

Analgesia, Sedação e Relaxamento Neuromuscular no Doente Ventilado em Cuidados Intensivos Cardíacos [28]

Parte III: Relaxantes Neuromusculares

HUGO VILELA, DANIEL FERREIRA

Serviço de Cardiologia, Hospital Fernando Fonseca
Amadora, Portugal

Rev Port Cardiol 2006 ; 25 (3) : 341-350

RESUMO

Neste artigo são revistos aspectos clínicos relevantes relacionados com a sedação, analgesia e relaxamento neuromuscular em cuidados intensivos cardíacos, incluindo métodos de monitorização e opções terapêuticas disponíveis. São ainda abordadas as implicações fisiopatológicas da dor, agitação, ansiedade e delírio no doente ventilado.

Apesar de terem sido publicadas recentemente normas de orientação para sedação, analgesia e relaxamento neuromuscular em Cuidados Intensivos, existe grande heterogeneidade na prática clínica. A complexidade do meio e das patologias envolvidas dificulta a implementação de regimes terapêuticos universais. O domínio dos mecanismos farmacológicos constitui pois um instrumento fundamental para o desenvolvimento de protocolos dinâmicos, adaptados às realidades específicas de cada unidade. Estratégias implementadas, que integrem também a utilização de técnicas de monitorização, são imprescindíveis para a optimização da sedação, analgesia e relaxamento neuromuscular em CI.

Palavras-Chave

Analgesia; Sedação; Relaxamento neuromuscular; Cuidados intensivos

ABSTRACT

Analgesia, Sedation and Neuromuscular Blockade in Mechanically Ventilated Cardiac Intensive Care Unit Patients. Part III - Neuromuscular Blockade

This article reviews relevant clinical issues regarding sedation, analgesia and neuromuscular blockade in the cardiac intensive care unit, including monitoring tools and available therapeutic options. The pathophysiologic implications of pain, agitation, anxiety and delirium in the ventilated patient are also discussed. Although guidelines for sedation, analgesia and neuromuscular blocking drugs in critical care have recently been published, there is great variability in clinical practice. The complexity of the environment and associated pathologies makes it difficult to implement universally applicable therapeutic regimens. Knowledge of pharmacologic mechanisms is an important tool in the development of dynamic protocols adapted to each unit. Strategies that include monitoring resources are essential for the optimization of sedation, analgesia and neuromuscular blockade.

Key words

Analgesia; Sedation; Neuromuscular blockade; Intensive care

O bloqueio neuromuscular em UCI é utilizado no contexto da intubação traqueal e reservado para os casos em que outras medidas, nomeadamente sedação e analgesia adequadas, resultaram insuficientes na optimização da ventilação artificial. É fundamental então assegurar uma analgesia suficiente, antes e durante a sedação. Da mesma forma e dentro da mesma lógica, é imprescindível garantir uma hipnose e suporte ventilatório adequados, antes e durante o bloqueio neuromuscular. Outras indicações incluem o controle da pressão intracraniana, a diminuição do consumo de O₂ e a redução do tónus muscular associado ao tétano, síndrome neuroléptica maligna e estado epiléptico, casos em que é mandatória a monitorização com electroencefalograma.

A fisiologia da junção neuromuscular é complexa. Após a despolarização da terminação nervosa, ocorre um influxo de cálcio para o citoplasma, com subsequente exocitose das vesículas de armazenamento de acetilcolina. A acetilcolina assim libertada difunde-se através da fenda sináptica e liga-se ao receptor colinérgico nicotínico, na membrana muscular. Se um número suficiente de receptores for ocupado pela acetilcolina, o potencial excitatório pós-sináptico gerado é suficiente para despolarizar a membrana perijuncional. O potencial de acção propaga-se através da membrana muscular, causa a abertura dos canais de sódio (limitada no tempo) e liberta cálcio do retículo sarcoplasmático. Este cálcio intracelular permite a interacção das fibras de actina e miosina, produzindo a contracção muscular. A acetilcolina é rapidamente hidrolizada em acetato e colina, pela enzima acetilcolinesterase que se encontra na membrana motora adjacente ao receptor da acetilcolina^(1,2).

Os relaxantes neuromusculares actuam ao nível da placa neuromuscular e podem ser classificados em despolarizantes (succinilcolina) e não despolarizantes.

A succinilcolina é estruturalmente idêntica à acetilcolina e actua por ligação e activação dos seus receptores. Enquanto existir ligação ao receptor, a placa neuromuscular não repolariza e os canais de sódio não reabrem. A reversão ocorre espontaneamente após difusão da succinilcolina da placa neuromuscular, sendo posteriormente metabolizada pelas

Neuromuscular blockade in the intensive care unit (ICU) is used when tracheal intubation is required and when other measures, particularly sedation and analgesia, have proved inadequate in optimizing artificial ventilation. Just as it is essential to ensure adequate analgesia before and during sedation, adequate hypnosis and ventilatory support must be ensured during neuromuscular blockade. Other indications include control of intracranial pressure, reduction in O₂ consumption, and reduced muscle tonus in cases of tetanus, malignant neuroleptic syndrome or status epilepticus. In the latter situations electroencephalographic monitoring is mandatory.

The physiology of the neuromuscular junction is complex. After depolarization of the nerve ending, there is an influx of calcium into the cytoplasm, followed by exocytosis from vesicles that store acetylcholine. The acetylcholine released diffuses across the synaptic cleft and binds to nicotinic cholinergic receptors in the muscle membrane. If a sufficient number of receptors are occupied by acetylcholine, the excitatory postsynaptic potential generated is large enough to depolarize the junctional membrane. The action potential propagates across the muscle membrane, leading to a time-limited opening of sodium channels and releasing calcium from the sarcoplasmic reticulum. This intracellular calcium enables actin and myosin fibers to interact, producing muscle contraction. The acetylcholine is rapidly hydrolyzed to acetate and choline by acetylcholinesterase, which is found in the motor endplate next to the acetylcholine receptor^(1,2).

Neuromuscular relaxants act on the neuromuscular endplate, and can be classified as depolarizing (succinylcholine) or nondepolarizing.

Succinylcholine is structurally similar to acetylcholine and acts by binding to and activating its receptors. For as long as this bond persists the neuromuscular endplate does not repolarize and sodium channels do not reopen. Reversal occurs spontaneously after the succinylcholine diffuses from the endplate and is metabolized by plasma pseudocholinesterases. Cholinesterase inhibitors increase the concentration of acetylcholine and prolong the block-ade, in part

pseudocolinesterases plasmáticas. Os agentes inibidores da colinesterase aumentam a concentração de acetilcolina e prolongam o bloqueio, em parte, também, porque inibem as pseudocolinesterases. A succinilcolina é importante no contexto duma intubação de sequência rápida, mas não está indicada para uma utilização prolongada ou repetida. Diversos factores limitam a sua utilização em CI, nomeadamente o potencial libertador de histamina, a elevação dos valores de potássio sérico, o risco de hipertermia maligna em indivíduos susceptíveis e a elevação das pressões intragástrica, intraocular e intracraniana^(3,4).

Os relaxantes neuromusculares não despolarizantes actuam por inibição competitiva ao nível dos receptores de acetilcolina e, à excepção do mivacúrio, a metabolização é independente das pseudocolinesterases plasmáticas. A reversão do bloqueio depende da redistribuição dos fármacos a partir da placa motora e da subsequente metabolização e eliminação, podendo também ser utilizados inibidores da acetilcolinesterase para o efeito. Dividem-se em dois subgrupos, de acordo com a estrutura química: aminosteróides e benzilisoquinolinas. Podem também ser classificados quanto à sua duração de acção. Para os agentes de longa duração – doxacúrio, pancurónio, pipecurónio – o início de bloqueio máximo ocorre entre três a seis min e a duração clínica (recuperação de 25% da resposta a um estímulo simples basal) é de 80 a 120 min, após doses de intubação orotraqueal (IOT). Na prática, o conceito de duração clínica reveste-se de particular importância, pois corresponde à altura em que o bloqueio pode ser revertido eficazmente. Todos são eliminados inalterados na urina e sujeitos a metabolização mínima ou nula. Os relaxantes de duração intermédia incluem o vecurónio, rocurónio, atracúrio e cisatracúrio. O início de bloqueio máximo, após doses de IOT, ocorre entre dois a dois e meio min, com uma duração clínica entre 30 a 60 min. A recuperação completa demora entre 45 a 90 min. O mivacúrio é o único relaxante neuromuscular não despolarizante de curta duração disponível⁽³⁾.

Para efeitos de manutenção do relaxamento após a intubação traqueal deve ser utilizada, se necessário, uma posologia ligeiramente inferior

because they also inhibit pseudocholinesterases. Succinylcholine is frequently used for rapid sequence intubation, but it is not indicated for prolonged or repeated use. Various factors limit its use in intensive care (IC), particularly its potential for releasing histamine, rises in serum potassium levels, the risk of malignant hyperthermia in susceptible individuals, and elevated intragastric, intraocular and intracranial pressures^(3,4).

Nondepolarizing neuromuscular relaxants act by competitive inhibition of acetylcholine receptors and, with the exception of mivacurium, they are metabolized independently of plasma pseudocholinesterases. Reversal of blockade occurs through redistribution of the drug from the motor endplate and subsequent metabolization and elimination; acetylcholinesterase inhibitors can also be used for this purpose. They can be divided into two subgroups, aminosteroids and benzylisoquinilines, according to their chemical structure, or by their duration of action. With long-acting agents – doxacurium, pancuronium, and pipecuronium – maximum blockade begins after 3 to 6 min and clinical duration (recovery of 25% of response to a simple baseline stimulus) is from 80 to 120 min after orotracheal intubation (OTI) doses. The concept of clinical duration is particularly important in practice, because it corresponds to the time when blockade can be effectively reversed. All are eliminated unchanged in the urine and undergo little or no metabolization. Intermediate-acting relaxants include vecuronium, rocuronium, atracurium and cisatracurium. Maximum blockade after OTI doses occurs after 2 to 2.5 min, with a clinical duration between 30 and 60 min. Complete recovery takes 45 to 90 min. Mivacurium is the only currently available short-acting nondepolarizing neuromuscular relaxant⁽³⁾.

In order to maintain relaxation after tracheal intubation, if necessary, the dosage should be slightly less than ED95 (the dose required to reduce the force of contraction or electromyogram amplitude by 95% in response to stimulation of the cubital nerve). For airway manipulation, doses of 3 to 4 times ED95 are recommended. Many specialists advise admin-

ao ED95 (dose necessária para produzir diminuição de 95% da força de contracção ou da amplitude no electromiograma, em resposta à estimulação do nervo cubital). Para a manipulação da via aérea estão preconizadas doses entre dois a três vezes o ED95. Muitos especialistas recomendam a administração de 10% da dose de IOT, dois a quatro min antes da indução, denominada de *Priming Dose* e capaz de acelerar o início do bloqueio entre 30 a 60 segundos. As doses de manutenção correspondem a 10-25% das doses de IOT e devem ser administradas apenas depois de existir evidência de algum grau de recuperação. A infusão contínua de relaxantes de curta duração ou duração intermédia constitui uma alternativa para a manutenção do relaxamento⁽³⁾. A confirmação da recuperação completa do bloqueio neuromuscular deve ter em consideração o perfil farmacocinético do agente utilizado e ainda parâmetros clínicos e de monitorização. Dessa confirmação depende a necessidade de administrar ou não inibidores da colinesterase para reversão do bloqueio.

Para garantir um bloqueio neuromuscular eficaz, através da mínima dose possível, é indispensável a monitorização da actividade neuromuscular, evitando dessa forma fenómenos de acumulação e outras complicações. Muitos autores preconizam a interrupção temporária e diária do bloqueio neuromuscular, a fim de possibilitar a avaliação neurológica, analgésica e sedativa⁽⁶⁾. A monitorização consiste na observação da resposta muscular após estimulação eléctrica de nervos periféricos, sobretudo o nervo facial ou cubital. O método de estimulação mais indicado consiste na sequência de quatro estímulos – *Train of Four* (TOF). O equipamento é acessível e de fácil manuseio. A técnica, bem tolerada, consiste na aplicação de quatro estímulos tetânicos sequenciais, sendo que a presença de uma ou duas respostas indica bloqueio neuromuscular suficiente (quando não se observa nenhuma resposta a posologia deve ser reduzida). Outros métodos de neuroestimulação saem do âmbito desta revisão⁽⁷⁾.

Complicações associadas ao bloqueio neuromuscular incluem fraqueza muscular, sedação e analgesia inadequadas, ventilação deficiente, dificuldades na avaliação clínica de determinadas patologias (abdómen agudo,

istering 10% of the OTI dose (known as the priming dose) 2-4 min before induction, which can accelerate onset of blockade by 30 to 60 seconds. Maintenance doses are 10-25% of the OTI dose and should be administered only when there is some evidence of recovery. Continuous infusion of short- or intermediate-acting relaxants can also be used to maintain relaxation⁽³⁾. For confirmation of complete recovery from neuromuscular blockade, the pharmacokinetic profile of the agent used, as well as clinical and monitoring data, should be taken into account; if not confirmed, cholinesterase inhibitors may be needed to reverse the blockade.

To ensure effective blockade with the lowest possible dose, in order to avoid accumulation and other complications, it is essential to monitor neuromuscular activity. Many authors recommend daily interruption of the blockade for neurologic assessment and to test analgesia and sedation⁽⁶⁾. Monitoring consists of observing muscular response to electrical stimulation of peripheral nerves, particularly the facial or cubital nerves. The most common method of stimulation is a sequence of four stimuli known as train-of-four monitoring, a well-tolerated technique using inexpensive and easy-to-use equipment that applies four consecutive twitch stimuli. One or two responses indicate adequate blockade; when no response is observed, the dosage should be reduced. Other methods of neurostimulation are beyond the scope of this review⁽⁷⁾.

Complications associated with neuromuscular blockade include muscle weakness, inadequate sedation, analgesia and ventilation, difficulty in clinical assessment of certain pathologies (acute abdomen, angina, neurologic alterations, and hypoglycemia), increased protein catabolism, tachyphylaxis, myositis ossificans (calcification of muscle), peripheral nerve damage, deep vein thrombosis, pressure ulcers and corneal ulcers. Protection of the cornea, p h y s i o t h e r -
apy and prophylaxis against deep vein thrombosis are extremely important in patients undergoing neuromuscular blockade.

Muscle weakness in IC patients is multifactorial. There is disagreement as to w h e t h e r
relaxants have intrinsic neuromuscular toxic effects or whether neuromuscular blockade is prolonged by dysfunctions that interfere with

angina de peito, alterações neurológicas, hipoglicemia), catabolismo proteico aumentado, taquifilaxia, miosite ossificante (calcificação do tecido conectivo muscular), lesão nervosa periférica, trombose venosa profunda, escaras de decúbito e úlcera da córnea. Nestes doentes é extremamente importante a protecção da córnea, a fisioterapia e a profilaxia para a trombose venosa profunda.

A diminuição da força muscular em doentes de CI é multifactorial, sendo controverso se os relaxantes apresentam efeitos tóxicos neuromusculares intrínsecos ou se o bloqueio neuromuscular se encontra prolongado por disfunções que interferem com a eliminação dos fármacos. Há evidência de que o bloqueio neuromuscular de longa duração pode resultar em paralisia prolongada e fraqueza muscular⁽⁸⁻¹¹⁾.

Existem duas situações traduzidas por paralisia prolongada após descontinuação dos relaxantes neuromusculares, que interessam referir: a recuperação prolongada e a miopatia aguda. A recuperação prolongada, definida como um aumento em 50 a 100% do tempo previsto para a recuperação, está relacionada com acumulação do fármaco ou de metabolitos activos, interacções com outros fármacos (anestésicos locais, aminoglicosídeos, clindamicina, tetraciclina, procainamida, quinidina, magnésio, antagonistas dos canais de cálcio, betabloqueantes, ciclofosfamida, ciclosporina, dantroleno, furosemido, lítio) e outras situações com susceptibilidade aumentada aos relaxantes musculares (neuropatias, miopatias, hipotermia, hipocaliémia, hiponatremia, hipocalcemia, acidose respiratória, alcalose metabólica). O músculo esquelético do adulto mantém a capacidade de sintetizar receptores nicotínicos de acetilcolina, adultos e fetais. A forma fetal, imatura, caracteriza-se por proliferação extrajuncional, semivida metabólica mais curta, maior actividade iónica, maior sensibilidade a relaxantes despolarizantes e resistência a não despolarizantes. O aumento da forma fetal pode contribuir para o fenómeno de taquifilaxia e para a incidência de complicações associadas aos relaxantes neuromusculares^(6,12).

Muitos termos têm sido utilizados para descrever o processo de miopatia aguda associado ao bloqueio neuromuscular, incluindo o de síndrome de miopatia quadriplégica aguda

elimination of the drugs. Evidence exists that long-term blockade can result in prolonged paralysis and muscle weakness⁽⁸⁻¹¹⁾.

There are two situations resulting in prolonged paralysis after discontinuation of neuromuscular relaxants that merit particular attention: prolonged recovery and acute myopathy. Delayed recovery, defined as an increase of 50 to 100% in the predicted recovery time, is related to accumulation of the drug or its active metabolites, interactions with other drugs (local anesthetics, aminoglycosides, clindamycin, tet-racycline, procainamide, quinidine, magnesium, calcium channel blockers, beta-blockers, cyclophosphamide, cyclosporine, dantrolene, furosemide, or lithium) or other conditions involving increased susceptibility to muscle relaxants (neuropathy, myopathy, hypothermia, hypokalemia, hyponatremia, hypocalcemia, respiratory acidosis, or metabolic alkalosis). Skeletal muscle in the adult retains an ability to synthesize nicotinic acetylcholine receptors, both adult and fetal. The immature fetal form is characterized by extrajunctional proliferation, a shorter metabolic half-life, greater ionic activity, and greater sensitivity to depolarizing relaxants and resistance to nondepolarizing relaxants. Larger numbers of the fetal form may contribute to tachyphylaxis and the incidence of complications related to neuromuscular blockade^(6,12).

Many terms have been used to describe the acute myopathy associated with neuromuscular blockade, including acute quadriplegic myopathy syndrome (a triad of acute paresis, myonecrosis and abnormal electromyography). This condition is one of the most serious complications associated with neuromuscular relaxants and is one of the reasons that they should not be used indiscriminately. Although the syndrome is associated with prolonged infusion of neuromuscular relaxants, particularly for more than one or two days, it has not been proven that daily interruption and titration reduces its incidence, nor that the relaxants themselves are responsible. Various factors appear to contribute to the syndrome, including fever, nutritional deficiencies, hyperglycemia, liver or renal dysfunction, electrolyte or acid-base disorders, and association with corticosteroids, aminoglycosides or

(tríade de parésia aguda, mionecrose e alterações electromiográficas). Este quadro constitui uma das mais graves complicações associadas à administração de relaxantes neuromusculares e uma das razões pelas quais a sua utilização indiscriminada deve ser evitada. Apesar desta síndrome estar associado à infusão prolongada de relaxantes neuromusculares, sobretudo se superior a 1-2 dias, não foi ainda demonstrado que a interrupção e titulação diárias diminuem a sua incidência, nem que isoladamente sejam eles os responsáveis. Diversos factores parecem contribuir para o aparecimento daquelas alterações, entre eles febre, défices nutricionais, hiperglicemia, disfunção hepática ou renal, distúrbios electrolíticos ou ácido-base e associação com corticosteróides, aminoglicosídeos ou ciclosporina. Em doentes a realizar terapêutica com corticosteróides é fundamental uma descontinuação o mais rapidamente possível dos relaxantes neuromusculares^(6,13).

São referidos em seguida alguns dos relaxantes neuromusculares normalmente utilizados.

3.1. AMINOSTERÓIDES

3.1.2. Vecurónio

(ED₅₀: 0,05 mg/kg IV; IOT: 0,1-0,2 mg/kg IV;
Infusão: 0,8-2 µg/kg/min IV)

Relaxante neuromuscular de duração intermédia que tem sido associado a situações de bloqueio prolongado após descontinuação (talvez em parte pela frequência com que é utilizado relativamente a outros agentes). Parece haver actualmente um decréscimo da sua utilização em UCI.

Sofre metabolização a nível hepático com produção de metabolitos activos e depende da eliminação biliar e renal. Verifica-se prolongamento moderado dos efeitos em situações de insuficiência hepática e renal^(3,6,14).

3.1.3. Rocurónio

(ED₅₀: 0,3-0,4 mg/kg IV; IOT 0,6-1,2 mg/kg IV;
Infusão: 8-12 µg/kg/min IV)

Relaxante neuromuscular de duração intermédia sem repercussões cardiovasculares significativas. Constitui uma boa alternativa à succinilcolina para intubações de sequência rápida em UCI, com boas condições de intubação atingidas entre 60 a 90 segundos quando utilizado em doses superiores a 1 mg/kg

cyclosporine. In patients undergoing corticosteroid therapy, neuromuscular blocking agents must be discontinued as soon as possible^(6,13).

Some commonly used neuromuscular relaxants are described below.

3.1. AMINOSTERÓIDES

3.1.2. Vecuronium

(ED₅₀: 0.05 mg/kg iv; OTI: 0.1-0.2 mg/kg iv;
infusion: 0.8-2 µg/kg/min iv)

A neuromuscular relaxant of intermediate duration associated with prolonged blockade after discontinuation, perhaps due in part to the fact that it is used more often than other agents. It does, however, appear that it is being used with decreasing frequency in the ICU.

It is metabolized in the liver, with production of active metabolites, and depends on biliary and renal elimination. Moderate prolongation of its effects is seen in cases of liver or renal failure (3, 6, 14).

3.1.3. Rocuronium

(ED₅₀: 0.3-0.4 mg/kg iv; OTI: 0.6-1.2 mg/kg iv;
infusion: 8-12 µg/kg/min iv)

A neuromuscular relaxant of intermediate duration with no significant cardiovascular effects, it is a good alternative to succinylcholine for rapid-sequence intubation in the ICU, with good conditions for intubation achieved within 60 to 90 seconds when used in doses of over 1 mg/kg (obviously with the effect of increasing the duration of blockade).

The drug undergoes minimal metabolism and elimination is mainly biliary. Its duration of action is slightly increased in cases of severe liver dysfunction but is virtually unchanged in renal failure^(3,6,14).

3.1.4. Pancuronium

(ED₅₀: 0.06-0.07 mg/kg iv; OTI: 0.08-0.12 mg/kg iv; infusion: 1-2 µg/kg/min iv)

This long-acting neuromuscular relaxant is often administered as a bolus but can also be administered in continuous infusion. It has vagolytic properties, releasing catecholamines, and is associated with risk for tachycardia and hypertension, which limits its usefulness in patients who cannot tolerate such alterations. Ventricular arrhythmias caused by enhanced atrioventricular conduction have also been reported.

(obviamente à custa dum aumento da duração do bloqueio).

A metabolização deste fármaco é mínima e a eliminação ocorre sobretudo através da bÍlis. A duração de acção está moderadamente aumentada na disfunção hepática grave e praticamente inalterada na insuficiência renal^(3, 6, 14).

3.1.4. Pancurónio

(ED₅₀: 0,06-0,07 mg/kg IV; IOT:0,08-0,12 mg/kg IV; Infusão:1-2 µg/kg/min IV)

Relaxante neuromuscular de longa duração, frequentemente administrado em bólus, mas passível de ser administrado em perfusão contínua. Tem propriedades vagolíticas com libertação de catecolaminas e risco de taquicardia e hipertensão arterial, o que constitui um factor limitativo em doentes que não possam tolerar tais variações; foram também descritas disritmias ventriculares, por aumento da condução auriculo-ventricular.

O pancurónio é eliminado pelo rim e sofre metabolização hepática, com produção de metabolitos activos passíveis de acumulação. Os seus efeitos encontram-se prolongados em situações de insuficiência renal e hepática^(3, 6, 14).

3.1.5. Pipecurónio

(ED₅₀: 0.04-0.05 mg/kg IV; IOT: 0.08-0.12 mg/kg IV; Infusão: 0.5-2 µg/kg/min IV)

Relaxante neuromuscular de longa duração, sem repercussões cardiovasculares significativas e eliminado por via renal. Não sofre metabolização importante e os seus efeitos estão prolongados em situações de insuficiência renal.

Existem poucos dados disponíveis acerca da utilização deste fármaco em UCI, cujo perfil se assemelha ao pancurónio, este último mais estudado e, portanto, utilizado preferencialmente^(3, 6, 14).

3.2. BENZILISOQUINOLINAS

3.2.1. Mivacúrio

(ED₅₀: 0,07-0,08 mg/kg IV; IOT: 0,2-0,25mg/kg IV; Infusão: 3-15 µg/kg/min IV)

Relaxante neuromuscular de curta duração (15-20 min após doses de IOT), metabolizado por pseudocolinesterases plasmáticas. Contrariamente à succinilcolina é passível de reversão farmacológica através de inibidores da

Pancuronium is metabolized in the liver, with production of active metabolites that can accumulate, and eliminated by the kidneys. Its effects are prolonged in cases of renal or liver failure^(3, 6, 14).

3.1.5. Pipecuronium

(ED₅₀: 0.04-0.05 mg/kg iv; OTI: 0.08-0.12 mg/kg iv; infusion: 0.5-2 g/kg/min iv)

A long-acting neuromuscular relaxant with no significant cardiovascular repercussions. It is eliminated by the kidneys without being significantly metabolized, and its effects are prolonged in cases of renal failure.

There is little information on its use in the ICU; its profile is similar to that of pancuronium, which has been more thoroughly studied and is therefore more commonly used^(3, 6, 14).

3.2. BENZYLISOQUINOLINES

3.2.1. Mivacurium

3.1.5. (ED₅₀: 0.07-0.08 mg/kg iv; OTI: 0.2-0.25 mg/kg iv; infusion: µ3-15 g/kg/min iv)

A short-acting neuromuscular relaxant (15-20 min after OTI dose) metabolized by plasma pseudocholinesterases. Unlike succinylcholine, its action can be reversed pharmacologically by cholinesterase inhibitors. Although its metabolism and elimination do not depend directly on renal or liver function, the duration of its action can be affected by failure of these organs.

It induces histamine release, with risk of tachycardia and hypertension. These effects are dose-dependent and occur particularly after bolus administration.

There is little information on the use of mivacurium in the ICU or on its merits compared to other relaxants^(3, 6, 14).

3.2.2. Atracurium

(ED₅₀: 0.23 mg/kg iv; OTI: 0.5-0.6 mg/kg iv; infusion 4-12 µg/kg/min iv)

A neuromuscular relaxant of intermediate duration with minimal hemodynamic repercussions, but associated with histamine release at high doses. It is metabolized and inactivated in the blood by non-specific plasma esterases and via Hofmann elimination (spontaneous non-enzymatic chemical degradation). For this reason the duration of blockade is not affected by renal or liver

Quadro III

Relaxantes neuromusculares

| Fármaco | Dose Intubação | Duração clínica (após dose de intubação) | Infusão | Metabolismo | Eliminação |
|-----------------------|--------------------------------|--|--------------------|---|---|
| Succinilcolina | 1 mg/kg ev (t < 60") | 5-10' | | Pseudocolinesterases (98-99%) | Renal (<2%) |
| Vecurónio | 0,1-0,2 mg/kg ev (t = 1,5-3') | 45-90' | 0,8-2 µg/kg/min ev | Hepático (metabolitos activos) | Hepatobiliar (50-60%) Renal (40-50%) |
| Rocurónio | 0,6-1,2 mg/kg ev (t = 1,5-3') | 35-75' | 8-12 µg/kg/min ev | – | Hepatobiliar (> 70%) Renal (< 10%) |
| Pancurónio | 0,08-0,12 mg/kg ev (t = 2-3') | 60-120' | 1-2 µg/kg/min ev | Hepático (10-20%) (metabolitos activos) | Renal (80%) Hepatobiliar (15%) |
| Mivacúrio | 0,2-0,25 mg/kg ev (t=2-3) | 15-20' | 3-15 µg/kg/min ev | Pseudocolinesterases (98-99%) | Renal (< 5%) |
| Atracúrio | 0,5-0,6 mg/kg ev (t = 2-3') | 30-45' | 4-12 µg/kg/min ev | Via Hofman e hidrólise esterásica não específica (60-90%) | Renal (10-40%) |
| Cisatracúrio | 0,15-0,2 mg/kg ev (t = 1,5-3') | 40-75' | 1-2 µg/kg/min ev | Via Hofman (77%) | Renal (16%) |

Table III

Neuromuscular relaxants

| Drug | Intubation dose | Clinical duration (after intubation dose) | Infusion | Metabolism | Elimination |
|------------------------|-----------------------------------|---|--------------------|--|---|
| Succinylcholine | 1 mg/kg iv (t < 60 sec) | 5-10 min | | Pseudocolinesterases (98-99%) | Renal (<20%) |
| Vecuronium | 0.1-0.02 mg/kg iv (t = 1.5-3 min) | 45-90' | 0,8-2 µg/kg/min iv | Liver (active metabolites) | Hepatobiliary (50-6%) Renal (40-50%) |
| Rocuronium | 0.6-1.2 mg/kg iv (t = 1.5-3 sec) | 35-75' | 8-1 µg/kg/min ev | – | Hepatobiliary (> 70%) Renal (< 10%) |
| Pancuronium | 0.08-0.12 mg/kg iv (t = 2-3 min) | 60-120 min | 1-2 µg/kg/min iv | Liver (10-20%) (active metabolites) | Renal (80%) Hepatobiliary (15%) |
| Mivacurium | 0.2-0.25 mg/kg iv (t=2-3 min) | 15-20 min | 3-15 µg/kg/min iv | Pseudocholinesterases (98-99%) | Renal (< 5%) |
| Atracurium | 0.5-0.6 mg/kg iv (t = 2-3 min) | 30-45 min | 4-12 µg/kg/min iv | Hofman elimination and non-specific esterase hydrolysis (60-90%) | Renal (10-40%) |
| Cisatracurium | 0.15-0.2 mg/kg iv (t = 1.5-3 min) | 40-75 min | 1-2 µg/kg/min iv | Hofman elimination (77%) | Renal (16%) |

colinesterase. Apesar do metabolismo e excreção não dependerem directamente da função renal ou hepática, a duração dos efeitos pode ser afectada pela falência desses órgãos.

Provoca libertação de histamina, com risco de taquicardia e hipotensão arterial. Esse efeito é dose dependente e ocorre sobretudo após administração em bólus.

Não existem dados suficientes disponíveis sobre a utilização do mivacúrio em UCI, nem vantagens aparentes relativamente a outros

dysfunction. Laudanosine is a by-product of Hofmann elimination that is metabolized in the liver and can cause central nervous system excitation with risk of convulsions. However, in practice there does not appear to be a higher incidence of convulsions, even in patients receiving high doses and/or with liver failure^(3, 6, 14).

3.2.3. Cisatracurium

(ED₀₅: 0.05 mg/kg iv; OTI: 0.15-0.2 mg/kg iv; infusion 1-2 µg/kg/min iv)

relaxantes^(3, 6, 14).

3.2.2. Atracúrio

(ED₅₀: 0,23 mg/kg IV; IOT 0,5-0,6mg/kg IV;
Infusão 4-12 µg/kg/min IV)

Relaxante neuromuscular de duração intermédia, com repercussões hemodinâmicas mínimas, mas associada a libertação de histamina em doses altas. É metabolizado e inactivado no plasma por esterases plasmáticas não específicas e através da Eliminação de Hofmann (degradação química espontânea não enzimática). Por essa razão a duração do bloqueio não é afectada pela disfunção renal ou hepática. A laudanosina é um produto de degradação da Eliminação de Hofmann, metabolizada no fígado e associada a fenómenos excitatórios do SNC, com risco de convulsões; na prática não parece haver incidência aumentada de fenómenos convulsivos, mesmo em doentes recebendo doses altas de atracúrio e/ou com insuficiência hepática^(3, 6, 14).

3.2.3. Cisatracúrio

(ED₅₀: 0,05 mg/kg IV; IOT 0,15-0,2 mg/kg IV;
Infusão 1-2 µg/kg/min IV)

Relaxante neuromuscular de duração intermédia, cada vez mais utilizado em detrimento do seu isómero, o atracúrio. Não liberta histamina, apresenta repercussões cardiovasculares mínimas e, tal como o atracúrio, é degradado através da Eliminação de Hofmann, independentemente da função de órgão^(3, 6, 14).

3.2.4. Doxacúrio

(ED₅₀: 0,025 mg/kg IV; IOT 0,05-0,08 mg/kg IV;
Infusão 0.3-0.5 µg/kg/min IV)

Relaxante neuromuscular de longa duração, sem repercussões hemodinâmicas significativas. A duração de acção está prolongada em situações de insuficiência renal, em virtude da eliminação se processar essencialmente através do rim, sendo o metabolismo desprezável. É um fármaco que não provoca libertação de histamina^(3, 6, 14).

CONCLUSÃO

O pancurónio é considerado um fármaco de primeira linha para utilização em CI. A possibilidade de ser administrado em bólus

A neuromuscular relaxant of intermediate duration that is increasingly used rather than its isomer atracurium. It does not induce histamine release, has minimal cardiovascular effects and, like atracurium, is degraded via Hofmann elimination independently of organ function^(3, 6, 14).

3.2.4. Doxacurium

(ED₅₀: 0.025 mg/kg iv; OTI 0.05-0.08 mg/kg iv;
infusion 0.3-0.5 µg/kg/min iv)

A long-acting neuromuscular relaxant with no significant hemodynamic repercussions; its duration of action is prolonged in cases of renal failure, since it is eliminated mainly by the kidneys, with little metabolism. It does not induce histamine release^(3, 6, 14).

CONCLUSION

Pancuronium is considered the first-line drug for use in IC. The fact that it can be administered as a bolus is an advantage in economic terms and reduces the risk of accumulation, tachyphylaxis and complications arising from excessive or prolonged blockade.

For patients in whom vagolysis is contraindicated, other relaxants should be used. Cisatracurium and atracurium are indicated in cases of significant renal or liver disease, although continuous administration is required due to their short half-lives. In the event of tachyphylaxis, another relaxant should be substituted.

Neuromuscular blockade should only be

Pedidos de separatas para:

Address for reprints:

DANIEL FERREIRA

Rua dos Lírios, 30

Herdade da Aroeira

2820-561 Charneca da Caparica – Portugal

e-mail: daniel.ferreira@netvisao.pt

BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1. Ruff RL. Neurophysiology of the neuromuscular junction: overview. *Ann N Y Acad Sci* 2003 Sep;998:1-10.
2. JA.Jeevendra Martyn. Neuromuscular Physiology and Pharmacology. In: Miller RD (ed.). *Anesthesia*, 6th ed. New York: Churchill Livingstone Inc 2005:859-80.
3. Mohamed Naguib, Cynthia A. Lien. Pharmacology of Muscle Relaxants and Their Antagonists. In: Miller RD (ed.). *Anesthesia*, 6th ed. New York: Churchill Livingstone Inc 2005:481-572.
4. Frakes MA. Rapid sequence induction medications: an update. *J Emerg Nurs* 2003Dec;29(6):533-40.
5. Perry J, Lee J, Wells G. Rocuronium versus succinylcholine for rapid sequence induction intubation. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(1):CD002788.
6. Murray MJ, Cowen J, DeBlock H et al; Task Force of the American College of Critical Care Medicine (ACCM) of the Society of Critical Care Medicine (SCCM), American Society of Health-System Pharmacists, American College of Chest Physicians. Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient. *Crit Care Med* 2002 Jan;30(1):142-56.
7. Loyola R, Dreher HM. Management of pharmacologically induced neuromuscular blockade using peripheral nerve stimulation. *Dimens Crit Care Nurs* 2003 Jul-Aug;22(4):157-64.
8. Watling SM, Dasta JF. Prolonged paralysis in intensive care unit patients after the use of neuromuscular blocking agents: a review of the literature. *Crit Care Med* 1994 May;22(5):884-93.
9. Nates JL, Cooper DJ, Day B, Tuxen DV. Acute weakness syndromes in critically ill patients—a reappraisal. *Anaesth Intensive Care* 1997Oct;25(5):502-13.
10. Latronico N, Fenzi F, Recupero D et al. Critical illness myopathy and neuropathy. *Lancet*. 1996 Jun 8;347(9015):1579-82.
11. Bolton CF. Muscle weakness and difficulty in weaning from the ventilator in the critical care unit. *Chest* 1994 Jul; 106(1):1-2.
12. Murphy GS, Vender JS. Neuromuscular-blocking drugs. Use and misuse in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2001 Oct;17(4):925-42.
13. Larsson L, Li X, Edstrom L et al. Acute quadriplegia and loss of muscle myosin in patients treated with nondepolarizing neuromuscular blocking agents and corticosteroids: mechanisms at the cellular and molecular levels. *Crit Care Med* 2000 Jan;28(1):34-5.
14. Tuba Z, Maho S, Vizi ES. Synthesis and structure-activity

8th Coimbra International Meeting on Cardiovascular Diseases

Diagnosis and Therapy in Cardiology: New Paths, new Perspectives

Grande Hotel das Termas do Luso, Luso
13-14 October 2006

Secretariat:

**Serviço de Cardiologia
Hospitais da Universidade de Coimbra**

3049 COIMBRA Codex – PORTUGAL
Phone 00.351.239 400 414 – Fax 00.351.239 780 552