

BEATRIZ MACIEL MAEGAWA

EFEITOS ADVERSOS DOS BLOQUEADORES
NEUROMUSCULARES

Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, para a conclusão
do Curso de Graduação em Medicina.

FLORIANÓPOLIS
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
2005

BEATRIZ MACIEL MAEGAWA

EFEITOS ADVERSOS DOS BLOQUEADORES
NEROMUSCULARES

Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, para a conclusão
do Curso de Graduação em Medicina.

Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Maurício José Lopes Pereima
Professora Orientadora: Prof^ª. Dra. Maria Cristina Simões de Almeida

FLORIANÓPOLIS
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
2005

Maegawa, Beatriz Maciel.

Efeitos adversos dos bloqueadores neuromusculares/ Beatriz Maciel
Maegawa. – Florianópolis, 2005
29p.

Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso) - Universidade Federal
de Santa Catarina - Curso de Graduação em Medicina.

1. Bloqueadores Neuromusculares
2. Efeitos adversos
3. Reação Anafilática
4. Histamina

"...existe um espírito certamente muito sutil que preenche e se esconde em todos os corpos maiores... Todas as sensações são excitadas, e todos os membros do corpo do animal se movem ao comando da vontade, ou seja, por meio das vibrações deste espírito, que se propagam mutuamente ao longo dos filamentos sólidos dos nervos, desde os órgãos exteriores dos sentidos até o cérebro, e do cérebro até os músculos..."

(Isaac Newton, 1687)

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Jorge e Inete , que através de seus esforços tornaram meus sonhos em reais possibilidades, que agora começam a se concretizar. Minha gratidão expressa em poucas linhas não é capaz de dizer o quanto eu os admiro.

Ao meu irmão, Jorge Junior, por conseguir tornar as coisas mais simples pela sua constante paciência e serenidade.

À minha irmã Flávia que, com grande sabedoria, ensinou-me a seguir os primeiros passos como acadêmica de Medicina.

À minha orientadora, professora Dra. Maria Cristina Simões de Almeida. Sua presença durante todos esses anos foi fundamental para minha formação acadêmica. Sua paciência, suas preocupações, sensibilidade e empenho tornaram esse trabalho viável.

Aos meus amigos da Med 99-2 e Med 00-1, principalmente a Ana Paula, que serão presenças indispensáveis por toda minha vida. Durante esses anos da faculdade, não poderia ter tido melhor companhia.

A minha grande família (tios, tias, primos, primas). Obrigada pelo apoio incondicional de todos.

Ao Elder, que nos últimos anos, tem sido uma companhia muito agradável e indispensável em todas as horas. Sua presença é sempre uma alegria para mim, “meu riso é tão feliz contigo”.

A todos os pacientes que demonstraram uma boa vontade em participar da pesquisa mesmo estando passando por um período difícil, que é a hospitalização.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a prevalência dos efeitos adversos dos bloqueadores neuromusculares (BNM) nos Centros Cirúrgicos do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC) e do Hospital Governador Celso Ramos (HGCR) e verificar qual dos BNM é responsável pelo maior número destes efeitos.

Método: Foram selecionados pacientes internados nas enfermarias de Clínica Cirúrgica das instituições citadas que seriam submetidos à anestesia geral e não preenchiam nenhum critério de exclusão. Na sala de cirurgia notificou-se em protocolos o BNM utilizado e a presença de reações adversas. Na Sala de Recuperação Pós- Anestésica (SRPA) e após 24 horas de pós-operatório, verificou-se a ocorrência de dor muscular e náuseas/vômitos.

Resultados: A amostra (N = 115) foi composta predominantemente por mulheres (63,5%), com média de idade \pm desvio padrão de $43,5 \pm 12,4$ anos. A maioria dos pacientes recebeu classificação ASA II (58,3%). Na sala de cirurgia, 22,6% dos pacientes apresentaram efeitos adversos. Desses, o mais observado foi rash cutâneo (76,9%), seguido de recuperação prolongada (15,4%), broncoespasmo (7,7%), taquicardia (0,87%) e hipotensão arterial severa (0,87%). Na SRPA/pós-operatório, 70,6% apresentaram náuseas/vômitos, 17,6% dor muscular e 11,8% ambos. Dos BNM, o rocurônio foi o que mais ocasionou efeitos adversos, tanto na sala de cirurgia quanto na SRPA/pós-operatório.

Conclusão: Aproximadamente um em cada 3 pacientes manifestou algum efeito adverso dos BNM. O rash cutâneo foi o mais observado na sala de cirurgia e náuseas/vômitos na SRPA/pós-operatório. O rocurônio foi o BNM que mais ocasionou efeitos adversos.

Palavras-chave: Bloqueadores Neuromusculares, Efeitos Adversos, Reações anafiláticas, Histamina.

SUMMARY

Objective: To determine the prevalence of adverse reactions to neuromuscular blockers (NMB) in University Hospital of Federal University of Santa Catarina and Celso Ramos General Hospital and verify which NMB is more frequently associated to these effects.

Method: At the surgical wards of these institutions, in patients that would be submitted to general anesthesia were selected. The type of the NMB and the presence of adverse reactions were notified on a protocol. The occurrence of nausea/vomit and muscular pain was verified in the recovery room and at the postoperative period, 24 hours after the surgery.

Results: The sample (N = 115) was composed predominantly by women (63,5%), with mean age \pm Standard deviation was $43,5 \pm 12,4$ years. Most of the patients (58,3%) received ASA II classification. In the operation room, 22,6% of the patients presented adverse effects. The more frequent one was cutaneous rash (76,9%), followed by prolonged recovery (15,4%), bronchospasm (7,7%), tachycardia (0,87%) and severe arterial hypotension (0,87%). In the recovery room and at the postoperative period, 70,6% presented nausea/vomit, 17,6% muscular pain and 11,8% both. Of all the NMB studied, rocuronium lead to majority of the adverse effects, in both operation and recovery room.

Conclusion: About 1 in 3 patients presented any adverse reaction to NMB. Cutaneous rash was the prevalent effect in the operation room and nausea/vomit in the recovery room/postoperative period. Rocuronium was the NMB that caused more adverse effects.

Key-words: Neuromuscular blockers, Adverse effects Anaphylatic reactions, Histamine.

SUMÁRIO

RESUMO.....	v
SUMMARY.....	vi
SUMÁRIO.....	vii
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVO.....	4
3 METODOLOGIA.....	5
3.1 Desenho.....	5
3.2 Local.....	5
3.3 Amostra.....	5
3.3.1. Critérios de inclusão.....	5
3.3.2. Critérios de exclusão.....	5
3.4 Procedimentos.....	6
3.5 Análise Estatística.....	7
3.6 Aspectos Éticos.....	7
4 RESULTADOS.....	8
5 DISCUSSÃO.....	11
6 CONCLUSÃO.....	16
NORMAS ADOTADAS.....	17
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	18
APÊNDICE.....	20

1 INTRODUÇÃO

A introdução dos bloqueadores neuromusculares (BNM) em 1942 marcou uma nova era na prática anestésico-cirúrgica. Com eles, o anestesiológista tornou-se capaz de oferecer um suporte respiratório durante uma longa e complexa cirurgia enquanto o cirurgião tinha acesso às cavidades corporais sem que houvesse reflexos ou movimentos musculares voluntários por parte do paciente¹. Além disso, estas drogas também são empregadas em Unidades de Terapia Intensiva, afim de oferecer um relaxamento muscular contínuo àqueles pacientes submetidos à ventilação mecânica prolongada².

Os BNM são fármacos largamente utilizados em anestesia clínica pois facilitam a intubação orotraqueal, proporcionam relaxamento do campo operatório, permitem a imobilização, facilitam o controle da ventilação e diminuem a quantidade necessária dos outros fármacos utilizados³. Subdividem-se de acordo com aspectos farmacológicos e clínicos em despolarizantes (ex: succinilcolina) e adespolarizantes (ex: atracúrio, vecurônio, rocurônio)⁴⁻⁶.

Os BNM adespolarizantes, por sua vez, também podem ser classificados de acordo com suas características farmacológicas em :

- 1) benzilisoquinolínicos (ex: atracúrio, d-tubocarina)
- 2) esteróides (ex: vecurônio e rocurônio).

Estes BNM possuem compostos de amônio quaternário em sua estrutura molecular e causam paralisia flácida através da competição com a acetilcolina nas subunidades alfa do receptor juncional, o que significa que é dependente da concentração e da afinidade do BNM pelo receptor. Quando ocupam o receptor colinérgico, os BNM adespolarizantes não são capazes de provocar alteração conformacional no receptor e conseqüente abertura do canal. Não havendo geração de potencial de placa motora, não há formação de potencial de ação de membrana extrajuncional e a fibra muscular não recebe estímulo para contrair-se permanecendo no estado de repouso⁶.

Em relação aos BNM despolarizantes, a principal substância em uso clínico deste grupo é a succinilcolina, que, quimicamente é constituída por duas moléculas de acetilcolina. Trata-se de uma droga agonista cuja ação nos receptores é semelhante à da acetilcolina. Assim, ela “imita” o efeito da acetilcolina causando despolarização da placa terminal, que se difunde para membranas adjacentes, determinando contrações generalizadas e desorganizadas da placa motora denominada fasciculações musculares⁵.

De todas as drogas usadas em uma anestesia geral, os BNM são as que apresentam maior incidência de reações adversas tanto leves quanto severas⁷. Cerca de 75-80% são

reações anafiláticas (incidência estimada em 1:6500 atos anestésicos)⁸⁻¹⁰ que podem estar relacionadas a reações cruzadas com outros relaxantes musculares, antihistamínicos, neostigmina, morfina e também com alimentos, cosméticos, desinfetantes e matérias industriais, sendo o grupo amônio quaternário o alérgeno responsável. Logo, pessoas sensibilizam-se aos BNM sem nunca terem tido contato prévio com eles^{8,11,12}. Quadros anafilactóides por liberação de histamina ou outros também são freqüentes e costumam apresentar-se clinicamente como rash cutâneo, hipotensão arterial, broncoespasmo ou taquicardia¹²⁻¹⁴. Vários estudos concluíram que a ocorrência destes sinais está diretamente relacionada aos seguintes fatores: à rápida infusão endovenosa da droga, à estrutura molecular característica e à dose aplicada^{5,6,9,10,15,16}. Existem relatos de casos de efeitos adversos a todos os BNM, embora a maior freqüência esteja associada à succinilcolina^{6,8,9}.

Clinicamente, as reações anafiláticas e as anafilactóides não se distinguem uma da outra, entretanto, alguns autores descrevem as reações anafilactóides como as que particularmente acometem mais a pele, enquanto as reações anafiláticas acometem geralmente um só sistema, mais comumente o sistema cardiovascular¹¹. Sabe-se, no entanto, que quando as reações alérgicas têm mediação de anticorpos IgE, elas são definidas como anafiláticas. Já quando os anticorpos IgE não são responsáveis pelas reações ou quando não se consegue provar seu envolvimento, considera-se uma reação do tipo anafilactóide¹⁶. O diagnóstico de ambas as reações pode ser obtido através do teste cutâneo após seis semanas a reação ter ocorrido¹⁵.

Além das reações anafiláticas/anafilactóides, outro efeito colateral relevante é o bloqueio autonômico que os BNM podem causar. A semelhança estrutural dos BNM com a acetilcolina tem como conseqüência a possibilidade de mimetizarem (despolarizantes) ou bloquearem (adespolarizantes) o efeito da acetilcolina nos receptores nicotínicos dos gânglios autonômicos simpáticos e parassimpáticos e nos receptores muscarínicos do sistema nervoso autônomo simpático e parassimpático^{9,10,17}. Logo, os demais aparelhos e sistemas também podem ser afetados. No sistema cardiovascular os BNM podem interagir com os receptores muscarínicos M₂ causando taquicardia. Já no sistema respiratório, a ligação entre estas drogas e os receptores M₂ induz ao broncoespasmo¹⁷. Na prática clínica estes efeitos geralmente são menores porque a curva dose-resposta para os efeitos autonômicos dos BNM é bastante separada das curvas de efeito para o bloqueio neuromuscular⁶. Esta relação entre a dose de BNM que causa o bloqueio autonômico e a dose que causa o relaxamento neuromuscular é denominada Margem de Segurança Autonômica. Indica o número de múltiplos de uma dose de BNM que produz 95% de bloqueio neuromuscular e que deve ser administrada para

produzir o efeito colateral. Quanto mais altas forem as margens de segurança, significa que mais baixa é a probabilidade dos efeitos colaterais.

Alguns autores consideram como regra geral que os BNM esteróides (vecurônio, rocurônio) promovem bloqueio vagal, enquanto os BNM benzilisoquinolínicos (atracúrio) liberam histamina⁶.

Portanto, as evidências presentes indicam que, apesar de serem drogas muito úteis na prática médica, os BNM não são isentos de efeitos colaterais e que muitos deles podem ser graves e possivelmente fatais. Então, é de grande valor que se determine quais são os efeitos adversos mais freqüentemente relacionados a esses fármacos e também qual droga e em que período esses efeitos se manifestam.

Nosso estudo teve como meta avaliar a presença e a prevalência de efeitos adversos tais como: rash cutâneo, broncoespasmo, taquicardia, hipotensão arterial, recuperação prolongada, dor muscular e náuseas/vômitos em pacientes submetidos ao uso de BNM. O rocurônio, o atracúrio, o vecurônio e a associação da succinilcolina com o atracúrio (a primeira foi utilizada para a indução da anestesia e a segunda para a manutenção) foram os principais fármacos utilizados pelos anesthesiologistas, logo também procuramos verificar qual dentre estes BNM demonstrou maior importância na ocorrência destes efeitos.

2 OBJETIVOS

Avaliar a prevalência dos efeitos adversos que os bloqueadores neuromusculares podem causar em pacientes submetidos à anestesia geral ou combinada nos Centros Cirúrgicos do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina e do Hospital Governador Celso Ramos de Florianópolis e verificar qual dos bloqueadores neuromusculares utilizados é responsável por ocasionar a maior incidência destes efeitos.

3 METODOLOGIA

3.1 Desenho

Foi realizado um estudo observacional transversal.

3.2 Local

Este estudo foi realizado nos Centros Cirúrgicos do Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC) e do Hospital Governador Celso Ramos de Florianópolis (HGCR). Ambos os hospitais atendem pacientes provenientes da grande Florianópolis e também de outras localidades do estado de Santa Catarina.

3.3 Pacientes

A população foi composta por pacientes adultos internados nas enfermarias da Clínica Cirúrgica do HU-UFSC e do HGCR, no período compreendido entre setembro de 2004 a abril de 2005 (exceto nos meses de dezembro de 2004 e janeiro de 2005), que seriam submetidos a procedimentos cirúrgicos, selecionados de acordo com os critérios abaixo:

3.3.1 Critérios de inclusão

Pacientes de ambos os sexos, com idade mínima de 18 anos e máxima de 65 anos, que apresentavam risco anestésico-cirúrgico de ASA I a ASA III (classificação segundo a *American Society of Anesthesiologists*)⁵ e que seriam submetidos à anestesia geral ou combinada sob o uso de BNM.

3.3.2 Critérios de exclusão

Não foram selecionados para o presente estudo mulheres gestantes ou lactantes, pacientes que apresentaram contra-indicação ao uso de BNM e aqueles que se recusaram a participar da pesquisa.

3.4 Procedimentos

Foram selecionados para a pesquisa todos os pacientes internados consecutivamente de setembro de 2004 a abril de 2005 (exceto nos meses de dezembro de 2004 e janeiro de 2005) nas enfermarias de Clínica Cirúrgica do HU-UFSC e do HGCR, os quais seriam submetidos à anestesia geral ou combinada e que não preenchiam nenhum critério de exclusão. Os indivíduos selecionados foram então esclarecidos e questionados quanto à participação na pesquisa. Aqueles que aceitaram, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

No período trans-operatório, os pacientes foram monitorados com Pressão Arterial não invasiva, saturação periférica de O₂, capnografia, pulso e eletrocardiograma nas derivações D2 e V5. A observância quanto à ocorrência de efeitos adversos realizou-se na seguinte periodicidade:

- 1) 1 minuto após a administração do BNM;
- 2) 3 minutos após a administração do BNM;
- 3) 5 minutos após a administração do BNM;
- 4) Nos primeiros 30 minutos após admissão na Sala de Recuperação Pós-Anestésica (SRPA);
- 5) No pós-operatório de 20 a 24 horas após cirurgia.

A aferição dos sinais vitais seguiu os tempos de observação dos efeitos adversos.

A escolha dos anestésicos, bem como dos BNM ficou ao encargo do anesthesiologista.

Todos os dados foram registrados e anexados em protocolos. A amostra foi composta por 115 pacientes recrutados durante 6 (seis) meses .

Foram verificados e notificados em protocolos os seguintes fatores na sala de cirurgia:

- Pressão Arterial Sistólica (PAS) e Diastólica (PAD):
- Pulso
- Rash Cutâneo
- Broncoespasmo;
- Recuperação Prolongada.

Já na Sala de Recuperação Pós-Anestésica e no pós-operatório foram verificadas e notificadas em protocolos a ocorrência dos seguintes sinais e sintomas:

- Náuseas e Vômitos;
- Dor Muscular.

3.5 Análise Estatística

Os dados foram tabulados através do programa Microsoft Excel® 3.0 e as análises realizadas através do Epi Info 6.04 e do Arcus.

As associações entre as variáveis categóricas foram testadas através do qui-quadrado e do teste exato de Fisher. Para análise das diferenças das medianas de variação da PAS e PAD foi utilizado o teste não-paramétrico de Mann Whitney. As diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0,05$.

3.6 Aspectos Éticos

O estudo foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética para Pesquisas com Seres Humanos da UFSC e do HGCR. Os pacientes foram esclarecidos sobre o estudo e informados de que não seria utilizada nenhuma droga experimentalmente e que os procedimentos não trariam nenhum risco ou desconforto adicionais. Aqueles que concordaram em participar assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e foram informados quanto à possibilidade de desistência em participar da pesquisa.

4 RESULTADOS

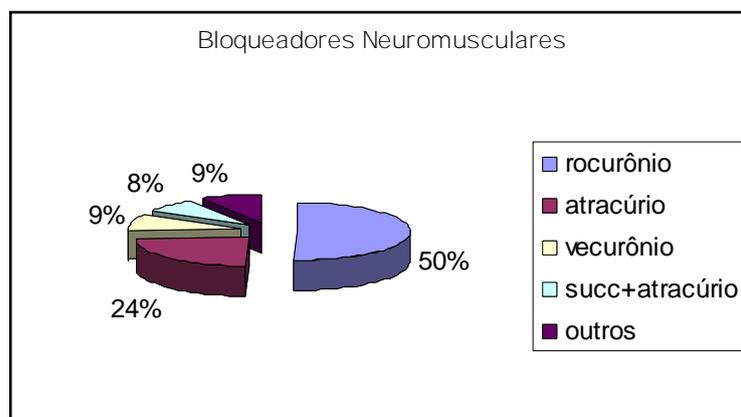
Foram selecionados para este estudo 123 pacientes, sendo que oito (6,5%) se recusaram a participar. Dentre os 115 avaliados a maioria era do sexo feminino (63,5%, n=73), distribuídos na faixa etária de 18 a 65 anos, com maior concentração no intervalo de 36 a 55 anos ($43,539 \pm 12,406$ anos), sem diferença estatística na distribuição etária entre os sexos ($p=0,97$) (Fonte 1).

Fonte 1: Distribuição etária dos pacientes submetidos à anestesia geral de dois hospitais públicos de Florianópolis/SC, 2005.

Faixa etária	N	%
18 a 25	13	11,3
26 a 35	16	13,9
36 a 45	34	29,6
46 a 55	32	27,8
56 a 65	20	17,4
Total	115	100

A maioria dos pacientes apresentou risco anestésico cirúrgico ASA II (58,3%, n=67), enquanto 33,9% (n=39) ASA I e apenas 7,8% (n=9) apresentaram ASA III.

A Fonte 2 apresenta a frequência de utilização dos diferentes bloqueadores neuromusculares. Dentre eles, observa-se que o rocurônio foi o mais utilizado ($p<0,0001$).



Fonte 2 : Frequência de uso dos bloqueadores neuromusculares no HU-UFSC e no HGCR, 2005.

Dos 115 pacientes, 43 (37,4%) apresentaram algum efeito adverso, sendo que 22,6% ocorreram na sala de cirurgia enquanto que 14,8% ocorreram na SRPA e no pós-operatório.

Nos primeiros cinco minutos após a administração dos bloqueadores neuromusculares verificou-se que 22,6% (n=26) dos pacientes apresentaram efeitos adversos na sala de cirurgia, sendo o rash cutâneo a manifestação mais observada (76,9%, n=20); 15,4% dos pacientes (n=4) apresentaram recuperação prolongada e os 7,7% (n=2) restantes manifestaram broncoespasmo (Fonte 3)

Fonte 3: Efeitos adversos e tipos de bloqueadores neuromusculares observados Na sala de cirurgia. Florianópolis/SC, 2005

Sinais/Sintomas	Rocurônio		Atracúrio		vecurônio		Succ+atrac		Outros		Total	
	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%	N	%
Rash cutâneo	11	78,6	3	100	0	0	6	85,7	0	0	20	76,9
Recuperação prolongada	3	21,4	0	0	1	50	0		0	0	4	15,4
Broncoespasmo	0	0	0	0	1	50	1	14,3	0	0	2	7,7
Total	14	100	3	100	2	100	7	100	0	0	26	100

Verificou-se que a maior parte dos casos de rash cutâneo (70%, n=14) ocorreu no primeiro minuto após a administração do bloqueador neuromuscular ($p < 0,0001$), enquanto o restante no terceiro (20%, n=4) e no quinto minuto (10%, n=2).

De todos os pacientes estudados, apenas um (0,87%) apresentou taquicardia, sendo sua frequência cardíaca máxima de 127 batimentos por minuto.

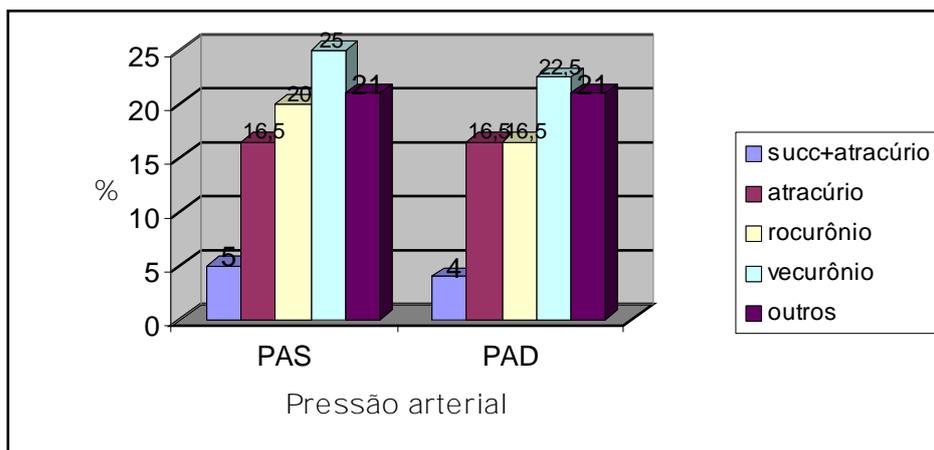
Na SRPA e no período pós-operatório, foi observada menor incidência de efeitos colaterais (14,8%, n=17) do que na sala de cirurgia ($p=0,02$). Dentre eles 70,6% (n=12) apresentaram náuseas e vômitos, 17,6% dor muscular (n=3) e 11,8% (n=2) apresentaram ambos (Fonte 4):

Fonte 4: Efeitos adversos e tipos de bloqueadores neuromusculares avaliados na SRPA e no período pós-operatório. Florianópolis/SC, 2005

Sintomas	rocurônio		atracúrio		vecurônio		Succ+atrac		Outros		Total	
	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%	N	%
Náuseas e vômitos	07	70	03	60	0	0	01	100	01	100	12	70,6
Dor muscular	02	20	01	20	0	0	0	0	0	0	03	17,6
Náuseas e vômitos + dor muscular	01	10	01	20	0	0	0	0	0	0	02	11,8
Total	10	100	05	100	00	00	01	100	01	00	17	100

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na presença de efeitos colaterais entre os sexos, tanto na sala de cirurgia ($p=0,57$) quanto na SRPA e no pós-operatório ($p=0,54$).

Verificou-se apenas um caso (0,87%) de hipotensão arterial sistólica severa e outro de hipotensão arterial diastólica severa (0,87%) na população avaliada. As medianas de variação dos pacientes, segundo o bloqueador neuromuscular utilizado são apresentadas na Fonte 5.



Fonte 5: Mediana de variação (%) da pressão arterial sistólica após administração de bloqueadores neuromusculares

Entre os pacientes onde a associação de succinilcolina e atracúrio foi utilizada observou-se menor variação da PAS ($p<0,05$); já para a PAD diferenças estatisticamente significativas não foram observadas.

5 DISCUSSÃO

Cerca de 37,4% dos pacientes que receberam BNM durante o procedimento anestésico-cirúrgico apresentaram algum efeito adverso a esses fármacos (22,6% ocorreram na sala de cirurgia e 14,8% na SRPA e no pós-operatório). Em nosso estudo, o rash cutâneo foi a manifestação mais observada (76,9%) durante a permanência do paciente na sala de cirurgia. Comparando esse número com os presentes na literatura recente, observamos que está dentro do esperado, uma vez que, em 2004, Axon e Hunter mencionam que 72% das reações anafilactóides envolvem mais comumente a pele¹¹. Já Laxenaire e Mertes, em 2002, referem que os sintomas cutâneos estão presentes em 69,6%¹⁸. Sabe-se que as reações anafiláticas e anafilactóides não se distinguem clinicamente^{16,18}, portanto, o grupo francês de Laxenaire (considerado o mais experiente sobre anafilaxia em anestesia) propôs que todas as reações devem ser descritas como anafilactóides, ao menos que um mecanismo imune tenha sido demonstrado¹¹.

Outro efeito adverso também observado na sala de cirurgia foi a recuperação prolongada, ocorrendo em 15,4 % dos pacientes. Apesar do número que compõe a nossa amostra ser relativamente pequeno, essa porcentagem foi menor do que a relatada por Viby-Mongensen et al., uma vez que, em seu estudo, 24% dos pacientes submetidos ao uso de BNM adespolarizantes chegavam à SRPA sem conseguir manter a cabeça elevada por 5 segundos e 42% tinham uma seqüência de quatro estímulos menor que 70%³.

Apenas 7,7% dos nossos pacientes apresentaram broncoespasmo. Este número foi consideravelmente menor do que aquele mencionado por Naguib e Magboul, em 1998. Estes autores afirmam que o broncoespasmo pode estar presente em 40 % dos casos, e defendem seu ponto de vista afirmando que a histamina, ao ser liberada, exerce um potente efeito sobre as prostraglandinas e os leucotrienos, os quais estão envolvidos na fisiopatologia do broncoespasmo, além da ligação dos BNM com os receptores muscarínicos pulmonares, favorecendo ainda mais o surgimento deste sintoma⁹. Por outro lado, em 1998, Hou et al., consideraram o broncoespasmo como uma manifestação infreqüente, já que as doses dos BNM utilizadas para gerar bloqueio neuromuscular não são suficientes para atingir os receptores muscarínicos pulmonares¹⁷. Provavelmente, um estudo com uma amostra maior poderia fornecer porcentagens mais significativas afim de compararmos os dados que obtivemos com aqueles citados na literatura.

As manifestações menos ocorridas em nossos pacientes, ainda na sala de cirurgia, foram a taquicardia e a hipotensão arterial. Somente um paciente (0,87%) apresentou variação importante na frequência cardíaca e outro (0,87%) manifestou um declínio significativo em sua pressão arterial. A frequência desses efeitos cardiovasculares encontrada em nossa pesquisa está de acordo com a afirmação de Hou et al de que seria necessário doses maiores de BNM do que aquelas usadas clinicamente para antagonizar os receptores muscarínicos e ganglionares¹⁷.

Na SRPA e no período pós-operatório, foi observada menor incidência de efeitos colaterais (14,8%,) do que na sala de cirurgia. Dentre eles 70,6% apresentaram náuseas/vômitos, 17,6% dor muscular e 11,8% apresentaram ambos. Segundo Naguib e Magboul, o aumento na pressão intragástrica pode ser prevenida por BNM adespolarizantes. De qualquer modo, a probabilidade de regurgitação do conteúdo gástrico é pequena na maioria dos pacientes, já que o aumento na pressão intragástrica coincide com o aumento da pressão na zona do esfíncter esofágico inferior⁹. Embora náuseas e vômitos possam ocorrer em reações anafiláticas/anafilactóides, elas ocorrem somente em quadros considerados graves (grau III e grau IV, segundo a classificação da Sociedade Francesa de Anestesia e Reanimação), ou seja, acompanhados de manifestações cutâneas e alterações importantes nos sistemas respiratório e cardiovascular (broncoespasmo, cianose, parada respiratória, choque, parada cardíaca)⁸. Logo, em nosso trabalho, apesar da porcentagem obtida ser significativa, náuseas e vômitos não devem ser considerados como efeitos adversos exclusivos dos BNM, pois a administração concomitante destes fármacos com outras drogas (que também causam estes sintomas) pode influenciar nos resultados¹⁰.

Apesar da ocorrência de dor muscular ter sido relativamente pequena após o uso do rocurônio e do atracúrio, alguns autores associam a presença deste sintoma ao uso da succinilcolina e não ao uso de BNM adespolarizantes^{9,10}. Por outro lado, a associação da succinilcolina com o atracúrio não ocasionou nenhum caso de mialgia em nossos pacientes. Este fato reforça a idéia de que os BNM adespolarizantes reduzem o efeito de dores musculares que a succinilcolina, por si só, pode proporcionar⁹.

Ao verificarmos qual sexo foi mais afetado, diferenças estatisticamente significativas entre os efeitos adversos e os sexos não foram observadas, tanto na sala de cirurgia quanto na SRPA e no pós-operatório. Estudos relatam que as reações anafiláticas são mais observadas no sexo feminino, já que as mulheres têm um contato mais constante com diferentes produtos, como alvejantes, cosméticos, roupas que possuem em sua molécula íons de amônio quaternário, facilitando uma reação cruzada com os BNM^{9,11,18}.

Dentre os BNM utilizados, o rocurônio foi o que mais ocasionou efeitos adversos, acometendo 14 pacientes na sala de cirurgia. Entre eles, 78,6% manifestaram rash cutâneo, 21,4% tiveram uma recuperação prolongada e não houve nenhum caso de broncoespasmo. Já na SRPA e no pós-operatório, 10 pacientes manifestaram algum efeito, sendo que 70% apresentaram náuseas/vômitos, 20% dor muscular e 10% manifestaram ambos. Além disso, o rocurônio foi o BNM mais utilizado em nosso trabalho. A preferência por este fármaco pode ser justificada pelo fato dele ter a vantagem de ser um BNM com um início de ação muito rápida, motivo este que leva os anesthesiologistas a usá-lo com frequência para a anestesia geral¹⁹.

O número observado para o rash cutâneo está de acordo com o a literatura, uma vez que as reações alérgicas têm sido cada vez mais observadas ao uso do rocurônio^{8,19,20}. Alguns autores afirmam que os BNM esteróides, como o rocurônio, não costumam induzir a liberação de histamina⁹ assim como outros negam terem visualizados alterações morfológicas dos mastócitos (na microscopia eletrônica) das amostras de sangue colhidas após a administração do fármaco^{1,21}. Entretanto, esta afirmação vem perdendo credibilidade devido ao crescente número de casos publicados mencionando reações anafilactóides ao uso do rocurônio^{12,19,20}. Baillard et al. publicaram dois casos de anafilaxia grau III (segundo a classificação da Sociedade Francesa de Anestesia e Reanimação), ou seja, apresentaram manifestação cutânea associada a choque, vômitos ou diarreia após a infusão do rocurônio. Destes dois casos, um paciente foi a óbito¹⁹. Na França e na Bélgica, a incidência de reações anafiláticas é de 1:3.500, proporção esta que motivou recomendação oficial de utilização da droga apenas em situações que requeiram intubação urgente^{8,11,18,20}.

Apesar de o rocurônio poder se ligar tanto aos receptores M₂ quanto aos receptores M₃ no sistema respiratório^{17,22}, a ausência de broncoespasmos em nossos pacientes pode ser justificada tanto pelo fato de que as doses utilizadas durante a anestesia não são suficientes para antagonizar estes receptores, como também devido ao baixo poder de ligação aos receptores M₂ e M₃. Pelos mesmos motivos, podemos justificar a ocorrência de somente um único caso de taquicardia e outro de hipotensão arterial.

A associação da succinilcolina (para a indução da anestesia) com o atracúrio (para a manutenção) apresentou o segundo maior número de ocorrência dos efeitos adversos. Na sala de cirurgia, 7 pacientes foram acometidos, tendo 85,7 % manifestado rash cutâneo, 14,3% broncoespasmo e 0% recuperação prolongada, enquanto que na SRPA e no pós-operatório apenas um paciente manifestou náuseas/vômitos. Sabe-se que a succinilcolina, por si só, é responsável por muitos efeitos colaterais, principalmente as reações alérgicas^{7,8,9,10,18}.

Infelizmente, estudos entre a associação da succinilcolina com outros BNM adespolarizantes são muito pouco encontrados. A ausência de dores musculares após a administração da succinilcolina e do atracúrio está de acordo com o que Naguib e Magboul dizem a respeito do efeito protetor que os BNM adespolarizantes contra a mialgia que a succinilcolina pode ocasionar ⁹.

O atracúrio, por sua vez, ocasionou menos efeitos adversos do que as drogas citadas acima, perdendo somente para o vecurônio. Dos 3 pacientes que apresentaram estes efeitos na sala de cirurgia, 100% manifestaram rash cutâneo. No entanto, na SRPA e no pós-operatório houve 5 manifestações, sendo 60% náuseas/vômitos, 20% dor muscular e 20% ambos.

Em 1982, acreditava-se que o atracúrio seria um exemplo de uma nova geração de BNM que permitira ao anestesiológico realizar um relaxamento muscular mais seguro e eficiente, pois já naquela época sabia-se que este fármaco apresenta pouca atividade de bloqueio ganglionar e a dose suficiente para causar este tipo de bloqueio não é usada clinicamente⁷.

Vários estudos relacionam o aumento na liberação da histamina plasmática com a velocidade de infusão do atracúrio. Se administrado de maneira rápida, há um aumento significativo nos níveis de histamina plasmática. Desta forma, eles acreditam que a maneira mais eficaz de evitar alterações hemodinâmicas relacionadas à liberação de histamina é administrá-lo no paciente lentamente ^{4,6,9,10}. Diante de tais dados, podemos levantar a hipótese de que a infusão do atracúrio nos três pacientes que manifestaram rash cutâneo possa ter sido realizada de maneira rápida pelos anestesiólogos.

Por último, o vecurônio foi o BNM que menos ocasionou efeitos adversos na sala de cirurgia. Na SRPA e no pós-operatório, nenhum paciente manifestou algum efeito indesejável. Este resultado já era esperado, já que este fármaco é considerado o BNM mais seguro devido à sua característica de ocasionar menos efeitos alérgicos e causar menos bloqueio ganglionar ^{4,6,18}. Em 1988, Cannon et al. realizaram um estudo analisando a histamina plasmática de 20 pacientes após estes receberem doses altas de vecurônio. Como resultado, não encontraram aumentos importantes da histamina plasmática nas amostras de sangue arterial colhidas e também não observaram alterações clinicamente significativas na pressão arterial e na frequência cardíaca ²³.

Por tratar-se de uma droga segura, o vecurônio é indicado para pacientes com problemas cardiovasculares, asmáticos ou que apresentam algum grau de atopia ²². Em nosso estudo apenas 2 pacientes foram afetados na sala de cirurgia, sendo que 50% apresentou

recuperação prolongada e 50% manifestou broncoespasmo. Este número mínimo de ocorrência de broncoespasmo está de acordo com o que encontramos na literatura uma vez que em um estudo realizado com 15 pacientes que receberam uma dose de vecurônio um pouco mais elevada do que a habitual (0,12 mg/Kg), não foram observadas alterações respiratórias, cardiovasculares ou manifestações cutâneas importantes ¹.

Em relação à pressão arterial, os indivíduos que apresentaram as maiores variações (tanto na PAS quanto na PAD) foram aqueles que receberam doses de vecurônio. No entanto, estas variações não apresentaram riscos aos pacientes e nem foram consideradas clinicamente significativas.

Os efeitos adversos dos BNM em anestesia, embora de incidência reduzida, são uma realidade, que o anestesiológico tem que conhecer e assumir. Como são imprevisíveis, de evolução muito rápida, podendo ser fatais, sugerem o uso de monitorização criteriosa do paciente para reconhecimento precoce destes efeitos. Diante de um quadro grave de reações alérgicas, como um colapso cardiovascular e/ou broncoespasmo, deve-se sempre raciocinar com a hipótese diagnóstica de choque anafilático e tratar como tal, imediatamente.

6 CONCLUSÃO

Aproximadamente 37,4% dos pacientes que receberam bloqueador neuromuscular apresentaram algum efeito adverso. Em nosso estudo, o rash cutâneo foi a manifestação mais observada (76,9%) durante a permanência do paciente na sala cirúrgica. Na SRPA e no período pós-operatório, foi observada menor incidência de efeitos colaterais (14,8%) do que na sala de cirurgia (22,6%). Dentre eles, náuseas e vômitos foram os mais manifestados (70,6%). Dos fármacos estudados, o rocurônio foi o mais utilizado e também foi o que mais ocasionou efeitos adversos.

NORMAS ADOTADAS

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão de curso de graduação em Medicina, resolução nº 001/2001, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina em 05 de julho de 2001.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moore EW, Hunter, JM. The new neuromuscular blocking agents: Do they offer any advantages? Br J Anaesth 2001;87(6):912-25.
2. Flashen JH, Cowen J, Raps EC. Neuromuscular Blockade in the Intensive Care Unit: More than We Bargained for. Am Rev Respi Dis 1993;147:234-36.
3. Oliveira AS, Bastos CO, Serafim MM, Batista RVT. Avaliação do Bloqueio Neuromuscular na Sala de Recuperação Pós-Anestésica. Braz J Anaesth 1997;47(6): 502-10.
4. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Farmacologia. 3th ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 1997.
5. Braz JRC, Castiglia YMM. Temas de Anestesiologia. 4th ed. São Paulo: Editora Unesp; 1992.
6. Yamashika AM, Takaoka F, Iwata NM, Aulen JOC, Jr. Anestesiologia- SAESP. 5th ed. São Paulo. Editora Atheneu; 2001.
7. Bowman WC. Non- Relaxant Properties of Neuromuscular Blocking Drugs. Br J Anaesth 1982;54:147-57.
8. Mathias LAST. Reações Alérgicas em Anestesia. Prog Atual Anest 2003;4:4-27.
9. Naguib M, Magboul MAM. Adverse Effects of Neuromuscular Blockers and their Antagonists. ME J Anesth 1998;14(5):341-65.
10. Kampe S, Krombach JW, Diefenbach C. Muscle relaxants. Best Pract& Res Clin Anaesth 2003;17(9):137-46.
11. Axon AD, Hunter JM. Anaphylaxis and anaesthesia- all clear now? Br J Anaesth 2004;93(4):501-04.
12. Duvaldestin P, Wigdorowicz C, Gabriel I. Anaphylatic Shock to Neuromuscular Blocking Agent: A Familial History. Anesthesiology 1999;90(4):1211-12.
13. Futo J, Kupferberg JP, Moss J. Inhibition of Histamine *n*-Methyltransferase (HNMT) *in vitro* by Neuromuscular Relaxants. Biochemical Pharmacology 1990;39(3):415-20.
14. Moss J, Philbin DM, Rosow CE, Basta SJ, Gelb C, Savarese JJ. Histamine Release by Neuromuscular Blocking Agents in Man. Klin Wochenschrift 1982;60:891-95.
15. Laroche D, Lefrançois C, Gérard JL, Dubois F, Vergnaud MC, Guéant JL, Bricard H. Early Diagnosis of Anaphylatic Reactions to Neuromuscular Blocking Drugs. Br J Anaesth 1992;96:611-14.

16. Castiglia YMM. Considerações gerais sobre anafilaxia de interesse para anestesia. *Anesthesiologia* 2001;2(1):19-3.
17. Hou VY, Hirshman CA, Emala CW. Neuromuscular Relaxants as Antagonists for M₂ and M₃ Muscarinic Receptors. *Anesthesiology* 1998;88(3):744-50.
18. Mertes PM, Laxenaire MC. Allergic reactions occurring during anaesthesia. *European J Anaesth* 2002;19:240-62.
19. Baillard C, Korinek AM, Galanton V, Le Manach Y, Larmignat P, Cupa M, Samama CM. Anaphylaxis to rocuronium. *Br J Anaesth* 2002;88(4):600-2.
20. Laake JH, Rottingen JA. Rocuronium and Anaphylaxis- a statistical challenge. *Acta Anaesth Scand* 2001;45:1196-1203.
21. Koppert W, Blunk JA, Petersen LJ, Skov P, Rentsch K, Schmelz M. Different Patterns of Mast Cell Activation by Muscle Relaxants in Human Skin. *Anesthesiology* 2001;95(3):659-67.
22. Mogensen JV. Why should I change my practice of anaesthesia: neuromuscular blocking agents. *Minerva Anesthesiologica* 2000;66(5):273-7.
23. Cannon JE, Fahey MR, Moss J, Miller RD. Large doses of vecuronium and plasma histamine concentrations. *Can J Anaesth* 1998;35(4):350-3.

APÊNDICE

PROTOCOLO DE PESQUISA

Nº _____

NOME _____ IDADE: _____ SEXO: _____

REGISTRO _____ ASA _____ PESO: _____ ALTURA: _____

CIRURGIA: _____

ANESTESIA (TIPO E RELAXANTE USADO) _____

USO DE NEOSTIGMINA: SIM _____ NÃO _____

TRANS-OPERATÓRIO

	ANTES DO BNM	1' APÓS BNM	3' APÓS BNM	5' APÓS BNM	ANTES DA EXTUBAÇÃO	SRPA admis	SRPA 10'	SRPA 30'
P.A.								
PULSO								
ECG								
RASH CUT.								
BRONCOESP.								
RECUP. PROLONG.								
NÁUSEAS-VÔMITOS								

PÓS-OPERATÓRIO

	SIM	OBS.
NAÚSEAS E VÔMITOS		
DOR MUSCULAR		

ASS: _____ DATA: ___/___/___