

Uso Seqüencial de Relaxantes Musculares: Interação com Anestésicos Inalatórios

J. R. Nocite, TSA[¶]

Nocite J R—Sequential use of muscle relaxants: Interaction with inhalational anesthetics. Rev Bras Anest, 1984; 34: 2: 131 - 135

Some clinical and quantitative criteria are presented for the administration of sequential doses of muscle relaxants. Clinical criteria are based on signs of return of muscle activity like patient's fighting against a preset ventilator or surgeon's complaint about poor relaxation in the operating field. Quantitative criteria are based on monitoring of neuromuscular function or mechanical force of respiratory muscles like: a) contracting response of fingers to stimulation of a peripheral nerve with isolated pulses; b) response to a tetanic stimulus (usually 50 Hz for 5 seconds); c) response to "train-of-four" stimulation; d) expiratory force after relaxant administration related to a control (pre-curarization) value. Sequential doses of neuromuscular blocking agents for maintenance of adequate relaxation are under the influence of the anesthetics used. Volatile anesthetics of common clinical use potentiate the effect of those drugs in the following increasing order: halothane - isoflurane - enflurane. All three agents furthermore accelerate the onset of tachyphylaxis and phase II - neuromuscular block with prolonged succinylcholine - infusion, relative to anesthetic techniques employing narcotics.

Key - Words: ANESTHETICS: inhalation, volatile, enflurane, halothane, isoflurane; INTERACTIONS (DRUGS); NEUROMUSCULAR RELAXANTS

O USO seqüencial de relaxantes musculares pressupõe a obtenção de condições satisfatórias para: 1) intubação traqueal; 2) trabalho do cirurgião. É prática comum em muitos centros a administração de um bloqueador neuromuscular despolarizante, como a succinilcolina, para proporcionar condições de intubação traqueal, seguida da administração de um bloqueador não-despolarizante, para a manutenção do relaxamento pelo tempo necessário para a realização da cirurgia.

Por que combinar bloqueadores neuromusculares? Para aproveitar o rápido início do efeito da succinilcolina com a maior duração do efeito bloqueador de agentes não-despolarizantes, como d-tubocurarina, galamina, pancurônio e alcurônio. São conhecidos, entretanto, os efeitos adversos do uso da succinilcolina, como fasciculações, hiperpotassemia, e disritmias cardíacas, que motivaram a opinião de Savarese e Kitz em 1975 de que a prática clínica necessita de um relaxante não-despolarizante de ação curta para substituir a succinilcolina¹.

O ideal seria a obtenção de ambas as condições com a mesma droga, e que esta não tivesse nem efeitos cumulativos nem efeitos colaterais cardiovasculares. Assim, poderíamos proporcionar com segurança, do ponto de vista cardiovascular, relaxamento suficientemente profundo

desde a intubação traqueal até o final da cirurgia, sem risco de recuperação retardada da função neuromuscular. A experiência clínica que se acumula sobre o atracúrio e o vecurônio parece indicar que estes dois agentes poderão preencher estas necessidades clínicas.

Critérios Para a Administração Seqüência de Bloqueadores Neuromusculares

O uso seqüencial destas drogas demanda critérios para se determinar QUANDO injetar as doses subseqüentes à inicial. Estes critérios são, fundamentalmente, quantitativos (baseados no emprego de sistemas de monitorização da função neuromuscular) e clínicos.

1 - Critérios Quantitativos

1.1 - Resposta muscular à estimulação de nervos periféricos. Sabe-se que a resposta adutora do polegar à estimulação do nervo ulnar com pulso isolado é reduzido quando mais de 70% dos receptores da junção neuromuscular estão ocupados pelo relaxante; esta resposta fica completamente eliminada quando 90% dos receptores estão ocupados. Para se conseguir condições operatórias adequadas sem a administração de relaxantes musculares em excesso, deve-se ajustar as doses seqüenciais destes no sentido de manter uma contração muscular débil mas perceptível em resposta à estimulação do nervo periférico. Mesmo quando a contração muscular é abolida pela injeção inadvertida de uma dose excessiva de relaxante, a incidência de dificuldades na reversão do bloqueio pode ser atenuada se se esperar até que a contração reapareça antes de administrar nova dose de relaxante.

1.2 - A contração muscular mantida, em resposta à estimulação nervosa tetânica por 5 segundos, é capaz de identificar graus mais acurados de bloqueio neuromuscular². Conforme o tipo de resposta obtida com três fre-

[¶] *Chefe do Serviço de Anestesia e Responsável pelo CET-SBA da Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto. Assistente do Departamento de Fisiologia da Faculdade de Medicina de Catanduva, SP*

*Correspondência para José Roberto Nocite
Caixa Postal 707
14100 - Ribeirão Preto, SP*

*Recebido em 12 de abril de 1982
Aceito para publicação em 12 de julho de 1983*

© 1984, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

quências (30, 100 e 200 ciclos. seg^{-1}), podemos diagnosticar diferentes graus de bloqueio baseados no porcentual aproximado de ocupação de receptores pelo relaxante (fig 1): a) acima de 75%; b) de 50 a 75%; c) de 33 a 50%; d) menos de 33%. A estimulação tetânica é dolorosa e portanto tem valor durante a anestesia para orientar a administração de novas doses do relaxante mas não no paciente acordado (como na Sala de Recuperação Pós-anestésica) para detectar graus sutis de bloqueio neuromuscular.

1.3 - O teste da "seqüência de quatro estímulos" ("train-of-four") foi proposto por Ali e Savarese, em

1976, como a melhor escolha para a monitorização da função neuromuscular durante anestesia, por ser bastante sensível³. Não obstante, 70% dos receptores podem estar ocupados e ainda assim temos uma resposta normal. São aplicadas ao nervo ulnar seqüências (ou "trens") de quatro estímulos supramáximos à frequência de 2 Hz. O intervalo entre cada seqüência (ou "trem") é de 10 segundos. A relação entre as amplitudes das contrações do polegar em resposta ao quarto e ao primeiro estímulos é particularmente importante e reflete a extensão da curarização: quanto menor esta relação, maior o grau de curarização (fig 2). A abolição da quarta resposta do "train-

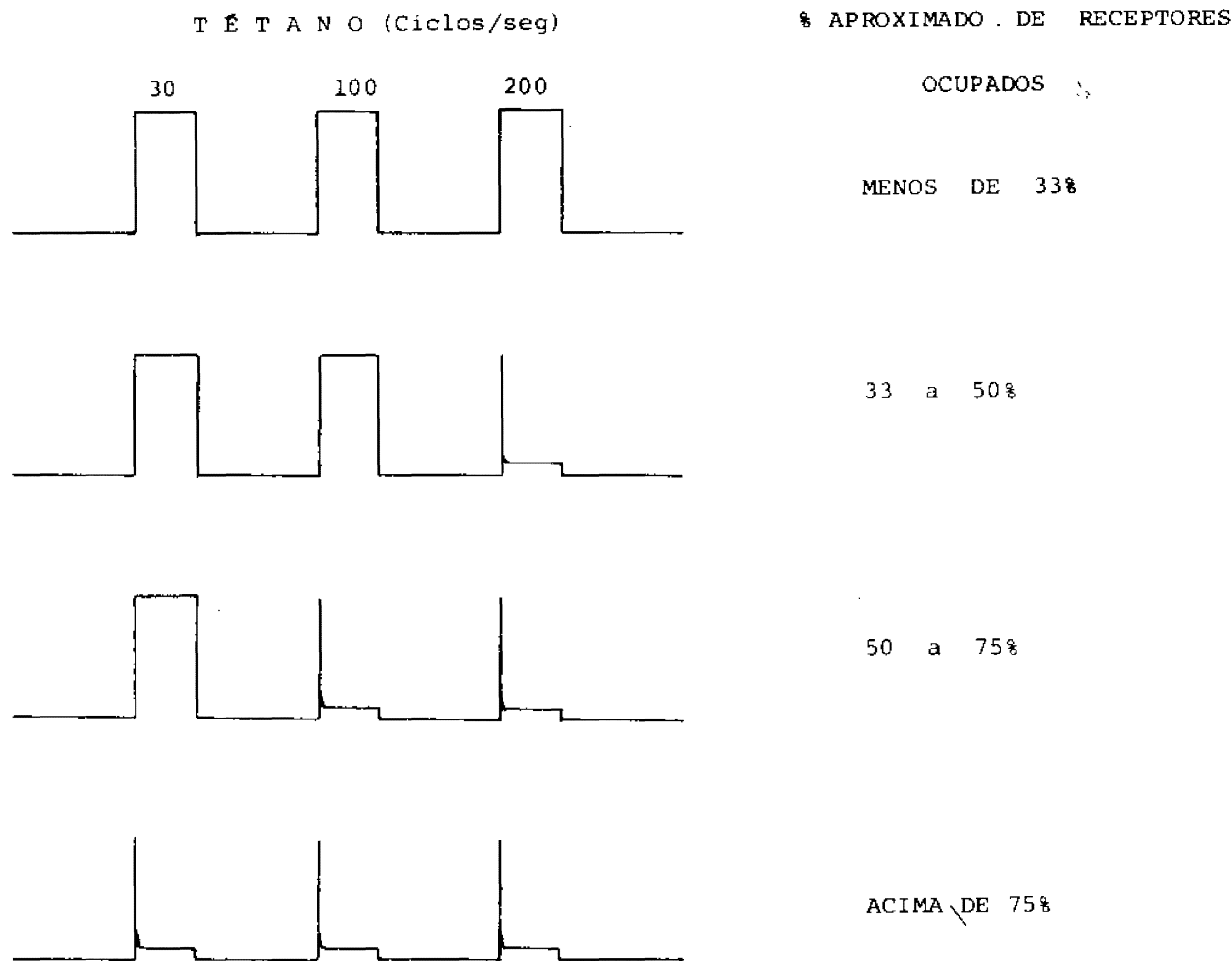


Fig 1 Correlação entre resposta à estimulação tetânica e fração de receptores ocupados pelo relaxante.

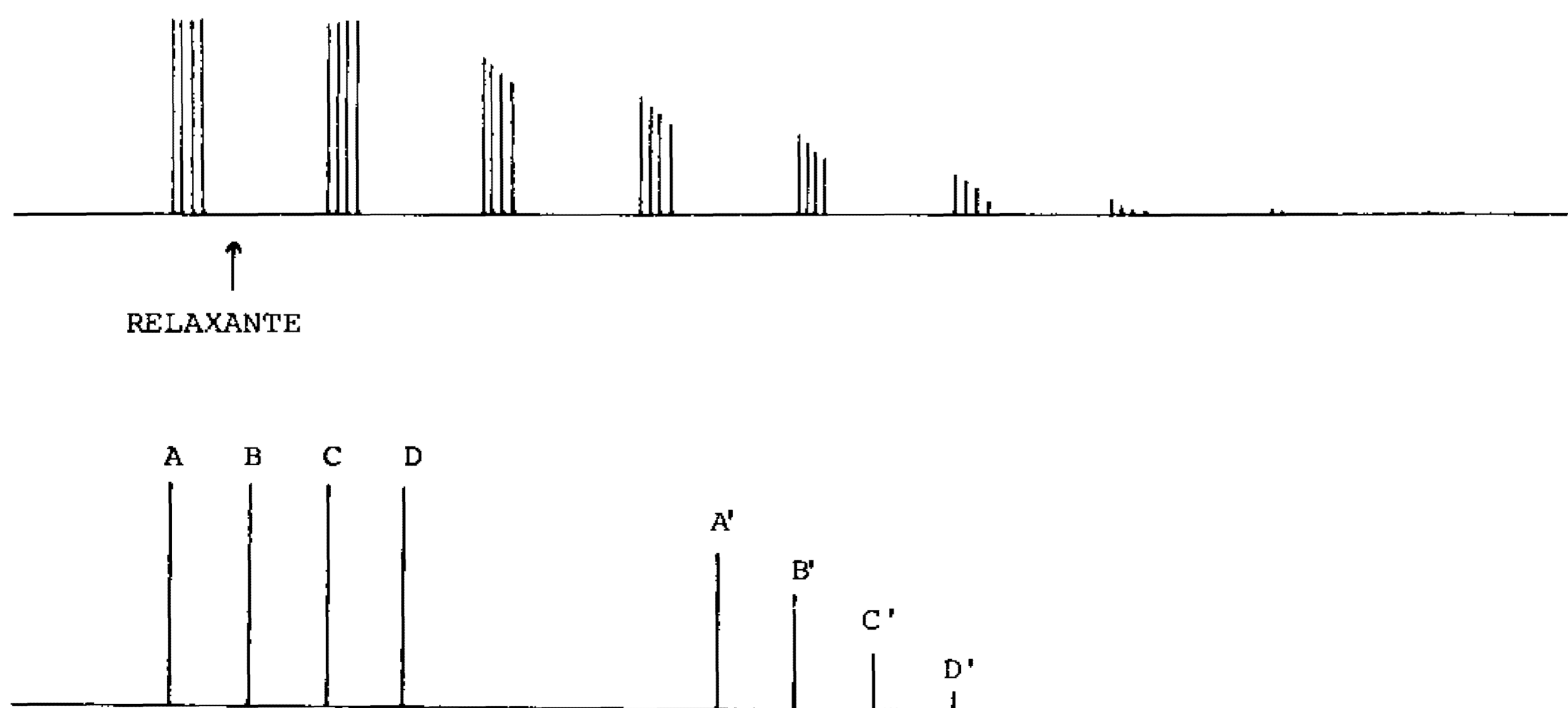


Fig 2 Acima está representada a evolução das respostas musculares a várias "seqüências de quatro estímulos", à medida que se instala o efeito do relaxante. Abaixo estão representadas as respostas musculares a duas "seqüências", uma antes (controle) e outra após curarização parcial. Tanto a relação D'/A' como a relação A'/A podem ser utilizadas como índices para a administração de doses seqüenciais do relaxante.

-of-four" correlaciona-se com redução de 75% na tensão proporcionada pela contração muscular padrão. A abolição da segunda e da terceira respostas correlaciona-se com redução de 80 e 90% na mesma tensão, respectivamente. Com a abolição das quatro respostas, temos 100% de redução na tensão produzida pela contração muscular, ou seja, bloqueio neuromuscular completo. Na prática clínica, obtemos relaxamento muscular adequado para cirurgia abdominal quando duas das quatro respostas do "train-of-four" são abolidas. Hunter, Jones e Utting⁵ em 1982, empregaram a "seqüência de quatro estímulos" como guia para a administração de doses seqüenciais de atracúrio durante cirurgia no homem. Nestes pacientes, os resultados do teste foram comparados sempre em duas ocasiões, uma antes e outra depois da administração do bloqueador não-despolarizante, obtendo-se portanto quatro respostas musculares de controle (A, B, C, D) e quatro respostas pós-curarização (A', B', C', D'). Administrando incrementos de atracúrio da ordem de 40% da dose inicial sempre que a relação A'/A tornava-se igual a 20% obtiveram bom relaxamento operatório sem efeitos cumulativos ao final da cirurgia. Valores de 75 a 100% para a relação A'/A e de 47 a 100% para a relação D'/A' correlacionaram-se com reversão adequada do bloqueio. Buzello e Noldge³ em 1982, utilizaram também a "seqüência de quatro estímulos" como guia para administração seqüencial de relaxantes num estudo comparativo entre pancurônio e vecurônio. Após dose inicial de 0,1 mg. kg⁻¹ comum a ambos, administravam doses iguais a 1/4 desta (0,025 mg. kg⁻¹) sempre que a relação A'/A tornava-se igual a 25%. A dose total de manutenção foi quatro vezes maior com o vecurônio do que com o pancurônio, correlacionando-se com tempos médios de recuperação do bloqueio de 15 e 40 minutos, respectivamente. Foram observados poucos efeitos cumulativos na fase de reversão do bloqueio com o pancurônio e nenhum com o vecurônio, fato que atesta não só propriedades farmacocinéticas de interesse clínico para o vecurônio como a utilidade do método de monitorização da função neuromuscular para a administração seqüencial de relaxantes.

1.4 - Outro teste válido é o que estima a força da musculatura respiratória. Podemos determinar a força expiratória removendo o balão reservatório, ocluindo a saída e medindo a pressão no sistema de anestesia. Esta pressão deve ser comparada com a força expiratória medida antes da administração do relaxante. A relação entre ambas é bom índice para a administração seqüencial de relaxantes durante a anestesia.

2 - Critérios Clínicos

Os critérios clínicos baseiam-se, obviamente, no reaparecimento de algum grau de atividade muscular após determinada dose do bloqueador neuromuscular. Geralmente o retorno dessa atividade começa pelo diafragma e, principalmente nas cirurgias de abdômen superior, a queixa do cirurgião sobre mau relaxamento no campo operatório pode servir como guia para a administração de doses seqüenciais de relaxantes. A interferência do paciente com o funcionamento normal do ventilador de pulmão, previamente regulado, pode servir também como guia para a injeção de novas doses. De qualquer maneira, estes critérios clínicos não são quantitativos e pres-

supõem apenas a existência de um mínimo de 25% de receptores da junção neuromuscular livres da ocupação pelas moléculas do relaxante.

Interação com Anestésicos Inalatórios

Os anestésicos voláteis interferem com a transmissão neuromuscular deprimindo de maneira dose-dependente a resposta pós-sináptica ao transmissor⁶. A despolarização da placa terminal necessita ser deprimida em 50%, entretanto, antes de que a resposta muscular ao estímulo nervoso comece a diminuir; quando esta depressão atinge 70%, observa-se bloqueio neuromuscular profundo. Geralmente, a administração de um anestésico volátil a 1,0 CAM produz 20 a 40% de depressão da despolarização, o que não se traduz por relaxamento muscular apreciável do ponto de vista clínico. Estas considerações levam-nos à conclusão de que há um ponto em comum entre os anestésicos voláteis e os bloqueadores neuromusculares não-despolarizantes: um grau considerável de bloqueio neuromuscular está presente antes de que o efeito relaxante sobre a musculatura seja detectável clinicamente. O efeito "subclínico" dos anestésicos voláteis deprimindo a sensibilidade da placa terminal traduz-se, na prática, por menores doses de bloqueadores necessárias para a obtenção de relaxamento muscular adequado. Waud⁷, em 1979, demonstrou experimentalmente que a magnitude da redução da dose de d-tubocurarina necessária para o bloqueio neuromuscular varia de acordo com o anestésico volátil e, se considerarmos a administração de 1,0 CAM, a potencialização do efeito bloqueador pelos anestésicos voláteis aumenta na seguinte ordem: metoxiflurano - halotano - isoflurano - éter etílico - fluroxeno - enflurano. Este quadro de atividades relativas sobre a junção neuromuscular correlaciona-se com observações clínicas. Assim, Fogdall e Miller⁸, em 1975, mostraram que durante anestesia pelo enflurano no homem há menores necessidades de relaxantes do que durante anestesia pelo halotano. Swen, Agoston e Koot⁹, em 1982, em estudo clínico sobre o vecurônio, encontraram menores necessidades do relaxante na vigência de anestesia pelo enflurano, comparadas ao halotano, para manutenção da resposta muscular à estimulação nervosa em níveis de 25% (ou menos) da normal. Os mesmos autores observaram potencialização do efeito bloqueador do vecurônio três a quatro vezes maior com o enflurano do que com o halotano, para a manutenção de um bloqueio estável com depressão de 50% da resposta muscular à estimulação nervosa. Rupp, Miller e Gencarelli¹⁰, em 1982, verificaram que os anestésicos voláteis de uso clínico atual desviam para a esquerda a curva dose-resposta do vecurônio, na seguinte ordem crescente: halotano - isoflurano - enflurano. Ramsey e col¹¹, em 1982, encontraram redução de 25 a 30% nas doses necessárias de atracúrio durante anestesia pelo enflurano, relativamente à anestesia balanceada com tiopental - óxido nítrico - fentanil.

Pode-se obter relaxamento muscular durante a cirurgia pela infusão contínua de um bloqueador neuromuscular despolarizante, como a succinilcolina. Nesse caso, os agentes inalatórios comportam-se de maneira curiosa: halotano, enflurano e isoflurano não alteram a velocidade de infusão necessária para o relaxamento, comparativamente a técnicas anestésicas empregando narcóticos.

Não obstante, os três anestésicos tornam mais precoce o aparecimento de taquifilaxia e bloqueio neuromuscular não-depolarizante (tipo fase II) com a succinilcolina. Da mesma maneira, interrompendo-se a infusão, a recuperação da transmissão neuromuscular (avaliada pela restauração da relação D'/A' do "train-of-four" a valores de 50% ou mais) é mais lenta com estes agentes inalatórios do que na vigência de anestesia com narcóticos^{1 2.13.14}. Esta modificação das características do bloqueio neuromuscular da succinilcolina por agentes inalatórios é tida como vantagem por Donati e Bevan¹⁴, uma vez que a transição rápida do bloqueio tipo fase I para o tipo fase II

minimiza a ocorrência de bloqueio "misto", contra o qual os anticolinesterásicos são pouco efetivos.

Estas observações mostram que o uso seqüencial de bloqueadores neuromusculares para manter relaxamento adequado durante anestesia sofre a influência, entre outros fatores, do anestésico geral utilizado. O ideal seria que estas drogas fossem administradas em doses apenas necessárias e suficientes para manter a resposta muscular à estimulação nervosa em torno de 20 - 25% da resposta inicial (controle). Assim se obtém o efeito clínico desejável com um mínimo de possibilidade de problemas na reversão do bloqueio ao final do ato anestésico-cirúrgico.

Nocite J R – Uso Seqüencial de relaxantes musculares: Interação com anestésicos inalatórios. Rev Bras Anest 1984; 34; 2: 131 - 135

São apresentados critérios quantitativos e clínicos que devem orientar a administração seqüencial de bloqueadores neuromusculares. Os primeiros baseiam-se no emprego de sistemas de monitorização da função neuromuscular ou da força da musculatura respiratória:

- a) resposta adutora do polegar à estimulação do nervo ulnar com pulso isolado;
- b) contração muscular mantida em resposta a estimulação nervosa tetânica por 5 segundos;
- c) teste da "seqüência de quatro estímulos" ("train-of-four");
- d) relação entre a força expiratória medida antes e depois da administração do relaxante.

Os critérios clínicos baseiam-se na retomada da atividade muscular, acusada, seja pela queixa do cirurgião sobre mau relaxamento no campo operatório, seja pela interferência do paciente com o funcionamento do ventilador de pulmão previamente regulado. As doses seqüenciais de bloqueadores neuromusculares para manutenção do relaxamento sofrem a influência do anestésico inalatório utilizado, tendo diversos autores demonstrado que os agentes voláteis de uso clínico atual potencializam o efeito bloqueador dos não-despolarizantes na seguinte ordem crescente: halotano - isoflurano - enflurano. Estes três agentes aceleram a instalação de taquifilaxia e bloqueio tipo fase II com infusão contínua de succinilcolina, comparativamente a técnicas empregando narcóticos.

Unitermos: ANESTÉSICOS: volátil, inalatório, enflurano, halotano, isoflurano; INTERAÇÃO; RELAXANTES NEUROMUSCULARES

Nocite J R – Empleo secuencial de relajantes musculares: Interacción con anestésicos inhalatórios. Rev Bras Anest 1984; 34: 2: 131 - 135

Son presentados critérios cuantitativos y clínicos que devem orientar la administración secuencial de bloqueadores neuromusculares. Los primeros se basan en el empleo de sistemas de monitorización de la función neuromuscular o de la fuerza de la musculatura respiratoria:

- a) respuesta aductora del pulgar a la estimulación del nervio ulnar con pulso aislado;
- b) contracción muscular mantenida en respuesta a la estimulación nerviosa tetánica por 5 segundos;
- c) test de la "secuencia de cuatro estímulos" ("train-of-four");
- d) relación entre la fuerza expiratoria medida antes y después de la administración del relajante.

Los critérios clínicos se basan en la retomada de la actividad muscular acusada sea por la queja del cirujano sobre mal relajamiento en el campo operatório, sea por la interferencia del paciente con el funcionamiento del ventilador de pulmón previamente regulado. Las dosis secuenciales de bloqueadores neuromusculares para manutenção del relajamiento, sufren la influencia del anestésico inhalatorio utilizado, siendo que diversos autores han de mostrado que los agentes volátiles de uso clínico actual potencializan el efecto bloqueador de los no-despolarizantes en la siguiente orden creciente: halotano - isoflurano - enflurano. Estos tres agentes aceleran la instalación de taquifilaxia y bloqueio tipo fase II con infusión de succinilcolina, comparativamente a técnicas empleando narcóticos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Savarese J J, Kitz R J – Does clinical anesthesia need new neuromuscular blocking agents? (Editorial). *Anesthesiology*, 1975; 42: 236 - 239.
2. Waud B E, Waud D R – The relation between tetanic fade and receptor occlusion in the presence of competitive neuromuscular block. *Anesthesiology*, 1971; 25: 456 - 464.
3. Buzello W, Noldge G – Repetitive administration of pancuronium and vecuronium (ORG-NC-45) in patients undergoing long lasting operations. *Br J Anaesth*, 1982; 54: 1151 - 1157.
4. Ali H H, Savarese J J – Monitoring of neuromuscular function. *Anesthesiology*, 1976; 45: 216 - 249.

5. Hunter J M, Jones R S, Utting J E – Use of atracurium during general surgery monitored by the train-of-four stimuli. *Br J Anaesth*, 1982; 54: 1243 - 1250.
6. Waud B E, Waud D R – Effects of volatile anesthetics on directly and indirectly stimulated skeletal muscle. *Anesthesiology*, 1979; 50: 103 - 110.
7. Waud B E – Decrease in dose requirement of d-tubocurarine by volatile anesthetics. *Anesthesiology*, 1979; 51: 298 - 302.
8. Fogdall R P, Miller R D – Neuromuscular effects of enflurane, alone and combined with d-tubocurarine, pancuronium and succinylcholine in man. *Anesthesiology*, 1975; 42: 173 - 178.
9. Swen J, Agoston S, Koot H – Interaction of halothane and enflurane on the neuromuscular effects of ORG-NC-45. *Anaesthesia, Volume of Summaries VIth European Congress of Anaesthesiology*, 1982: 181.
10. Rupp S M, Miller R D, Gencarelli P J – The effects of enflurane, halothane and isoflurane on vecuronium neuromuscular blockade in humans. *Anesthesiology*, 1982; 57: 3A: 259.
11. Ramsey F M, White P A, Stullken E H, Allen L L, Roy C – Enflurane potentiation of neuromuscular blockade by atracurium. *Anesthesiology*, 1982; 57: 3A: 255.
12. Hilgenberg J C, Stoelting R K – Characteristics of succinylcholine produced phase II neuromuscular block during enflurane, halothane, and fentanyl anesthesia. *Anesth Analg*, 1981; 60: 192 - 196.
13. Donati F, Bevan D R – Effect of enflurane and fentanyl on the clinical characteristics of long-term succinylcholine infusion. *Can Anaesth Soc J*, 1982; 29: 59 - 64.
14. Donati F, Bevan D R – Long-term succinylcholine infusion during isoflurane anesthesia. *Anesthesiology*, 1983; 58: 6 - 10.

Resumo de Literatura

ANESTESIA E NÍVEIS DE OPIÁCEOS ENDÓGENOS NO SNC DO HOMEM

Uma teoria da anestesia estabelece que os anestésicos gerais inalatórios produzem seu efeito específico provocando liberação de opióides endógenos no SNC. No presente estudo, as concentrações de β -endorfina (8 pacientes) e de leuco-endorfina (4 pacientes) no líquido cerebrospinal não se alteraram em nenhum momento após a indução da anestesia com tiopental e sua manutenção com halotano/óxido nítrico. Não se registraram variações também na fase de recuperação pós-anestésica. Os autores concluem que qualquer contribuição do sistema endorfínico à anestesia geral, não parece requerer a liberação de β -endorfina.

*(Way W L, Hosobuchi Y, Johnson B H, Eger II E I, Bloom F E – Anesthesia does not increase opioid peptides in cerebrospinal fluid of humans. *Anesthesiology*, 1984; 60: 43 - 45).*

COMENTÁRIO: *Embora em algumas espécies animais a anestesia por alguns inalatórios pareça depender da liberação de opiáceos endógenos (e inclusive ser revertida por antagonistas de narcóticos), isto não se reproduz no homem, de acordo com os resultados deste trabalho. Observações mais amplas são necessárias antes de uma conclusão definitiva. (Nocite J R).*

RESPOSTAS HEMODINÂMICAS À NIFEDIPINA EM CÃES ANESTESIADOS COM HALOTANO

A nifedipina é um bloqueador da entrada do cálcio e pode determinar várias interações com anestésicos. Na presente pesquisa foi estudada a interação dessa droga (10 mg. kg⁻¹) com o halotano ao nível de pressão arterial, ritmo e rendimento cardíaco, força contrátil do miocárdio em cães. Foi observado que a infusão da nifedipina em cães anestesiados com halotano a 1% determinou queda significativa de pressão arterial e rendimento cardíaco e aumento da frequência cardíaca e o fator pressão x frequência. Outros parâmetros como resistência vascular sistêmica, pressão arterial pulmonar, pressão no átrio direito dp/dt não variaram. Na associação da droga com halotano a 2%, houve aumento significativo da pressão arterial e rendimento cardíaco e redução de resistência vascular sistêmica; não houve elevação da frequência cardíaca.

Todas as alterações desapareceram dentro de 15 minutos.

A conclusão dos autores é de que a nifedipina pode determinar hipotensão arterial importante durante a anestesia pelo halotano. Em concentrações elevadas este agente atenua os mecanismos reflexos complementares de aumento da frequência cardíaca.

*(Tosone S R, Reves J G, Kissin I, Smith L R, Fournier S E – Hemodinâmica responses es-
forces to nifedipine in dogs anesthetized with halothane. Anesth Analg, 1983; 62; 903 -
908).*

COMENTÁRIO: Os bloqueadores dos canais de cálcio podem determinar interações perigosas com a anestesia. A concentração de anestésicos voláteis deve ser determinada cuidadosamente, principalmente pelo bloqueio dos reflexos cardíacos compensatórios, em níveis profundos da anestesia. (E. Cremonesi).