

## Uso e Complicações dos Relaxantes Musculares na Unidade de Terapia Intensiva\*

James E Caldwell, MBChB<sup>1</sup>

Caldwell J E - A Review of the Use and Complications of Muscle Relaxants in the intensive Care Unit

KEY WORDS: COMPLICATIONS; INTENSIVE CARE; MUSCLE RELAXANTS: atracurium, pancuronium, vecuronium

A administração de relaxantes musculares (RM) a pacientes na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) é prática comum. Em geral, quando administrados por períodos curtos (< 2 dias), sua farmacologia é similar àquela observada na sala de operações, seja quanto a doses, contra-indicações ou complicações. Contudo, comparativamente pouco se sabe sobre a farmacologia dos RM administrados por longos períodos, situação em que muitas complicações associadas são relatadas<sup>1</sup>. Neste artigo, pretende-se estabelecer critérios clínicos para o uso racional dos RM, tanto para curtos como para longos períodos, em pacientes de UTI. Em complemento, discutir-se-ão as complicações, particularmente as relacionadas ao uso prolongado, desde que possam causar problemas graves na recuperação dos pacientes.

### Conduas no Uso de Relaxantes Musculares na UTI

No passado, os RM eram usados comumente em pacientes na UTI, porém mais recentemente a frequência de seu uso reduziu-se<sup>2,3</sup>, embora continuem sendo empregados em praticamente todos os serviços<sup>4,5</sup>. A redução no uso de RM na UTI provavelmente foi causada por uma combinação de fatores tais como: maior uso de sedativos e analgésicos, modalidades sofisticadas de ventilação assistida e melhor compreensão das complicações decorrentes do relaxamento muscular prolongado. As drogas mais freqüentemente empregadas são o pancurônio e vecurônio, e com menor uso, embora crescente, o atracúrio<sup>2,3</sup>. Este aumento no uso do atracúrio é resultante do maior número de relatos de complicações afeitas ao uso prolongado de RM na UTI, seja com vecurônio ou pancurônio, enquanto descreve-se (sem adequado apoio metodológico) que o atracúrio é um pouco mais seguro que as outras duas drogas. Contudo, não se pode relegar que há mais problemas com vecurônio e pancurônio porque são mais usados. Como vem aumentando a aplicação de atracúrio, acredita-se que veremos um aumento proporcional de complicações a ele

\* Trabalho realizado no Departamento de Anestesia da Universidade da Califórnia - São Francisco  
1 Prof Assistente de Anestesia

Correspondência para James E Caldwell  
Department of Anesthesia  
Room S 436- University of California  
San Francisco - CA -94143-0640

Apresentado em 1 de agosto de 1994  
Aceito para publicação em 04 de setembro de 1994

© 1995, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

relacionadas<sup>6,7</sup>. Nenhum relaxante muscular deve ser considerado completamente seguro para uso prolongado em UTI.

### Indicações para Uso de Relaxantes Musculares na UTI

A razão mais freqüentemente citada para o uso de RM é a facilitação da ventilação mecânica. Outras indicações são listadas na tabela I<sup>5</sup>. Poucos estudos têm se preocupado com os resultados pós administração de RM na UTI. A evidência de efeitos benéficos sobre a função pulmonar e a oxigenação é mínima e inconclusa<sup>8-11</sup>. Em alguns casos, a melhora da oxigenação atribuída ao uso de RM foi, de fato, devida à administração prévia de drogas sedativas<sup>9</sup>. No controle do tétano não há muitas outras alternativas ao uso prolongado de RM. Nestes pacientes não têm sido relatadas complicações no seguimento<sup>12-14</sup>. A inclusão da última indicação — necessidade — aparenta fluência mas abrange outras indicações tão vagas como acomodar ou acalmar o paciente, as quais têm sido relatadas e que podem ter sido a principal indicação em inúmeras situações<sup>15</sup>. Parte do incentivo ao uso de RM é o desenvolvimento de tolerância à sedação com opióides e benzodiazepínicos, com conseqüente incapacidade do paciente em tolerar intubação traqueal e ventilação mecânica. Trata-se de um difícil problema terapêutico que a paralisia muscular certamente pode aliviar, mas que pode não beneficiar o paciente a não ser que outras alternativas terapêuticas tenham sido exauridas.

### Uso de Relaxantes Musculares por Curtos Períodos

Para curtos períodos, a farmacologia dos RM na UTI é similar a da sala de operações. As doses são as mesmas (doses iniciais de

**Tabela I - Indicações descritas para uso de Relaxantes Musculares em UTI.**

---

Facilitação para:	- intubação traqueal - ventilação mecânica
Redução de:	- altas pressões de insuflação pulmonar (SARA) - pressão intracraniana elevada - metabolismo (trabalho ventilatório e tremor)
Melhora de:	- troca gasosa pulmonar - oxigenação do paciente
Controle de contraturas musculares:	- tétano - estado convulsivo
Conveniência:	para acomodar ou acalmar o paciente

---

vecurônio: 0,1 mg/kg; e de atracúrio: 0,5 mg/kg seguidas por doses similares repetidas a cada hora ou por infusão)<sup>16,17</sup>. Durante as primeiras 24-72 horas de administração, pode ser necessário aumentar as doses pelo desenvolvimento de tolerância aguda, que pode ser de tal magnitude a ponto de exigir grandes doses de vecurônio, da ordem de 32 mg/kg<sup>16</sup>. O mecanismo da tolerância é, provavelmente, devido a supra-regulação dos receptores de acetilcolina, devido à desnervação crônica<sup>18</sup>. Não há elementos para sugerir superioridade de uma droga em relação à outra e assim a escolha deve pautar-se em critérios como as contra-indicações conhecidas e as propriedades das drogas, tais como os efeitos cardiovasculares, duração de ação, facilidade de administração e custo.

### Complicações do Uso de RM por Curto Período na UTI

Para efeito desta discussão, define-se como curto período o uso de RM por menos que dois dias. É um conceito um tanto arbitrário, embora com base na baixa prevalência de com-

plicações associadas aos RM dentro deste intervalo. Obviamente, as complicações que se desenvolvem durante o uso de RM por curtos períodos também podem ocorrer durante o uso prolongado. Como os anesthesiologistas utilizam RM na sala de operações, já estão familiarizados com seus efeitos colaterais específicos pelo que não se delongará no assunto, com exceção do risco de hipercalemia grave associada à succinilcolina.

### Succinilcolina e Hipercalemia

Em função de sua melhor qualidade e a pequena latência, a succinilcolina é usada para facilitar a intubação traqueal em seqüência rápida. Existem muitas contra-indicações ao emprego de succinilcolina, em particular as condições que predisõem à hiperpotassemia grave. Dentre os pacientes com elevado risco de hipercalemia, destacam-se o grande queimado, o portador de lesão neurológica, de trauma muscular, os que estão em imobilização prolongada, e os que já apresentam hiperpotassemia. Menos relatada é a hipercalemia que se desenvolve após succinilcolina em pacientes com acidose metabólica grave e hipovolemia<sup>19</sup>. Relatos em humanos e em coelhos demonstram a ocorrência de resposta hipercalemica exagerada face à combinação de hipovolemia e acidose metabólica<sup>19,20</sup>. Nesta situação, o potássio parece ter origem no sistema gastro-intestinal e não do músculo, como é classicamente descrito<sup>21</sup>. Com base nesta evidência, o clínico deve ser cauteloso quanto à administração de succinilcolina em paciente com acidose metabólica e hipovolemia, fazendo, de preferência, a correção prévia da acidose, mesmo que parcial, através de hiperventilação e da administração de bicarbonato de sódio.

### Ventilação Inadequada

Quando curarizado, o paciente fica absolutamente dependente da ventilação mecânica e, como resultado, quer de ajustes incorretos, quer do mau funcionamento do ventilador ou desconexão do sistema, a ventilação pulmonar pode tornar-se inadequada ou ausente.

### Analgesia e Sedação Insuficientes em Paciente Curarizado

Na UTI, os pacientes curarizados têm risco elevado de estarem em estado vígil, ansiosos e com dor. Levantamento recente mostrou erros conceituais entre enfermagem e médicos da UTI quanto às propriedades dos RM que estavam administrando<sup>22</sup>. Entre 50 e 70% pensavam que o pancurônio era ansiolítico; 5 a 10% consideravam-no analgésico; enquanto 40 a 80% imaginavam que o diazepam tinha propriedades analgésicas. Tais concepções errôneas explicam porque os pacientes relatam experiências aterrorizantes enquanto curarizados em UTI<sup>23</sup>. Logo, o uso de RM em pacientes de UTI deve ser acompanhado por analgesia adequada. O nível de sedação necessária é variável em cada indivíduo e como raramente tais pacientes são sedados ao nível de inconsciência, o pessoal de UTI deve manter comunicação frequente, explicar seus atos e tranquilizar verbalmente os pacientes sob seus cuidados<sup>23</sup>.

### O Uso Prolongado de Relaxantes Musculares na UTI

A tabela II destaca sinteticamente as complicações do uso prolongado de RM em UTI. As primeiras duas categorias são consequên-

Tabela II - Complicações com o Uso de Relaxantes Musculares na UTI

Curtos Períodos de Uso:	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Efeitos colaterais comuns e específicos das drogas</li> <li>- Ventilação Inadequada</li> <li>- Analgesia e ou Sedação Inadequada</li> </ul>
Uso Prolongado:	
Complicações da imobilidade:	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TVP (Trombose Venosa Profunda) embolia pulmonar</li> <li>- lesão de nervos periféricos</li> <li>- úlcera de decúbito</li> </ul>
Incapacidade de tossir:	<ul style="list-style-type: none"> <li>- retenção de secreção e atelectasia</li> <li>- infecção pulmonar</li> </ul>
Fraqueza Muscular Persistente:	<ul style="list-style-type: none"> <li>- bloqueio neuromuscular farmacológico</li> <li>- miopatia associada a esteróide</li> <li>- neuropatia motora periférica</li> <li>- disfunção neuromuscular neuropática</li> <li>- combinações dos problemas acima</li> </ul>
Efeito de Metabolitos:	<ul style="list-style-type: none"> <li>- metabolitos 3-desacetil de relaxantes musculares esteróides podem produzir paralisia</li> <li>- laudanosina pode causar estimulação cerebral, hipotensão e bradicardia</li> </ul>

cias da imobilização e perda da capacidade de tossir. Sua prevenção exige enfermagem treinada e fisioterapia intensiva, o que foge ao domínio do anestesiológico. Por serem assuntos que extrapolam o escopo desta comunicação, não serão discutidos.

Discutir-se-ão as últimas duas categorias: paralisia prolongada após interrupção do RM e efeitos das drogas ou de seus metabolitos:

#### Paralisia/Fraqueza Persistentes após Interrupção do RM

Existem muitos relatos de pacientes que receberam RM durante longo tempo e que não recuperaram sua força muscular após a

interrupção da droga. A incidência de fraqueza persistente é de aproximadamente 5% entre todos os pacientes de Terapia Intensiva que receberam RM, e de 20% nos que receberam relaxante muscular por mais de 6 dias<sup>2,24</sup>. A incidência é ainda maior em grupos específicos de pacientes que serão relatados adiante<sup>25,26</sup>. Quando se interrompe a administração de RM, a maioria dos pacientes recupera a atividade muscular rapidamente, mesmo aqueles que receberam grandes doses de relaxantes musculares durante longos períodos<sup>16,17,27-29</sup>. Contudo, como a persistência de fraqueza muscular pode retardar o desmame do paciente da ventilação mecânica por dias ou semanas, e como a recuperação plena da força muscular pode demorar até um ano o impacto desta complicação é arrasador para o paciente<sup>1</sup>. Por isso é necessário que os intensivistas empenhem-se em reduzir a ocorrência desta complicação.

#### Bloqueio Neuromuscular Prolongado

Esta é a complicação de mais fácil compreensão porque constitui simplesmente a permanência de bloqueio neuromuscular farmacológico. Após a suspensão da administração do RM, a persistência da droga em circulação, ou de seu metabolito com propriedades relaxantes, resultará em paralisia persistente. O principal metabolito do vecurônio é o 3-desacetil-vecurônio que tem propriedades relaxantes próprias com 80% da potência do vecurônio<sup>30</sup>. Segredo e col identificaram o 3-desacetil-vecurônio como a causa mais comum de persistência de paralisia em 7 de 16 pacientes que receberam vecurônio por mais de dois dias<sup>26</sup>. Em vários destes pacientes, altas concentrações plasmáticas do metabolito persistiram bastante tempo após a queda da concentração do vecurônio ao nível incapaz de produzir paralisia. Aqueles autores identificaram a falência renal e o sexo feminino com o fatores de risco para a

paralisia persistente. Assim, a situação de maior risco é a administração de vecurônio por mais de dois dias em pacientes femininas com insuficiência renal. Pancurônio e piperocurônio também possuem um metabolito 3-desacetil, Embora não existam estudos específicos quanto a complicações relacionadas a estes metabolitos parece prudente evitar a administração prolongada daqueles agentes a pacientes com insuficiência renal.

#### Miopatia Associada com Administração Concomitante de Relaxantes Musculares e Altas Doses de Esteróides

Vários relatos de literatura descrevem um quadro clínico típico, constituído de quadriplegia flácida acentuada após ventilação mecânica em pacientes com asma grave<sup>25,31</sup>. A síndrome caracteriza-se, além da paralisia flácida, por aumento da concentração de creatinquinase (CK), mionecrose e recuperação lenta, que pode durar meses. A incidência de miopatias clinicamente detectáveis em pacientes com asma grave que necessitaram ventilação mecânica e de aproximadamente 40%, enquanto a CK elevada apresenta-se em 76% destes casos<sup>25,32</sup>. Este problema ocorre quando os pacientes recebem altas doses de esteróides e concomitantemente relaxante muscular. Na maioria dos relatos, os relaxantes musculares envolvidos foram pancurônio ou vecurônio, o que induz a acreditar que existe alguma relação com a estrutura molecular dos RM (também esteróide), ao mesmo tempo que sugere o atracúrio como agente mais seguro nesta situação. Contudo, recentemente foi descrito um caso implicando o atracúrio como causa da miopatia, o que abala aquela aparentemente óbvia suposição<sup>6</sup>.

Quanto maior a dose do relaxante muscular ou do esteróide, mais comum é a ocorrência da miopatia, porém as doses críticas das drogas dos dois grupos possivelmente não pos-

sam vir a ser identificadas<sup>25,32</sup>. A complicação ocorreu com diferentes esteróides, o que torna impossível estabelecer um determinado corticosteróide como mais seguro.

Há usualmente um aumento da concentração plasmática de CK com o desenvolvimento da miopatia. Por esse motivo, recomenda-se a monitorização da concentração da CK em pacientes de UTI que recebem relaxantes musculares e altas doses de corticosteróides. O único conselho a ser oferecido aos clínicos que tratam tais pacientes é reduzir a dose de esteróides e relaxantes musculares, medir diariamente a CK sempre que o uso do RM ultrapasse 2 dias e interromper sua administração quando houver aumento do CK.

#### Neuropatia Motora Associada a Vecurônio, Pancurônio ou Atracúrio

Também tem sido descrita síndrome de neuropatia motora após uso prolongado de vecurônio, pancurônio ou atracúrio<sup>7,24,33</sup>. Afeta membros superiores e inferiores, é acompanhada por ausência de reflexos tendinosos e pode estar associada à atrofia muscular. Promove fraqueza acentuada que pode retardar o desmame da ventilação mecânica e prolonga-se por vários meses até total recuperação. No caso do vecurônio, e provavelmente de qualquer outro relaxante muscular, a ocorrência de neuropatia está relacionada a dose e à duração da administração<sup>33</sup>. Em estudo prospectivo, aleatório e controlado, a neuropatia ocorreu em 7 de 10 pacientes que receberam RM, enquanto nenhum dos 18 pacientes-controle (tratados sem RM) a desenvolveu<sup>33</sup>. A lição a ser tirada deste relato é que tal neuropatia motora só ocorre na vigência do uso de RM e que dose e duração do tratamento tem relação com a patogênese da complicação.

## Disfunção Neuromuscular Persistente

Outra síndrome clínica manifestada por fraqueza muscular persistente sem envolvimento sensitivo tem sido descrita após uso prolongado de pancurônio, vecurônio ou metocurina<sup>34</sup>. Estudos eletromiográficos foram consistentes na demonstração de falha na transmissão neuro-muscular. Como a fraqueza demorou meses para regredir não deve ter sido conseqüente a bloqueio neuro-muscular farmacológico persistente desde que o quadro clínico ultrapassa o período no qual detectam-se resíduos do RM ou de quaisquer de seus metabolitos ativos.

## Polineuropatia de Enfermidades Críticas

Os pacientes de UTI podem desenvolver fraqueza muscular como resultado de polineuropatia de enfermidades críticas<sup>35,36</sup>. A fraqueza é conseqüência de miopatia catabólica, consumo muscular e atrofia por desnervação. Ocorre somente em pacientes com sepse ou falência de múltiplos órgãos, e não tem qualquer relação com relaxantes musculares. Diferente das síndromes associadas à administração de RM, a polineuropatia não se limita a nervos motores, envolvendo estruturas sensitivas<sup>35,36</sup>. Nos pacientes sépticos esta polineuropatia pode coexistir com as síndromes de fraqueza persistente induzidas pelos relaxantes musculares, o que resulta em problema terapêutico complexo.

## Fraquezas Persistentes - Sumário

A incidência de fraqueza muscular persistente após uso de RM varia entre instituições

na dependência do tipo de paciente atendido, mas é da ordem de 5% de todos os pacientes, sendo 20% daqueles submetidos à terapia com RM por mais de 6 dias<sup>24</sup>, e 40% daqueles que recebem doses altas de esteróides concomitantemente<sup>25,32</sup>. Os corticosteróides são as únicas drogas que têm demonstrado aumento do risco de fraqueza persistente, embora os pacientes de UTI recebam muitas outras drogas como antibióticos e bloqueadores de canal de cálcio, os quais podem ter uma relação ainda indefinida na patogênese da fraqueza muscular persistente<sup>31</sup>.

Os fatores de risco reconhecidos para fraqueza muscular prolongada incluem o uso de vecurônio em pacientes do sexo feminino com insuficiência renal, uso de altas doses de esteróides ou RM em altas doses e por períodos prolongados. O fenômeno afeta o sistema motor e provavelmente reflete um efeito patológico devido à exposição crônica do nervo ou da junção neuromuscular ao RM. As diferentes síndromes de miopatia, neuropatia motora ou disfunção neuromuscular podem ter uma fisiopatologia comum a qual ainda não está totalmente identificada.

Para os pacientes, o impacto da fraqueza muscular persistente é grave. A dependência da ventilação mecânica prolongará a permanência na UTI, o que resulta em aumento de custo - pelo menos US\$ 3000/dia em nossa instituição - e aumento de risco das complicações relacionadas. Em função do lento processo de regressão, que pode durar meses, as repercussões sobre a vida do paciente serão significativas.

## Monitorização da Administração de RM em UTI

Um modo efetivo para reduzir as complicações relacionadas ao uso de RM é a redução da dose administrada. Em pacientes que requeiram o uso de RM, a dose pode ser reduzida através de monitorização cuidadosa do

efeito e administração apenas de doses suficientes para atingir o nível de bloqueio neuromuscular desejado. A monitorização pode ser feita de duas maneiras: acompanhamento da resposta clínica, como a redução na pressão máxima de vias aéreas, ou através da análise das respostas ao uso de um estimulador de nervos. Esta última opção tem sido largamente proposta e tem tido sucesso aparente na prevenção da fraqueza persistente em alguns casos, mas não em todas as situações<sup>6,37,38</sup>.

#### Controle da Administração de Droga pela Resposta Muscular ao Estímulo ou pelo Efeito Terapêutico

A utilidade da monitorização da função neuromuscular na sala de operações está bem estabelecida, embora as regras desenvolvidas para tal não possam ser totalmente transferidas para a UTI. A maioria dos anestesiológicos está familiarizada com a monitorização do bloqueio neuromuscular na sala de operações e monitores similares são usados por 21 a 34% dos médicos intensivistas<sup>4,5</sup>. Contudo há poucas análises consistentes sobre a utilidade desta monitorização em UTI, como poucas são as instruções para seu uso. Há apenas um interessante estudo no qual a incidência de fraqueza muscular persistente foi abolida com administração de vecurônio controlada através de respostas às seqüências de quatro estímulos (TOF), no qual os pacientes foram mantidos com, pelo menos, uma resposta<sup>37</sup>. Nesta circunstância as doses de RM administradas foram significativamente reduzidas, mostrando que esta pode ser a chave da redução de complicações<sup>37</sup>. Contudo, a titulação de doses de relaxantes com respostas ao TOF não abolirá a incidência de fraqueza persistente. Recentemente, dois pa-

cientes tiveram a síndrome sob doses de atracúrio tituladas com respostas ao TOF<sup>6</sup>.

Embora o uso da monitorização com TOF reduza a dose total de droga em comparação com administração cega, não monitorizada, tal técnica pode não identificar o mínimo requerido pelo paciente o que leva eventualmente à sobredose. Recomenda-se, portanto, que as doses de RM sejam reduzidas ao mínimo, não pela titulação com TOF mas, de preferência, pela administração apenas da dose necessária para alcançar um objetivo clínico específico, ou seja, para permitir a aceitação da ventilação mecânica. Exemplificando, se o RM é administrado para que o paciente aceite a ventilação, a dose somente deve ser repetida quando houver sinais de resistência ao ventilador, ou seja, a dosagem tem base no objetivo terapêutico e o paciente recebe apenas o suficiente para satisfazer tais necessidades clínicas. Presuma-se, para efeito comparativo, que neste mesmo paciente administre-se RM para manter resposta pré-determinada ao TOF, qual seja, uma só resposta. Se o paciente continuar a resistir ao ventilador, sem dúvida receberá dose maior do RM. Contudo, se estiver tolerando o ventilador, continuará recebendo relaxante suficiente para manter apenas uma resposta ao TOF. Isto pode representar mais RM do que o necessário, uma vez que a ventilação poderia ser tolerada com doses menores, ou seja, estaria recebendo sobredose. Esta situação pode ocorrer porque nossa experiência baseada em sala de operações demonstra que uma única resposta ao TOF correlaciona-se com nível de paralisia suficiente para a maioria dos procedimentos cirúrgicos, porém ainda não dispomos de dados suficientes para analisar tais correspondências em pacientes de UTI. É mais difícil protocolar estudos para aquilatar objetivos clínicos do que respostas ao TOF, mas a dosagem de drogas proporcionada as necessidades clínicas permitirá com que o paciente receba a dose mínima absoluta de bloqueador neuromuscular.

## Problemas Técnicos com Uso de Estimulador de Nervo na UTI

A forma mais comum de monitorização da função neuromuscular e o estímulo elétrico do nervo ulnar no punho enquanto se palpa a contração do adutor do polegar. Usualmente o estímulo é feito através de eletrodos de superfície em seqüência de quatro estímulos (TOF) e correlacionando-se o número de respostas motoras ao nível do bloqueio neuromuscular. Este conceito é correto em sala de operações e as correlações entre respostas ao TOF e o relaxamento cirúrgico são razoavelmente bem definidas. No entanto, não há tal correlação entre respostas ao TOF e o nível de relaxamento requerido em UTI, além de constituir um desafio técnico a obtenção de estímulos e respostas confiáveis nestes pacientes.

Para obter respostas confiáveis e reproduzíveis é essencial que a corrente seja suficiente para estimular todas as fibras do nervo, ou seja um estímulo supra-máximo. Como os pacientes de UTI freqüentemente estão edemaciados pode ser impossível gerar tal corrente no nervo. Não há informações a respeito de quanto maior deva ser este estímulo em pacientes de UTI, mas na sala de operações alguns pacientes exigem correntes de pelo menos 60 mA com eletrodos de superfície para garantir estímulo supra-máximo, pelo que os estimuladores devem ser capazes de permitir pelo menos tais amplitudes de corrente. Na expectativa de garantir estímulo supra-máximo os clínicos podem ser tentados a utilizar eletrodos de agulha sub-cutânea, com os riscos inerentes à técnica. Primeiro, agulhas sub-cutâneas são perigosas para a equipe de atendimento, por ser muito fácil sofrer picadas durante movimentação do braço do paciente. Segundo, em função do bisel agudo, pode ser gerada alta densidade de corrente na ponta da agulha, ocasionando queimaduras ou lesão de nervo no paciente.

## Recomendações para Monitorização

Na opinião do autor, sujeita a contestação, o valor da monitorização da função neuromuscular na UTI é super estimado. A monitorização de respostas ao TOF é útil somente na prevenção de paralisia completa do paciente por longos períodos. Contudo, a dosagem de RM não deve ser titulada a uma determinada resposta arbitrária ao TOF, pois tal procedimento pode permitir sobredose. O RM deve ser administrado apenas em dose suficiente para atingir o objetivo terapêutico e, procurar identificar e administrar em intervalos regulares a dose mínima de relaxante necessária para mantê-lo.

## Efeitos dos Relaxantes Musculares ou de seus Metabólitos sobre o Sistema Nervoso Central

### Laudanosina

Em função dos relatos de complicações com vecurônio e pancurônio, o clínico pode decidir usar atracúrio para a administração prolongada em pacientes de UTI. Ainda há poucos dados para analisar sua segurança nestas condições e algumas razões para cautela. O principal metabólito do atracúrio, a laudanosina, que não tem efeitos relaxantes musculares, e um analéptico com efeitos estimulantes sobre o SNC. A dose tóxica de laudanosina em humanos é desconhecida mas há relatos de convulsão durante o uso de atracúrio, e não se pode excluir este metabólito como uma das causas possíveis 40-42 Em outro relato, a infusão de atracúrio a um paciente de UTI foi associada a episódios recorrentes de bradicardia e hipotensão (ambos efeitos da laudanosina sobre o SNC), que desapareceram apenas com a substituição do atracúrio pelo vecurônio.



### Difusibilidade dos Relaxantes Musculares no SNC

Os RM são moléculas polarizadas que não cruzam a barreira hemato-encefálica. Contudo, durante administração continuada é possível haver alguma penetração para o SNC. Vecurônio e 3-desacetilvecurônio já foram detetados no líquido de pacientes de UTI (observação pessoal) da mesma forma que detetou-se laudanosina em pacientes de UTI que receberam atracúrio<sup>44</sup>. Os efeitos do RM e de seus metabolitos no SNC humano ainda não estão bem estudados, porém em ratos, a injeção de atracúrio, pancurônio ou vecurônio no líquido pode produzir convulsos<sup>45</sup>. Tal questão ainda requer estudos mais aprofundados.

### A Escolha de Relaxantes Musculares na UTI

Não há um RM ideal para os pacientes de UTI. A melhor opção depende de prioridades e necessidades específicas em uma dada situação. Na seqüência destacar-se-ão, propriedades e problemas específicos dos relaxantes musculares no que tange a seu uso em UTI. O clínico deve decidir sobre a melhor escolha para cada paciente. A dose inicial é similar àquela utilizada em sala de operações e deve ser ajustada posteriormente de acordo com a resposta do paciente, limitando-se ao mínimo requerido para o objetivo terapêutico.

### Succinilcolina

Continua sendo o único RM com latência curta e duração de ação ultra-curta. É ainda a primeira escolha de muitos clínicos para uma

intubação rápida. Contudo, causa complicações, sendo a hipercalemia grave a mais perigosa.

### Vecurônio

É provavelmente o RM de uso mais comum na UTI, principalmente diante de sua excelente estabilidade cardiovascular ao mesmo tempo que seu perfil de regressão é suficientemente rápido para permitir exames neurológicos regulares. Em uso prolongado tem sido associado a fraqueza muscular persistente devido a seu metabolito, o 3-desacetilvecurônio, assim como a várias síndromes miopáticas ou neuropáticas. Não deve ser administrado por prazos superiores a dois dias a pacientes com insuficiência renal. Tem sido utilizado em doses aproximadas a 0,1 mg/kg/h embora doses tão altas como 32 mg/h podem ser necessárias quando há desenvolvimento de tolerância<sup>16</sup>.

### Atracúrio

Continua sendo o único RM cuja duração de ação não é afetada por disfunção hepática ou renal, o que constitui vantagem potencial em pacientes de UTI. Seu grau de regressão espontânea supera o do vecurônio pelo que está indicado quando são necessários exames neurológicos repetidos. Como desvantagens apresenta a possibilidade de liberação de histamina e hipotensão, além de ter sido associado a fraqueza muscular persistente devida à mio ou neuropatia, quando usado durante longos períodos. Um de seus metabolitos — a laudanosina — pode produzir estimulação encefálica, hipotensão e bradicardial. Na maioria dos pacientes,

doses aproximadas a 0,5 mg/kg/h são suficientes, mas se há tolerância, 1,3 mg/kg/h pode ser necessário<sup>13,17</sup>.

### Pancurônio

Durante muito tempo esta opção foi a mais popular em UTI e constitui a droga mais barata para uso prolongado. Seus efeitos cardiovasculares — aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial — constitui vantagem ou desvantagem na dependência da situação clínica. Como o vecurônio, tem um metabolito 3-desacetilado que pode produzir bloqueio neuromuscular, e seu uso prolongado tem sido associado à fraqueza muscular persistente devida à mio ou neuropatia. Com doses médias de 3 mg/h que permitam uma a duas respostas ao TOF, tem sido aplicado com sucesso e com segurança por períodos de até 10 dias<sup>38</sup>.

### Pipecurônio

Ainda e pequena a experiência com esta droga em UTI. Assemelha-se ao pancurônio, sem seus efeitos cardiovasculares, e causa os mesmos problemas em uso prolongado. É aproximadamente 10 vezes mais caro que o pancurônio.

### Doxacúrio

Tem um perfil farmacológico similar ao pipecurônio exceto em sua mínima bio-transformação, o que redundará em insignificante formação de metabolitos. Há pouca experiência com esta droga em UTI, mas em teoria tem o mesmo

**Tabela III - Recomendações para uso de Relaxantes Musculares em UTI**

---

**Evitar o uso de Relaxantes Musculares mediante:**

- uso maximizado de analgésicos e sedativos
- manipulação dos parâmetros e padrões ventilatórios
- considerar terapia alternativa

**Reduzir a dose do relaxante muscular utilizado**

- não manter administração por mais de 2 dias
- preferir injeção única à infusão contínua
- administrar somente o necessário para atingir um objetivo terapêutico bem definido
- permitir recuperação total da paralisia

**Evitar Relaxantes Musculares em Pacientes de Risco Elevado:**

- vecurônio em pacientes com insuficiência renal
  - pacientes que requeiram uso concomitante de altas doses de corticosteróides
- 

potencial de associação com mioneuropatia que os outros agentes adespolarizantes. Seu metabolismo mínimo lhe confere incomum ausência de complicações relacionada a metabolitos ativos.

### Mivacúrio

É a droga adespolarizante com menor duração de ação. Por ser metabolizada pela colinesterase plasmática sua duração pode ser prolongada por disfunção hepática ou renal ou pelos processos patológicos sistêmicos mais graves, o que leva a uma duração de ação muito variável em pacientes de UTI. É capaz de liberar histamina e causar hipotensão. Além disso, em função de seu extenso metabolismo, a segurança dos pacientes submetidos a longo prazo aos metabolitos constitui preocupação adicional. Sua curta duração de ação pode tornar seu uso prolongado excessivamente caro.

## Rocurônio

É um novo relaxante muscular adespolarizante pelo que a experiência em UTI é mínima. Tem uma estrutura análoga ao vecurônio, com início de ação próximo ao da succinilcolina, além de boa estabilidade cardiovascular. Doses de 0,6 a 1,2 mg/kg podem ser úteis em alguns pacientes que requeiram seqüência rápida de intubação mas nos quais o uso de succinilcolina apresenta risco elevado de hipercalemia. Não forma metabólito 3-desacetilado e, provavelmente, não ocorrerá fraqueza muscular persistente conseqüente a metabólito ativo, embora deva se assemelhar ao vecurônio como causa de mioneuropatia.

## Sumário e Recomendações

Ainda são insuficientes os dados para concluir como seguro o uso prolongado de relaxantes musculares em UTI. De qualquer forma, as complicações já identificadas, principalmente fraqueza muscular persistente, tem conseqüências tão graves aos pacientes que podem ser consideradas como contra-indicação a este tipo de indicação. Até que se compreenda melhor a etiologia destas complicações e se avalie melhor a segurança destes agentes em UTI, na opinião do autor, devem ser evitados sempre que possível. Se forem necessários, a tabela III apresenta alguns cuidados a serem tomados para reduzir a incidência de complicações.

Para reduzir a incidência de complicações é essencial reduzir a dose do relaxante muscular. Isto pode ser alcançado por doses intermitentes, não por infusão, injetando-se somente o necessário para atingir o objetivo terapêutico e procurando-se limitar o tempo de administração a um máximo de dois dias. Ainda mais, a incidência de complicações pode ser reduzida se os pacientes forem submetidos a

períodos livres de droga, ou seja, aguardar que se recuperem plenamente da paralisia pelo menos uma vez ao dia. Aos pacientes submetidos a altas doses de corticosteróides deve-se evitar o máximo de esforço no sentido de evitar relaxantes musculares. Como alternativas técnicas nestas circunstâncias, pensar em administrar isoflurano aos asmáticos graves sob ventilação mecânica. Até o presente, não há dados suficientes nem razões para considerar um relaxante muscular mais seguro que qualquer outro, para uso prolongado em pacientes de UTI.

*Caldwell JE - Uso e Complicações dos Relaxantes Musculares na Unidade de Terapia Intensiva*

UNITERMOS: COMPLICAÇÕES; RELAXANTES MUSCULARES: atracúrio, pancurônio, vecurônio; TERAPIA INTENSIVA

## REFERÊNCIAS

01. Hansen -Flaschen J, Cowen J, Raps EC - Neuromuscular blockade in the intensive care unit. More than we bargained for. *Am Rev Respir Dis*, 1993; 147:234-6.
02. Murray MJ, Strickland RA, Weiler C - The use of neuromuscular blocking drugs in the intensive care unit. A US perspective. *Intens Care Med*, 1993; 19: S40-4.
03. Bion JF, Ledingham IM - Sedation in intensive care - a postal survey. *Intens Care Med*, 1987; 13: 215-6.
04. Hansen-Flachen JH, Brazinsky S, Basile C, Lanken PN - Use of sedating drugs and neuromuscular blocking agents in patients requiring mechanical ventilation for respiratory failure. A national survey. *JAMA*, 1991; 266:2870-5.

05. Klessig HT, Geiger HJ, Murray MJ, Coursin DB - A national survey on the practice patterns of anesthesiologist intensivists in the use of muscle relaxants. *Crit Care Med*, 1992; 20: 1341-5.
06. Meyer KC, Prielipp RC, Grossman JE, Coursin DB - Prolonged weakness after infusion of atracurium in two intensive care unit patients. *Anesth Analg*, 1994; 78 : 772-4.
07. Clarens DM, Kelly KJ, Gilliland SS et al - A retrospective analysis of long-term use of non-depolarizing neuromuscular blocking agents in the intensive care unit and guidelines for drug selection. *Pharmacotherapy*, 1993; 13:647-55.
08. Bishop MJ - Hemodynamic and gas exchange effects of pancuronium bromide in sedated patients with respiratory failure. *Anesthesiology*, 1984; 60:369-71.
09. Coggeshall JW, Marini JJ, Newman JH - Improved oxygenation after muscle relaxation in adult respiratory distress syndrome. *Arch Intern Med*, 1985; 145:1718-20.
10. Light RW, Bengfort JL, George RB - The adult respiratory distress syndrome and pancuronium bromide. *Anesth Analg*, 1974; 54:219-23.
11. Piotrowski A - Comparison of atracurium and pancuronium in mechanically ventilated neonates. *Intensive Care Med*, 1993; 19:401-5.
12. Orko R, Rosenberg PH, Himberg JJ - Intravenous infusion of midazolam, propofol and vecuronium in a patient with severe tetanus. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1988; 32:590-2.
13. Peat SJ, Potter DR, Hunter JM - The prolonged use of atracurium in a patient with tetanus. *Anaesthesia*, 1988; 43:962-3.
14. Powles AB, Ganta R - Use of vecuronium in the management of tetanus. *Anesthesia*, 1985; 40: 879-81.
15. Miller-Jones CM, Williams JH - Sedation for ventilation. A retrospective study of fifty patients. *Anesthesia*, 1980; 35:1104-6.
16. Coursin DB, Klasek G, Goelzer SL - Increased requirements for continuously infused vecuronium in critically ill patients. *Anesth Analg*, 1989; 69: 518-21.
17. Yate PM, Flynn PJ, Arnold RW et al - Clinical experience and plasma laudanosine concentrations during the infusion of atracurium in the therapy unit. *Br J Anaesth*, 1987; 59:211-7.
18. Hogue CJ, Ward JM, Itani MS, Martyn JA - Tolerance and upregulation of acetylcholine receptors following chronic infusion of d-tubocurarine. *J Appl Physiol*, 1992; 72:1326-31.
19. Schwartz DE, Kelly B, Caldwell JE et al - Succinylcholine-induced hyperkalemic arrest in a patient with severe metabolic acidosis and exsanguinating hemorrhage. *Anesth Analg*, 1992; 75; 291-3.
20. Antognini JF, Gronert GA - Succinylcholine causes profound hyperkalemia in hemorrhagic, acidotic rabbits. *Anesth Analg*, 1993; 77:585-8.
21. Antognini JF - Splanchnic release of potassium after hemorrhage and succinylcholine in rabbits. *Anesth Analg*, 1994; 78; 687-90.
22. Loper KA, Butter S, Nessly M, Wild L - Paralyzed with pain: the need for education. *Pain*, 1989; 37: 315-6.
23. Parker MM, Schubert W, Shelhamer JH, Parrillo JE - Perceptions of a critically ill patient experiencing therapeutic paralysis in an ICU. *Crit Care Med*, 1984; 12:69-71.
24. Op de Coul AAW, Lambregts PCLA, Koeman J et al - Neuromuscular complications in patients given Pavulon (pancuronium bromide) during artificial ventilation. *Clin Neurol Neurosurg*, 1985; 87: 17-22.
25. Douglass JA, Tuxen DV, Horne M et al - Myopathy in severe asthma. *Am Rev Respir Dis*, 1992; 146: 517-9.
26. Segredo V, Caldwell JE, Matthay MA et al - Persistent paralysis in critically ill patients after long-term administration of vecuronium. *N Engl J Med*, 1992; 327:524-8.
27. Fitzpatrick KT, Black GW, Crean PM, Mirakhur RK - Continuous vecuronium infusion for prolonged muscle relaxation in children. *Can J Anaesth*, 1991 ; 38:169-74.
28. Callanan DL - Development of resistance to pancuronium in adult respiratory distress syndrome. *Anesth Analg*, 1985; 64:1126-8.
29. Kushimo OT, Darawski MJ, Morris P et al - Dose requirements of atracurium in pediatric intensive care patients. *Br J Anaesth*, 1991; 67:781-3.
30. Caldwell JE, Szenohradszky J, Segredo V et al - The pharmacodynamics and pharmacokinetics of the metabolite 3-desacetylvecuronium (Org 7268) and its parent compound, vecuronium, in human volunteers. *J Pharm Exp Ther (In press)*, 1994.
31. Ramsay DA, Zochodne DW, Robertson DM et al - A syndrome of acute severe muscle necrosis in intensive care unit patients. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1993; 52:387-98.
32. Shee CD - Risk factors for hydrocortisone myopathy in acute severe asthma. *Respir Med*, 1990; 84:229-33.

33. Kupfer Y, Namba T, Kaldawi E, Tessler S - Prolonged weakness after long-term infusion of vecuronium bromide. *Ann Intern Med*, 1992; 117: 484-6.
34. Gooch JL, Suchyta MR, Balbierz JM et al - Prolonged paralysis after treatment with neuromuscular junction blocking agents. *Crit Care Med*, 1991; 19:1125-31.
35. Zochodne DW, Bolton CF, Wells GA et al - Critical illness polyneuropathy, A complication of sepsis and multiple organ failure. *Brain*, 1987; 819-41.
36. Witt NJ, Zochodne DW, Bolton CF et al - Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure [see comments]. *Chest*, 1991; 99:176-84.
37. Couch NS, Dorgan NE - Vecuronium use in MICU: A quality improvement study. *Nurs Manag*, 1993; 24: 96J-P.
38. Khuenl-Brady KS, Reitstatter B, Schlager A et al - Long-term administration of pancuronium and pipercuronium in the intensive care unit. *Anesth Analg*, 1994; 78:1082-6.
39. Kopman AF, Lawson D - Milliamperage requirements for supramaximal stimulation of the ulnar nerve with surface electrodes. *Anesthesiology*, 1984; 61:83-5.
40. Beemer GH, Dawson PJ, Bjorksten AR, Edwards NE - Early postoperative seizures in neurosurgical patients administered atracurium and isoflurane. *Anaesth Intensive Care*, 1989; 17:504-9.
41. Eddleston JM, Harper NJ, Pollard BJ et al - Concentrations of atracurium and laudanosine in cerebrospinal fluid and plasma during intracranial surgery. *Br J Anaesth*, 1989; 63:525-30.
42. Griffiths RB, Hunter JM, Jones RS - Atracurium infusions in patients with renal failure on an ITU. *Anesthesia*. 1986; 41:375-81.
43. Chapple DJ, Miller AA, Ward JB, Wheatley PL - Cardiovascular and neurological effects of laudanosine. Studies in mice and rats, and in conscious and anaesthetized dogs. *Br J Anaesth*, 1987; 59:218-25.
44. Gwinnutt CL, Eddleston JM, Edwards D, Pollard BJ - Concentrations of atracurium and laudanosine in cerebrospinal fluid and plasma in three intensive care patients. *Br J Anaesth*, 1990; 65:829-32.
45. Szenohradzky J, Trevor AJ, Bickler P et al - Central nervous system effects of intrathecal muscle relaxants in rats. *Anesth Analg*, 1993; 76: 1304-9.