

# AVALIAÇÃO DO BLOQUEIO NEUROMUSCULAR PROMOVIDO PELO ROCURÔNIO E SEUS EFEITOS HEMODINÂMICOS EM UM CÃO SUBMETIDO À FACECTOMIA

CAVALCANTI, R.L.<sup>1</sup>; SAFLATE, A.V.<sup>2</sup>; NATALINI, C.C.<sup>3</sup>; CROSIGNANI, N.<sup>1</sup>;  
QUEIROGA, L.B.<sup>1</sup>; POLYDORO, A.S.<sup>4</sup>; MOLNAR, B.F.P.<sup>5</sup>; SERPA, P.<sup>5\*</sup>; GALANT, P.<sup>5</sup>;  
SCHALLENBERGER, R.G.<sup>5</sup>.

## INTRODUÇÃO

A anestesia veterinária é uma das áreas que mais têm se desenvolvido nos últimos anos em nosso meio. Isso ocorre porque diversos profissionais têm-se preocupado com a qualidade da anestesia oferecida aos seus pacientes, o tipo de procedimento realizado e as possíveis repercussões sistêmicas. Ao anestesista cabe a manutenção da vida de seu paciente durante o ato cirúrgico, além do controle da dor inerente aos processos cirúrgicos (CORTOPASSI, 2006). É neste contexto que o uso de bloqueadores neuromusculares (BNMs) torna-se importante, como parte de uma anestesia dita balanceada (AUER, 2006). Eles têm papel imprescindível na anestesia, principalmente para obtenção de relaxamento muscular sem os inconvenientes do aprofundamento do plano anestésico que está vinculado a alterações sistêmicas arriscadas (MOORE & HUNTER, 2001). Atualmente, os BNMs de eleição para uso clínico são os não despolarizantes ou competitivos, pois competem com a acetilcolina (ACh) pelo seu sítio de ação sem causar fasciculações musculares, que são observadas quando da utilização dos BNMs despolarizantes como a succinilcolina (SOBRINHO, 2001). Em medicina veterinária, as cirurgias oftálmicas, como a facectomia extracapsular (FEC), requerem a utilização de BNMs, pois têm como característica a necessidade da centralização do globo ocular – promovido pelo relaxamento da musculatura extra-ocular, bem como a total imobilidade do campo operatório, em vista de se tratar de uma cirurgia delicada (KASTRUP, 2005).

Existem vários BNMs competitivos no mercado. Um novo agente que vem sendo empregado em grandes centros é o brometo de rocurônio que possui duração intermediária e apresenta o mais rápido início de ação de todos os BNMs não competitivos (DUDGALE *et al.*, 2002; SUTCLIFFE *et al.*, 2000). É um composto monoquaternário análogo ao vecurônio, mas com potência 5 a 10 vezes menor do que este (DUDGALE *et al.*, 2002). Sua excreção, em humanos, é predominantemente hepática (60 a 70%) e secundariamente renal (20 a 30%) (AMARAL & RODRIGUES, 1996; MARTINS & MARTINS, 2004). Não induz a degranulação de mastócitos e, em doses clínicas, não apresenta efeitos colaterais importantes sobre o sistema cardiovascular. Também não possui efeito cumulativo nem produz metabólitos ativos, o que, conseqüentemente, o habilita a ser administrado por infusão contínua (AUER, 2007; DUDGALE *et al.*, 2002). Em medicina humana, vários estudos são realizados utilizando doses diferentes de um mesmo agente bloqueador neuromuscular (BNM). Essa necessidade decorre principalmente porque, em diferentes doses, os BNMs permitem tempos distintos de bloqueio neuromuscular e isso é relevante quando empregados em procedimentos cirúrgicos de curta ou longa duração. A dose escolhida neste caso, 0,7 mg.kg<sup>-1</sup>, ainda não foi relatada na literatura veterinária e corresponde a 3,5 DE<sub>95</sub> para a espécie canina (DUDGALE *et al.*, 2002).

<sup>1</sup> Programa de Pós-graduação em Fisiologia, Instituto de Ciências Básicas da Saúde (ICBS), UFRGS, Porto Alegre/RS. <sup>2</sup> Serviço de Oftalmologia do Hospital Veterinário, USP, São Paulo/SP. <sup>3</sup> Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Básicas da Saúde (ICBS), UFRGS, Porto Alegre/RS. <sup>4</sup> Bolsista Pós-Doutorado Júnior - CNPq - HCPA/Porto Alegre. <sup>5</sup> Faculdade de Medicina Veterinária, UFRGS, Porto Alegre/RS. CORRESPONDÊNCIA: R.L. Cavalcanti [ruben.cavalcanti@ufrgs.br].

A recuperação do efeito dos BNM's pode ocorrer espontaneamente (por meio do seu metabolismo, excreção e/ou redistribuição), ou pela administração de antagonistas farmacológicos, quais sejam os anticolinesterásicos. Como o bloqueio é competitivo, a recuperação pode ser acelerada por estas substâncias, que aumentam a concentração de ACh na biofase (MARTINS & MARTINS, 2004). Eles inibem a *acetilcolinesterase* (enzima que degrada a ACh), aumentando o número de moléculas de ACh na fenda sináptica, com isso possibilitando a competição desta pela posição no receptor com as moléculas do BNM e, dessa forma, a transmissão neuromuscular é restaurada (JONES, 1999).

O objetivo deste resumo é de relatar o uso e a avaliação do bloqueio neuromuscular promovido pelo rocurônio na dose de  $0,7 \text{ mg.kg}^{-1}$ , IV, na espécie canina, bem como as possíveis alterações nos parâmetros cardiovasculares acarretados por este fármaco, além de avaliar a reversão estabelecida por agentes anticolinesterásicos ao bloqueio neuromuscular.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Uma paciente fêmea, da raça Terrier Brasileiro, 8 anos e pesando 14,3 kg de massa corporal, foi submetida à facectomia extracapsular (FEC) com duração aproximada de 1 hora, no Hospital Veterinário da Universidade de São Paulo (HOVET). Realizou-se exame clínico e laboratorial (hemograma, ECG, uréia, creatinina), sendo que todos os parâmetros estavam dentro dos valores normais para a espécie. Como se tratava de um animal diabético, a glicemia foi mensurada no pré e pós-operatório (Monitor Accu-Chek Advantage), sendo que, após a cirurgia, o cão foi encaminhado ao setor da clínica para ser reavaliado. Administrou-se acepromazina ( $0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) associada à meperidina ( $2 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) pela via intramuscular 20 minutos antes da indução da anestesia, como medicação pré-anestésica (MPA). A anestesia geral foi induzida com propofol na dose de  $5 \text{ mg.kg}^{-1}$  pela via intravenosa. A intubação orotraqueal foi realizada com uma sonda de Maggil nº 7 com "cuff". A administração de fluido intravenoso foi iniciada após a indução, com solução de ringer lactato na taxa de  $5 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{hora}^{-1}$ . A anestesia foi mantida com isoflurano diluído em 100% de oxigênio em concentração suficiente para a manutenção do plano de anestesia cirúrgico e foi empregado circuito circular com reinalação. O animal foi mantido sob ventilação controlada com frequência respiratória de 10 movimentos por minuto e volume corrente de  $10 \text{ ml.kg}^{-1}$ . Ao término do procedimento, foi realizado "desmame" da ventilação controlada, através da diminuição da frequência respiratória.

A profundidade da anestesia foi monitorada com monitor de eletrocardiografia (ECAFIX, Brasil), oximetria de pulso (ECAFIX, Brasil) e pressão arterial não-invasiva pelo método oscilométrico (Criticare, USA). A temperatura retal, bem como os demais parâmetros fisiológicos, foram mensurados em diferentes momentos (M) e a temperatura da sala de cirurgia foi mantida em  $21 \text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Após a estabilização da anestesia, flunixin-meglumine ( $1 \text{ mg.kg}^{-1}$ , IV) foi administrado como agente preemptivo antiinflamatório e analgésico. O paciente foi então posicionado em decúbito lateral esquerdo e os eletrodos de estimulação, o transdutor de aceleração e o sensor de mensuração de temperatura cutânea do estimulador de nervo periférico (TOF-WATCH S; Organon Teknika BV, Boxtel, The Netherlands) foram colocados na região lateral do membro posterior direito do paciente (conforme Figura 1). É importante ressaltar que, antes da colocação dessas seções do TOF-WATCH S, a região lateral do membro posterior direito foi preparada com tricotomia, anti-sepsia, éter para melhorar a adesão dos eletrodos à pele e gel para otimizar o contato elétrico. Na ocorrência de apnéia, foi iniciada ventilação controlada com pressão positiva, de forma

manual. Com as seções do estimulador de nervo periférico posicionadas, a corrente necessária para promover o estímulo supramáximo (controle) era determinada, de forma que a resposta muscular ao estímulo fosse de, no mínimo, 100%. A estimulação supramáxima foi atingida quando a altura do gráfico de resposta de contração muscular atingiu o pico. Após essa determinação, o padrão de estímulos escolhido foi o estímulo simples (*single twitch*), que consiste na aplicação de estímulos únicos, de intensidade supramáxima, em uma frequência de 0,1 Hz (1 estímulo a cada 10 segundos) e a resposta é uma contração simples. Após, brometo de rocurônio (Esmeron, N.V. Organon) foi administrado em *bolus*, também pela via intravenosa, de forma rápida, na dose de 0,7 mg.kg<sup>-1</sup>. Após a administração do BNM e com o uso do estímulo simples, os seguintes parâmetros foram avaliados: período de latência (T1/Tc\* = 0%), que foi considerado o período compreendido entre a administração do bloqueador e a obtenção de T1 = 0%; a duração clínica (T1/Tc = 25%), que foi o período observado para recuperação de T1 = 25%; o índice de recuperação, que é o período correspondente ao tempo que T1/Tc = 25% demorou até chegar em T1/Tc = 75%; e a avaliação da duração de ação (DUR<sub>95</sub>), que é o período transcorrido da administração do bloqueador neuromuscular até a recuperação de T1/Tc = 95%.

Ao final do procedimento, quando T1 = 25%, foi administrado neostigmina (0,05 mg.kg<sup>-1</sup>) associado ao sulfato de atropina (0,044 mg.kg<sup>-1</sup>) pela via intravenosa, a fim de antagonizar o bloqueio neuromuscular. Para avaliação da recuperação do bloqueio, o estímulo padrão foi a Sequência de Quatro Estímulos (SQE ou TOF). Neste caso, quatro estímulos supramáximos – cada um com 0,2 milissegundos de duração e 0,5 segundos de intervalo entre eles – foram dados em 2 segundos totais (2 Hz). O monitor TOF WATCH S calculou automaticamente a divisão de T4/T1 e disponibilizou esse valor em forma de porcentagem numa tela de cristal líquido (conforme figura 2). O valor preconizado de SQE ou TOF para extubar o paciente com total segurança foi 0,9 (90%).

Os parâmetros de frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA), frequência respiratória (FR), temperatura retal (TR) e temperatura cutânea (TC) foram avaliados nos seguintes momentos: M1, valor controle (mensuração obtida após a estabilização da anestesia inalatória); M2, mensuração realizada 1 minuto após a administração do BNM; e M3, M4, M5 e M6, que foram avaliados decorridos 3, 5, 10 e 15 minutos, respectivamente, após a administração do bloqueador.

## RESULTADOS

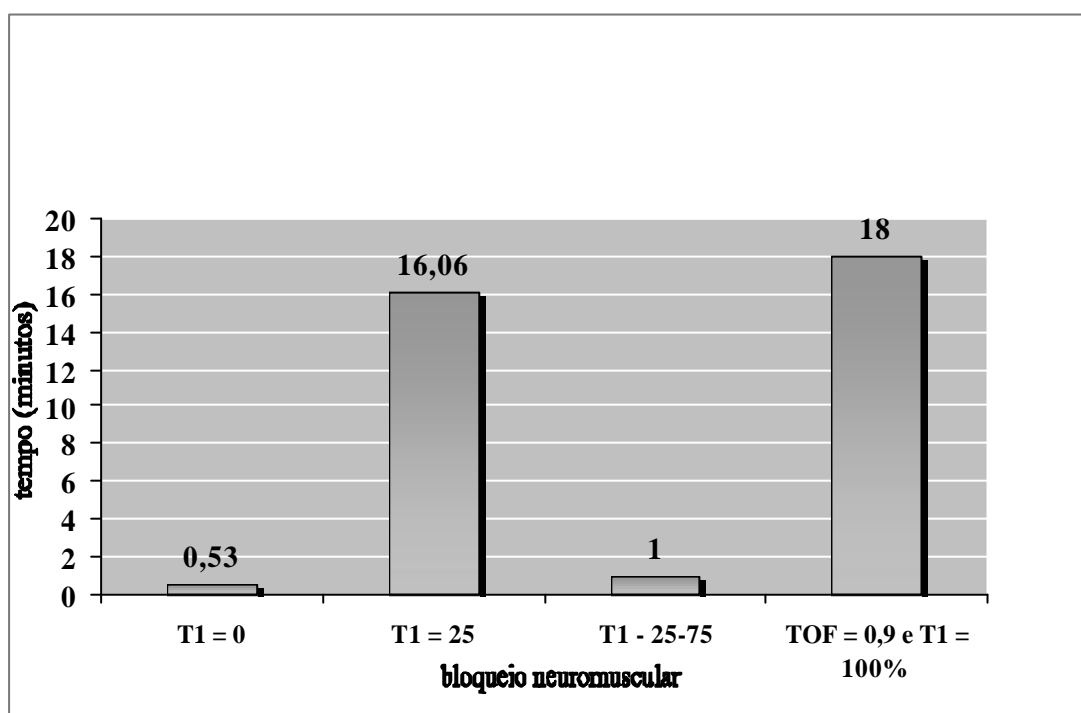
Os resultados obtidos podem ser vistos no **Quadro 1** e na **Figura 3**.

**Quadro 1** - Valores de frequência cardíaca (bpm), saturação de oxi-hemoglobina (SpO<sub>2</sub>), frequência respiratória (FR), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM), temperatura retal e temperatura da pele, nos diversos momentos (M) de avaliação.

	M1 =	M2 = 1	M3 = 3	M4 = 5	M5 = 10	M6 = 15
Parâmetros	Controle	min	min	min	min	min

\* T1/Tc: A amplitude (altura) da resposta muscular ao estímulo elétrico é expressa como porcentagem em relação a uma resposta-controle (100%), obtida no paciente não-bloqueado.

<b>FC</b>	139	145	143	160	144	137
<b>SpO<sub>2</sub></b>	99	100	100	100	100	99
<b>FR</b>	20	10	10	10	10	10
<b>PAS</b>	102	76	80	92	82	83
<b>PAD</b>	41	38	34	36	32	37
<b>PAM</b>	55	44	53	57	50	59
<b>Temp. Retal</b>	38,8	38,6	38,6	38,6	38,5	38,4
<b>Temp. Pele</b>	35,2	35,2	35,4	35,4	35,4	35,5



**Figura 3** - Estágios do bloqueio neuromuscular. T1 = 0: período de latência; T1 = 25: duração clínica; T1<sub>25-75</sub>: índice de recuperação; TOF = 0,9 e T1 = 100%: recuperação com total segurança.

## DISCUSSÃO

A utilização de BNMs em medicina veterinária obteve grande incremento com o advento do conceito de anestesia balanceada, pois possibilitou o relaxamento muscular independentemente do grau de profundidade anestésica (SOBRINHO *et al.*, 2001). Porém, os efeitos cardiovasculares de alguns BNMs e, sobretudo, a avaliação do bloqueio não estão totalmente disponíveis em nossa literatura o que, conseqüentemente, nos leva ao desconhecimento a respeito do uso desses fármacos. Em medicina humana, vários estudos são realizados utilizando doses diferentes de um mesmo agente BNM. Essa necessidade decorre principalmente porque, em diferentes doses, os BNMs permitem tempos distintos de bloqueio neuromuscular e isso é relevante quando empregados em

procedimentos cirúrgicos de curta ou longa duração. A dose escolhida,  $0,7 \text{ mg.kg}^{-1}$ , ainda não foi relatada na literatura veterinária e corresponde a  $3,5 \text{ DE}_{95}$  em cães.

Neste caso, o rocurônio foi de extrema importância para a cirurgia proposta, por permitir a centralização do globo ocular e a total imobilidade do paciente. Como mostram os resultados, não ocorreram alterações significativas nos parâmetros cardiovasculares monitorados durante o procedimento anestésico, o que corrobora com as afirmações de Dugdale *et al.* (2002) e Auer (2006). Isso o credencia a ser utilizado em animais cardiopatas.

A avaliação do tempo de latência de um BNM (tempo decorrido entre o término da injeção do bloqueador neuromuscular e a ausência total de resposta ao estímulo simples;  $T_1 = 0$ ) é extremamente importante, uma vez que possibilita a determinação com precisão do momento no qual o animal estará sob o efeito do bloqueio e, na falta de um monitor, pode estimar quando o animal deverá ser submetido à ventilação mecânica controlada<sup>4</sup>. O mesmo pode ser mencionado em relação à duração clínica (tempo efetivo de relaxamento muscular, isto é, o tempo entre o término da injeção do BNM até a recuperação de 25% da função neuromuscular;  $T = 25\%$ ), à duração de ação (tempo necessário para a força muscular atingir 95% da força inicial;  $T_1 = 95\%$ ) e ao término do bloqueio ou recuperação da atividade neuromuscular total. Neste caso, o período de latência do rocurônio foi de apenas 32 segundos (0,53 minutos), enquanto Auer (2006), utilizando uma dose de  $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ , obteve o tempo de  $2 \pm 0,9$  minutos. Essa diferença pode ser explicada porque um fármaco pouco potente, que deve ser administrado em alta dose, proporciona um maior número de moléculas do BNM na fenda sináptica competindo com a ACh por unidade de tempo (ADAMS, *et al.*, 2001). A duração clínica foi de 16 minutos, não sendo necessário, neste caso, uma dose suplementar, visto que o procedimento já estava no seu final. O curto período do índice de recuperação (1 minuto) e da duração total para TOF = 0,9 (2 minutos após o paciente recuperar 25% da função neuromuscular) deveram-se à administração de neostigmina ( $0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) associado ao sulfato de atropina ( $0,044 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) pela via intravenosa quando o  $T_1 = 25\%$ . Esse resultado demonstra com clareza a importância e a eficiência do antagonismo promovido pelos anticolinesterásicos. Auer (2006) obteve os respectivos resultados para índice de recuperação e duração total:  $5,2 \pm 2,8$  minutos e  $26 \pm 7,7$  minutos. Essa diferença resultou da não utilização de anticolinesterásicos por Auer (2006), pois o objetivo deste autor era avaliar a recuperação espontânea dos animais ao bloqueio.

A monitorização do bloqueio neuromuscular mostrou ser de grande valia, pois evitou os movimentos respiratórios conflitantes entre o paciente e a ventilação assistida, possibilitando ao anestesista identificar o momento mais oportuno para a reaplicação do fármaco, caso fosse necessário. O emprego do monitor também permitiu que o cirurgião realizasse o procedimento com total serenidade, uma vez que, continuamente, tomava ciência do grau de bloqueio neuromuscular no qual o paciente se encontrava através das informações fornecidas pelo anestesista, sendo que a duração total do bloqueador empregado, 18 minutos, foi adequada para a realização da facectomia. O monitor empregado, TOF WATCH S®, baseado na acelerometria, já tem uso descrito em cães e eqüinos (BECHARA *et al.*, 1999), devendo ser amplamente utilizado em Medicina Veterinária por ser de fácil manejo e baixo custo, permitindo a monitorização acurada do bloqueio neuromuscular (SOBRINHO *et al.*, 2001).

## CONCLUSÃO

A dose de  $0,7 \text{ mg.kg}^{-1}$  IV de rocurônio possibilita o bloqueio neuromuscular do bulbo ocular, sendo adequada para a realização de facectomia extracapsular sem

necessidade de doses suplementares desse agente ou ocorrência de curarização excessiva que prolongue o tempo de recuperação e alta do paciente. O antagonismo promovido pela neostigmina é efetivo e acelera sobremaneira o tempo de recuperação do bloqueio neuromuscular.



**Figura 1** - Posicionamento das diferentes seções do estimulador de nervo periférico TOF-WATCH S® no membro posterior esquerdo de um canino (FANTONI, CORTOPASSI, 2002).



**Figura 2** - Estimulador de nervo periférico TOF-WATCH S® (Organon Teknika BV, Boxtel, The Netherlands).

## REFERÊNCIAS

1 CORTOPASSI, S.R.G. Comunicação pessoal, 2006.

2 AUER, U. Clinical observations on the use of the muscle relaxant rocuronium bromide in the dog. **The Veterinary Journal**, Londres, jan. 2006.

3 MOORE, E.W.; HUNTER, J.M. The new neuromuscular blocking agents: do they offer any advantages?. **British Journal of Anaesthesiology**, v.87, n.6, p.921-925. 2001.

- 4 SOBRINHO, C.B. *et al.* Avaliação do bloqueio neuromuscular promovido pelo vecurônio e seus efeitos hemodinâmicos em cães submetidos à facectomia. **Bioscience Journal**, v. 17, n.1, p. 37-47, junho. 2001.
- 5 DUDGALE, A.; ADAMS, A.W.; JONES, R.S. The clinical use of the neuromuscular blocking agent rocuronium in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, n. 29, p. 49-53. 2002.
- 6 SUTCLIFFE, D.G. *et al.* A comparison of antagonism of rocuronium-induced neuromuscular blockade during sevoflurane and isoflurane anaesthesia. **Anaesthesia**, Oxford, n. 55, p. 960-964. 2000.
- 7 AMARAL, J.L.G; RODRIGUES, R.C. Bloqueio neuromuscular. In: AMARAL, J.L.G. (Eds.). **Sedação, Analgesia e Bloqueio Neuromuscular em UTI**. São Paulo: Atheneu, 1996. v.2, p. 121-166.
- 8 MARTINS, R.S.; MARTINS, A.L.C. Bloqueadores neuromusculares. In: MANICA, J. *et al.* (Eds.). **Anestesiologia – princípios e técnicas**. 3 ed. Porto Alegre: Artmed-Bookman, 2004. p. 621-657.
- 9 JONES, R.S. Neuromuscular Blockade. In: SEYMOUR, C.; GLEED, R. (Eds.). **Manual of Small Animal Anaesthesia and Analgesia**. Shurdington: British Small Animal Veterinary Association, 1999. p. 109-117.
- 10 KASTRUP M.R. *et al.* Neuromuscular blocking properties of atracurium during sevoflurane or propofol anaesthesia in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, n. 32, p. 222-227. 2005.
- 11 ADAMS, W.A. *et al.* The use of the nondepolarizing muscular blocking drug cis-atracurium in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, n. 28, p. 156-160. 2001.
- 12 BECHARA, J.N. *et al.* The tof-guard neuromuscular transmission monitor and its use in horses. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.29, n.1, p.57-62. 1999.

