizantes, o pipecurônio, um novo BNM esteróide com estrutura básica semelhantes à do pancurônio, é provavelmente excretado por via renal¹⁹. O BWA938U é um BNM muito potente (benzilisoquinolínio di-éster) excretado de forma inalterada pelo rim²⁰. Já o BW B1090U é um BNM adespolarizante de curta duração derivado benzilisoquinolínio, rapidamente metabolizada por hidrólise colinesterásica no plasma²¹.

1.3. Fatores que influenciam a farmacocinética dos BNM

O efeito dos bloqueadores neuromusculares pode ser modificado em sua intensidade e duração por diferentes fatores.

1.3.1. Insuficiência renal

Os BNM são bases fortes constituídos por um ou vários amônios quaternários. Estas moléculas são sempre ionizadas qualquer que seja o pH. Sua eliminação na maioria das vezes é renal segundo um mecanismo de ultrafiltração simples. A fração não ligada às proteínas plasmáticas é filtrada no glomérulo e não pode ser reabsorvida nos túbulos porque o BNM está sempre presente na forma ionizada. Assim, a sua depuração plasmática é bastante próxima do ritmo de filtração glomerular.

A insuficiência renal no estado pré-dialise acompanha-se quase sempre de modificação farmacocinética que determina o prolongamento do efeito curarizante. Assim, existe para a maioria dos BNM uma prolongação da meia-vida de eliminação ligada à diminuição da depuração em situação de insuficiência renal (Tabela V).

Os efeitos são mais marcantes com a galamina, cuja meia-vida de eliminação passa de 2h a mais de 12h²² (Tabela V). Este fenômeno se explica pela ausência de eliminação extra-renal deste BNM²³. As modificações são grandes para o pancurônio²⁴, cuja meia-vida de eliminação atinge 6h em lugar de 2h e mais discretas para a d-tubocurarina²⁵, cuja $T_{1/2\beta}$ fica em 4h no lugar de 2,5h. Estes resultados são devidos ao pancurônio e a d-tubocurarina dependerem parcialmente da excreção renal para sua eliminação, sendo o pancurônio mais dependente do que a d-tubocurarina (Tabela III). O pancurônio desaparece mais lentamente do plasma do que a d-tubocurarina na presença de insuficiência renal²⁴. Alguns autores têm sugerido uma via alternativa de eliminação

Tabela V - Farmacocinética dos BNM na insuficiência renal

BNM		$T_{1/2\beta}$ (min)	Vd (l.kg ⁻¹)	D ml.kg ⁻¹ .min ⁻¹	Referência
Atracúrio	Normal	10	0,12	7,6	37
	Insuf. renal	23	0,17	6,7	
Galamina	Normal	131	0,21	1,2	22
	Insuf. renal	752	0,29	0,24	
Metocurina	Normal	360	0,47	1,2	17
	Insuf. renal	684	0,35	0,38	
Pancurônio	Normal	100	0,15	1,0	24
	Insuf. renal	490	0,24	0,34	
d-Tubocurarina	Normal	152	—	—	25
	Insuf, renal	256	—	—	
Vecurônio	Normal	80	0,19	3,0	41
	Insuf. renal	97	0,24	2,5	

hepática, em situações de insuficiência renal para a d-tubocurarina²⁵, pancurônio²⁶ e fazadínio²⁷.

Na Tabela V verificamos que, nos pacientes com insuficiência renal, o volume de distribuição para a maioria dos BNM está aumentado; este fato talvez esteja relacionada com a presença de edema e ascite²⁸. Por outro lado, apesar do aumento do volume de distribuição, não tem sido encontrada aumento da resistência inicial, na insuficiência renal, ao atracúrio²⁹, a galamina³⁰ e ao pancurônio³¹.

O prolongamento da meia-vida de eliminação dos BNM nos pacientes com insuficiência renal determina aumento variável da duração do bloqueio neuromuscular em função da dose empregada³². Com pequenas doses, a diminuição da concentração plasmática abaixo do valor farmacológico depende do fenômeno de distribuição; para as grandes doses, únicas ou acumuladas, a duração da ação é enormemente influenciada pelos fenômenos de eliminação³³.

Anteriormente ao emprego do vecurônio e do atracúrio, a d-tubocurarina e, em menor proporção, o pancurônio foram considerados os BNM de escolha em pacientes com insuficiência renal, porque para ambos se demonstrou aumento da excreção biliar, na ausência de função renal^{25,26}.

Os estudos realizados com o vecurônio^{34,35} e com o atracúrio^{36,37,38} não têm encontrado modificações cinéticas e dinâmicas importantes na insuficiência renal, a não ser um pequeno aumento, não significativo, da meia-vida de eliminação com o vecurônio (Tabela V). Estes resultados são explicados pela via de eliminação extra-renal destes dois novos BNM, o vecurônio sendo eliminado pelo fígado (Tabelas III e IV) e o atracúrio

sendo degradado do plasma e não dependendo do rim para sua eliminação (Tabela III).

Atualmente, o vecurônio e principalmente o atracúrio são as drogas de escolha como bloqueadores neuromusculares adespolarizantes em pacientes com insuficiência renal e nos pacientes anéfricos. A monitorização contínua da curarização está preconizada se o pancurônio, a d-tubocurarina, o fazadínio, ou o alcurônio são empregados, assim como diminuição da posologia e do aumento do intervalo das reinjeções destes BNM. A galamina é contra-indicada nestes pacientes.

1.3.2. Hepatopatias

Para se obter um efeito farmacológico satisfatório em paciente cirrótico, já foi observada há longo tempo a necessidade de elevadas doses de BNM adespolarizantes, como é o caso da d-tubocurarina³⁹. Mais recentemente, fenômeno semelhante associado a dificuldades em se antagonizar o BNM tem sido verificado também em pacientes cirróticos com o uso de: pancurônio⁴⁰, fazadínio⁴¹ e vecurônio⁴². Também foi observada resistência ao atracúrio em paciente com doenças hepáticas graves⁴³.

O aumento do volume de distribuição, observado nos pacientes cirróticos, explica, provavelmente, o aparecimento da resistência aos curares, que é característica destes pacientes (Tabela VI). Este fenômeno foi interpretado, inicialmente, como resultante do aumento da ligação dos BNM à gamaglobulina³, que está muito aumentada nestes pacientes. Estudos mais recentes não têm demonstrado aumento da ligação protéica da d-tubocurarina, do fazadínio, do pancurônio e do norcurônio em pacientes com cirrose hepática⁴⁴.

Tabela VI - Modificação da farmacocinética dos BNM em paciente apresentando cirrose ou colestase hepática

BNM		t1/2β (min)	Vd (l.kg ⁻¹)	D (ml.min ⁻¹ . kg ⁻¹)	Referência
Pancurônio	Normal	114	0,27	1,9	33, 40
	Cirrose	208	0,42	1,4	
	Colestase	270	0,38	0,9	
Verucônio	Normal	55	0,27	5,1	33, 46
	Cirrose	73	0,23	2,7	
	Colestase	98	0,21	2,4	
Fazadínio	Normal	82	0,29		41
	Cirrose	153	0,45		
	Colestase	103	0,35		
Atracúrio	Normal	20	0,16	5,5	29
	Cirrose	22	0,21	6,5	

A elevação do volume de distribuição determina diminuição da concentração do BNM ao nível da placa mioneural e sobretudo retardo na obtenção da concentração ativa a este nível. Assim, o tempo de latência de obtenção do bloqueio neuromuscular máximo, que é normalmente de 3 a 5 min no paciente sem alteração hepática, será maior nas situações de aumento do volume de distribuição.

Verifica-se também que a "resistência" inicial aos BNM é seguida de aumento da atividade, devido à menor depuração dos BNM. Assim, as doses subseqüentes dos BNM devem ser reduzidas e espaçadas para evitar o efeito cumulativo.

Na doença hepática obstrutiva existe aumento do volume de distribuição do pancurônio, com conseqüente prolongamento do seu efeito⁴⁵ (Tabela VI). Por outro lado, a galamina, que é excretada inteiramente pelo rim, apresenta o mesmo perfil farmacocinético em pacientes com ou sem doença hepática obstrutiva⁴⁵.

Não se observa alteração do volume de distribuição do vecurônio, tanto na doença hepática cirrótica como na obstrutiva, mas a diminuição da depuração plasmática esta associada com o aumento da meia-vida de eliminação^{33,46} quando se empregam doses iguais ou maiores que 0,2 mg.kg⁻¹ (Tabela VI); com doses de até 0,1 mg. kg⁻¹, a meia-vida de eliminação do vecurônio não esta aumentada em pacientes com insuficiência hepática⁴⁷.

O atracúrio, como era de se esperar em virtude de sua biotransformação, praticamente não exhibe mudanças na sua farmacocinética em paciente com alterações hepáticas e renais associadas²⁹.

O atracúrio, juntamente com a galamina, constituem-se nos BNM adespolarizantes de primeira escolha em paciente com cirrose ou colestase hepáticas. O emprego dos demais BNNI adespolarizantes é possível, desde que em menores doses e com os intervalos das reinjeções aumentados, acompanhados de avaliação do bloqueio neuromuscular.

Um resumo da utilização dos bloqueadores neuromusculares adespolarizantes em situações de insuficiência hepática ou renal esta na Tabela VII.

1.3.3. Paciente idoso

No indivíduo idoso ocorre diminuição da eliminação dos BNM, já que a função renal diminui em aproximadamente 1,5% para cada ano vivido após a maturidade (cerca de 40 anos); junta-se a este fato a menor metabolização destas drogas, já que há diminuição da circulação hepática. Pela

diminuição das proteínas plasmáticas, a ligação protéica está diminuída, aumentando a concentração de droga livre e ativa. Com a idade avançada há menos água corporal e aumento da porcentagem de gordura. Estes fatores podem determinar diminuição do volume de distribuição e da meia-vida de distribuição ($T_{1/2 \alpha}$), e determinando maior concentração do BNM na junção neuromuscular. Isto parece ocorrer com a metocurina, com a d-tubocurarina⁴⁸ (Tabela VIII) e com o vecurônio⁴⁹, mas não com o alcurônio⁵⁰ ou o pancurônio^{1, 51} (Tabela VIII).

Os trabalhos com os BNM têm demonstrado que as relações dose-efeito inicial e concentração-efeito não estão modificadas no indivíduo idoso⁵², contrariando as expectativas iniciais e sugerindo que a receptividade da placa mioneural não se modifica. Por outro lado, observa-se nos idosos, como se esperava, diminuição da depuração, com aumento da meia-vida de eliminação para o pancurônio^{1,51}, a d-tubocurarina^{48,52} (Tabela VIII), o alcurônio⁵⁰ e o vecurônio na dose de 0,07 mg.kg⁻¹⁵³, mas não na dose de 0,04 mg. kg⁻¹⁵⁴ Assim, parece que a sensibilidade

Tabela VII- Emprego dos BNM adespolarizantes na insuficiência hepática ou renal

BNM	Principal via de eliminação	Doença hepática	Doença renal
Galamina	Rim-não metabolizado	Sim, se há boa função renal	Não
Metocurina	Rim-não metabolizado	Sim, se há boa função renal	Não
d-Tubocurarina	Rim-não metabolizado via alternat. hepática	Sim, se há boa função renal	Sim,mas meia-vida dobrada
Pancurônio	Rim-via alternativa hepática. Desacetilação no fígado	Sim se há boa função renal	Sim,mas meia-vida dobrada
Vecurônio	Fígado-via alternative renal	Sim,mas meia-vida dobrada	Sim,meia- vida aumentada de 25 a 30%. Algum efeito cumulativo
Atracúrio	Degradado no plasma por eliminação de Hofmann e hidrólise éster	Sim,meia-vida e duração s e m alterações	Sim,meia-vida pouco aumentada. Duração s/ alteração

Segundo Savarese, 1985⁷⁸

Tabela VIII - Modificação da farmacocinética dos BNM adespolarizantes em pacientes idosos

BNM	Paciente	T _{1/2} β (min)	Vd (l.kg ⁻¹)	D (ml.min ⁻¹ .kg ⁻¹)	Referência
d-Tubocurarina	Média idade	185	0,43	1,7	52
	Idoso	268	0,28	0,8	
Pancurônio	Média idade	107	0,28	1,8	51
	Idoso	204	0,32	1,2	

de ao vecurônio, no paciente idoso, está parcialmente relacionada com a dose empregada.

Com relação ao atracúrio, os autores não têm encontrado alterações da meia-vida de eliminação ou da depuração em pacientes idosos^{55,56}. Portanto, o atracúrio é o BNM adespolarizante de escolha neste grupo etário, mas os outros BNM podem ser utilizados, tomando-se o cuidado de reduzir as doses, bem como o número de reinjeções.

1.3.4. Hipotermia

Em animais de experimentação, a redução da temperatura a 34°C diminui a depuração sérica, bem como as excreções renal e hepática, tanto da d-tubocurarina⁵⁷ quanto do pancurônio⁴; o tempo de início de ação do bloqueio neuromuscular com estes dois agentes está aumentando, possivelmente devido à diminuição da perfusão da junção neuromuscular⁵⁸.

No homem, a intensidade e a duração do bloqueio neuromuscular produzidas pela d-tubocurarina e pelo pancurônio aumentam, em virtude da diminuição das excreções urinária e biliar⁵⁹.

A hipotermia durante a circulação extracorpórea em cirurgia cardíaca aumenta a duração do bloqueio neuromuscular do pancurônio⁶⁰, do atracúrio⁶¹, do alcurônio⁶² do vecurônio⁶⁰ e da d-tubocurarina⁶². Para o atracúrio, o aparente aumento da potência é atribuído ao fato da hipotermia reduzir a velocidade da degradação de Hofmann.

Em situações de hipotermia, com a temperatura corporal abaixo de 34°C, é prudente a diminuição das doses e o aumento do intervalo entre as reinjeções dos BNM adespolarizantes.

1.3.5. Passagem placentária

Os bloqueadores neuromusculares adespolarizantes, por apresentarem completa ionização, peso molecular elevado e baixa solubilidade lipídica, atravessam a placenta em quantidade mínimas, incapazes de afetar a transmissão neuromuscular do recém-nascido. Inclui-se: fazadínio⁶³, aos

vecurônio⁶⁴, atracúrio⁶⁵, pancurônio⁶⁴ e a metocurina⁶⁶.

A galamina apresenta passagem placentária maior do que os outros BNM, com níveis fetais relativamente altos, após o emprego de doses maternas convencionais⁶⁷.

2. Farmacocinética dos bloqueadores neuromusculares despolarizantes

A succinilcolina é o único bloqueador neuromuscular despolarizante para uso clínico. A duração de ação extremamente curta deste BNM é devido a sua rápida e completa hidrólise pela butilcolinesterase do fígado e do plasma. O metabólito inicial, a succinilmonocolina, é muito pouco potente, com pequena ação bloqueadora neuromuscular; ela é etabolizada para ácido succínico e colina.

Sob circunstâncias normais, a ação da succinilcolina é breve (5 a 10 min), porém, drogas anticolinesterásicas ou atividade anormal da butilcolinesterase plasmática podem prolongar sua ação, com destruição deficiente, em pacientes heterozigotos, para pseudocolinesterase atípica ou destruição praticamente nula, em pacientes homozigotos⁶⁸. Nesta última situação, a distribuição e eliminação da droga processam-se de modo similar às dos BNM adespolarizantes⁶⁹. Menos que 2% da população apresentam anormalidades heterozigóticas ou homozigóticas que resultam em aumento da duração da ação da succinilcolina⁷⁰.

Nos indivíduos idosos e no recém-nascido ocorre redução da colinesterase plasmática, com aumento da duração de ação do BNM despolarizante⁷¹.

Fatores adquiridos podem determinar também baixos níveis plasmáticos da pseudocolinesterase, como ocorre na gravidez e no puerpério (com retorno da atividade normal duas semanas após o nascimento^{72,73}) e na doença hepática crônica⁷⁴.

A dose inicial de succinilcolina é distribuída aos tecidos de acordo com a fração do débito

cardíaco dirigida a cada um deles. Assim, a distribuição inicial é muito mais importante do que a recirculação para o efeito bloqueador neuromuscular, sendo a principal diferença entre a succinilcolina e os BNM adespolarizantes, cujos níveis sanguíneos podem ser mantidos por recirculação⁷⁵. Devido a este fato, todas as situações que alteram a fração do débito cardíaco dirigida aos músculos podem resultar em alteração do bloqueio neuromuscular, como os estados de choque ou a hipotermia de um lado ou o aumento da atividade muscular no outro extremo^{6,9}.

A succinilcolina não se liga a proteínas plasmáticas de maneira expressiva, não se conhecendo a fração protéica pelo qual apresenta maior afinidade⁷⁶.

De maneira semelhante aos BNM adespolarizan-

tes, a succinilcolina atravessa, em quantidade pouco expressiva, a barreira hemato-liquórica e também a placenta, não determinando repercussões para o feto⁷⁷.

Em situações de insuficiência renal, este BNM, do ponto de vista farmacocinético, poderia ser utilizado sem maiores problemas⁷⁸, a não ser em situações de uremia, nas quais ocorre diminuição dos níveis das pseudocolinesterases plasmáticas. Mas não se pode esquecer que este BNM, determinando aumento da liberação dos íons K⁺, pode trazer transtornos cardíacos a estes pacientes⁷⁹.

Na doença hepática crônica, a succinilcolina poderá ser empregada, observando-se o fato de que a duração do bloqueio neuromuscular poderá estar aumentada, devido à diminuição dos níveis plasmáticos das pseudocolinesterases⁷⁴.

Braz J R C, Vianna P T G – Farmacocinética dos relaxantes neuromusculares.

Braz J R C, Vianna P T G – Farmacocinética de los relajantes neuromusculares.

Os autores tecem comentários sobre a farmacocinética dos bloqueadores neuromusculares adespolarizantes e despolarizantes, enfatizando principalmente os aspectos da fisiopatologia que podem alterá-la, como a gravidez, hipotermia, idade avançada e insuficiência renal e hepática.

Los autores tejen comentarios sobre la farmacocinética de los bloqueadores neuromusculares adespolarizantes y despolarizantes, principalmente enfatizando los aspectos de la fisiopatología que pueden alterarla, puede ser embarazo, hipotermia, avanzada edad e insuficiencia renal y hepática.

Unitermos: FARMACOCINÉTICA; RELAXANTES NEUROMUSCULARES: adespolarizantes, despolarizantes

REFERÊNCIAS

1. McLeod K, Hull C J, Watson M J – Effects of ageing of pharmacokinetics of pancuronium. *Br J Anaesth*, 1979; 51: 435-8.
2. Evans M A, Shanks CA, Brown K F, Triggs E J – Pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling with pancuronium. *Eur J Clin Pharmacol*, 1984; 26: 243-51.
3. Baraka A, Gabali F – Correlation between tubocurarine requirements and plasma protein pattern. *Br J Anaesth*, 1968; 40: 89-93.
4. Miller R D, Agoston S, Van der Pol F – Hypothermia and the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pancuronium in the cat. *J Pharmacol Exp Ther*, 1978; 207: 532-8.
5. Miller R D, Agoston S, Booij L D H J, Kersten U W, Crul J F, Ham J – The comparative potency and pharmacokinetics of pancuronium and its metabolites in anesthetized man. *J Pharmacol Exp Ther*, 1978; 207: 539-43.
6. Agoston S, Crul J F, Kersten U W, Scaf A H J – Relationship of serum concentration of pancuronium to its neuromuscular activity in men. *Anesthesiology*, 1977; 47: 509-12.
7. Durant N N – Norcuron – a new nondepolarizing neuromuscular blocking agent. *Sam Anesth*, 1982; 1: 47-50.
8. Chapple D J, Clark J S – Pharmacological action of break down products of atracurium and related substances. *Br J Anesth*, 1983; 55(suppl.): 11s-5s.
9. Chapple D J, Miller A A, Wheatley P L – Neurological and cardiovascular effects of laudanone in conscious and anesthetized dogs. *Anesthesiology*, 1985; 63: A511.
10. Fahey M R, Rupp S M, Canfell C, Fischer D M, Miller R D, Sharma M, Castagnoli K, Hennis P J – Effect of renal failure on laudanone excretion in man. *Br J Anaesth*, 1985; 57: 1049-51.
11. Griffiths R B, Hunter J M, Jones R S – Atracurium infusion in patients with renal failure on I.T.U. *Anesthesia*, 1986; 41: 375-81.
12. D'Hollander A A, Massaux F, Nevelsteen M, Agoston S – Age dependent dose-response relationship of org NC 45 in anesthetized patients. *Br J Anaesth*, 1982; 54: 653-7.
13. Gargarin M, Basta S J, Savarese J J, Ali H H, Sunder N, Scott R P, Gionfrido M, Batson A G – The efficacy of atracurium by continuous infusion. *Anesthesiology*, 1984; 61: A310.
14. Hunter A R – New drugs. *Int Anesthesiol Clin*, 1978; 16: 1-15.
15. Buzello W, Agoston S – Comparative clinical pharmacokinetics of tubocurarine, gallamine, alcuronium and pancuronium. *Anaesthesist*, 1978; 27: 3134.

16. Meijer D K F, Weitering J G, Vermeer G A, Staff A H J - Comparative pharmacokinetics of d-tubocurarine and metocurarine in man. *Anesthesiology*, 1979; 51:402-7.
17. Brotherton W P, Matteo R S - Pharmacokinetics and pharmacodynamics of metocurine in humans with and without failure renal. *Anesthesiology*, 1981; 55:273-8.
18. Olsen G D, Chan E M, Riker W K - Binding of d-tubocurarine di(methyl¹⁴C) ether iodide and other amines to cartilage chondroiten sulfate and human plasma proteins. *J Pharmacol Exp Ther*, 1975; 195:242-50.
19. Agoston S, Richardson F J - Pipecuronium bromide (Arduam) a new long-acting non-depolarizing neuromuscular blocking drug. *Clin Anesth*, 1985; 3:361-9.
20. Savarese J J, Wastila W B, Basta S J, Beerner G H, Sunder N - Pharmacology of BW A938U. *Anesthesiology*, 1983; 59: A274.
21. Basta S J, Savarese J J, Ali H H, Scott R P F, Gargarian M, Embree P B, Murphy B, Weakly J N, Batson A E - The neuromuscular pharmacology of BW B1090U in anesthetized patients. *Anesthesiology*, 1985; 63: A318.
22. Ramzan M I, Triggs E J, Shanks C A - Pharmacokinetics studies in man with gallamine triethiodide II: single 4 and 6 mg/kg IV doses. *Eur J Clin Pharmacol*, 1980; 17:145-2.
23. Agoston S, Vermeer G A, Kersten U W, Scaf A H J - A preliminary investigation of the renal and hepatic elimination of gallamine triethiodide in man. *Br J Anaesth*, 1978; 50: 34-51.
24. McLeod K, Watson M J, Rawlins M D - Pharmacokinetics of pancuronium in patients with normal and impaired renal function. *Br J Anaesth*, 1976; 48:341-5.
25. Cohen E N, Brewer H W, Smith D - The metabolism and elimination of d-tubocurarine-H³. *Anesthesiology*, 1967; 28:-17.
26. Adler L, Pilon R N - The duration of neuromuscular blockade with pancuronium in anephric cats. *Abstracts of Scientific Papers, ASA Annual Meeting*, 1972.
27. Duvaldestin P, Bertrand J C, Concine D, Henzel C D, Lareng L, Desmots J M - Pharmacokinetics of fazadinium in patients with renal failure. *Br J Anaesth*, 1979; 51:943-7.
28. Shanks C A - Pharmacokinetics of nondepolarizing neuromuscular relaxants applied to calculation of bolus and infusion dosage regimens. *Anesthesiology*, 1986; 64:7846.
29. Ward S, Wright D, Corral I, Neill E A M - Combined pharmacokinetic and pharmacodynamic studies with atracurium besylate (in normal patients and in patient with hepatic and renal failure). *Can Anaesth Soc J*, 1983; 30: S81-2.
30. Ramzan M I, Shanks CA, Triggs E J - Gallamine disposition in surgical patients with chronic renal failure. *Br J Clin Pharmacol*, 1981; 12:141-7.
31. Somogy A A, Shanks C A, Triggs E J - The effect of renal failure on the disposition and neuromuscular blocking action of pancuronium bromide. *Eur J Clin Pharmacol*, 1977; 12:23-9.
32. Gibaldi M, Levy G, Hayton W - Tubocurarine and renal failure. *Br J Anaesth*, 1972; 44:163-5.
33. Duvaldestin P, Chauvin M, Lebrault C - Étude de la curarisation dans les situations pathologiques, em: Viars P, Lienhart A, Gavean T - *Actualités en Anesthésie - Réanimation (C.H.U. Pitié-Salpêtrière)*, Paris, J.E.P.U., 1984; p. 101-10.
34. Fahey M R, Morris R B, Miller R D, Neuyen T L, Upton R A - Pharmacokinetics of Org NC 45 (Norcuron) in patients with and without renal failure. *Br J Anaesth*, 1981; 53:1049-53.
35. Meistelman C, Leinhart A, Leveque C, Bitker M O, Pigot B - Pharmacology of vecuronium in patients with end stage renal function. *Anesthesiology*, 1983; 59: A293.
36. De Bros F M, Lai A, Scott R, De Bros J, Batson A G, Goudsouzian N, Ali H H, Cosimi A B, Savarese J J - Pharmacokinetics and pharmacodynamics of atracurium under isoflurane anesthesia in normal and nephric patients. *Anesth Analg*, 1986; 65: 743-6.
37. Fahey M R, Rupp S M, Fisher D M, Miller R D, Sharma M, Canfell C, Castagnoli K, Hennis P J - Pharmacokinetics and pharmacodynamics of atracurium in patients with and without renal failure. *Anesthesiology*, 1984, 61:699-702.
38. Hunter J M, Jones R S, Utting J E - Use of atracurium in patients with on renal function. *Br J Anaesth*, 1982; 54: 1251*.
39. Dundee J W & Gray T C - Resistance to d-tubocurarine chloride in the presence of liver damage. *Lancet*, 1953; 2:16-7.
40. Duvaldestin P, Agoston S, Henzel D, Kersten VW, Desmots J M - Pancuronium pharmacokinetics in patients with liver cirrhosis. *Br J Anaesth*, 1978;50:1131-6.
41. Duvaldestin P, Saada J, Henzel D, Saumon G - Fazadinium pharmacokinetics in patients with liver disease. *Br J Anesth*, 1980; 52: 789-94.
42. Bell C F, Hunter J M, Jones R S, Utting J E - The use of atracurium and vecuronium in patients with oesophageal varices. *Br J Anaesth*, 1985; 57:1604.
43. Gyasi H K & Naguib M - Atracurium and severe hepatic disease: a case report. *Can Anesth Soc J*, 1980; 32:161-4.
44. Duvaldestin P & Henzel D - Binding of tubocurarine, fazadinium, pancuronium and Org NC 45 serum patients in normal man and in patients with cirrhosis. *Br J Anaesth*, 1982; 54: 513-6.
45. Westra P, Vermeer G A, de Lange A R, Staff A H G, Meijer D K F, Weaseling H - Hepatic and renal disposition of pancuronium and gallamine in patients with extrahepatic cholestasis. *Br J Anesth*, 1981; 53: 331-8.
46. Lebrault C, Berger J L, D'Hollander A A, Gomeni R, Henzel D, Duvaldestin P - Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium (ORG NC 45) in patients with cirrhosis. *Anesthesiology*, 1985; 62:601-5.
47. Miller R D - The rational approach to the choice of a muscle relaxant, em 1986 ASA Annual Refresher Courses Lectures American Society of Anesthesiologists, 1986; 521.
48. Matteo R S, Backhus W W, McDaniel D D, Brotherton W P, Abraham R, Diaz J - Pharmacokinetics and pharmacodynamics of d-tubocurarine and metocurine in the elderly. *Anesth Analg*, 1985; 64: 23-9.
49. Rupp S M, Fisher D M, Miller R D, Castagnoli K - Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium in the elderly. *Anesthesiology*, 1983; 59: A270.
50. Stephen I D, Ho P C, Holloway A M, Bourne D W A, Triggs E J - Pharmacokinetics of alcuronium in elderly patients undergoing total hip replacement or aortic reconstructive surgery. *Br J Anaesth*, 1984;56:465-71.
51. Duvaldestin P, Saada J, Berger J L, D'Hollander A, Desmots J M - Pharmacokinetics, pharmacodynamics and dose-response relationship of pancuronium in control and elderly subjects. *Anesthesiology*, 1982;56: 36-40.
52. Matteo R S, McDaniel D D, Brotherton W P, Diaz J - Pharmacokinetics of d-tubocurarine in the aged. *Anesthesiology* 1982; 57: A271.
53. D'Hollander A A, Nevelsteen M, Barvais L, Baurain M - Effect of age on the establishment of muscle paralysis induced in anesthetized subjects by Org NC 45. *Acts Anesthesiol Stand*, 1983; 27:108-10.
54. O'Hara D A, Fragen R J, Shanks C A - The effects of age on dose-response curves for vecuronium in adults. *Anesthesiology*, 1985; 63:6424.

55. D'Hollander A A, Luyckx C, Barvais L, de Vine A – Clinical evaluation of atracurium besylate requirement for a stable muscle relaxation during surgery: lack of age-related effects. *Anesthesiology*, 1983; 9:23740.
56. Rowlands D E – Atracurium in the severely ill. *Br J Anesth*, 1983; 55: 123S.
57. Ham G C, Miller R D, Benet L Z – Pharmacokinetics and pharmacodynamics of d-tubocurarine during hypothermia in the cat. *Anesthesiology*, 1978; 49:3249.
58. Ham GC - Factors affecting administration of nondepolarizing neuromuscular blocking agents. *ASA Refresher Courses in Anesthesiology*, 1980; 8: 61-78.
59. Park W Y & MacNamara T E - Temperature change and neuromuscular blockade by d-tubocurarine and pancuronium in man. *Anesthesiology*, 1979; 50:161-6.
60. Buzello Schluermann D, Schindler M, Spillner G – Hypodermic cardiopulmonary bypass and neuromuscular blockade by pancuronium and vecuronium. *Anesthesiology*, 1985; 62:2014.
61. Flynn P J, Hughes R, Walton B, Jothlingham S – Use of atracurium infusions for general surgical procedures including cardiac surgery with induced hypothermia. *Br J Anaesth*, 1984; 56:967-72.
62. Buzello W, Schluermann D, Polimaecher T, Spinner E – Modification of d-tubocurarine and alcuronium – induced neuromuscular blockade by hypothermic cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*, 1983; 59: A277.
63. Blogg C E, Simpson B R, Tyers M B, Martin L E, Bell J A – Human placental transfer of AH 8165. *Anesthesia*, 1975; 30:234.
64. Dailey P A, Fisher D M, Shnider S M, Baysinger C L, Shinohara Y, Miller R D, Abboud T K, Kim K C – Pharmacokinetics placental transfer, and neonatal effects of vecuronium and pancuronium administered during cesarean section. *Anesthesiology*, 1984; 60:569-74.
65. Frank M, Flynn P J, Hughes R – Atracurium in obstetric anaesthesia. A preliminary report. *Br J Anaesth*, 1983; 55 (Suppl. 1): 113545.
66. Kivalo I & Saarikoski S – Placental transmission and fetal uptake of ¹⁴C-dimethyltubocurarine. *Br J Anaesth*, 1972; 44: 557-61.
67. Crawford J S & Gardiner J E – Some aspects of obstetric anesthesia. Part II. The use of relaxant drugs. *Br J Anaesth*, 1956; 38: 1544.
68. Wylie E D, Churchill-Davidson H C – *Anesthesiology*, 3rd ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1974; 569-99.
69. Eger II E I – Anesthetic uptake and action, Baltimore, Williams & Wilkins Co., 1974; 285-322.
70. Lim M & Churchill-Davidson H C – Adverse reactions to anesthetic drugs. Amsterdam, Elsevier, 1981; v. 8, 65.
71. Lee C – Succinylcholine: its past, present, and future, em Katz R C – Muscle relaxants. Basic and clinical aspects. Orlando, Grune & Stratton, 1984; 69-85.
72. Blitt C D, Petty W C, Alberterst E E, Wright B J – Correlations of plasma cholinesterase activity and duration of action of succinylcholine during pregnancy. *Anesth Analg*, 1977; 56: 78-81.
73. Shnider S M – Serum cholinesterase activity during pregnancy, labor and puerperium. *Anesthesiology*, 1965; 26:335-9.
74. Foldes F F, Birch J H, Rendell-Baker L – Causes and prevention of prolonged apnea with succinylcholine. *Anesth Analg*, 1956; 35: 609-12.
75. Nocite J R – Bloqueadores neuromusculares: farmacocinética e local de ação. *Rev Bras Anest*, 1978; 28:793-805.
76. Feldman S A – Muscle relaxants, Londres, Saunders, 1979; 105.
77. Drabkova J, Crul J F, Vander Kleijn E – Placental transfer of ¹⁴C-labelled succinylcholine in mean-term macaca mulatta monkeys. *Br J Anaesth*, 1973; 45: 1087-95.
78. Seavarese J J – A pharmacologic basis for choice of muscle relaxant, em: Annual Refresher Course Lectures, American Society of Anesthesiology, 1985; 411.
79. Roth F & Wuthrich H – The clinical importance of hyperkalaemia following suxamethonium administration. *Br J Anesth*, 1969; 41: 311-6.
80. Bevan D R, D'Souza J, Roude J M, Caldwell J, Dring G, Smith R L – Clinical pharmacokinetics of fazadinium bromide in renal failure in man. *Anesth Analg*, 1980; 59:529-30.
81. Matteo R S, Brotherton W P, Nishitaten K, Khambatta H J, Diaz J – Pharmacodynamics and pharmacokinetics of metocurina in humans: comparison to d-tubocurarine. *Anesthesiology*, 1982; 57:183-90.
82. Cronelly R, Fisher D M, Miller R D, Gencaretli P, Nguyen-Gruenke L, Castagnoli N – Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium (ORG NC 45) and pancuronium in anesthetized humans. *Anesthesiology*, 1983; 58: 405-8, 1983.
83. Foldes F F, Deery A – Protein binding of atracurium and other short acting neuromuscular blocking agents in their interaction with human cholinesterase. *Br J Anaesth*, 1983; 55:315-8.
84. Duveidestin P, Lebrault C, Chauvin M – Neuromuscular blockade. *Clinics in Anesthesiology*, 1985; 3:2:293.