

Avaliação Clínica do Atracúrio

D. F. Duarte, TSA¹, S. G. Pederneiras, TSA², N. Teixeira Filho, TSA² & S. Linhares, TSA³

Duarte D F, Pederneiras S G, Teixeira Filho N, Linhares S – Clinical evaluation of atracurium.

Atracurium a new non-depolarizing neuromuscular blocking agent was studied in 30 patients ASA I or II. All of them were premedicated with oral diazepam, and atropine was not given to any patient. Anesthesia was induced with fentanyl ($5 \mu\text{g.kg}^{-1}$) and sodium thiopental (5mg.kg^{-1}), and maintained with nitrous oxide-oxygen supplemented with fentanyl. Blood pressure was monitored by sphygmomanometric method, and heart rate was determined by electrocardiogram. Neuromuscular function was monitored by recording response of the ulnar nerve stimulation (1.5 Hz and 40 Hz). Following the injection of atracurium (0.3mg.kg^{-1}) there was no statistically significant difference in blood pressure values. A pronounced decrease in heart rate, however, was observed. The onset time of produced block was 2.39 ± 0.76 min, duration to 100% recovery of single twitch and 95% of tetanus were 40.70 ± 12.58 min and 58.47 ± 19.06 min, respectively.

Key-Words: ANALGESICS, NARCOTIC: fentanyl, intravenous; ANESTHETICS: gaseous, inhalation, nitrous oxide; NEUROMUSCULAR RELAXANTS: non depolarizing, atracurium

O atracúrio é um bloqueador neuromuscular (BNM) da nova geração, do tipo adespolarizante¹, cujas características são promissoras no que concerne à sua utilização em clínica anestésiológica. Trata-se de um derivado isoquinolínico biotransformado por duplo mecanismo: "eliminação de Hofmann" e hidrólise enzimática catalisada por enzima diferente da butirilcolinesterase^{2, 3, 4}. Os metabólitos resultantes não interferem com a transmissão neuromuscular e não exercem outros efeitos farmacológicos importantes, pelo menos quando o atracúrio é usado em dose não superior a $0,6 \text{mg.kg}^{-1}$.⁵ Segundo estudos realizados em animais e no homem, o atracúrio é destituído de efeitos cardiovasculares, autonômicos, e liberadores de histamina, quando admi-

nistrado em doses que promovem bloqueio de 100% da transmissão neuromuscular^{1, 3, 4}.

Comparando-se com o pancurônio, o atracúrio é cerca de quatro vezes menos potente, sendo as doses equipotentes de $75 \mu\text{g.kg}^{-1}$ e $330 \mu\text{g.kg}^{-1}$ respectivamente⁶. A duração do efeito, e o índice de recuperação são também menores que os do pancurônio, permitindo classificar o atracúrio como um BNM com tempo de ação intermediário⁶. Essa droga é destituída de efeitos cumulativos, provavelmente por razões farmacocinéticas⁷, e o bloqueio neuromuscular por ela produzido é prontamente revertido por substâncias anticolinésterásicas⁴.

O objetivo deste trabalho é avaliar, em estudo prospectivo, o aparecimento de efeitos circulatórios e a duração do bloqueio neuromuscular após a administração de atracúrio.

METODOLOGIA

Foram selecionados 30 pacientes de ambos os sexos, estado físico I e II ASA, com peso médio de $61,22 \text{kg} \pm 10,19$, dentro da faixa etária de 15 a 55 anos de idade, não portadores de neuromiopatas, cardiopatas, nefropatas e hepatopatas detectáveis clinicamente. Foram também exclu-

Trabalho realizado no Hospital Governador Celso Ramos

1 Professor Titular de Anestesiologia – UFSC

2 Anestesiologista

3 Responsável pelo CET/SBA do Hospital Governador Celso Ramos

Correspondência para Danilo Freire Duarte
Rua Luiz Delfino, 15
88000 - Florianópolis, SC

Recebido em 4 de abril de 1985

Aceito para publicação em 25 de junho de 1985

© 1985, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

dos pacientes com distúrbio hidroeletrolítico, mulheres grávidas e nutrízes.

A pré-medicação, a indução e a manutenção da anestesia foram padronizadas. Todos os pacientes receberam como pré-medicação unicamente diazepam, por via oral, na dose de 10 mg até 65 kg, e 15 mg acima desse peso, uma hora antes da prevista para o início da anestesia. A indução foi obtida administrando-se, por via venosa, $5 \mu\text{g.kg}^{-1}$ de fentanil, seguido de 5 mg.kg^{-1} de tiopental sódico. A anestesia foi mantida em todos os pacientes com $\text{N}_2\text{O/O}_2$ -fentanil. Eletrocardiograma (ECG) em D_2 , Pressão Arterial Sistólica (PAS) e Pressão Arterial Diastólica (PAD) foram registrados antes da indução da anestesia, e posteriormente com a seguinte periodicidade:

I – Após o fentanil + tiopental.

II – Imediatamente após o término da injeção de atracúrio na dose de $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$.

III – 2,5 e 8 minutos após o término da injeção de atracúrio.

A frequência cardíaca (FC) foi também anotada nesses mesmos tempos, sendo determinada pelo intervalo R-R do ECG. Nenhuma excitação era permitida durante esse período, exceção feita aos estímulos elétricos para monitorizar a transmissão neuromuscular, num subgrupo de 20 pacientes. Para essa monitorização utilizou-se um Block-Aid Monitor de Burroughs Wellcome, previamente testado no Laboratório de Engenharia Elétrica da UFSC, que liberava estímulos isolados de 0,15 Hz e estímulos tetânicos de 40 Hz. Esses estímulos foram aplicados no nervo ulnar, na altura do punho, após a indução, e antes da administração do BNM. Os estímulos isolados foram mantidos continuamente, e o estímulo tetânico foi repetido, a cada 60 segundos, até a abolição da resposta ao estímulo isolado, e depois do reaparecimento dessa resposta até uma recuperação de 95% do controle. A magnitude das contrações musculares foi determinada por método descrito em trabalho anterior⁸. Procurou-se determinar o tempo decorrido entre o término da injeção de atracúrio e o efeito máximo, assim entendido como o desaparecimento completo de abalos musculares em resposta a estímulos isolados.

Para uma análise estatística das variações nos parâmetros circulatórios foi utilizado o teste T, tendo sido escolhido o nível de significância de 0,05.

RESULTADOS

As médias das PAS, PAD e FC com os respectivos desvios padrões, nos momentos selecionados para o registro, são apresentadas na Tabela I. Pode-se constatar que houve uma queda significativa da PAS e da PAD após a indução ($p < 0,05$) e, obviamente, nos tempos subsequentes, em relação ao controle. A partir do segundo minuto a PAS também decresceu significativamente ($p < 0,05$) em relação aos valores obtidos após a indução. Contudo, não foram observadas alterações estatisticamente significantes a partir da injeção de atracúrio. No que concerne à FC verificou-se uma queda significativa ($p < 0,05$) a partir do término da injeção de atracúrio, que se acentuou progressivamente até o oitavo minuto quando também se tornou significativa em relação ao término da administração do BNM ($p < 0,05$). Nenhuma alteração de ritmo ou de forma foi observada no ECG que pudesse ser imputada ao BNM.

Na Tabela II são apresentados o tempo decorrido para o aparecimento do efeito máximo, e o tempo decorrido para o reaparecimento da resposta aos estímulos aplicados, com os respectivos desvios-padrões.

O efeito máximo somente foi quantificado em 16 pacientes porque em quatro outros não se obteve abolição da resposta contrátil a estímulos isolados. Em um paciente não foi determinada a recuperação ao estímulo tetânico em virtude do deslocamento dos eletrodos no final do período de observação.

DISCUSSÃO

Trabalhos anteriores ressaltam a ausência de efeitos cardiovasculares do atracúrio^{4, 9, 10}. Mesmo administrando $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$, dose duas vezes maior do que a utilizada neste trabalho, Payne e Hughes⁴ não constataram qualquer alteração significativa na PA e na FC. Basta e cols.¹⁰ registraram um decréscimo da PA e um aumento da FC com o emprego de doses superiores a $0,4 \text{ mg.kg}^{-1}$. Esses resultados são coerentes com os obtidos em experimentação animal, onde as curvas dose-resposta evidenciaram que em gatos, cães, e macacos Rhesus, um bloqueio vagal expressivo somente era registrado com doses dezesseis vezes superiores àquelas que promoviam um bloqueio da transmissão neuromuscular de 100%³. Mesmo com doses dessa magnitude o bloqueio simpático era irrelevante. No presente

AVALIAÇÃO CLÍNICA DO ATRACÚRIO

Tabela I – Variações da pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e da frequência cardíaca (FC) após a administração de 0,3 mg.kg⁻¹ de atracúrio.

Periodicidade Parâmetro	Controle (entrada SO)	Fentanil + Tiopental	Atracúrio (0,3 mg.kg ⁻¹)	2 min	5 min	8 min
PAS	120,17 ± 13,20	103,33* ± 13,98	97,00* ± 12,36	94,00** ± 10,60	95,00** ± 14,02	93,67** ± 10,87
PAD	76,50 ± 6,21	66,67* ± 10,44	63,17* ± 8,41	61,00* ± 9,43	61,17* ± 12,82	62,33* ± 9,55
FC	73,73 ± 13,42	75,13 ± 13,59	67,40** ± 13,72	63,67** ± 9,87	62,57** ± 11,67	58,17** ± 9,13***

* p < 0,05 em relação ao controle

** p < 0,05 em relação ao controle e à indução

*** p < 0,05 em relação ao término da injeção de atracúrio

Tabela II – Tempos alcançados para obtenção do efeito máximo e duração do bloqueio após administração de 0,3 mg.kg⁻¹ de atracúrio.

	Nº de pacientes	Tempo (min)
Efeito máximo	16	2,39 ± 0,76
Recuperação de 100% da resposta a estímulos isolados	20	40,70 ± 12,58
Recuperação de 95% da resposta a estímulos tetânicos	19	58,47 ± 19,06

estudo a PAS e a PAD não sofreram alterações significativas quando as comparações foram feitas com os valores obtidos imediatamente após a administração do atracúrio. A queda tensional observada após a indução (p < 0,05) corre por conta das drogas empregadas com esse propósito. Contudo, foi observada uma bradicardia significativa (p < 0,05) a partir da injeção do atracúrio, que se acentuou no oitavo minuto, quando a média foi inferior a 60 batimentos. Nesse momento a média das FCs alcançava 83,54% da registrada no controle, enquanto que no estudo realizado por Basta e cols.¹⁰, no qual a mesma dose de atracúrio foi utilizada, a FC manteve-se em 99,4% do controle. Sabe-se que o fentanil reduz a FC^{11, 12} e, pelo menos em voluntários que receberam unicamente essa droga na dose de 4 µg.kg⁻¹, a bradicardia manifestou-se tardiamente¹². Todavia, no trabalho acima citado¹⁰, o fentanil também foi administrado para indução, na dose de 4 a 8 µg.kg⁻¹. Nem no trabalho de Basta e cols.¹⁰, nem no presente estudo a atropina foi incluída na pré-medicação, e por isso torna-se difícil responsabilizar a ausência do bloqueador muscarínico pela

bradicardia verificada. Sokoll e cols.¹³, num grupo de 16 pacientes anestesiados com 1.25 CAM de isoflurano vaporizado com uma mistura de N₂O/O₂, realizaram determinações hemodinâmicas mais sofisticadas, e constataram como única variação importante bradicardia, estatisticamente significativa, 10 minutos após a injeção de atracúrio na dose de 0,4 mg.kg⁻¹. É curioso assinalar que esses pacientes haviam recebido derivados da beladona ou glicopirrolato na pré-medicação, e que em nenhum deles foi administrado fentanil.

No que diz respeito aos resultados obtidos com a monitorização da transmissão neuromuscular, verifica-se que a média do tempo decorrido entre o término da injeção e o efeito máximo foi de 2,39 ± 0,76 min. Esse valor aproxima-se daqueles apresentados em outros trabalhos experimentais e clínicos^{3, 4, 10}. Esse tempo é variável em função da dose, e no homem oscila entre 1,4 e 6,0 min quando se administra doses de 0,6 e 0,06 mg.kg⁻¹, respectivamente¹⁰. A recuperação da resposta de 100% ao estímulo isolado, e a de 95% ao estímulo tetânico ocorreu em 40,70 ± 12,58 min e 58,47 ± 19,06 min, respectivamente. A duração do efeito do atracúrio apresenta amplas variações individuais, a exemplo do que acontece com outros BNM¹⁴. O tipo de anestesia também exerce influência, já que o halotano prolonga o efeito do atracúrio¹⁵. Considerando esses fatos e levando em conta que os critérios utilizados pelos diversos autores para determinar a duração do efeito não são uniformes, justifica-se que os resultados encontrados nem sempre sejam concordantes. Assim é que com a mesma dose de 0,3 mg.kg⁻¹, há registro de 95% de recuperação da resposta ao estímulo

tetânico em 34,9 min⁴, e do mesmo percentual de recuperação a estímulos isolados em 48,7 min¹⁰. Em grupos de pacientes, cuja anestesia foi mantida com N₂O/O₂-opióide, o atracúrio, na dose de 0,25 e 0,375 mg.kg⁻¹, promoveu bloqueio neuromuscular variável de 30 a 68 min e de 52 a 70 min, respectivamente¹⁵. Deste modo, os resultados obtidos no presente trabalho não diferem, substancialmente, daqueles referidos na literatura.

Duarte D F, Pederneiras S G, Teixeira Filho N, Linhares S — Avaliação clínica do atracúrio.

Um bloqueador neuromuscular da nova geração foi estudado em 30 pacientes ASA I e II. Todos eles foram pré-medicados com diazepam, e a nenhum deles foi administrado bloqueador muscarínico. A anestesia foi induzida com fentanil (5 µg.kg⁻¹) e tiopental sódico (5 mg.kg⁻¹), e mantida com óxido nítrico/oxigênio/fentanil. A pressão arterial foi monitorizada pelo método auscultatório, e a frequência cardíaca foi determinada por eletrocardiograma. A função neuromuscular foi monitorizada pela estimulação do nervo ulnar nas frequências de 1,5 e 40 Hz. Nenhuma alteração estatisticamente significativa foi observada na pressão arterial após a administração de atracúrio na dose de 0,3 mg.kg⁻¹. Observou-se, no entanto, uma diminuição expressiva da frequência cardíaca. O efeito máximo da droga foi obtido em 2,39 ± 0,76 min. A recuperação de 100% da resposta a estímulo isolado, e de 95% a estímulos tetânicos ocorreu em 40,70 ± 12 e 58,47 ± 19,06 min, respectivamente.

Unitermos: ANESTÉSICOS: gasoso, inalatório, óxido nítrico; HIPNOANALGÉSICOS: fentanil, venoso; RELAXANTES NEUROMUSCULARES: adespolarizante, atracurônio

- 1- Anestésicos gasosos
2- Anestésicos inalatórios
3- Óxido nítrico, ver anestésicos gasosos
4- Anestésicos gasosos: óxido nítrico

Face ao exposto pode-se aceitar o atracúrio como un BNM destituído de efeitos cardiovasculares importantes, embora deva ser confirmada, e, se for o caso, esclarecida a tendência para promover bradicardia. Foi também confirmado que a duração do bloqueio neuromuscular é inferior à do pancurônio e à de outros bloqueadores de ação prolongada.

Duarte D F, Pederneiras S G, Teixeira Filho N, Linhares S — Evaluación clínica del atracurio.

Fue estudiado un nuevo bloqueador neuromuscular de la nueva generación, en 30 pacientes ASA I y II. Todos ellos fueron pre-medicados con diazepam, y a ninguno de ellos les fue administrado bloqueador muscarínico. La anestesia fue inducida con fentanil (5 µg.kg⁻¹) y tiopental sódico (5 mg.kg⁻¹), y mantenida con óxido nítrico/oxígeno/fentanil. La presión arterial fue monitorizada por el método auscultatorio y la frecuencia cardíaca fue determinada por electrocardiograma. La función neuromuscular fue monitorizada por la estimulación del nervio ulnar en las frecuencias de 1,5 y 40 Hz. Estadísticamente significativa, no fue observada ninguna alteración en la presión arterial después de la administración de atracurio con dosis de 0,3 mg.kg⁻¹. Mientras tanto, se observó una disminución expresiva de la frecuencia cardíaca. Fue obtenido el efecto máximo de la droga en 2,39 ± 0,76 min. La recuperación de 100% de la respuesta al estímulo aislado, y de 95% a estímulos tetânicos ocurrió en 40,70 ± 12 y 58,47 ± 19,06 min, respectivamente.

- 5- Hipnoanalgésicos
6- Fentanil, ver hipnoanalgésicos
7- Hipnoanalgésicos: fentanil
8- Relaxantes neuromusculares
9- Adespolarizantes, ver Relaxantes neuromusculares
10- Relaxantes neuromusculares: adespolarizantes
* 11- Atracurio
12- Relaxantes neuromusculares: atracurio

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hughes R, Chapple D J — Experimental studies with atracurium, a new neuromuscular blocking agent. Br J Anaesth, 1980; 52: 238 p.
- Stenlake J B, Waigh R D, Urwin J, Dewar G H, Coker G G — Atracurium — conception and inception. Br J Anaesth, 1983; 55: 3S-10S.
- Hughes R, Chapple D J — The pharmacology of atracurium. A new competitive neuromuscular blocking agent. Br J Anaesth, 1981; 53: 31-44.
- Payne J P, Hughes R — Evaluation of atracurium in anaesthetized man. Br J Anaesth, 1981; 53: 45-54.
- Chapple D J, Clark J S — Pharmacological action of breakdown products of atracurium and related substances. Br J Anaesth, 1983; 55: 11S-15S.
- Gramstad L, Lilleaasen P, Minsaas B — Comparative study of atracurium, vecuronium (ORGNC-45) and pancuronium. Br J Anaesth, 1983; 55: 95S-96S.
- Miller R D, Rupp S M, Fisher D M, Cronnelly R, Fahey M R, Sohn Y J — Clinical pharmacology of vecuronium and atracurium. Anesthesiology, 1984; 61: 444-453.

AVALIAÇÃO CLÍNICA DO ATRACÚRIO

8. Duarte D F, Pederneiras S G – Método simples para avaliação quantitativa do bloqueio da transmissão mioneural. *Rev Bras Anest*, 1983; 33: 217-220.
9. Robertson E N, Booy L H D J, Fragen R J, Crull J F – Clinical comparison of atracurium and vecuronium (ORGNC 45). *Br J Anaesth*, 1983; 55: 125-129.
10. Basta S J, Ali H H, Savarese J J, Sunder N, Gionfiddo M, Cloutier G, Lineberry C, Cato A E – Clinical pharmacology of atracurium besylate (BW 33A) – a new non-depolarizing muscle relaxant. *Anesth Analg*, 1982; 61: 723-729.
11. Grell F L, Koons R A, Denson J S – Fentanyl in anesthesia – a report of 500 cases. *Anaesth Analg*, 1970; 49: 523-532.
12. Graves C L, Downs N H, Browne A B – Cardiovascular effects of minimal analgesic quantities of innoval, fentanyl and droperidol in man. *Anaesth Analg*, 1975; 54: 15-23.
13. Sokoll M D, Gorgis S D, Mehta M, Kemmotsu O, Rudd D – Haemodynamic effects of atracurium in surgical patients under nitrous oxide, oxygen and isoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1983; 55, 77S.
14. Katz R L, Stirt J, Murray A L, Lee C – Neuromuscular effects of atracurium in man. *Anaesth Analg*, 1982; 61: 730-734.
15. Stirt J, Katz R L, Murray A L, Schehi D L, Lee C – Modification of atracurium by halothane and by suxamethonium. *Br J Anaesth*, 1983; 55: 71S-75S.

EFEITOS ADVERSOS DO PANCURÔNIO DURANTE ANESTESIA COM MACRODOSES DE FENTANIL PARA CIRURGIA DE REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO

Foram comparados os efeitos hemodinâmicos e sobre o ECG, de três bloqueadores neuromusculares não-despolarizantes, em 33 pacientes submetidos à revascularização do miocárdio sob anestesia com altas doses de fentanil ($100 \mu\text{g.kg}^{-1}$). Os pacientes foram alocados em três grupos, recebendo no primeiro $1,5 \text{ DE}_{95}$ de pancurônio ($0,105 \text{ mg.kg}^{-1}$), no segundo $1,5 \text{ DE}_{95}$ de metocurina ($0,420 \text{ mg.kg}^{-1}$) e no terceiro uma combinação de metocurina e pancurônio na proporção de 4:1 em peso (respectivamente $0,108 \text{ mg.kg}^{-1}$ e $0,027 \text{ mg.kg}^{-1}$). Frequência cardíaca e produto $\text{FC} \times \text{PAS}$ foram significativamente mais elevados após a indução no grupo do pancurônio. Ocorreu isquemia miocárdica (indicada por nova depressão do segmento ST no ECG), exclusivamente e com frequência significativamente mais elevada, no grupo do pancurônio. Estes dados sugerem que, uma vez que o pancurônio está associado com taquicardia e frequência aumentada de isquemia miocárdica, é prudente evitá-lo em pacientes com coronariopatia grave submetidos à revascularização do miocárdio sob doses elevadas de fentanil. Tanto a metocurina como a combinação metocurina-pancurônio proporcionam maior estabilidade hemodinâmica, sem precipitar isquemia do miocárdio.

(Thomson IR, Putnins CL — Adverse effects of pancuronium during high-dose fentanyl anesthesia for coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology*, 1985; 62: 708-713)

COMENTÁRIOS: Os efeitos antimuscarínico e simpatomimético do pancurônio tendem a antagonizar uma possível bradicardia de origem vagal resultante da administração de fentanil em altas doses. Por isto, a combinação de ambos os agentes ganhou popularidade na anestesia de pacientes encaminhados a cirurgia de coronárias. Não obstante, a bradicardia durante administração de fentanil não é constante no homem e por isto podem ocorrer episódios de taquicardia com aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio e sinais eletrocardiográficos de isquemia miocárdica, como os detectados neste trabalho. Aliás, o trabalho motivou um interessante Editorial de Savarese e Lowenstein, publicado no mesmo número de *Anesthesiology*, chamando a atenção para o fato de que, na anestesia de cardiopatas, deve-se utilizar menos "receitas culinárias" (como a combinação de pancurônio e doses elevadas de fentanil) e mais o raciocínio, capaz de alterar o plano da anestesia a qualquer indício de isquemia miocárdica (Nocite J R).