

Bloqueadores Neuromusculares. Avanços Recentes

José Roberto Nocite, EA ¶

Nocite J R – Bloqueadores neuromusculares: avanços recentes. Rev Bras Anest 31:4: 323 - 327, 1981.

Este artigo é uma revisão contendo informações sobre novos agentes bloqueadores neuromusculares, os fatores que podem alterar a atividade bloqueadora, os antagonistas e os efeitos colaterais destas drogas.

Unitermos: RELAXANTES MUSCULARES: adespolarizante, brometo de fazadínio, composto BW 785U; FARMACOCINÉTICA.

APV 1979
Em 1975, Savarese e Kitz²⁹ exprimiam a opinião de que a prática clínica se ressentia da falta de três novos agentes bloqueadores neuromusculares não-despolarizantes, a saber: um de ação curta para substituir a succinilcolina; um de ação intermediária (45 - 60 minutos) sem efeito cumulativo; um de ação prolongada destituído de efeitos cardiovasculares.

Nestes últimos cinco anos, algum progresso foi obtido na busca da primeira destas drogas, acumulando-se extensa pesquisa experimental e clínica sobre o brometo de fazadínio e ainda experimental sobre o composto designado por BW785U.

Mais importantes do que os trabalhos de pesquisa sobre novos bloqueadores neuromusculares talvez tenham sido as observações sobre novos aspectos da utilização de "velhas" drogas pertencentes a este grupo farmacológico, surgidas neste mesmo período. Elas esclareceram alguns pontos obscuros relativos à farmacocinética e ao uso clínico dos bloqueadores e introduziram novos dados que permitem indicação correta e melhor manuseio dos efeitos colaterais de cada agente em cada caso específico.

Passaremos a rever estas recentes aquisições no campo dos bloqueadores neuromusculares.

NOVOS AGENTES BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES

¶ Chefe do Serviço de Anestesia e Responsável pelo CET-SBA da Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto e 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 30 de abril de 1980

Aceito para publicação em 9 de julho de 1980

© 1980, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

1 - BROMETO DE FAZADÍNIO

O brometo de fazadínio (AH 8165) é um bloqueador neuromuscular não-despolarizante com início de ação rápido, que proporciona condições para intubação traqueal em tempo similar ao obtido com a succinilcolina^{19, 29}, sem os inconvenientes de miofasciculações, aumento da potassemia e arritmias cardíacas apresentados por esta última droga³⁵. Estas características tornam a droga útil quando se necessita praticar intubação traqueal em pacientes de grande risco. Entretanto, as condições para intubação traqueal variam de acordo com a dose utilizada. Assim, Wikinski e cols³⁵, trabalhando com as doses de 0,3, 0,5 e 1,0 mg/kg de peso, obtiveram as melhores condições para intubação com a última dose. A dose de 0,3 mg/kg de peso foi insuficiente para o procedimento e a de 0,5 mg/kg proporcionou condições variáveis. Por outro lado, a duração do efeito bloqueador neuromuscular é dose-dependente. Assim, a dose de 1,0 mg/kg, que oferece ótimas condições para intubação traqueal, produz bloqueio prolongado, acima de 75 minutos^{19, 20, 35}, o que limita seu emprego neste procedimento: A droga só deve ser administrada a pacientes onde se deseja relaxamento prolongado¹⁶.

A duração do efeito bloqueador do brometo de fazadínio é diferente nos animais e no homem. Assim, no cão, no gato e na cobaia ele é de curta duração ao passo que no macaco e no homem é mais prolongado. Esta diferença parece correr por conta da existência, no plasma de alguns animais como o cão, de uma azoredutase capaz de inativar a droga³². Isto explicaria os achados de Cremonesi e cols⁸ que observaram praticamente a mesma duração do efeito curarizante da droga quando administrada em cães normais e em cães nefrectomizados.

No homem, a eliminação da droga faz-se principalmente pela via renal, em processo relativamente lento, encontrando-se 80% de uma dose única na urina de 48 horas¹⁵.

Camu e D'Hollander⁷, utilizando doses relativamente pequenas da droga em pacientes com insuficiência renal, não encontraram aumento da duração do efeito curarizante em relação à observada em pacientes com função renal normal. Não obstante, doses adicionais provocaram aumento do tempo de recuperação do bloqueio nos pacientes com insuficiência renal. Duvaldestin e cols¹⁰, empregando doses relativamente elevadas da droga (1,0 - 1,5 - 2,0 mg/kg) em pacientes com insuficiência renal, observaram uma fase de eliminação 60% mais prolongada do que em pacientes com função renal normal. Isto correspondeu a uma redução do clearance plasmático da ordem de 30% nos pacientes renais em relação aos do grupo controle. Não obstante, estes autores chamam a atenção para o fato de que a duração da ação do brome-

to de fazadínio parece prolongar-se menos, nos pacientes com insuficiência renal, do que a de outros bloqueadores neuromusculares não-despolarizantes. Assinalam que a fase de eliminação nestes pacientes aumenta em 500% para o pancurônio, 400% para o alcurônio e 70% para a d-tubocurarina. Sugerem uma via biliar alternativa para eliminação rápida do brometo de fazadínio em pacientes com insuficiência renal.

A droga conjuga-se com proteínas, porém numa proporção muito menor (17%) do que a d-tubocurarina¹⁶. Possui efeitos ganglioplégico e vagolítico discretos, que podem ter significado clínico em doses elevadas¹⁷.

Administrada a pacientes submetidas a operação cesariana, a droga atravessou a placenta em quantidades mínimas, incapazes de afetar a transmissão neuromuscular dos recém-nascidos⁴. Explica-se a baixa transferência placentária pelo seu peso molecular elevada (604,5) sua completa ionização e sua baixa solubilidade lipídica.

2 - COMPOSTO BW785U

Este fármaco produz no cão, no gato e no macaco, bloqueio neuromuscular do tipo não-despolarizante, caracterizado por fadiga durante estimulação tetânica, facilitação pós-tetânica e antagonismo por anticolinesterásicos, 4-aminopiridina e drogas despolarizantes³¹. A duração do efeito bloqueador é de 7 - 10 minutos no gato, 15 - 20 minutos no cão e 3 - 5 minutos no macaco. A potência da droga em relação à da d-tubocurarina é 2,0 no gato, 6,0 no cão e 0,5 no macaco. A droga é hidrolisada pela colinesterase do plasma humano com velocidade 50% maior que a da succinilcolina. Embora não tenha sido ainda empregada clinicamente, este dado sugere que sua duração de ação no homem é bastante curta.

As diferenças encontradas para a potência e a duração de ação nas várias espécies animais são facilmente explicadas pelas variações da atividade da colinesterase plasmática. Assim, a duração é mais curta e a potência é menor naquelas espécies com grande atividade enzimática, como o macaco, sendo a duração mais longa e a potência maior naquelas espécies com atividade enzimática baixa ou nula, como o cão.

Observou-se no cão ampla dissociação entre efeitos autonômicos e efeito bloqueador neuromuscular do BW785U³⁴. Assim, o bloqueio ganglionar só aparece em doses 120 vezes superiores às que produzem bloqueio neuromuscular; o bloqueio vagal só aparece em doses 34 vezes superiores às paralisantes. A droga assemelha-se neste particular à metocurina, isto é, constitui agente ganglioplégico extremamente fraco e sem efeito vagolítico muscarínico, nas doses efetivas sobre a junção neuromuscular. Pode ocorrer liberação de histamina em doses 6 vezes superiores às necessárias para o bloqueio neuromuscular³⁴.

Estas características farmacológicas constituem pontos positivos em relação à possibilidade de utilização clínica do BW785U. Trata-se de um bloqueador do tipo não-despolarizante, de ação curta, com as características propostas por Savarese e Kitz para substituir a succinilcolina. Resta saber se estas primeiras notícias promissoras se concretizarão na prática clínica.

FATORES LIGADOS À FARMACOCINÉTICA CAPAZES DE ALTERAR O EFEITO DESTAS DROGAS

O aumento do volume de distribuição pode provocar aumento das necessidades do bloqueador para o relaxamento bem como maior duração da ação da droga. Assim, em pacientes com cirrose hepática nos quais se observou aumento do volume de distribuição do pancurônio da ordem de 50%, a dose inicial para se obter relaxamento adequado bem como o tempo de eliminação da droga foram elevados em relação aos valores encontrados em indivíduos normais⁹. Sabe-se que o pancurônio é altamente hidrofílico e o aumento do seu volume de distribuição é devido provavelmente a hiperhidratação nos pacientes cirróticos. É lícito esperar-se por ação prolongada do pancurônio toda vez que forem administradas doses maiores que as normais em pacientes hiperhidratados.

Agoston e cols¹, administrando galamina em três grupos de pacientes submetidos a anestesia geral com técnica padronizada, observaram que a velocidade de desaparecimento da droga do plasma foi praticamente a mesma nos três grupos, apesar de grandes variações na excreção urinária. Em um dos grupos, observou-se excreção urinária extremamente baixa, da ordem de 15% da dose injetada, num período de 16 horas após a injeção. Nos outros dois grupos, esta excreção foi da ordem de 67% e 95% da dose injetada, no mesmo período. Não obstante, as concentrações plasmáticas de galamina não foram maiores nos pacientes de um ou de outro grupo, o que levou os autores a concluir que a excreção renal não deve ser o único fator na determinação da duração dos efeitos da galamina. Como eles verificaram ser desprezível a excreção biliar da droga, sugerem que a redistribuição a partir dos receptores pós-juncionais para tecidos aceptores inespecíficos teria maior importância na limitação da duração destes efeitos do que a própria excreção renal da galamina. Resta saber quais seriam estes tecidos aceptores e até que ponto eles poderiam ser responsáveis por fenômenos de recirculação secundários a recirculação da droga.

A insuficiência renal pode afetar intensamente a farmacocinética dos bloqueadores neuromusculares. Assim, o pancurônio é mais dependente da função renal para sua excreção do que a d-tubocurarina^{21, 24}. Administrado em pacientes com insuficiência renal, o pancurônio produz paralisia muscular com duração quase duas vezes superior à observada em indivíduos com função renal íntegra¹⁴. O prolongamento da ação do pancurônio nestes pacientes resulta da alteração de sua farmacocinética imposta pela disfunção renal. Embora cerca de 10% da dose injetada seja eliminada pela bile no espaço de 30 horas, a via preferencial de eliminação é a urinária, que está obviamente bloqueada. A maioria dos autores concorda em que se deve evitar o emprego de doses elevadas de pancurônio em pacientes com insuficiência renal, uma vez que a recuperação da atividade muscular pode ser muito demorada. Miller²⁴ dá preferência ao emprego de d-tubocurarina nestes pacientes, uma vez que para este bloqueador a via biliar alternativa de excreção fica bastante ativada, do que resultam baixas concentrações plasmáticas em menor espaço de tempo.

Ao contrário do que ocorre com a d-tubocurarina e a galamina, está demonstrado que 15 - 40% de uma dose de pancurônio sofre biotransformação, dando origem a três derivados dos quais o mais importante em quantidade é o 3-OH pancurônio²⁵. A potência bloqueadora deste metabolito é cerca de 50% da do pancurônio e as farmacocinéticas das duas drogas são similares.

Tanto a hipotermia²⁴ como a idade avançada²² prolongam o bloqueio neuromuscular obtido com o pancurônio. Isto parece resultar de diminuição tanto da excreção urinária como da capacidade do fígado para metabolizar a droga. Estes fatores devem ser levados em conta quando se calcula a dose do bloqueador a ser injetada em paciente geriátrico no curso de uma cirurgia realizada em sala refrigerada.

FATORES NÃO-LIGADOS À FARMACOCINÉTICA CAPAZES DE ALTERAR O EFEITO DESTAS DROGAS

Sabe-se que a relação entre as concentrações de potássio intra e extracelular (Ki/Ke) é da maior importância para a determinação do valor do potencial transmembrana pós-juncional. Variações desta relação podem levar a hipo ou hiperpolarização da membrana, alterando o efeito dos bloqueadores neuromusculares não-despolarizantes. Miller e Roderick²⁶ estudaram experimentalmente o efeito da hipopotassemia induzida pelo uso crônico de clorotiazida, sobre o bloqueio neuromuscular provocado pelo pancurônio e seu antagonismo pela neostigmina. Verificaram que a hipopotassemia potencializa o bloqueio neuromuscular pelo pancurônio e aumenta a dose de neostigmina necessária para a reversão deste bloqueio. Parece que a hipopotassemia induzida pela clorotiazida resulta em hiperpolarização da membrana, facilitando a ação estabilizadora desta exercida pelo pancurônio.

A interação entre bloqueadores neuromusculares e anestésicos ou drogas diversas utilizadas no decorrer da anestesia, foi bastante estudada nos últimos anos. Em estudo experimental, Amaki e cols² demonstraram que a quetamina potencializa o bloqueio neuromuscular induzido por d-tubocurarina, pancurônio, succinilcolina e decametônio. Sugerem que este efeito é devido à diminuição da liberação pré-sináptica de acetilcolina provocada pela quetamina, fenômeno observado no mesmo experimento. No caso da interação entre quetamina e succinilcolina, é possível que tenha importância também a inibição da atividade colinésterásica do plasma pela quetamina, demonstrada "in vitro" por estes e por outros autores^{2, 33}.

Têm sido observados bloqueios neuromusculares prolongados pelo pancurônio em pacientes que recebem infusão de nitroglicerina, uma droga cujas propriedades vasodilatadoras são úteis para a diminuição da pré-carga. Glisson e cols¹³ confirmaram em trabalho experimental esta interação, cujo mecanismo específico ainda é desconhecido. Verificaram que o prolongamento do bloqueio só ocorre quando a infusão de nitroglicerina é iniciada antes da administração do pancurônio. Além disso, observaram que os bloqueios obtidos com d-tubocurarina e succinilcolina não são prolongados pela nitroglicerina, o

que parece eliminar o efeito vasodilatador como causa da interação.

O estudo da interação entre bloqueadores neuromusculares e antibióticos teve também alguns avanços recentes. Burkett e cols⁶, observando experimentalmente a interação entre a d-tubocurarina, succinilcolina e pancurônio de um lado, e neomicina, estreptomicina e polimixina B de outro, verificaram que todas estas drogas potencializam o bloqueio neuromuscular mutuamente. Esta potencialização decorre do fato de possuírem os antibióticos, além de um efeito estabilizador da membrana pós-juncional semelhante ao do curare, um efeito depressor da liberação pré-sináptica de acetilcolina. Estes autores acreditam que a 4-aminopiridina - uma droga que estimula a liberação pré-sináptica de acetilcolina sem necessidade de concentrações elevadas de Ca^{++} - deverá ser o agente de escolha para a reversão do bloqueio neuromuscular produzido pela combinação de antibióticos e bloqueadores.

Importante reavaliação do efeito do diazepam sobre a junção neuromuscular no homem foi realizada por Bradshaw e Maddison⁵. Estes autores verificaram que o diazepam na dose de 0,16 mg/kg por via venosa não tem nenhum efeito sobre a intensidade e a recuperação do bloqueio neuromuscular obtido com pancurônio, d-tubocurarina, alcurônio, fazadínio ou succinilcolina.

ANTAGONISMO DO BLOQUEIO NEUROMUSCULAR NÃO-DESPOLARIZANTE

A nova droga estudada neste setor é a 4-aminopiridina. Antagoniza o bloqueio neuromuscular não-despolarizante aumentando a liberação tanto espontânea como evocada de acetilcolina nas terminações pré-sinápticas²⁴. Possui várias vantagens sobre os anticolinesterásicos como a neostigmina e a piridostigmina^{24, 27}:

- a) é destituída praticamente de efeitos muscarínicos, o que elimina a necessidade de atropina;
- b) é efetiva no antagonismo do bloqueio neuromuscular induzido por antibióticos;
- c) possui maior duração de ação. Não obstante, possui uma desvantagem séria: em doses capazes de reverter completamente o bloqueio (da ordem de 1,0 mg/kg) estimula o SNC, causando agitação e confusão mental. Miller e cols²⁷ verificaram que a combinação de doses menores de 4-aminopiridina (da ordem de 0,35 mg/kg) com neostigmina e piridostigmina, não só diminui em 60 - 70% as quantidades destas drogas necessárias para a reversão do bloqueio como reduz em cerca de 70% a dose de atropina necessária para evitar alterações da frequência cardíaca. Nestas doses menores, a 4-aminopiridina não possui efeito estimulante do SNC de importância clínica, razão pela qual a combinação desta droga com os anticolinesterásicos acena com resultados promissores.

Por outro lado, estudando a reversão do bloqueio neuromuscular produzido por várias doses de d-tubocurarina, Baraka³ verificou que a neostigmina só é efetiva quando a concentração sanguínea do bloqueador não é muito mais elevada que a concentração necessária para o bloqueio. Em outras palavras, com doses de d-tubocurarina que produzem 100% de ocupação dos receptores, ocorre

curarização irreversível e a neostigmina torna-se ineficaz na reversão. Este autor é de opinião que só se deve tentar a reversão do bloqueio neuromuscular com a neostigmina quando já há algum sinal de recuperação da atividade muscular.

EFEITOS COLATERAIS DOS BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES

Sabe-se que a succinilcolina, utilizada em doses capazes de proporcionar rapidamente boas condições para intubação traqueal (1,0 mg/kg de peso), acompanha-se de elevação da potassemia, o que é indesejável especialmente em pacientes que já apresentam hiperpotassemia. Radnay e cols²⁸ observaram recentemente que o uso prévio de hexafluorênio na dose de 0,3 mg/kg de peso não só atenua o efeito hiperpotassêmico da succinilcolina como elimina as fasciculações musculares que ocorrem após a injeção deste bloqueador. Recomendam o emprego desta associação em pacientes com insuficiência renal crônica. Não se deve esquecer porém de que o hexafluorênio impede a hidrólise da succinilcolina, aumentando assim a intensidade e a duração do bloqueio por esta droga.

A administração de d-tubocurarina acompanha-se muitas vezes de hipotensão arterial, devida às suas propriedades de inibir a transmissão nervosa nos gânglios autonômicos e de liberar histamina. No homem, seu derivado dimetiltubocurarina (metocurina) provoca menores graus de hipotensão arterial. Savarese³⁰ demonstrou ampla dissociação entre as doses de metocurina necessárias para bloqueio neuromuscular e as que produzem bloqueio ganglionar. Assim, a metocurina exibe uma potência 14 vezes maior que a da d-tubocurarina quanto ao bloqueio neuromuscular e 3 vezes menor quanto ao bloqueio autonômico. Além disso, sua capacidade para liberar histamina é igual a menos da metade da exibida pela d-tubocurarina. Estes fatos devem estimular a substituição da d-tubocurarina pela metocurina na prática clínica. Não obstante, em observações clínicas, Meijer e cols²³ verifica-

ram que a excreção biliar, importante via alternativa de eliminação da d-tubocurarina, funciona muito pouco no caso da metocurina. Esta última droga é mais dependente da função renal para sua eliminação, razão pela qual ela não deverá substituir a d-tubocurarina pelo menos nos pacientes com insuficiência renal.

A ocorrência de taquicardia após administração de pancurônio tem sido observada tanto em indivíduos conscientes como em anestesiados. Kumar e cols¹⁸ verificaram que ela ocorre na ausência de alterações dos níveis plasmáticos de catecolaminas endógenas, razão pela qual sugerem que ela deve estar ligada à inibição de receptores muscarínicos pelo pancurônio no coração. Outros autores¹² demonstraram experimentalmente que o pancurônio facilita a condução atrioventricular, o que pode contribuir para o aparecimento de taquiarritmias, especialmente em casos onde já existe fibrilação atrial.

Desde sua introdução na prática clínica, os bloqueadores neuromusculares têm gerado controvérsias sobre possíveis propriedades anestésicas. A impressão clínica de que são necessárias menores doses de anestésicos na presença destas drogas é limitada pelo fato de que a incapacidade do paciente para movimentar-se ante um estímulo nocivo pode mascarar uma anestesia inadequada. Em 1979 Forbes e cols¹¹ observaram no homem redução da ordem de 25% na CAM do halotano produzida pela administração de pancurônio na dose de 0,1 mg/kg de peso. Consideram que este efeito poderia decorrer da presença de quantidades extremamente pequenas (mas capazes de bloquear sinapses centrais) destas drogas no líquido cerebrospinal, ou de deafferentação do córtex cerebral. Embora os resultados deste trabalho demonstrem uma contribuição do pancurônio para a anestesia, não se deve considerar um paciente paralisado como anestesiado. Pelo contrário, especialmente neste paciente deve-se ter o máximo cuidado em certificar-se de que o nível de anestesia é adequado, uma vez que ele não pode exteriorizar o mínimo movimento para chamar a atenção do anestesiológista sobre sua condição.

Nocite J R – Neuromuscular blocking agents: recent advances. *Rev Bras Anest* 31: 4: 323 - 327, 1981.

This paper reviews up-to-date information about neuromuscular blocking agents, namely: 1 - new drugs; 2 - pharmacokinetic factors which may alter muscle relaxant activity; 3 - non-pharmacokinetic factors which may alter muscle relaxant activity; 4 - antagonism of non-depolarizing neuromuscular blockade; 5 - side-effects of these drugs.

Key - Words: MUSCLE RELAXANTS: non depolarizing, fazadinium bromide, BW785U compound; PHARMACOKINETICS.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Agoston S, Vermeer G A, Kersten U W, Scaf H J – A preliminary investigation of the renal and hepatic excretion of gallamine trichthiodide in man. *Br J Anaesth* 50: 345 - 351, 1978.
2. Amaki Y, Nagashima H, Radnay P A, Foldes F F – Ketamine interaction with neuromuscular blocking agents in the phrenic nerve hemidiaphragm preparation of the rat. *Anesth Analg* 57: 238 - 243, 1978.
3. Baraka A – Irreversible curarization. *Anesth Intensive Care* 5: 244 - 247, 1977.

4. Blogg C E , Simpson B R , Tyers M B , Martin L E , Bell J A – Human placental transfer of AH 8165. *Anaesthesia* 30: 23 - 29, 1975.
5. Bradshaw E G , Maddison S – Effect of diazepam at the neuromuscular junction: a clinical study. *Br J Anaesth* 51: 955 - 960, 1979.
6. Burkett L , Bikhazi G B , Thomas Jr K C , Rosenthal D A , Wirta M G , Foldes F F – Mutual potentiation of the neuromuscular effects of antibiotics and relaxants. *Anesth Analg* 58: 107 - 115, 1979.
7. Camu F , D'Hollander A – Neuromuscular blockade of fazadinium bromide (AH 8165) in renal failure patients. *Acta Anaesth Scand* 22: 221 - 226, 1978.
8. Cremonesi E , Cremonesi E , Rodrigues I J R – Ação do brometo de fazadinium (AH 8165) sobre a junção mioneural de cães normais e nefrectomizados. *Rev Bras Anest* 28: 302 - 306, 1978.
9. Duvaldestin P , Agoston S , Henzel D , Kersten U W , Desmots J M – Pancuronium pharmacokinetics in patients with liver cirrhosis. *Br J Anaesth* 50: 1131 - 1136, 1978.
10. Duvaldestin P , Bertrand J C , Concine D , Henzel D , Lareng L , Desmots J M – Pharmacokinetics of fazadinium in patients with renal failure. *Br J Anaesth* 51: 943 - 947, 1979.
11. Forbes A R , Cohen N H , Eger I I E I – Pancuronium reduces halothane requirement in man. *Anesth Analg* 58: 497 - 499, 1979.
12. Geha D G , Rozella B C , Raessler K L , Groves B M , Wightman M A , Blitt C D – Pancuronium bromide enhances atrioventricular conduction in halothane-anesthetized dogs. *Anesthesiology* 46: 342 - 345, 1977.
13. Glisson S N , El-Etr A A , Lim R – Prolongation of pancuronium induced neuromuscular blockade by intravenous infusion of nitroglycerin. *Anesthesiology* 51: 47 - 49, 1979.
14. Hollander A A , Camu F , Sanders M – Comparative evaluation of neuromuscular blockade after pancuronium administration in patients with and without renal failure. *Acta Anaesth Scand* 22: 21 - 26, 1978.
15. Hunter A R – New drugs. In recent advances in Anaesthesia and analgesia, Hower C L (editor), Boston, International Anesthesiology Clinics 16: 1, 1978, pp 1 - 15.
16. Hussain S Z , Healy T E J , Birmingham A T – Comparative potency and speed of onset of fazadinium and d-tubocurarine. *Acta Anaesth Scand* 23: 331 - 335, 1979.
17. Hughes R , Payne J P , Sugai N – Studies on fazadinium bromide (AH 8165): a new non-depolarizing neuromuscular blocking agent. *Canad Anaesth Soc J* 23: 36 - 40, 1976.
18. Kumar S M , Kothary S P , Zsigmond E K – Effect of pancuronium on plasma free-norepinephrine and epinephrine in adult cardiac surgical patients. *Acta Anaesth Scand* 22: 423 - 429, 1978.
19. Kean H M C – The neuromuscular blocking properties of AH 8165 during halothane anaesthesia. *Anaesthesia* 30: 333 - 337, 1975.
20. Martins J C C , Caubermann L F , Alves O O , Conceição C A , Rodrigues I L , Araujo P C B – Estudo clínico e laboratorial do AH 8165. *Rev Bras Anest* 28: 317 - 326, 1978.
21. McLeod K – Pharmacokinetics of pancuronium in patients with normal and impaired renal function. *Br J Anaesth* 48: 341 - 347, 1976.
22. McLeod K , Hull C J , Watson M J – Effects of ageing on the pharmacokinetics of pancuronium. *Br J Anaesth* 51: 435 - 438, 1979.
23. Meijer D K F , Weiting J G , Vermeer G A , Scaf A H J – Comparative pharmacokinetics of d-tubocurarine and metocurine in man. *Anesthesiology* 51: 402 - 407, 1979.
24. Miller R D – Recent developments with muscle relaxants and their antagonists. *Canad Anaesth Soc J* 26: 83 - 93, 1979.
25. Miller R D , Agoston S , Booij L D H J , Kersten U , Crul J F , Ham J – Comparative potency and pharmacokinetics of pancuronium and its metabolites in anesthetized man. *J Pharmacol Exp Ther* 207: 539, 1978.
26. Miller R D , Roderick A B – Diuretic-induced hypokalaemia, pancuronium neuromuscular blockade and its antagonism by neostigmine. *Br J Anaesth* 50: 541 - 544, 1978.
27. Miller R D , Booij L H D J , Agoston S , Crul J F – 4-aminopyridine potentiates neostigmine and pyridostigmine in man. *Anesthesiology* 50: 416 - 420, 1979.
28. Radnay P A , Badola R P , Dalsania A , El-Gawet E L , Duncaif D – Prevention of suxamethonium-induced changes in serum potassium concentration by hexafluorenum. Is their combined use justified? *Br J Anaesth* 51: 447 - 451, 1979.
29. Savarese J J , Kitz R J – Does clinical anesthesia need new neuromuscular blocking agents? (editorial). *Anesthesiology* 42: 236 - 239, 1975.
30. Savarese J J – The autonomic margins of safety of metocurine and d-tubocurarine in the cat. *Anesthesiology* 50: 40 - 46, 1979.
31. Savarese J J , Wastila W B – Pharmacology of BW 785U: a short acting non-depolarizing neuromuscular blocking agent. *Anesthesiology* 51: 3S: 277 - 278, 1979.
32. Strunin L – Clinical use of AH 8165 (Fazadinium). *Acta Anesth Belg* 27: 97 - 99, 1976.
33. Schuh F T – Influence of ketamine on human plasma cholinesterase. *Br J Anaesth* 47: 1315 - 1318, 1975.
34. Wastila W B , Savarese J J – Autonomic/neuromuscular dose-ratios and hemodynamic effects of BW785U, a short-acting non-depolarizing ester neuromuscular blocking agent. *Anesthesiology* 51: 3S: 278 - 279, 1979.
35. Wikinski J A , Daantje A , Perez N – Avaliação clínica de um novo relaxante muscular - AH 8165 (brometo de dazopirônio). *Rev Bras Anest* 28: 307 - 316, 1978.

PROTEÇÃO DO MIOCÁRDIO COM CARDIOPLEGIA EM CIRURGIA CARDÍACA

O emprego de cardioplegia (parada cardíaca eletromecânica induzida farmacologicamente) durante cirurgia cardíaca foi induzido há cerca de 20 anos na prática clínica. Quando injetada na raiz da aorta, a solução cardioplégica gelada distribui-se pelo miocárdio através das vias naturais, produzindo o seu resfriamento homogêneo. O consumo de energia, o débito de oxigênio e o acúmulo de metabolismo que inibem a anaerobiose são diminuídos intensamente.

Vários fármacos têm sido adicionados às soluções cardioplégicas com diferentes finalidades: a) K^+ , Mg^{++} e procaina induzem parada farmacológica; b) esteróides, procaina, glicose, Mg^{++} e fosfatos com alta energia, produzem estabilidade da membrana; c) manitol, sorbitol, glicose, são usados como soluções hiperosmóticas; d) HCO_3^{--} , PO_4^{--} e THAM funcionam como tampões.

A cardioplegia com sangue gelado não mostra vantagem sobre a cardioplegia convencional com soluções assanguíneas. A combinação de cardioplegia induzida farmacologicamente com aquela produzida por sangue gelado, protege melhor o miocárdio do que a hipotermia tópica ou a cardioplegia normotérmica isoladas. A infusão contínua de soluções cardioplégicas não tem melhores efeitos do que a administração de doses intermitentes.

Assim, a administração de doses intermitentes de solução cardioplégica gelada, associada a hipotermia moderada e a resfriamento de superfície, tem se mostrado o procedimento mais satisfatório para oclusões aórticas prolongadas (acima de duas horas). O uso de cardioplegia nos últimos anos, sem dúvida melhorou o prognóstico de diversos pacientes encaminhados à correção cirúrgica de lesões cardíacas complexas.

(Chatrath RR, Kaul TK & Walker DR – Myocardial protection during cardioplegia in open-heart surgery: a review. *Canad Anaesth Soc J* 27: 381 - 388, 1980).

COMENTÁRIO: Esta revisão é de leitura indispensável para quem pratica anestesia em cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea. São destacados os pontos positivos da cardioplegia, técnica que é cada vez mais utilizada pelas equipes de cirurgia cardíaca em todo o mundo. A diminuição do consumo de oxigênio pelo miocárdio proporcionada pela cardioplegia associada à hipotermia moderada, é, em alguns casos, o fator determinante do sucesso do procedimento cirúrgico. (Nocite JR).