

Uso de bloqueadores neuromusculares em gestantes

Neuromuscular blockers in pregnant women

Fernando Hernandes de Meneses¹, Daiane Aparecida Vilela Rezende², Hendrik Ranieri de Oliveira Carvalho¹, Paula de Siqueira Ramos¹, Vinícius Almeida Soares Maia¹

DOI: 10.5935/2238-3182.20160003

RESUMO

¹ Médico Especializando em Anestesiologia. Centro de Ensino e Treinamento (CET) do Hospital Felício Rocho. Belo Horizonte, MG – Brasil.

² Médica Anestesiologista. Departamento de Anestesiologia do Hospital Felício Rocho. Belo Horizonte, MG – Brasil.

Justificativa: a necessidade da anestesia geral em pacientes obstétricas gera muitas controvérsias, principalmente quanto ao uso dos bloqueadores neuromusculares (BNM). A escolha das drogas deve levar em conta as alterações no organismo materno e as repercussões no feto. **Objetivos:** avaliar os BNMs que apresentam melhor perfil farmacológico para boas condições de intubação por sequência rápida, manutenção do bloqueio neuromuscular e que apresentam mínimas repercussões materno-fetais. **Métodos:** revisão teórica de artigos publicados na base de dados do PubMed, com o tema bloqueadores neuromusculares na gestação. **Conclusão:** o bloqueador neuromuscular deve fornecer relaxamento adequado no primeiro minuto e com curto tempo de duração. A succinilcolina (1-1,5 mg/kg) é a medicação de escolha devido às suas características de efeito ultrarrápido e curta duração. O rocurônio é alternativa segura e eficaz, nas doses de 0,6-1,2 mg/kg, na indução em sequência rápida, com a possibilidade de reversão do bloqueio com sugamadex 16 mg/kg.

Palavras-chave: Bloqueadores Neuromusculares; Anestesia; Anestesia Obstétrica; Gestantes; Gravidez.

ABSTRACT

Background: The need for general anesthesia in obstetric patients generates much controversy especially regarding the use of neuromuscular blockers (NMB). The choice of drugs should consider the changes in the mother's body and the effects on the fetus. *Objectives:* Evaluate the NMB that have better pharmacological profile for good intubation conditions by rapid sequence of neuromuscular blockade maintenance and that have minimal maternal and fetal outcome. *Method:* literature review of articles published in the PubMed database, with neuromuscular blockers theme during pregnancy. *Conclusion:* The neuromuscular blocker should provide adequate relaxation in the first minute and a short duration, succinylcholine (1-1,5 mg/kg) is the drug of choice because of its characteristics of ultrafast and short-term effect. The rocuronium is a safe and effective alternative, the dose 0.6-1.2 mg/kg for induction in rapid sequence, with the possibility of reversing with sugammadex 16 mg/kg.

Key words: Neuromuscular Blocking Agents; Anesthesia; Anesthesia, Obstetrical; Pregnant Women; Pregnancy.

INTRODUÇÃO

Instituição:
Hospital Felício Rocho
Belo Horizonte, MG – Brasil

Autor correspondente:
Nome: Fernando Hernandes de Meneses
E-mail: meneshf@gmail.com

Entre os vários tipos de pacientes e suas peculiaridades, as gestantes encontram-se no grupo que gera mais controvérsias, principalmente quando se discute sobre anestesia geral, indução por sequência rápida e o emprego dos bloqueadores neuro-

musculares (BNM) para procedimentos obstétricos. Atualmente, o bloqueio do neuroeixo é preferível nessas pacientes, entretanto, existem situações em que a anestesia geral é necessária, como em casos de emergência ou por contraindicação à peridural ou raquianestesia.^{1,2} Este artigo tem por objetivo a revisão das alterações no organismo materno, o mecanismo de ação e as indicações dos BNMs para os casos em que a anestesia geral é inevitável na Obstetrícia.

METODOLOGIA

Foi feita revisão teórica dos artigos publicados a respeito do uso de bloqueadores neuromusculares em gestantes. Para a obtenção do referencial teórico, foram utilizados artigos científicos selecionados por meio da consulta à base de dados do PubMed, sem restrição de datas e por grau de relevância. Foram empregadas as seguintes palavras-chave e suas possíveis combinações por meio dos termos do MeSH: anestesia/ *anesthesia*; bloqueadores neuromusculares/ neuromuscular *blockingagents*; obstetrícia/ *obstetrics*; gestação/ *pregnancy*. Além disso, foi realizada pesquisa complementar da literatura atual em livros textos, atualizados nos últimos 10 anos, em relação à anestesia em Obstetrícia e à farmacocinética e à farmacodinâmica dos bloqueadores neuromusculares.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Bloqueadores neuromusculares

Os bloqueadores neuromusculares atuam sobre a musculatura esquelética, mais precisamente na junção neuromuscular, região que une o neurônio motor e a célula muscular. As membranas celulares do neurônio e da fibra muscular são separadas por um estreito espaço, a fenda sináptica. A liberação de acetilcolina na fenda sináptica ocorre quando um potencial de ação chega até a junção neuromuscular. Esse fenômeno ocorre após um fluxo de cátions (íons sódio e cálcio para dentro do citoplasma e íons potássio para fora) na placa terminal. As moléculas de acetilcolina difundem-se pela fenda sináptica para se ligarem aos receptores colinérgicos nicotínicos em uma porção especializada da membrana muscular, a placa motora. Cada placa motora contém cerca de

cinco milhões desses receptores, entretanto, a ativação de apenas quinhentos mil é suficiente para a contração muscular normal. A acetilcolina é rapidamente hidrolisada em acetato e colina pela enzima acetilcolinesterase. Essa enzima está presente na membrana da placa motora.³ Os bloqueadores musculares despolarizantes ligam-se aos receptores dessa substância, gerando um potencial de ação muscular.

Tais drogas, contudo, não são metabolizadas pela acetilcolinesterase e, dessa forma, sua concentração na fenda sináptica se mantém durante mais tempo, gerando prolongada despolarização da placa motora. Essa despolarização contínua causa relaxamento muscular porque altera a configuração dos canais de sódio, mantendo-os fechados até que a placa motora se repolarize, o que não ocorre enquanto o bloqueador neuromuscular estiver ligado aos receptores de acetilcolina. A succinilcolina é o representante do grupo de agentes despolarizantes. Eles têm estrutura química muito semelhante à acetilcolina e se ligam aos receptores dela, por isso chamados de agonistas. Os agentes adespolarizantes são os esteroidais (pancurônio, rocurônio e vécuroônio) e as benzilisoquinolinas (atracúrio, cisatracúrio e mivacúrio). Esses agentes competem com a acetilcolina nos seus sítios de ligação, sendo denominados antagonistas competitivos.⁴

Alterações fisiológicas da gravidez e sua relação com a anestesia

Alterações hemodinâmicas, neuroendócrinas, renais e até gastrintestinais da gravidez são determinantes na escolha das medicações utilizadas durante o ato anestésico, pois podem modificar a farmacodinâmica e a farmacocinética de várias drogas. Logo, a utilização do BNM entre esse rol de medicações deve ser pautada no conhecimento sobre tais alterações e sobre suas repercussões no organismo materno e fetal.²

Entre as modificações observadas no sistema cardiovascular, como o aumento do débito cardíaco, aumento da frequência e diminuição da resistência vascular, o principal a ser considerado consistiria no aumento do volume plasmático. Com variação de 25% até 45% no terceiro trimestre, acreditava-se que esse maior volume de distribuição afetaria a ação dos BNMs. Entretanto, o que atualmente se sabe é que a concentração dos BNM é mais acentuada no meio ex-

tracelular e, assim, o volume plasmático aumentado não afetaria o funcionamento dessa medicação.⁵

Em relação às alterações renais, o aumento da taxa de filtração glomerular em cerca de 50% durante o período gestacional leva à diminuição do tempo de meia-vida das drogas que têm a via renal como principal via de eliminação.⁵

As modificações do sistema respiratório e gastrintestinal não têm grande influência na farmacocinética e na farmacodinâmica dos BNMs, contudo, a consideração dessas alterações no organismo materno é imprescindível para a indicação das drogas adequadas no momento da indução. O fato de a via aérea da gestante ser potencialmente difícil e haver importante redução da capacidade residual funcional pulmonar faz com que os BNMs selecionados para a intubação tenham rápido início de ação e tempo de duração diminuído. Como nessas pacientes existe grande redução do esvaziamento gástrico e risco de estômago cheio, deve-se seguir o mesmo princípio para proteção de aspiração durante a sequência rápida, com foco em BNM de rápido início de ação, características comuns à succinilcolina e ao rocurônio, com suas respectivas doses ajustadas.^{2,5} A diminuição da atividade da colinesterase plasmática durante a gravidez poderia prolongar o tempo de duração da succinilcolina, entretanto, essa alteração só foi observada em pacientes com alteração genética responsável pela redução da atividade da colinesterase, e não em todas gestantes como antes se acreditava.^{6,7}

Bloqueadores neuromusculares na gestação

A maioria dos agentes anestésicos intravenosos atravessa livremente a placenta. Algumas alterações fisiológicas da gravidez como aumento do peso corporal, do volume plasmático e do volume sanguíneo podem influenciar no volume de distribuição de drogas. Entretanto, isso não ocorre em relação ao atracúrio, vecurônio e pancurônio, segundo o estudo de Guay *et al.*⁵ Com uma eliminação que independe da função renal e hepática, o *clearance* do atracúrio se mantém inalterado nas gestantes quando comparado aos pacientes não grávidos, devido à sua metabolização pela esterase plasmática. Isso é corroborado pela duração de ação também inalterada desse bloqueador neuromuscular nessa população específica. Por outro lado, observou-se aumento do *clearance* do pancurônio em 27% em mulheres no final da gesta-

ção.⁵ Isso pode ser explicado pelo aumento no ritmo de filtração glomerular que ocorre durante a gravidez. A duração de ação do vecurônio na gestante a termo e no puerpério é duas vezes maior do que a duração nos demais pacientes, embora tenha sido relatado aumento no *clearance* do vecurônio durante o parto cirúrgico. Apesar da redução na concentração plasmática de pseudocolinesterase, o tempo de ação da succinilcolina é o mesmo nas pacientes gestantes e levemente aumentado no pós-parto.⁵

As propriedades dos bloqueadores neuromusculares podem ser alteradas por medicações relacionadas à transmissão neuromuscular, como exemplo o sulfato de magnésio, que faz parte das medidas utilizadas no tratamento da eclâmpsia. O magnésio reduz a concentração de cálcio sérico e diminui a sensibilidade da junção neuromuscular para a acetilcolina. Com isso, devem-se usar doses mais baixas na manutenção do bloqueio neuromuscular, a fim de evitar um prolongamento do mesmo. Porém, a dose para indução deve permanecer inalterada.⁸

Indução em sequência rápida

A intubação por sequência rápida é indicada na gestação devido às alterações que ocorrem nesse período e que ocasionam aumento na incidência de síndrome da aspiração gástrica. Além disso, é preferível utilizar drogas cujo início de ação é rápido, o tempo de ação é curto ou é possivelmente reversível, devido à maior chance de falha na intubação dessas pacientes. As principais drogas utilizadas nessa ocasião são a succinilcolina e o rocurônio.^{9,10}

A succinilcolina é uma droga despolarizante, muito utilizada na sequência rápida de intubação devido ao seu efeito ultrarrápido, propiciando relaxamento muscular em aproximadamente 60 segundos, em sua dose habitual (1-1,5 mg/kg). Seu tempo de ação curto também é útil nos casos em que não foi possível conseguir manter uma via aérea definitiva, pois a paciente pode retornar à respiração espontânea em 5 a 10 minutos.^{9,11}

As desvantagens da succinilcolina incluem o potencial em desencadear bradicardia, o fato de ser uma das principais drogas causadoras de anafilaxia, a possibilidade de ocasionar hipertermia maligna e fasciculações. Tais riscos podem ser prevenidos com o uso de uma dose baixa de um agente adespolarizante.^{10,12}

Entre os bloqueadores neuromusculares adespolarizantes, o rocurônio é a droga que pode ser utilizada

para sequência rápida quando utilizada em doses elevadas (1,2 mg/kg), permitindo adequado controle da via aérea em 60 segundos. Quando utilizado em doses mais baixas (0,6 mg/kg), aproximadamente metade das pacientes não apresenta relaxamento adequado aos 60 segundos, porém 100% delas o apresentam com 90 segundos.¹³ Esse agente possui mais tempo de duração que o promovido pela succinilcolina.

Estudos têm demonstrado que 1,2 mg/kg de rocurônio podem ser rapidamente revertidos com a utilização dosugamadex na dose de 16 mg/kg.^{13,14} Com a sua utilização, é possível o retorno da função neuromuscular de forma mais rápida do que o retorno espontâneo dessa função após o uso da succinilcolina. Dessa forma, o rocurônio é considerado uma opção segura para a sequência rápida em gestantes.^{7,13}

Segurança fetal

A succinilcolina é degradada pela colinesterase de forma muito rápida, praticamente não atingindo o feto em sua dose usual (1-1,5 mg/kg). O rocurônio pode atravessar a placenta em níveis de até 7-22%, dependendo da dose utilizada. Atenção deve estar focada no neonato quando utilizadas doses elevadas de agentes adespolarizantes, uma vez que o bloqueio neuromuscular neonatal pode ocorrer e medidas de suporte ventilatório ou o uso de agentes antagonistas dos fármacos bloqueadores neuromusculares podem ser necessários. O escore de Apgar aos 5 minutos não se altera quando utilizado o rocurônio na dose de 0,6 mg/kg.¹⁵

CONCLUSÃO

A anestesia geral é utilizada na prática da Obstetrícia para cesarianas ou em cirurgias de emergências não obstétricas quando o bloqueio neuroaxial está contraindicado. Considerar as alterações fisiológicas durante a gravidez é preponderante durante a anestesia e associado ao conhecimento farmacocinético das drogas reduz os riscos de repercussões indesejadas no organismo materno e fetal.

A indução em sequência rápida esta indicada nas gestantes, considerando o seu potencial risco de aspiração pulmonar de conteúdo gástrico e, ainda, a possibilidade de uma via aérea difícil. Logo, a escolha do bloqueador neuromuscular deve ser pautada

na capacidade de fornecer relaxamento adequado no primeiro minuto e em curto tempo de duração. Nesse sentido, a succinilcolina (1-1,5 mg/kg) é a medicação de escolha para o bloqueio neuromuscular, pois suas características de efeito ultrarrápido e curta duração não sofrem influências significativas na gestante e não atingem o feto. Por outro lado, os estudos mostram que o rocurônio é uma alternativa segura, nas doses 0,6-1,2 mg/kg, na indução em sequência rápida, com a possibilidade de reversão do bloqueio com sugammadex 16 mg/kg.¹³⁻¹⁵

REFERÊNCIAS

- Davies P, Landy M. Suxamethonium and mivacurium sensitivity from pregnancy-induced plasma cholinesterase deficiency. *Anaesthesia*. 1998 Nov; 53(11):1109-11.
- Khuenl-Brady KS, Koller J, Mair P, Pühringer F, Mitterschiffthaler G. Comparison of vecuronium- and atracurium-induced neuromuscular blockade in postpartum and nonpregnant patients. *Anesth Analg*. 1991 Jan; 72(1):110-3.
- Morgan Jr GE, Mikhail MS, Murray MJ. *Anestesiologia clínica*. 4ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2010.
- Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA. *Anesthesia for vascular surgery*. In: Miller RD, editor. *Miller's Anesthesia*. 7ª ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2009.
- Guay J, Grenier Y, Varin F. Clinical pharmacokinetics of neuromuscular relaxants in pregnancy. *Clin Pharmacokinet*. 1998 Jun; 34(6):483.
- Weissman DB, Ehrenwerth J. Prolonged neuromuscular blockade in a parturient associated with Succinylcholine. *Anesth Analg*. 1983 Apr; 62(4):444-6.
- Suresh M, Segal B, Prestos R, Fernando R, Mason C. Shnider and Levinson's. *Anesthesia for Obstetrics*. 5ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
- Watson VF, Vaughan RS. Magnesium and the anaesthetist. *Br J Anaesth*. 2001; 1(1):16-20.
- Sharp LM, Levy DM. Rapid sequence induction in obstetrics revisited. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009 Jun; 22(3):357-61.
- Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Calahan MK, Stock MC, Ortega R. *Clinical Anesthesia*. 7ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams; 2013.
- Sumikura H, Niwa H, Sato M, Nakamoto N, Asai T, Hagihira S. Rethinking general anesthesia for cesarean section. *J Anesth*. 2016 Apr; 30(2):268-73. doi: 10.1007/s00540-015-2099-4.
- Rahimi M, Makare J, Goharrizi AG. Succinylcholine induced myalgia in obstetric patients scheduled for caesarean section diclofenacvs placebo patches. *Middle East J Anaesthesiol*. 2009 Oct; 20(3):417-22.
- Williamson R. M., Mallaiah S., Barclay P. Rocuronium and sugammadex for rapid sequence induction of obstetric general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011 Jul; 55(6):694-9

14. Lee C, Jahr JS, Candiotti KA, Warriner B, Zornow MH, Naguib M. Reversal of profound neuromuscular block by sugammadex administered three minutes after rocuronium: a comparison with spontaneous recovery from succinylcholine. *Anesthesiology*. 2009; 110:1020-5.
 15. Littleford J. Effects on the fetus and newborn of maternal analgesia and anesthesia: a review. *Can J Anesthesia*. 2004 Jun; 51(6):586-609.
-