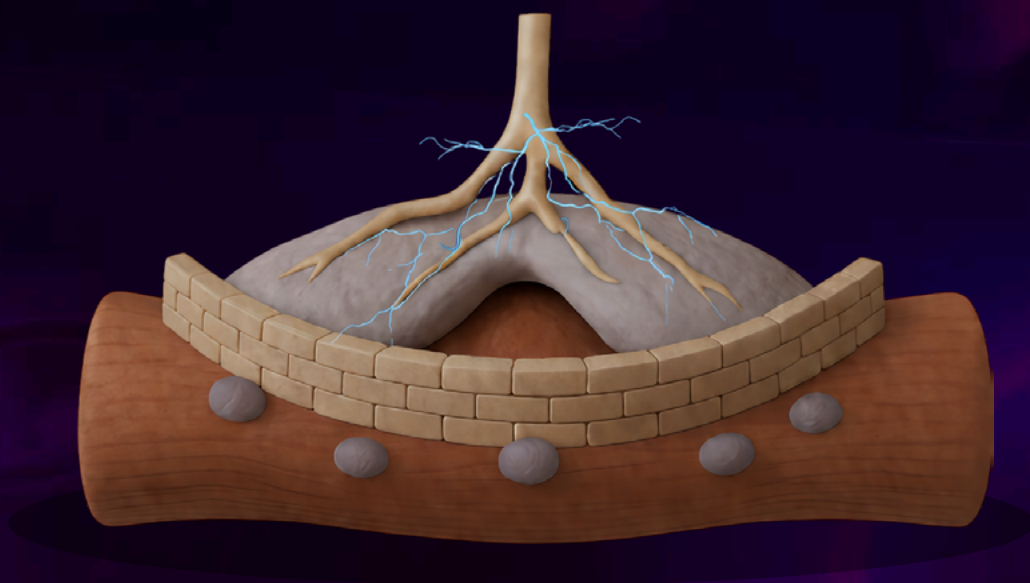




TRANSMISSÃO E BLOQUEIO NEUROMUSCULAR



ANEST-REVIEW

MED-REVIEW GROUP

**TRANSMISSÃO
E BLOQUEIO
NEUROMUSCULAR**

RESUMO EM 1 MINUTO

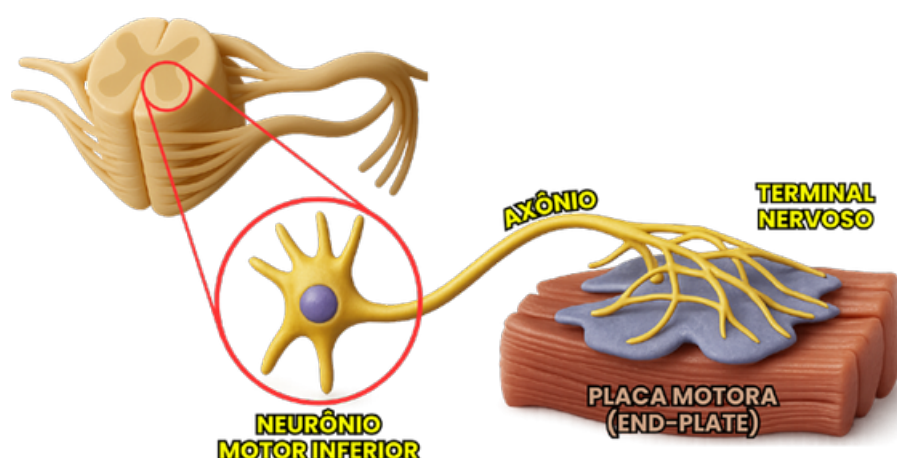
Agente	Descrição
Succinilcolina	Causa fasciculação antes de paralisar e é degradada rapidamente pela pseudocolinesterase plasmática. Início e término de ação muito rápidos, ótima opção para indução em sequência rápida. Como efeitos adversos, aumenta potássio sérico, pressão intraocular, intracraniana e intragástrica.
Bloqueadores não-despolarizantes	Antagonistas competitivos dos receptores nicotínicos. Dividem-se em: Aminoesteróides (Rocurônio, Vecurônio, Pancurônio): Eliminação dependente do fígado e dos rins; podem ser encapsulados pelo sugamadex. Benzilisoquinolínicos (Cisatracúrio, Atracúrio): Sofrem degradação de Hofmann no plasma (independente de órgãos). Exceção: o mivacúrio é metabolizado pela pseudocolinesterase plasmática.
Bloqueio Diferencial	Diafragma, músculos da laringe e corrugador do supercílio (centrais): São resistentes; necessitam de dose maior para bloquear, porém recuperam-se muito rápido. Adutor do polegar e músculos da faringe (periféricos): São sensíveis e demoram a se recuperar. A extubação deve ser baseada na recuperação do adutor do polegar para garantir que os músculos protetores da faringe também voltaram ao normal.
Monitorização	O padrão para atestar extubação segura e sem risco de bloqueio residual é a razão TOF (T_4/T_1) $\geq 0,90$. A principal característica do bloqueio não-despolarizante é a fadiga (fade).
Reversão: Neostigmina	Inibe a acetilcolinesterase, o que aumenta a ACh disponível na JNM. Possui "efeito teto", o que significa que não é capaz de reverter bloqueios profundos. Deve ser administrada junto com anticolinérgicos (atropina) para evitar bradicardia severa e broncoespasmo (efeitos muscarínicos).
Reversão: Sugamadex	Encapsula quimicamente o rocurônio e vecurônio, podendo reverter rapidamente qualquer nível de bloqueio neuromuscular, inclusive bloqueio profundo e até completo.

FISIOLOGIA DA TRANSMISSÃO NEUROMUSCULAR

A JUNÇÃO NEUROMUSCULAR

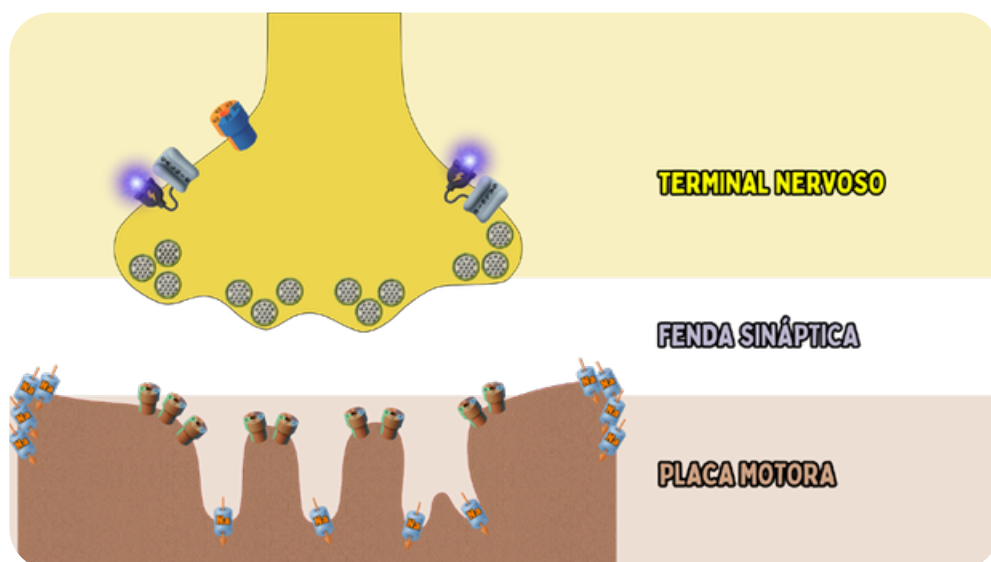
Começando pelo início... o que é a tal da transmissão neuromuscular? Basicamente, é o processo fisiológico pelo qual um **sinal elétrico (potencial de ação)** de um neurônio motor é convertido em uma **resposta mecânica (contração)** na fibra muscular.

Esse evento ocorre na famosa **Junção Neuromuscular (JNM)**. A JNM é composta por três componentes principais: o terminal nervoso pré-sináptico, a fenda sináptica e a membrana pós-sináptica da fibra muscular.



Vamos entender melhor cada um desses três componentes:

- 1. Terminal Nervoso:** O axônio do neurônio ramifica-se em botões terminais ao se aproximar da fibra muscular. São nessas terminações que encontramos as reservas de ACETILCOLINA, o neurotransmissor da transmissão neuromuscular.
- 2. Fenda Sináptica:** É um espaço de aproximadamente 20 a 50 nanômetros que separa o nervo do músculo, preenchido por uma matriz extracelular chamada membrana basal, rica em **acetilcolinesterase** (a enzima que degrada a acetilcolina).
- 3. Placa Motora (Membrana Pós-sináptica):** A superfície do músculo é profundamente pregueada (pregas juncionais), o que aumenta a área de superfície para a ação do neurotransmissor. Os receptores de acetilcolina estão densamente concentrados nas cristas dessas pregas.



SÍNTESE DA ACETILCOLINA E ARMAZENAMENTO

Como já vimos, a estrela da transmissão neuromuscular é a **acetilcolina**. Ela é sintetizada no citoplasma do terminal nervoso a partir de colina e acetil-coenzima A, em uma reação catalisada pela enzima **colina acetiltransferase**.

A acetilcolina é então transportada para o interior de **vesículas sinápticas**. Cada vesícula contém um pacote uniforme de aproximadamente **2.000 a 10.000 moléculas** (média em torno de 5.000), o que é definido como um **quantum**.

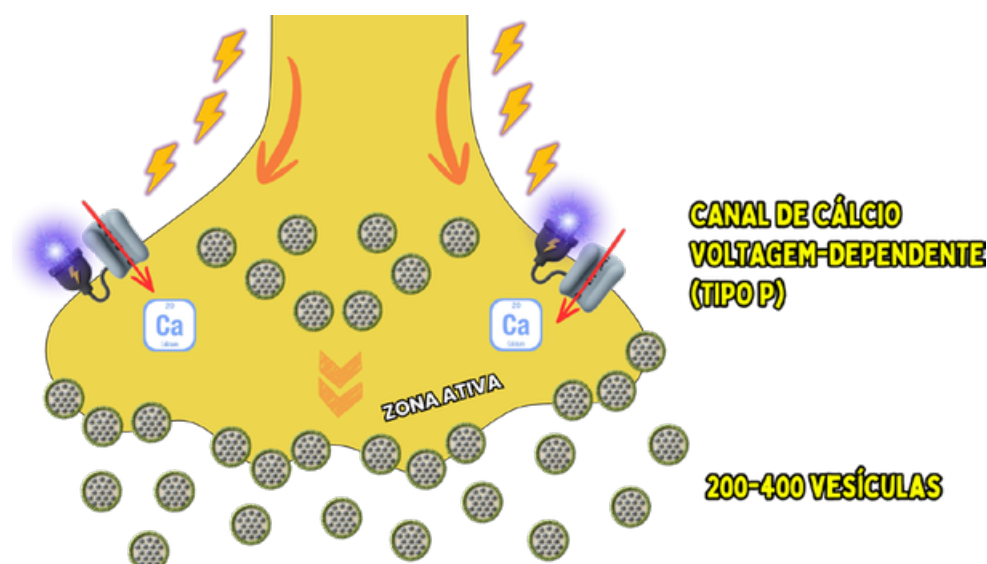
Em repouso, pequenas quantidades de acetilcolina (um único *quantum*) são liberadas espontaneamente, gerando **potenciais de placa terminal em miniatura (MEPPs)**, que são insuficientes para causar contração.



OS CANAIS DE CÁLCIO E A LIBERAÇÃO DA ACETILCOLINA

Precisamos de uma liberação MACIÇA de acetilcolina na fenda sináptica para deflagrar uma contração muscular. E essa liberação depende da chegada de um potencial de ação ao terminal nervoso. Funciona assim:

1. **Onda de despolarização** percorre o axônio até chegar no terminal nervoso.
2. Isso abre os **canais de cálcio voltagem-dependentes (principalmente do tipo P)**, permitindo influxo de íons Ca^{2+} .
3. A entrada de cálcio é o fator **DECISIVO** para a liberação de acetilcolina, porque ele promove a fosforilação da sinapsina, liberando as vesículas do citoesqueleto para que migrem até a **zona ativa** (local mais próximo da membrana).
4. Agora, um complexo de proteínas (**chamado complexo SNARE**) permite o acoplamento e a fusão das vesículas com a membrana, derramando cerca de 200 a 400 vesículas (*quanta*) de acetilcolina na fenda sináptica.



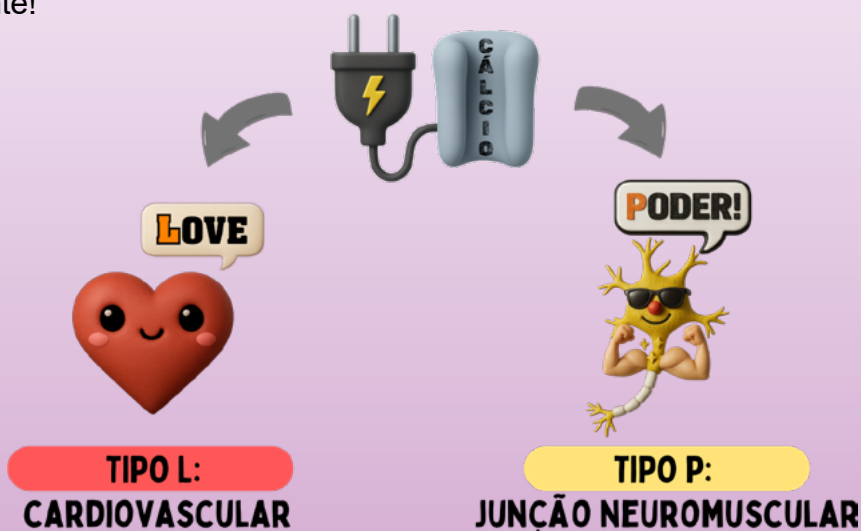
O PULO DO GATO...

OS TIPOS DE CANAIS DE CÁLCIO E SUA RELAÇÃO COM O ANESTESISTA

Já vimos que, na junção neuromuscular, o mais comum são os canais de cálcio **tipo P**, também chamados de canais rápidos (lembre da letra P de *Poder*, força muscular). Já no sistema cardiovascular, temos o **tipo L**, ou canais lentos (lembre da letra L de *Love*, que remete a coração).

E daí? Os **bloqueadores de canais de cálcio (BCCs)** como diltiazem, verapamil, nifedipino, atuam apenas nos canais do tipo L. É por isso que os BCCs geralmente não interferem na transmissão neuromuscular, exceto quando já houver algum déficit da transmissão (por exemplo, quando estamos usando bloqueador neuromuscular). Nesses casos, aí sim o seu BCC pode reforçar o bloqueio neuromuscular, já que existem alguns poucos canais do tipo L na junção.

Por outro lado, cátions bivalentes (destaque para o **magnésio**) podem, sim, bloquear o canal de cálcio tipo P da junção! É por isso que pacientes em uso de sulfato de magnésio tendem a ter um bloqueio neuromuscular mais prolongado, como veremos mais adiante!



Existe ainda uma doença autoimune que tem íntima relação com o canal de cálcio tipo P: a **Síndrome Miastênica de Eaton-Lambert**, que leva à produção de anticorpos que bloqueiam esses canais no terminal nervoso. O resultado disso é fraqueza muscular pela falha em liberação de acetilcolina. Em boa parte dos casos, é uma síndrome paraneoplásica, muito associada com o carcinoma de pulmão de pequenas células.

Um detalhe: nem só de canais de cálcio vive o terminal nervoso... também temos aqui alguns canais de **POTÁSSIO**, que permitem a saída desse cátion e, por consequência, causam a repolarização do neurônio. Se bloquearmos esses canais, aumentamos a duração da despolarização e a saída de acetilcolina. Essa é exatamente uma estratégia de tratamento da síndrome de Eaton-Lambert, usando a **3,4-diaminopiridina (DAP)** para bloquear esses canais de potássio.

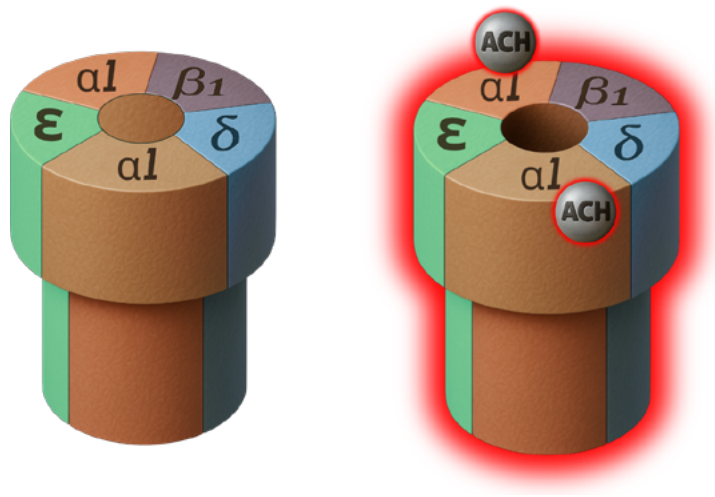


RECEPTORES DE ACETILCOLINA

Até agora, falamos bastante sobre o terminal nervoso e como jogamos milhões de moléculas de acetilcolina na nossa fenda sináptica. E agora? Essas moléculas precisam encontrar seus receptores do outro lado da JNM, ou seja, na placa motora!

Os receptores de acetilcolina na fibra muscular são do tipo **nicotínico**, da família de canais iônicos ativados por ligantes.

Esse receptor nicotínico é um pentâmero composto por cinco subunidades dispostas em círculo ao redor de um canal central. Para o canal se abrir, **duas moléculas de acetilcolina** devem se ligar simultaneamente às subunidades alfa do receptor.



Existem alguns subtipos desse receptor, e é muito importante que você entenda bem essa diferenciação. Na fibra muscular, temos receptores **maduros e imaturos**, além do receptor neuronal ($\alpha 7$).

- **Maduro:** É o receptor típico da JNM, que encontramos na placa motora. Ele é composto pelas subunidades $\alpha_2\beta\delta\epsilon$. O mais importante é gravar que ele tem a subunidade **épsilon** (ϵ), porque é ela que vai diferenciar o receptor maduro do imaturo.
- **Imaturo (Fetal/Extrajuncional):** Composto por $\alpha_2\beta\delta\gamma$ (a subunidade GAMA substitui a épsilon). Para lembrar, guarde que ele é **y**maturo. Esses receptores aparecem em toda a membrana muscular no feto antes da inervação. No adulto saudável, sua expressão é reprimida, mas em estados patológicos eles proliferam e espalham-se por toda a superfície muscular (portanto, são **extrajuncionais**). Isso acontece nos casos de **denervação, queimaduras graves, imobilização prolongada, AVC, sepse**, etc. O que importa para nós é que os nossos bloqueadores neuromusculares também agem nesses receptores imaturos, porém de forma **MUITO** diferente! Eles são mais **RESISTENTES** aos bloqueadores não-despolarizantes, porém são **muito SENSÍVEIS à succinilcolina** e ficam abertos por mais tempo. Isso pode levar a uma verdadeira catástrofe e cursar até com hipercalemia fatal (*veja mais no bloco sobre succinilcolina*).

- **Neuronal ($\alpha 7$):** é um homopentâmero, composto por cinco subunidades iguais ($\alpha 7$) arranjadas em torno de um canal iônico central. Eles se assemelham aos receptores imaturos por serem resistentes aos bloqueadores não-despolarizantes e muito sensíveis à succinilcolina. Também podem ter sua expressão aumentada em situações patológicas assim como vimos nos receptores imaturos, podendo gerar hipercalemia fatal após uso da succinilcolina.



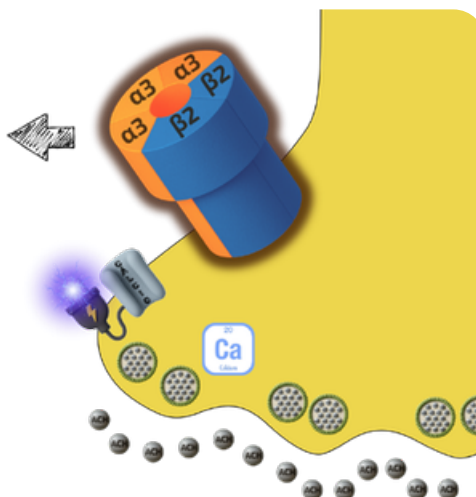
CONEXÃO

A **miastenia gravis** é uma doença autoimune da junção neuromuscular que envolve a produção de autoanticorpos contra as subunidades alfa dos **receptores de acetilcolina (AChR)** na placa motora. Devido ao número reduzido de receptores, fica mais difícil gerar um potencial de ação muscular (como você verá a seguir) e isso resulta em fraqueza muscular. Em alguns pacientes (soronegativos para anti-AChR), os anticorpos podem atacar outras proteínas da placa motora, como a tirosina quinase específica do músculo (MuSK).

Vimos então os receptores de acetilcolina na fibra muscular, mas ainda existe mais um subtipo no terminal nervoso. Por estar antes da fenda sináptica, são chamados de receptores **pré-sinápticos**, ou pré-juncionais. São do subtipo $\alpha 3\beta 2$ e atuam fazendo um *feedback* positivo quando ocorrem estímulos de alta frequência. Em outras palavras, quando a JNM está sendo muito ativada, eles mobilizam MAIS vesículas de acetilcolina para a zona ativa, facilitando sua liberação.

Mais à frente, você vai entender que o bloqueio desse receptor pré-sináptico é o grande responsável pelo fenômeno de **FADIGA** (ou "*fade*") no TOF quando usamos os bloqueadores não-despolarizantes.

RECEPTOR DE ACETILCOLINA PRÉ-SINÁPTICO ($\alpha 3\beta 2$)



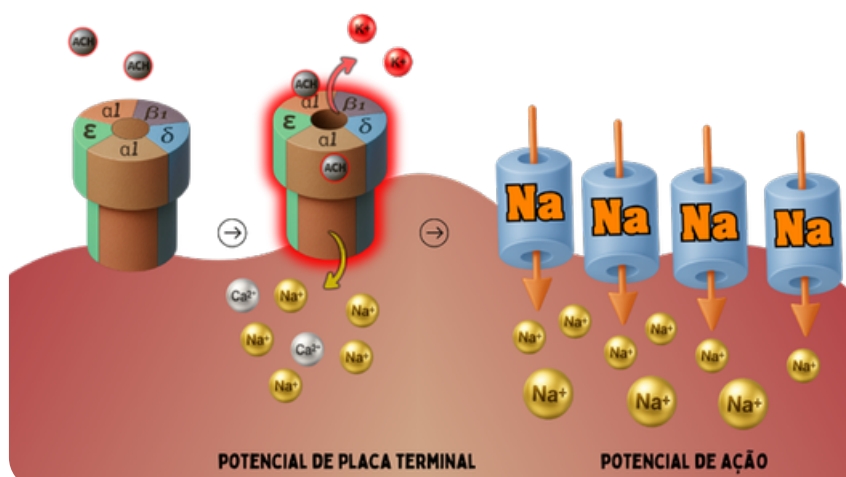
A PROPAGAÇÃO DO POTENCIAL DE AÇÃO PELA FIBRA MUSCULAR

Quando duas moléculas de acetilcolina se ligam simultaneamente às subunidades alfa do receptor na placa motora, finalmente a magia acontece...

O canal se abre, permitindo um fluxo iônico não seletivo de cátions que segue o gradiente eletroquímico: o **sódio (Na^+)** e o **cálcio (Ca^{2+}) entram** na célula, enquanto o **potássio (K^+) sai** da célula.

Devido ao gradiente elétrico, a entrada de cargas positivas predomina (afinal, o interior da célula é negativo em repouso). Isso torna o interior da fibra muscular eletricamente mais positivo, logo, é uma despolarização local que nós chamamos de **potencial de placa terminal (PPT)**.

Se o PPT atingir um limiar crítico (geralmente um aumento de 15 a 30 mV), ele ativa canais de sódio voltagem-dependentes na **zona perijuncional**. Agora sim, vamos disparar um potencial de ação muscular que se propaga por toda a membrana!



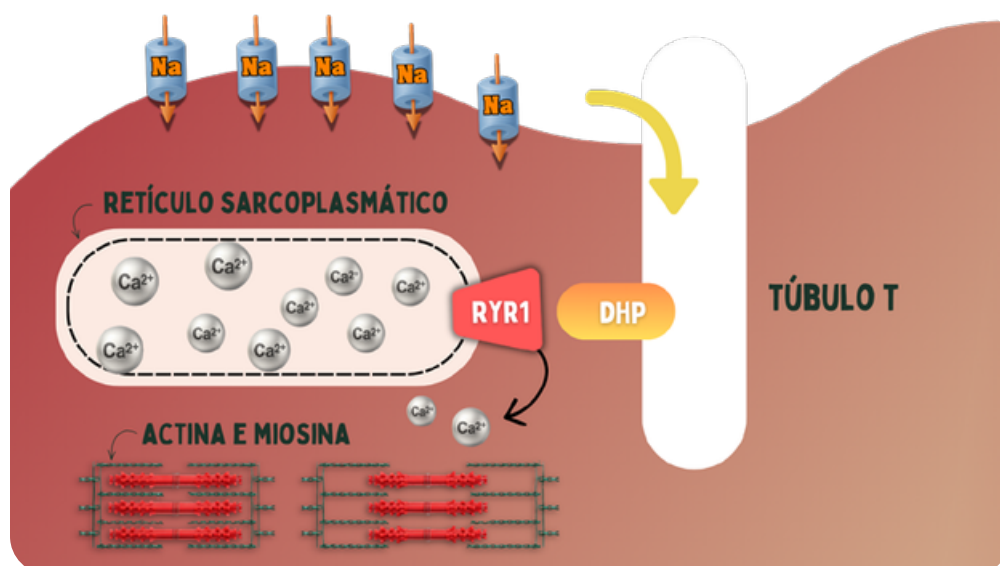
Mas afinal de contas, como esse estímulo elétrico se traduz na contração do músculo?

Funciona assim: o potencial viaja ao longo da membrana para o interior dos **túbulos T**, que são invaginações profundas do sarcolema, comunicando o meio extracelular com o interior da célula. Eles garantem que a despolarização atinja quase todas as miofibrilas simultaneamente.

Quando a despolarização chega até um túbulo T, ela é detectada por receptores de dihidropiridina (DHP), que estão mecanicamente ligados aos **receptores de rianodina tipo 1 (RyR1)** na membrana do retículo sarcoplasmático (também conhecido como o grande ESTOQUE DE CÁLCIO do músculo).

Moral da história: a chegada do potencial elétrico resulta na **abertura dos receptores RyR1**, permitindo a saída maciça de cálcio do retículo para o sarcoplasma (sim, o cálcio está em todas as etapas!).

O **cálcio liga-se à troponina C**, deslocando a tropomiosina e expondo os sítios de ligação da actina para a miosina, iniciando o deslizamento dos filamentos e a contração muscular. Sensacional, não é mesmo?



SAIBA MAIS

Mutações no gene do **receptor de rianodina (RyR1)** são a causa mais comum de **Hipertermia Maligna**, que cursa com saída descontrolada de cálcio do retículo sarcoplasmático após contato com um gatilho (*succinilcolina, anestésicos inalatórios*). Isso leva à contração muscular sustentada e difusa, que é fatal se não tratada rapidamente. Não à toa, o seu tratamento é feito com uma medicação que bloqueia a saída de cálcio pelo RyR1 (estamos falando do famoso **dantrolene**).

TÉRMINO DO ESTÍMULO

Depois de uma contração, o músculo precisa RELAXAR! Para isso, devemos interromper todo aquele processo que levou à chegada do potencial de ação até a abertura do RyR1. Mas como? **Encerrando a ação da acetilcolina!**

Quem faz isso é a enzima **acetilcolinesterase (AChE)**, produzida pelo músculo e liberada na fenda sináptica. A AChE rapidamente causa hidrólise da acetilcolina em **colina e acetato** (em menos de 1 milissegundo). A colina é então captada pelo terminal nervoso por um sistema de transporte ativo para servir como substrato de novas moléculas de acetilcolina.



O PULO DO GATO...

OS ANTICOLINESTERÁSICOS ✗

Uma das formas de reverter um bloqueio neuromuscular é justamente bloqueando a enzima **acetilcolinesterase (AChE)** por meio de um anticolinesterásico (*neostigmina*). O motivo é bem simples: inibindo essa enzima, vai sobrar muito mais acetilcolina na fenda sináptica para competir com o bloqueador neuromuscular, vencendo assim a disputa pelo receptor nicotínico. Você verá mais detalhes sobre isso no bloco de reversão do bloqueio.



Enquanto o bloqueio da neostigmina é reversível e dura poucas horas, os **organo-fosforados** (*presentes em alguns inseticidas*) causam um bloqueio irreversível da AChE (ou muito prolongado). Isso gera um grave acúmulo de acetilcolina na fenda sináptica que inicialmente causa fasciculações e espasmos musculares intensos. Depois de um tempo, ocorre **downregulation dos receptores nicotínicos** como um mecanismo adaptativo. Por causa disso, o paciente evolui com fraqueza e paralisia, além de outros efeitos do excesso de acetilcolina nos receptores muscarínicos (salivação, lacrimejamento, etc.).



DE OLHO NA PROVA

A junção neuromuscular (JNM) corresponde à junção entre o neurônio motor e a sua respectiva fibra muscular. Na sua fisiologia:

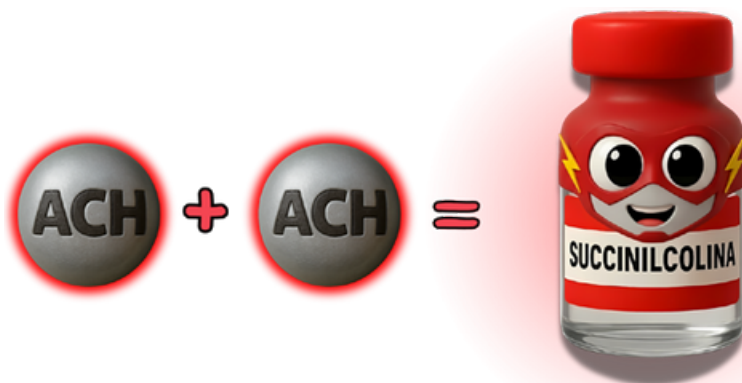
- A) ocorrem mini potenciais de despolarização espontânea
- B) a zona peri-juncional contém uma alta densidade de canais de cálcio
- C) os canais de sódio estão predominantemente presentes no topo das fendas sinápticas
- D) a entrada de cálcio pelos canais ligados a proteína G promove exocitose das vesículas de acetilcolina

Gabarito: letra A

Mesmo em condições de repouso (sem a chegada de um impulso nervoso), ocorre a liberação contínua e espontânea de pequenos “pacotes” (*quanta*) de acetilcolina na fenda. Essa liberação provoca diminutas despolarizações na placa motora conhecidas como Potenciais de Placa Terminal em Miniatura, portanto, **letra A correta**. A **alternativa B está incorreta** porque a zona perijuncional é caracterizada por uma altíssima densidade de canais de sódio (e não cálcio), essenciais para propagar o potencial de ação pela fibra muscular. A **alternativa C está errada** porque são os receptores nicotínicos de acetilcolina que dominam o topo das cristas. Os canais de sódio ficam localizados no fundo das pregas sinápticas secundárias e na zona perijuncional. Já a **alternativa D está incorreta** porque a entrada de cálcio no terminal nervoso ocorre por meio de canais de cálcio voltagem-dependentes que se abrem com a chegada do potencial de ação, e não por receptores acoplados à proteína G.

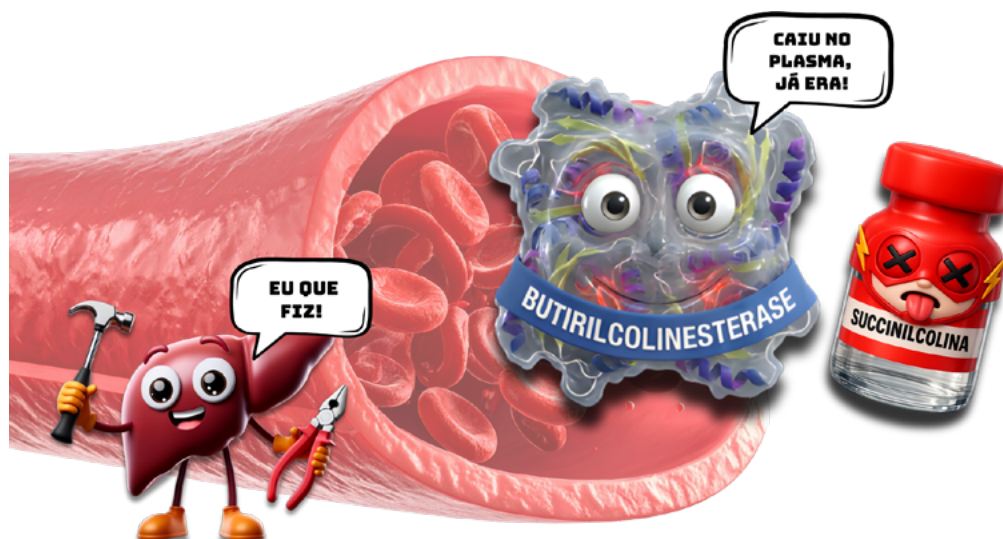
SUCCINILCOLINA (SUXAMETÔNIO)

Quando pensamos em bloquear a transmissão neuromuscular, temos à disposição dois grupos de fármacos: os despolarizantes e os não-despolarizantes (ou adespolarizantes). Os despolarizantes são representados pela succinilcolina, que é composta basicamente por duas moléculas de acetilcolina ligadas por um grupo metil.



A succinilcolina é degradada rapidamente no plasma pela **pseudocolinesterase (ou butirilcolinesterase)**, que é sintetizada pelo fígado.

A ação da pseudocolinesterase no plasma é **tão rápida** que só 10% da succinilcolina administrada chega, de fato, na JNM. A meia-vida de eliminação da succinilcolina é estimada em 47 segundos.



MECANISMO DE AÇÃO

Por ser tão parecida com a acetilcolina, a succinilcolina é capaz de exercer efeitos bem parecidos. Ela se liga nos receptores nicotínicos da placa motora e rapidamente promove uma despolarização inicial (daí o nome “despolarizante”). Na prática, isso se manifesta pelas **FASCICULAÇÕES**, que são contrações musculares difusas que ocorrem em 80-90% dos pacientes, sendo mais raras em crianças.

Essas fasciculações provavelmente também envolvem uma ação da succinilcolina no nervo (pré-juncional), que não é bem compreendida.



Mas como isso resulta em bloqueio neuromuscular?

Como vimos, existe uma diferença fundamental entre a succinilcolina e a acetilcolina: a acetilcolina é degradada ainda na fenda sináptica pela acetilcolinesterase, e isso permite a repolarização da membrana. **Já a succinilcolina só é hidrolisada no plasma pela pseudocolinesterase**, ficando então por mais tempo na JNM.

Por isso, as moléculas de succinilcolina são capazes de ativar os receptores nicotínicos repetidamente, o que causa uma **despolarização prolongada e sustentada da membrana pós-juncional**. Isso impede que a placa motora retorne ao seu estado de repouso. Ocorre o seguinte:

1. Despolarização prolongada pela presença da succinilcolina na JNM.
2. Os canais de sódio voltagem-dependentes da zona perijuncional ficam “congelados” no **estado inativado**, pois seus portões dependentes de tempo se fecham e não reabrem até que a membrana seja repolarizada (fenômeno conhecido como **acomodação**).

3. Já que os canais de sódio estão inativados, a membrana ao redor da placa motora fica incapaz de propagar um novo potencial de ação, mesmo que os receptores de acetilcolina estejam sendo continuamente ativados.
4. O resto da fibra muscular fica em repouso, já que nenhum estímulo chega até eles. É como se os canais de sódio da zona perijuncional funcionassem como uma **barreira elétrica** para a propagação do estímulo. Olha só:

"ISOLAMENTO ELÉTRICO" PELOS CANAIS DE SÓDIO:



Esse é o bloqueio clássico induzido pela succinilcolina, o **Bloqueio de Fase I (Bloqueio por Despolarização)**, um estado de paralisia muscular flácida.

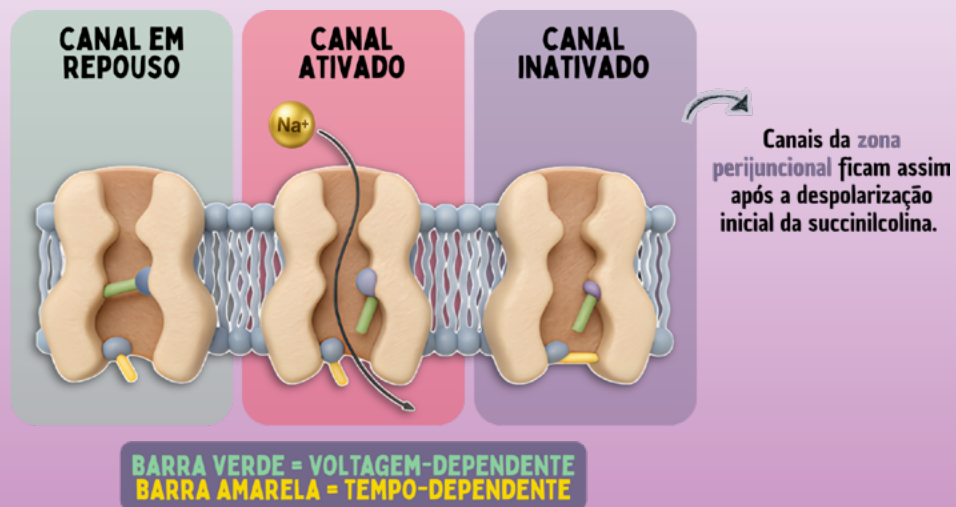


SAIBA MAIS

Os **canais de sódio voltagem-dependentes** têm uma característica especial; eles contêm dois portões que funcionam de maneira diferente:

- Um portão de ativação (voltagem-dependente), que fica fechado em repouso e se abre durante a despolarização iniciada pela acetilcolina ou pela succinilcolina.
- Um portão de inativação (tempo-dependente), aberto em repouso, mas que se fecha um certo tempo após a despolarização.

Para que o influxo de sódio aconteça e a despolarização seja propagada, os dois portões precisam estar abertos ao mesmo tempo.



BLOQUEIO DE FASE II

Já vimos então que a ação típica da succinilcolina é uma despolarização inicial rápida, seguida de uma paralisia flácida por alguns minutos. Esse é o típico Bloqueio de Fase I. Existe, porém, um outro tipo de ação desse fármaco, muito mais raro e complexo: o **Bloqueio de Fase II**.

Esse bloqueio se parece muito com a ação dos bloqueadores não-despolarizantes que você ainda verá a seguir: **muito mais prolongado, sem despolarização inicial e com presença de fadiga (fade) no TOF**.

O aparecimento desse tipo de bloqueio depende da *intensidade da exposição* à succinilcolina, que inclui: **doses MUITO elevadas**; exposições repetidas e em curto intervalo de tempo; ou infusões prolongadas.

Outro fator de risco é a presença de **variantes atípicas da pseudocolinesterase** ou deficiência adquirida da enzima. Nesses casos, o bloqueio pode durar por várias horas e a reversão farmacológica é imprevisível.

Algumas causas de **deficiência adquirida de pseudocolinesterase** são:

- **Doença Hepática Grave**, já que a enzima é sintetizada no fígado. A atividade pode ser reduzida a 20% do normal, o que aumenta a duração da apneia após succinilcolina de 3 para apenas 9 minutos.

- **Gravidez** pode diminuir a atividade da enzima em até 40%. Contudo, o prolongamento do bloqueio neuromuscular induzido pela succinilcolina pode não ocorrer, presumivelmente devido ao aumento do volume de distribuição do medicamento.
- **Anticolinesterásicos** como a neostigmina também inibem a pseudocolinesterase. Por isso, o uso desses agentes pode prolongar o efeito da succinilcolina.

BLOQUEIO DE FASE II



CONEXÃO

VARIANTES GENÉTICAS DA PSEUDOCOLINESTERASE:

Existem anomalias genéticas da pseudocolinesterase (butirilcolinesterase) que alteram a qualidade e a eficiência dessa enzima, resultando na incapacidade de degradar a succinilcolina.

Para identificar e classificar essas variantes, utiliza-se o **número de dibucaína**, que indica a porcentagem da pseudocolinesterase que é inibida por este anestésico local. É um teste bem interessante... Basicamente, a enzima normal (típica) é muito inibida pela dibucaína, enquanto a enzima atípica é mais resistente a essa inibição. Sabendo disso, classificamos assim:

Tipo de Butirilcolinesterase	Genótipo	Incidência	Número de Dibucaína*	Resposta à Succinilcolina ou Mivacúrio
Homozigoto típico	E_1-E_1	Normal	70–80	Normal
Heterozigoto atípico	$E_1-E_1^*$	1/480	50–60	Prolongada em 50%–100%
Homozigoto atípico	$E_1^*-E_1^*$	1/3200	20–30	Prolongada por 4–8 h

**O número de dibucaína indica a porcentagem da enzima inibida.*

Nesses casos, o uso de agentes reversores, como a neostigmina, é extremamente controverso, pois a resposta é imprevisível e pode agravar a paralisia. De toda forma, vamos manter o paciente sob ventilação mecânica até confirmar o término do bloqueio.

E POR QUÊ ACONTECE O BLOQUEIO DE FASE II?

Existem alguns mecanismos para explicar o Bloqueio de Fase II. Um dos mais falados é a **dessensibilização dos receptores nicotínicos** pela succinilcolina (alguns autores até chamam esse fenômeno de “bloqueio por dessensibilização”). Outro mecanismo proposto é o dano intracelular: as próprias moléculas agonistas entram no citoplasma por meio dos canais abertos, causando danos intracelulares, alterações estruturais nos receptores da placa motora e uma distorção generalizada da função da membrana ao redor da junção neuromuscular.

ADMINISTRAÇÃO

A succinilcolina se destaca por ter a menor latência e menor duração dentre todos os bloqueadores neuromusculares! Isso faz dela a droga padrão-ouro para sequência rápida de intubação. Alguns dados objetivos:

Após uma dose de 1 mg/kg, ocorre supressão completa da transmissão neuromuscular em **até 60 segundos**. Depois disso, a recuperação de 90% da força muscular leva cerca de **9 a 13 minutos**.

No entanto, a recuperação do diafragma é **mais precoce** e os pacientes voltam a respirar espontaneamente em aproximadamente 5 minutos. Muito fugaz, concorda?



E de onde surgiu essa dose de 1mg/kg? Para falar disso, você precisa conhecer o conceito de DE_{95} :



CONCEITO IMPORTANTE: DOSE EFETIVA 95% (DE_{95})

A DE_{95} (Dose Efetiva 95%): É a dose necessária para causar redução de 95% na intensidade da contração muscular, tipicamente medida por eletromiografia do músculo adutor do polegar, após a estimulação do nervo ulnar.

Note que o conceito de DE_{95} apresentado difere da definição farmacológica de DE_{95} para outros agentes. Fora do contexto dos bloqueios neuromusculares, DE_{95} é a dose necessária para atingir o efeito desejado em 95% da população.

Em relação à succinilcolina, a DE_{95} é cerca de **0.3 mg/kg**. Para indução em sequência rápida (principal indicação), são administradas 3 a 5 vezes a DE_{95} (ou seja, 1 a 1,5 mg/kg).

Crianças pequenas necessitam de dose maior que adultos (2 a 3 mg/kg) por terem maior conteúdo de água corporal total e maior fração de fluido que fica no espaço extracelular. Como a succinilcolina é altamente solúvel em água, ela se distribui rapidamente no volume extracelular, justificando a necessidade de maiores doses.

Mas cuidado! Evitamos o uso de succinilcolina em crianças, exceto para intubação de emergência, devido ao risco de hipercalemia em crianças com miopatias não diagnosticadas, além de bradicardia grave e mesmo parada cardiorrespiratória (mais sobre isso no tópico sobre efeitos adversos...).



PULO DO GATO: SUCCINILCOLINA EM OBESOS

A atividade da pseudocolinesterase está aumentada em pacientes obesos, bem como o volume de líquido extracelular, que é outro determinante da duração. Por causa disso, a dose de succinilcolina deve ser calculada com base no peso corporal **TOTAL**. Pegadinha clássica de prova!



↑ Atv. Pseudocolinesterase

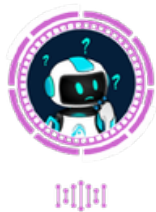
↑ Líquido Extracelular

1 mg/kg de PESO REAL!!

EFEITOS ADVERSOS DA SUCCINILCOLINA

Muita atenção aqui, caro aluno! Embora a succinilcolina seja ideal para indução em sequência rápida devido ao seu início e término de ação extremamente rápidos, ela tem algumas desvantagens e riscos quando comparada aos outros bloqueadores. Por isso, cada vez mais prefere-se o uso do rocurônio em altas doses para sequência rápida, como você verá no próximo tópico deste material.

- **HIPERCALEMIA:** A succinilcolina aumenta a concentração de potássio em cerca de 0,5 a 1 mEq/L. Isso ocorre pela saída de potássio das fibras musculares durante a despolarização. Esse aumento do potássio é bem tolerado pela maioria das pessoas, mas pode ser extremamente grave em alguns casos, especialmente nos pacientes com proliferação (*upregulation*) dos **receptores extrajuncionais (imaturos)**. Nesses casos, o uso de succinilcolina está CONTRAINDICADO.



DICA DEX

ATENÇÃO: RISCO DE HIPERCALEMIA FATAL COM SUCCINILCOLINA

Lesões de Denervação: Lesão da medula espinhal, síndrome de Guillain-Barré, hemiplegia ou paraplegia após acidente vascular cerebral e distrofias musculares. A sensibilidade começa a mudar além de 48-72 horas após a lesão e pode persistir por mais de 6 meses em lesões neuronais.

Grande queimado: Hipercalemia potencialmente grave pode surgir a partir de 24 horas após a lesão térmica e pode persistir por pelo menos 1 ou 2 anos após a cicatrização da pele queimada.

Trauma Físico Extenso (inclusive TCE): o risco de hipercalemia grave aumenta após 72h (e principalmente após 1 semana) do trauma. Mesmo na ausência de sequelas motoras ou complicações infecciosas, esse risco permanece aumentado por pelo menos 60 dias.

Imobilização Prolongada: Como regra geral, qualquer cenário de imobilização prolongada predispõe à proliferação dos receptores atípicos. O Miller recomenda que a succinilcolina deve ser evitada em todos os pacientes de terapia intensiva que estejam imobilizados há mais de 24 horas.



- **HIPERTERMIA MALIGNA:** Já vimos que a succinilcolina é um gatilho clássico de hipertermia maligna nas pessoas que têm predisposição genética, geralmente pela mutação no gene do receptor de rianodina (RYR1). Nesse caso, seu uso é absolutamente contraindicado, juntamente com os anestésicos halogenados. Lembre-se de que essa é uma doença farmacogenética de **herança autossômica dominante**, por isso é importante investigar se algum familiar já teve esse tipo de intercorrência em exposições prévias à anestesia. Existem algumas síndromes e miopatias que estão sabidamente associadas a essas mutações no gene RYR1, tais como: **Doença do Core Central, Síndrome de King-Denborough, Doença Multiminicore, Miopatia Centronuclear**.
- **ESPASMO DO MASSETER:** A succinilcolina pode causar contratura mantida e rigidez dos músculos da mandíbula, dificultando a abertura oral e a intubação. Esse achado pode ocorrer de forma isolada ou ser uma manifestação da hipertermia maligna. Além disso, algumas doenças aumentam o risco ou a intensidade da rigidez do masseter, podendo cursar também com hipercalemia e até rabdomiólise. Essa reação é chamada de **Rabdomiólise Induzida por Anestesia (AIR)** ou até de reação “*Hipertermia-like*” por mimetizar o quadro clínico da hipertermia maligna. Alguns exemplos de doenças que aumentam esse risco são: *distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker, miotonia congênita e paralisia periódica hipercalêmica*. Nesses casos, o uso de succinilcolina está contraindicado.



HIPERTERMIA MALIGNA

Doença Central Core

Sd. King-Denborough

História de rabdomiólise por exercício ou calor

Doença Multiminicore e Miopatia Centronuclear

SEM RISCO DE HM (MAS NÃO PODE SUCCINIL)

Distrofias miotônica
Tipos 1 e 2

Distrofias de
Duchenne e Becker

Miopatias Mitocondriais

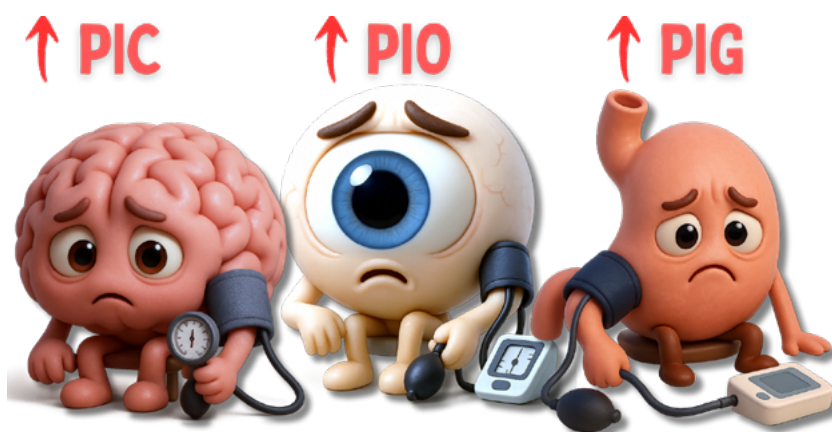
Doença de Pompe



- **BRADICARDIA E OUTRAS ARRITMIAS:** Pode causar bradicardia sinusal pela estimulação dos receptores muscarínicos cardíacos. Isso é especialmente preocupante em pacientes com predominância de tônus vagal, como nas **crianças**. Além disso, é mais comum após uma segunda dose de succinilcolina, administrada dentro de 5 minutos após a dose inicial. Essa complicação pode ser prevenida com a administração prévia de atropina. Outras arritmias possíveis são ritmos juncionais e arritmias ventriculares. Em doses elevadas, pode provocar também taquicardia devido à estimulação autonômica.
- **AUMENTO DE PRESSÕES:** A succinilcolina pode elevar transitoriamente a **pressão intragástrica (PIG)**, a **pressão intracraniana (PIC)** e a **pressão intraocular (PIO)**, sobretudo em decorrência das fasciculações musculares que ocorrem em até 80-90% dos pacientes. O aumento da PIG costuma ser acompanhado por elevação do tônus do esfíncter esofágico inferior, o que geralmente preserva a barreira contra regurgitação em pacientes função esofagogástrica normais. Entretanto, em condições como gravidez, ascite, obstrução intestinal e hérnia hiatal, essa proteção pode estar comprometida. Em lactentes e crianças, o aumento da PIG é pouco relevante, possivelmente pela menor intensidade de fasciculações.

A elevação da PIC parece ter maior importância em pacientes com complacência intracraniana reduzida, embora não haja contraindicação formal absoluta em hipertensão intracraniana.

Quanto ao aumento da PIO, ele ocorre com início em cerca de 1 minuto, pico entre 2 e 4 minutos e resolução em aproximadamente 6 minutos, provavelmente por **contratura sustentada dos músculos extraoculares** e, possivelmente, por componente vascular coroideano. Embora seu uso não seja formalmente contraindicado na maioria das cirurgias oftalmológicas, deve ser evitado, de modo geral, em lesões oculares abertas da câmara anterior, pelo risco teórico de **extrusão do conteúdo intraocular**. Ainda assim, outros estímulos peri-intubação, como **tosse, esforço e vômitos**, podem elevar a PIO de forma muito mais intensa, de modo que a melhor estratégia preventiva é assegurar plano anestésico adequado e, sempre que possível, considerar alternativas como o rocurônio.



PULO DO GATO: PRÉ-CURARIZAÇÃO

Podemos prevenir a ocorrência das fasciculações com a “**pré-curarização**”, que consiste na administração de uma pequena dose de um bloqueador neuromuscular **não-despolarizante** (geralmente 5% a 10% da sua DE95) cerca de 3 a 5 minutos antes da injeção da succinilcolina. Isso também é chamado de “**dose desfasciculante**”.

Isso cria um antagonismo competitivo na placa motora que dificulta a ação despolarizante subsequente da succinilcolina. Portanto, quando a pré-curarização é utilizada, é obrigatório **aumentar a dose de intubação da succinilcolina** (geralmente para 1,5 a 2,0 mg/kg) para conseguir superar esse antagonismo e garantir excelentes condições de intubação.

Então por que não fazemos isso em todos os casos? Essa pré-curarização pode levar a uma fraqueza antes da intubação que eleva o risco de regurgitação e aspiração pulmonar de conteúdo gástrico.

- **MIALGIA:** Esse é um efeito adverso bem comum no pós-operatório associado às fasciculações. Pode ocorrer aumento transitório da mioglobinemia e da creatina quinase sérica. Os locais mais acometidos são a musculatura do tronco e do pescoço. A melhor forma de prevenir a mialgia é a administração de **anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs)**. Outras opções são o uso de lidocaína endovenosa e a pré-curarização (essa última com eficácia bem controversa para essa finalidade...).

- **ANAFILAXIA:** A incidência é de cerca de 0,06%, cerca de **duas vezes maior** que a incidência de anafilaxia provocada por outros bloqueadores. A anafilaxia decorre da ligação cruzada entre os bloqueadores neuromusculares e a imunoglobulina E (IgE), o que desencadeia degranulação celular e liberação de mediadores inflamatórios, como histamina, fator quimiotático de neutrófilos e fator ativador de plaquetas. A liberação dessas substâncias pode provocar **colapso cardiovascular, broncoespasmo e manifestações cutâneas**. Além da reação alérgica, a succinilcolina pode induzir a liberação de histamina (por mecanismo não alérgico), assim como o atracúrio e o mivacúrio.



DE OLHO NA PROVA

Homem de 52 anos, 73 kg e 1,80 m, internado há 53 dias na UTI em pós-operatório de gastroduodenopancreatectomia, será submetido a laparotomia exploradora. Encontra-se extubado e em ventilação espontânea. A utilização de succinilcolina deve ser evitada neste caso devido a(o):

- A) aparecimento de hiperpotassemia
- B) maior incidência de bloqueio fase II
- C) maior probabilidade de hipertermia maligna
- D) diminuição da atividade da pseudocolinesterase

Gabarito: letra A

Pacientes internados em UTI por tempo prolongado, submetidos a imobilização extensa (superior a 24 horas), sofrem o fenômeno de **upregulation** dos receptores imaturos de acetilcolina e do tipo $\alpha 7$ por toda a membrana muscular. Como a succinilcolina despolariza facilmente esses novos receptores, o seu uso nesses pacientes promove uma saída maciça de potássio de dentro das células musculares para o plasma, gerando uma hipercalemia grave que pode resultar em parada cardíaca.

BLOQUEADORES NÃO-DESPOLARIZANTES

Agora que já conhecemos melhor a succinilcolina, vamos falar sobre um outro tipo de fármaco: os bloqueadores não-despolarizantes (BNMNDs) ou adespolarizantes. Vamos primeiro entender como funciona esse tipo de bloqueio neuromuscular:

MECANISMO DE AÇÃO

Os BNMNDs são **antagonistas competitivos** da acetilcolina nos receptores nicotínicos da placa motora. Você já sabe que, para haver despolarização, é preciso que duas moléculas de acetilcolina se liguem ao receptor (uma em cada subunidade alfa). Dessa forma, a ligação de apenas uma molécula do bloqueador a uma das subunidades alfa já é suficiente para impedir a abertura do canal iônico central. Ao manter o canal fechado, o fluxo de íons fica bloqueado, o que previne a despolarização da placa motora e inibe a contração muscular. Por ser uma inibição competitiva, esse bloqueio pode ser revertido se a concentração de acetilcolina na fenda sináptica for significativamente aumentada, deslocando o bloqueador do receptor (*inclusive, isso é um spoiler de uma das formas de reversão do bloqueio*).

Contudo, esses bloqueadores não agem somente nos receptores nicotínicos pós-juncionais, como você verá a seguir.

EFEITO PRÉ-SINÁPTICO E A FADIGA (FADE)

Você se lembra do **receptor de acetilcolina pré-sináptico $\alpha 3\beta 2$** , que fica no terminal nervoso? Pois é... lá na parte de fisiologia da transmissão neuromuscular, falamos que esse receptor é importante para um **sistema de feedback positivo**: quando há uma alta frequência de estímulo, a acetilcolina se liga nesse receptor e isso sinaliza para a mobilização de mais vesículas de acetilcolina dos estoques de reserva para a zona ativa. O objetivo é manter a liberação do neurotransmissor sob alta demanda.

A relevância disso é que os nossos BNMNDs também bloqueiam esse receptor pré-sináptico, então o **feedback** positivo fica prejudicado. Isso resulta no fenômeno clínico da **fadiga (fade) no TOF**, que é a diminuição progressiva da resposta muscular observada em monitores neuromusculares quando são aplicados estímulos repetitivos. Guarde bem esse conceito, em breve vamos falar novamente sobre isso na parte sobre monitorização do bloqueio neuromuscular.

TIPOS DE BLOQUEADORES NÃO-DESPOLARIZANTES

Os BNMNDs são divididos em duas classes de acordo com sua estrutura química: os **benzilisoquinolínicos** e os **aminoesteroides**.



Dentro dessas classes, também podemos classificá-los quanto à **duração de ação**: podem ser de duração curta (mivacúrio, 10 a 20 minutos), intermediária (rocurônio, vecurônio, atracúrio, cisatracúrio, 20 a 50 minutos) ou longa (pancurônio, >50 minutos).

Além disso, eles podem ser divididos conforme a sua potência. De modo geral, **quanto maior a DE_{95} , menor a potência**, e vice-versa (*lembrando que DE_{95} é a dose necessária para causar redução de 95% na intensidade da contração muscular*). A tabela a seguir cita a DE_{95} de cada um:

DE95 DOS BLOQUEADORES ADESPOLARIZANTES

Droga	DE95
Pancurônio	0.067 mg/kg
d-Tubocurarina	0.48 mg/kg
Rocurônio	0.305 mg/kg
Vecurônio	0.043 mg/kg
Atracúrio	0.21 mg/kg
Cisatracúrio	0.04 mg/kg
Mivacúrio	0.067 mg/kg

A DE_{95} será importante para definir a dose de cada bloqueador. Tradicionalmente, a dose inicial utilizada para facilitar a intubação traqueal é de **pelo menos duas vezes a DE_{95} ($2 \times DE_{95}$)**, embora doses maiores possam ser usadas para acelerar o início de ação.

Se a intubação traqueal já tiver sido realizada e o objetivo da administração for a obtenção de relaxamento muscular para o procedimento cirúrgico, uma dose menor pode ser suficiente na maioria dos contextos cirúrgicos (**10 a 25% da DE_{95}**).

Outro ponto interessante: na farmacologia dos BNMNDs, existe uma relação **inversamente proporcional** entre a potência do fármaco e a sua latência. **Como assim?**

Fármacos de **baixa potência**, como o **rocurônio** (maior DE_{95} dentre os BNMNDs), requerem a administração de um grande número de moléculas para atingir o efeito desejado. O lado positivo é que isso gera um enorme gradiente de concentração entre o plasma e a JNM, então a droga se difunde muito rapidamente e seu início de ação é mais rápido.

Em contrapartida, fármacos de **alta potência**, como o **cisatracúrio** (menor DE_{95}), demandam uma quantidade muito menor de moléculas. Com isso, o gradiente de difusão é pequeno, atrasando a chegada da droga aos receptores e resultando em uma latência mais prolongada.



SAIBA MAIS

Aproveitando o assunto, esses BNMNDs de alta potência são marcados pelo efeito da **difusão tamponada (*buffered diffusion*)**:

De um modo geral, fármacos mais potentes têm maior afinidade pelos receptores nicotínicos. Isso significa, basicamente, que a difusão da droga para fora da JNM é dificultada devido a sua forte ligação a receptores de altíssima densidade localizados em um espaço muito restrito.

Devido a essa alta afinidade, no momento em que a ligação entre o fármaco e o receptor colinérgico se desfaz, a probabilidade de que ele volte a se ligar a um receptor colinérgico é maior do que a probabilidade de que ele se difunda para a circulação. Esse processo se repete várias vezes, o que faz com que o fármaco permaneça mais tempo na JNM, prolongando a duração do seu efeito.

BLOQUEADORES BENZILISOQUINOLÍNICOS

Essa classe de BNMNDs é representada pelo **cisatracúrio**, **atracúrio** e **mivacúrio**. Os dois primeiros têm duração de ação intermediária, enquanto o mivacúrio é um bloqueador de ação curta.

Curiosidade: nessa classe, também entra a **d-tubocurarina**, o primeiro curare natural, que hoje não é mais utilizado na prática.

Vamos falar aqui algumas particularidades importantes dos benzilisoquinolínicos que você **PRECISA** saber:

- **LIBERAÇÃO DE HISTAMINA:** O atracúrio e o mivacúrio podem causar liberação de histamina dose-dependente (especialmente em injeções rápidas), levando a rubor, hipotensão, taquicardia e broncoespasmo (*melhor evitar em pacientes com hiperreatividade de vias aéreas*). A administração lenta do bolus (ao longo de 30-60 segundos) minimiza significativamente a liberação de histamina e a hipotensão. E atenção: **o cisatracúrio não libera histamina!**
- **METABOLISMO E ELIMINAÇÃO:** O grande diferencial dessa classe é o fato de serem praticamente INDEPENDENTES da função do fígado e do rim para seu metabolismo e eliminação.

O cisatracúrio e o atracúrio sofrem a famosa **ELIMINAÇÃO DE HOFMANN**, que se caracteriza por uma degradação **ESPONTÂNEA** no plasma, dependente de **pH e temperatura**. É puramente uma reação química! Um pH mais alcalino e temperaturas mais altas aceleram a reação, enquanto acidose e hipotermia diminuem a degradação de Hofmann e podem prolongar a duração do bloqueio.

Essa reação gera o metabólito **laudanosina**, uma amina terciária que cruza a barreira hematoencefálica e poderia causar convulsões por seu efeito neuroestimulador (isso ocorreu em estudos com animais). A laudanosina depende de metabolismo hepático e excreção biliar/urinária, mas o impacto clínico em humanos é considerado mínimo mesmo na disfunção hepática. *Detalhe: a produção de laudanosina é 5-10 vezes maior com o atracúrio em relação ao cisatracúrio devido às doses maiores utilizadas.*



O PULO DO GATO...

A maior vantagem da eliminação de Hofmann é que ela não depende da função hepática nem da filtração glomerular. Por isso, o atracúrio e o cisatracúrio (este com 77% de seu metabolismo pela degradação de Hofmann) não sofrem aumento significativo de duração nos pacientes com disfunção hepática e renal! **Dessa forma, são ótimas escolhas nos pacientes nefropatas/hepatopatas.**

REAÇÃO DE HOFMANN



Além da eliminação de Hofmann, o atracúrio ainda pode ser hidrolisado por **esterases inespecíficas no plasma**. Não confunda com a pseudocolinesterase, ela não tem relação com o atracúrio.

Já o **mivacúrio** tem um metabolismo bem diferente dos outros dois: ele sim é hidrolisado rapidamente pela **pseudocolinesterase**, a mesma enzima que faz a hidrólise da succinilcolina! Não por acaso, sua duração de ação é a mais curta entre os BNMNDs.



- **NADA DE SUGAMADEX AQUI...** Essa talvez seja a maior desvantagem dessa classe atualmente... o sugamadex NÃO reverte o bloqueio induzido por benzilisoquinolínicos, pois não consegue encapsular essas moléculas. A única opção de reversão é o uso de anticolinesterásicos como a neostigmina. O problema é que, ao contrário do sugamadex, a neostigmina não pode ser feita quando o bloqueio ainda estiver profundo. Ainda vamos falar em detalhes sobre tudo isso, mas já tenha essa informação em mente!

Na tabela a seguir, você pode checar algumas informações importantes dessa classe:

	Atracúrio	Cisatracúrio	Mivacúrio
Dose para intubação	0,5 mg/kg	0,15 mg/kg	0,15 a 0,25 mg/kg
Início de ação	3 a 5 minutos	4 a 7 minutos	2 a 3 minutos
Duração clínica	30 a 45 minutos (Intermediária)	35 a 50 minutos (Intermediária)	15 a 20 min (Curta)
Metabolismo e eliminação	Eliminação de Hofmann (espontânea) e Hidrólise por esterases inespecíficas.	Eliminação de Hofmann (77%)	Hidrólise rápida pela colinesterase plasmática (70-88% da taxa da succinilcolina)

BLOQUEADORES AMINOESTEROIDES

Os BNMNDs da classe dos aminoesteroides incluem o **rocurônio**, **vecurônio (ação intermediária)** e o **pancurônio (ação longa)**. Eles têm algumas diferenças bem marcantes em relação aos benzilisoquinolínicos, que vamos pontuar agora:

- **METABOLISMO E ELIMINAÇÃO:** Aqui, precisamos SIM do funcionamento do fígado e dos rins, o que exige certo cuidado em pacientes com falência orgânica. Atenção para cada um deles:

- **Vecurônio:** É um agente de ação intermediária muito lipossolúvel, que sofre extenso metabolismo hepático (cerca de 30% a 40%) para um metabólito ativo que é eliminado pela bile (40-60%) e pelos rins (30-40%).
- **Rocurônio:** Também de ação intermediária, é eliminado predominantemente na sua forma inalterada pela bile (mais de 70%) e, em menor proporção, pelo rim (10% a 25%). Seu uso não é contraindicado na disfunção desses órgãos, mas devemos usar com cautela, se possível monitorando a profundidade do bloqueio.

- **Pancurônio:** É um bloqueador de longa duração cuja depuração depende fortemente da excreção renal (chegando a 85% em algumas estimativas), sofrendo também metabolismo hepático para um metabólito ativo. Por depender muito dos rins, sua ação é consideravelmente prolongada em nefropatas!

- **EFEITO VAGOLÍTICO DO PANCURÔNIO:** O pancurônio é peculiar por ter propriedades vagolíticas e simpaticomiméticas diretas ao bloquear a recaptação de noradrenalina. Isso resulta frequentemente em taquicardia e hipertensão. O rocurônio tem uma discreta atividade vagolítica, enquanto o vecurônio é isento desses efeitos.
- **ANAFILAXIA:** Apesar de não estarem associados à liberação de histamina como o atracúrio e o mivacúrio, os aminoesteroides apresentam um risco maior de reação anafilática, de modo especial o rocurônio.
- **ROCURÔNIO PARA SEQUÊNCIA RÁPIDA:** Essa é uma propriedade bem interessante e específica do rocurônio. Já vimos que, por ter menor potência, seu início de ação é mais rápido. Se usarmos uma dose equivalente a 4 vezes a DE_{95} , sua latência fica tão curta que ele pode ser usado para indução em sequência rápida, sendo uma boa alternativa à succinilcolina.



- **REVERSÃO COM SUGAMADEX:** A característica mais revolucionária dos aminoesteroides é a possibilidade de terem seus efeitos prontamente revertidos pelo sugamadex a qualquer momento, independentemente da profundidade do bloqueio. Veremos mais sobre isso na última parte deste material, mas desde já saiba que o sugamadex possui altíssima afinidade pelo rocurônio, afinidade menor pelo vecurônio (cerca de 1/3) e baixa afinidade pelo pancurônio (insuficiente para uso clínico).

A tabela a seguir contém algumas informações importantes sobre os aminoesteroides:

	Rocurônio	Vecurônio	Pancurônio
Dose para intubação	0,6 mg/kg (padrão) 1,2 mg/kg (sequência rápida)	0,1 mg/kg	0,08 a 0,1 mg/kg
Início de ação	3 a 4 min (padrão) 1 a 1,5 min (sequência rápida)	3 a 4 minutos	3 a 5 minutos
Duração clínica	30 a 60 minutos (Intermediária)	30 a 40 minutos (Intermediária)	60 a 100 minutos (Longa)
Metabolismo e eliminação	Sofre mínimo ou nenhum metabolismo. Eliminação biliar (>70%) e renal (10-30%).	Metabolismo hepático, com metabólito ativo. Eliminação biliar (40-60%) e renal (30-40%).	Metabolismo hepático, com metabólito ativo. Eliminação principalmente renal (80-85% inalterado).



DE OLHO NA PROVA

Quanto ao mecanismo de ação dos bloqueadores neuromusculares (BNM) adespolarizantes, pode-se afirmar que:

- A) provocam alterações conformacionais no receptor colinérgico
- B) permitem formação de potencial de ação na membrana extrajuncional
- C) causam paralisia espástica
- D) competem com a acetilcolina no receptor juncional

Gabarito: letra D

Os bloqueadores não despolarizantes atuam como antagonistas competitivos. Eles se ligam a uma ou ambas as subunidades alfa do receptor nicotínico na placa motora, impedindo o acesso e a ligação da acetilcolina. Diferentemente da succinilcolina (que é agonista), os adespolarizantes apenas ocupam o receptor e bloqueiam o canal, não induzindo nenhuma alteração conformacional no receptor e não gerando despolarização da membrana.

MONITORIZAÇÃO DO BLOQUEIO NEUROMUSCULAR

PRINCÍPIOS BÁSICOS DA MONITORIZAÇÃO

A monitorização do bloqueio neuromuscular é um componente essencial na prática anestésica para guiar o uso adequado dos bloqueadores e seus reversores. Essa ferramenta ajuda a determinar o momento em que há relaxamento ótimo para realizar a intubação; informa em tempo real o grau de bloqueio ao longo de todo o procedimento; e, mais importante ainda: minimiza drasticamente o risco do temido **bloqueio residual** no pós-operatório.



CONCEITO

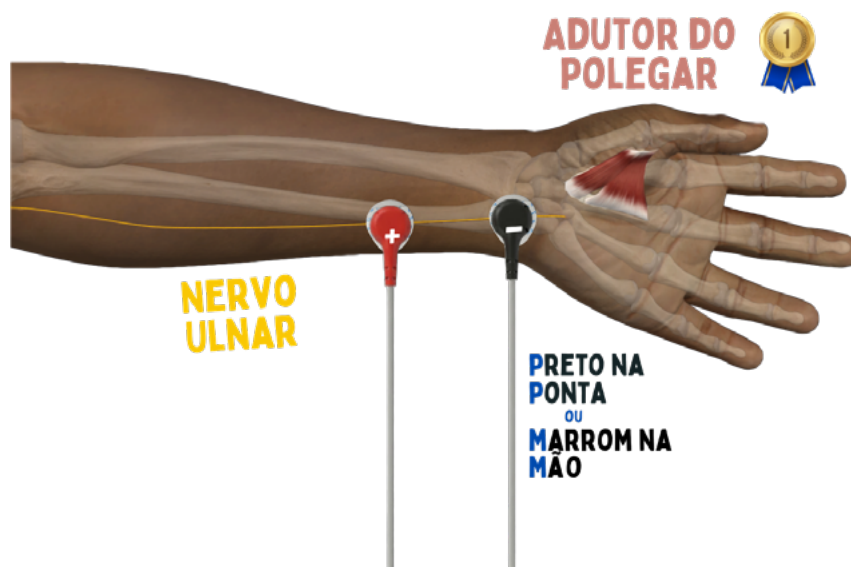
O **bloqueio residual** é a recuperação incompleta da força muscular no pós-operatório imediato, tendo como principais consequências a disfunção faríngea, obstrução das vias aéreas, depressão da resposta ventilatória à hipóxia, aumento do risco de aspiração; reintubação, atelectasia, pneumonia e permanência prolongada na sala de recuperação.

E como podemos monitorizar o grau de bloqueio neuromuscular? Bom, a monitorização se baseia em um princípio simples: **fazemos um estímulo elétrico em um nervo motor periférico e observamos a resposta muscular.**

Você já deve conhecer o sítio de escolha para monitorizar o bloqueio: o **músculo adutor do polegar**, que é innervado pelo **nervo ulnar**. Esse é um local de fácil acesso ao anestesista, além de ter um trajeto do nervo bastante superficial e longe do músculo a ser avaliado (*o que reduz o risco de estimulação muscular direta que falsearia o resultado*).

Além disso, o adutor do polegar é um músculo periférico e **muito sensível à ação dos bloqueadores** (*veremos mais sobre isso em breve*). Por causa disso, ele é um dos últimos músculos do corpo a recuperar a força normal após o uso do bloqueador, então fornece uma boa margem de segurança para a extubação.

Para monitorizar o bloqueio no adutor do polegar, posicionamos **dois eletrodos** no punho sobre o trajeto do nervo ulnar, conforme a imagem a seguir. O mais distal é o eletrodo **negativo**, geralmente de cor preta ou marrom, que fica posicionado a cerca de 1cm em relação à prega de flexão do punho. Já o eletrodo proximal é o **positivo**, de cor vermelha, sendo que a distância entre eles deve ser de 3 a 6 cm (ou 4 a 5 cm, dependendo da referência).



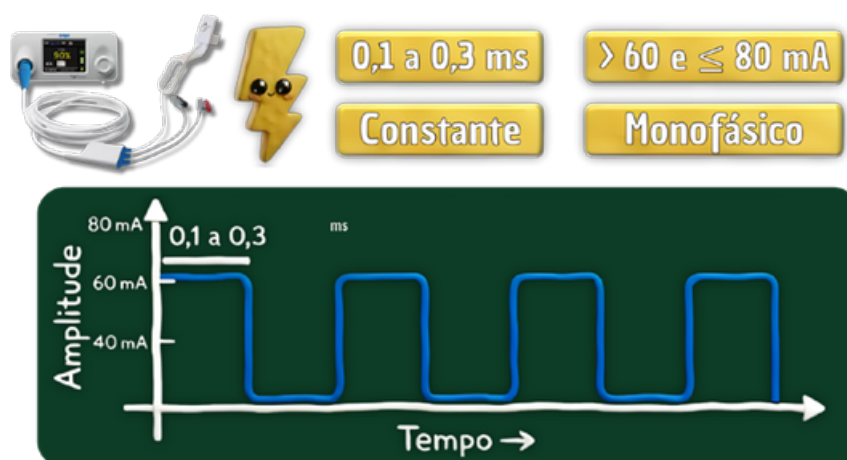
Mas afinal de contas, que aparelho é esse e como isso funciona?

O APARELHO NEUROESTIMULADOR

O **aparelho neuroestimulador**, como o próprio nome diz, é usado para estimular um nervo com uma **corrente elétrica**.

Essa corrente elétrica deve ser de **20% a 30% maior** que a corrente máxima necessária para despolarizar TODAS as fibras do nervo estimulado (*por isso, recebe o nome de **corrente supramáxima**, que fica em torno de 60 a 80 mA*). Isso é uma margem de segurança caso ocorra algum aumento de resistência da pele ao longo da cirurgia.

Essa corrente deve ser **constante e monofásica**, gerando estímulos muito rápidos que duram entre 0,1 e 0,3 ms (*veja na imagem a seguir o formato de onda retangular e monofásico*).





PENSA COMIGO...

POR QUE A CORRENTE TEM QUE SER CONSTANTE?

Para responder isso, precisamos resgatar a **Lei de Ohm**, que diz que **Corrente = Voltagem/Resistência**. Se a voltagem fosse constante em vez da corrente, qualquer variação de resistência da pele do paciente alteraria o funcionamento do neuroestimulador e a geração dos estímulos. Isso pode acontecer por edema, ressecamento ou mudanças de temperatura, por exemplo. É por isso que usamos a corrente constante: diante de alterações de resistência, o aparelho ajusta a voltagem automaticamente para garantir a intensidade exata da corrente elétrica entregue ao nervo.

LEI DE OHM

$$\text{CORRENTE} = \frac{\text{VOLTAGEM}}{\text{RESISTÊNCIA}}$$

CORRENTE TEM
QUE SER
CONSTANTE!



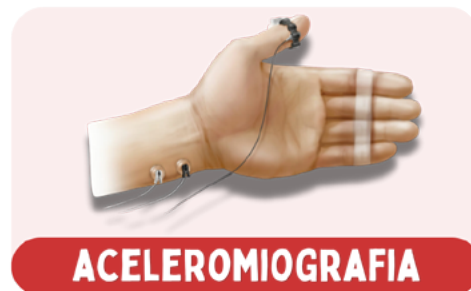
Algumas outras informações relevantes: idealmente, antes do uso do neuroestimulador, você deve fazer um **preparo da pele** (*uma limpeza bem forte*) para **reduzir a impedância** para menos de 5000 Ω . Outro cuidado é fazer a **calibração** antes de administrar o bloqueador (mas claro, depois de garantir a hipnose do paciente). Assim, o aparelho entende a força basal do paciente, que será lida como 100% e servirá de comparação durante a monitorização do bloqueio.

Ok, já sei como estimular um nervo, mas como eu avalio a resposta do músculo?

MODALIDADES PARA AVALIAR A RESPOSTA MOTORA

Existem duas formas de se fazer isso:

- **Avaliação qualitativa:** o anestesiista avalia a força da contração muscular de forma visual ou tátil (sentindo o movimento do polegar, por exemplo). Embora seja fácil perceber um bloqueio profundo ou moderado, essa avaliação é pouco confiável quando o bloqueio já está superficial ou mínimo (*quando a razão T4/T1 no TOF está acima de 40%, mas ainda não atingiu os 90% desejáveis, conforme você ainda verá a seguir*). Em outras palavras, essa avaliação subjetiva não garante que o paciente recuperou toda a força muscular necessária para uma extubação segura. Não por acaso, atualmente preferimos a segunda opção:
- **Avaliação quantitativa:** aqui, nós vamos usar alguma tecnologia que avalia e compara objetivamente a força muscular. Existem algumas modalidades para fazer essa avaliação quantitativa:



Na tabela a seguir, estão algumas informações-chave sobre cada uma dessas modalidades.

MODALIDADE	O QUE MEDE	VANTAGENS	DESVANTAGENS
Mecanomiografia (MMG)	A força de contração isométrica diretamente com o uso de um transdutor de força	É o padrão-ouro histórico	Atualmente só usado em pesquisas pela sua complexidade: exige imobilização rígida do polegar e aplicação de uma tensão (pré-carga) constante (200-300g)
Aceleromiografia (AMG)	A aceleração isotônica do movimento do músculo usando um transdutor piezoelétrico	Mais usado na prática, pequeno e fácil de instalar	Requer movimentação livre do polegar (inviável em algumas posições cirúrgicas) e tende a superestimar o grau de recuperação
Eletromiografia (EMG)	A resposta elétrica do músculo (potenciais de ação musculares compostos)	Não precisa que o polegar se movimente livremente; pequeno; pouco afetado pela redução da temperatura.	Altamente sensível a interferências elétricas (como o uso de eletrocautério/bisturi elétrico), exige posicionamento preciso dos eletrodos
Cinemigrafia (KMG)	A amplitude de movimento (deformação ou flexão) lida por uma faixa de polímero piezoelétrico	Sistema modular bastante versátil, prático e de fácil instalação clínica	Mede o movimento e não a força propriamente dita. Apresenta grande variação nos resultados, não tendo acurácia superior à AMG

CONCEITO

O EFEITO DA TEMPERATURA:

A hipotermia interfere na função da junção neuromuscular e na metabolização dos bloqueadores, o que aumenta a duração do bloqueio. Mas você sabia que temperaturas reduzidas também podem afetar a própria monitorização? Se o braço estiver muito frio, isso afeta a condução do nervo, aumenta a resistência (impedância) da pele e reduz o fluxo sanguíneo local, gerando **uma leitura falsamente reduzida**.

A modalidade que sofre menor impacto com a redução da temperatura é a **eletromiografia (EMG)**.



DE OLHO NA PROVA

A monitorização neuromuscular com uso de aceleromiografia:

- A) Tem como principal limitação permitir apenas a monitorização qualitativa.
- B) Tem como principal vantagem obter resultados mais precisos do que a mecanomiografia.
- C) Tem como principal vantagem ser um equipamento pequeno, portátil e de fácil utilização.
- D) Tem como principal limitação permitir apenas a monitorização da unidade nervo ulnar-músculo adutor do polegar.

Gabarito: letra C

A aceleromiografia (AMG) tornou-se o método quantitativo mais utilizado na prática clínica de rotina devido à sua enorme praticidade: os aparelhos são **pequenos, portáteis, de fácil configuração** e não exigem a instalação complexa de transdutores de força com pré-carga rígida (como exige a mecanomiografia, que é o padrão-ouro em precisão para pesquisas, mas inviável no dia a dia). Além disso, a AMG é uma monitorização quantitativa (o que invalida a letra A) e permite avaliar outros músculos além do adutor do polegar, como o corrugador do supercílio e o flexor curto do hálux (o que invalida a letra D).

PADRÕES DE ESTIMULAÇÃO: ESTÍMULO SIMPLES E DUPLA SALVA

Você já sabe como surge o estímulo do nervo e como medir sua resposta no músculo. Mas com que frequência isso é feito? Os aparelhos emitem **diferentes padrões de estímulos elétricos** para avaliar as fases de instalação, manutenção e recuperação do bloqueio:

- **Single Twitch (Estímulo Simples):** Consiste em pulsos elétricos únicos aplicados a frequências de **0,1 a 1,0 Hz** (*leia-se: algo entre 1 choque a cada 10 segundos, até no máximo 1 choque por segundo*). A cada choque, avaliamos a resposta motora e comparamos com a basal do paciente (avaliada antes de administrar o bloqueador). Atenção: a **frequência dos estímulos não pode ser muito alta**, porque isso criaria artefatos por não permitir a recuperação completa da JNM.

Atenção: o *Single Twitch* **não diferencia** a ação da succinilcolina da dos BNMNDs, e também não é confiável para garantir uma extubação segura. **Por quê?** Como você pode ver na imagem a seguir, a força muscular só começa a ser reduzida quando mais de 75% dos receptores estão ocupados pelo bloqueador. Logo, o retorno da força não me dá nenhuma garantia de que a JNM está totalmente recuperada do bloqueio, concorda? Para essa garantia, usamos o TOF, que veremos adiante.

ESTÍMULO SIMPLES (SINGLE TWITCH)



- **Double Burst Stimulation (DBS - Dupla Salva):** Consiste em duas curtas rajadas de estimulação tetânica a 50 Hz, separadas por 750 milissegundos. Foi desenvolvido especificamente para facilitar a detecção (visual ou tátil) da fadiga durante a recuperação do bloqueio neuromuscular. Basicamente, **se por algum motivo você só puder usar a avaliação QUALITATIVA, é preferível aplicar o DBS que o TOF.**



DE OLHO NA PROVA

Monitorização tátil mais adequada para avaliação do bloqueio neuromuscular residual:

- A) Estímulo simples (ES)
- B) Estímulo tetânico (ET)
- C) Contagem pós-tetânica (CPT)
- D) Double burst stimulation (DBS)

Gabarito: letra D

A estimulação Double-Burst (DBS - Dupla Salva) foi desenvolvida com a finalidade específica de facilitar a detecção manual e visual da fadiga muscular na prática clínica. Por utilizar dois curtos estímulos tetânicos, a resposta muscular evocada é mais forte do que os quatro pequenos estímulos do TOF (Sequência de Quatro Estímulos), tornando a percepção tátil do anestesiológista muito mais sensível para detectar fraqueza e bloqueio residual.

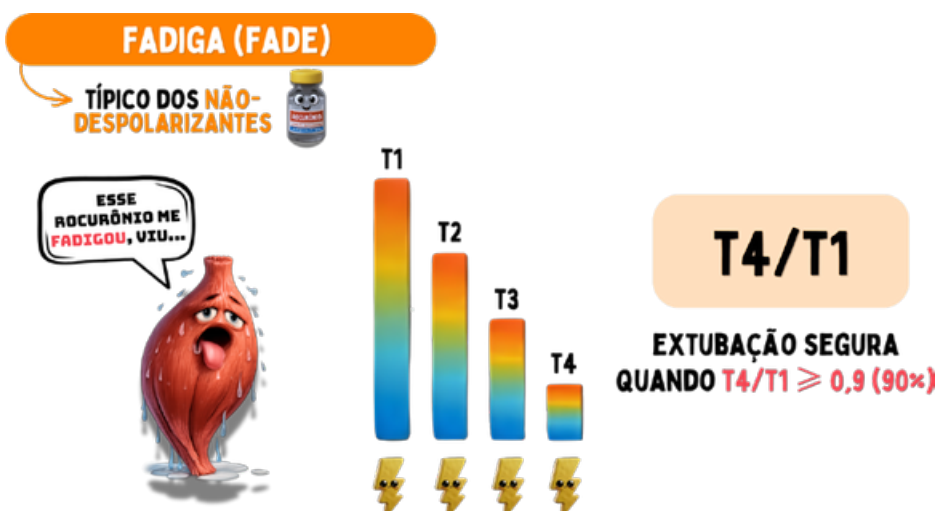
PADRÕES DE ESTIMULAÇÃO: SEQUÊNCIA DE QUATRO ESTÍMULOS (TOF)

Agora sim, chegamos no padrão mais utilizado clinicamente, que nos dará segurança para extubação: a **Sequência de Quatro Estímulos (ou TOF, de *Train-of-Four*)**. Funciona assim: são emitidos **quatro estímulos** a 2 Hz (ou seja, são quatro estímulos em dois segundos, separados por meio segundo). Isso gera quatro respostas motoras, denominadas T1, T2, T3 e T4, nessa ordem. Olha só:



Quando administramos um BNMND, como o rocurônio, veremos uma redução progressiva da intensidade dessas respostas motoras. Dentro de um mesmo ciclo de quatro estímulos, vamos perceber que a última resposta (T4) será menos intensa que a primeira (T1). Nós já vimos isso antes: é o fenômeno de **FADIGA (ou *fade*)**, que ocorre pelo bloqueio do receptor pré-sináptico $\alpha 3\beta 2$ (*lembra dele?*). Sem a sua ação de feedback positivo para mobilizar vesículas de acetilcolina, os estímulos sucessivos vão gerar respostas cada vez mais fracas.

Isso é muito relevante porque podemos comparar objetivamente a última resposta motora com a primeira, gerando a **razão T4/T1**, ou razão TOF. Quando essa razão for $\geq 0,9$ (ou seja, quando T4 já estiver quase tão intenso quanto T1), isso significa que o paciente já está recuperado do bloqueio e PODE SER EXTUBADO com segurança. Esse é o número mágico que você não pode esquecer.



À medida que o bloqueio se instala e os receptores são ocupados, notamos a perda gradual das contrações motoras. Primeiro, desaparece a quarta resposta (T4), depois a terceira, a segunda, até não termos mais nenhuma resposta aos quatro estímulos elétricos.

Apenas com essas informações, nós já conseguimos classificar a maior parte dos graus de bloqueio neuromuscular! Olha só: se os quatro estímulos não resultarem em NENHUMA resposta motora, podemos afirmar que o bloqueio é, pelo menos, **profundo** (*existe a possibilidade de ser um bloqueio completo, mas precisaremos de um outro padrão de estimulação para diferenciar os dois, conforme você verá logo a seguir*).

Se os quatro estímulos resultarem em uma, duas, ou três respostas, é um bloqueio **moderado** (TOF de 1, 2 ou 3). Por fim, quando temos as quatro respostas, o bloqueio é pelo menos **superficial**. Nesse caso, usaremos a razão T4/T1 para diferenciar entre o bloqueio superficial ($T4/T1 < 0,4$) e mínimo ($T4/T1$ entre 0,4-0,9), além da recuperação total do bloqueio ($T4/T1 \geq 0,9$). Olha só:

	CONTAGEM TOF	RAZÃO TOF
Recuperado	4	$\geq 0,9$
Mínimo	4	0,4-0,9
Superficial	4	$< 0,4$
Moderado	1-3	0
Profundo	0	0
Completo	0	0

Repare que só teremos razão T4/T1 quando tivermos as quatro respostas presentes (caso contrário, T4 será zero e a razão também será zero).

Mas afinal, como podemos diferenciar um bloqueio profundo de um **bloqueio COMPLETO**? É aí que entra o próximo padrão de estimulação: a PTC.

PADRÕES DE ESTIMULAÇÃO: CONTAGEM PÓS-TETÂNICA (PTC)

A PTC é utilizada especificamente para quantificar o grau de bloqueio profundo, ou seja, aquele nível de paralisia em que o paciente não apresenta mais nenhuma resposta muscular aos quatro estímulos do TOF. A PTC baseia-se num fenômeno fisiológico conhecido como **potenciação (ou facilitação) pós-tetânica**. Funciona assim:

Depois de confirmar que o TOF = 0, aplica-se um estímulo elétrico de ALTÍSSIMA frequência (**chamado de estimulação tetânica: são 50 Hz durante 5 segundos**). O resultado é um maciço influxo de íons cálcio para dentro do terminal nervoso, que provoca liberação exagerada de vesículas de acetilcolina na fenda sináptica. Essa enxurrada de acetilcolina inunda a placa motora e supera temporariamente a competição com o BNMND, permitindo o surgimento transitório de contrações musculares que antes estavam completamente abolidas (*afinal de contas, trata-se de um antagonismo competitivo*).

Após o tétano, há uma pausa de três segundos, e então iniciam-se estímulos simples aplicados a uma frequência de 1 Hz (um choque por segundo), em uma série que varia de 10 a 20 estímulos. A profundidade do bloqueio é determinada pela contagem visual, tátil ou medida no monitor das contrações musculares que o paciente apresenta em resposta aos estímulos simples finais. **Quanto maior essa contagem, mais perto estamos de sair do bloqueio profundo para um bloqueio moderado** (ou seja, voltar a ter alguma resposta no TOF).

Por outro lado, se não ocorrer NENHUMA contração mesmo após a estimulação tetânica, isso representa o **bloqueio completo**.

CONTAGEM PÓS-TETÂNICA (PTC)



Qual a relevância disso, afinal? A PTC é indispensável em procedimentos onde o paciente precisa estar irredutivelmente imóvel e o bloqueio precisa ser mantido de forma profunda (*como em microcirurgias, cirurgias intracranianas, robóticas, etc*), situações nas quais o anestesiológista costuma buscar um alvo de manutenção de 1 a 3 respostas na PTC.

Sendo assim, conseguimos agora completar a nossa tabela de classificação do bloqueio neuromuscular para diferenciar entre profundo e completo:

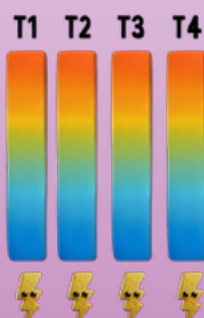
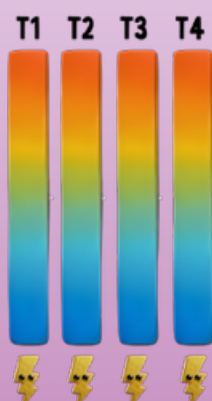
	CONTAGEM TOF	RAZÃO TOF	PTC
Recuperado	4	$\geq 0,9$	
Mínimo	4	0,4-0,9	
Superficial	4	$< 0,4$	
Moderado	1-3	0	
Profundo	0	0	≥ 1
Completo	0	0	0



CONCEITO

A fadiga é um fenômeno típico dos BNMNDs. A succinilcolina, por sua vez, **NÃO CAUSA fadiga**, por não bloquear normalmente o receptor $\alpha 3\beta 2$. Os quatro estímulos decaem de forma sincronizada, sem formar aquela “escadinha”. É claro que isso pode mudar caso ocorra um bloqueio de fase II. Nesse caso, aí sim, ela exibe a fadiga no TOF, imitando a ação dos BNMNDs.

**A SUCCINILCOLINA
NÃO CAUSA FADIGA!**



Outra peculiaridade é que a succinilcolina também não exibe o fenômeno da **facilitação pós-tetânica** (*de novo, exceto se tiver bloqueio de fase II*). O motivo é simples: já vimos que a PTC depende da liberação maciça de acetilcolina na fenda sináptica, que supera temporariamente os bloqueadores e consegue ativar os receptores nicotínicos. Isso só faz sentido para os BNMNDs, cujo mecanismo é o antagonismo competitivo. Não é o caso da succinilcolina, por isso não adianta mobilizar mais acetilcolina: não vai ocorrer contração enquanto os canais de sódio perijuncionais não saírem do estado inativo, conforme já vimos anteriormente.

BLOQUEIO DIFERENCIAL

O termo **bloqueio neuromuscular diferencial** refere-se à resposta fisiológica não uniforme dos diversos grupos musculares do corpo à administração de uma mesma dose de bloqueador neuromuscular. Simplificando: **a mesma dose de bloqueador causa ações diferentes em cada tipo de músculo**.

Essa heterogeneidade de resposta ocorre devido a diferenças anatômicas e farmacodinâmicas, tais como o fluxo sanguíneo regional de cada músculo, a densidade de receptores colinérgicos e a composição específica das fibras musculares.

Para entender o bloqueio diferencial, podemos dividir os músculos em dois grupos principais: os músculos centrais, que são mais resistentes à ação dos bloqueadores, e os músculos periféricos, muito mais sensíveis.

- **Músculos mais resistentes (Músculos Centrais):** Aqui estão incluídos: o diafragma, os músculos adutores da laringe (cordas vocais) e o músculo corrugador do supercílio. Esses músculos são muito RESISTENTES aos bloqueadores. O diafragma e a laringe, por exemplo, exigem doses até 2 vezes maiores de bloqueador para atingir o mesmo nível de paralisia que o adutor do polegar.

Apesar disso, o **início do bloqueio** nesses músculos ocorre de forma mais **RÁPIDA** por receberem um elevado fluxo sanguíneo, o que garante uma entrega muito veloz do fármaco e uma instalação mais precoce do bloqueio.

Além de serem bloqueados primeiro, eles também **se recuperam mais RÁPIDO** que os outros devido à sua resistência intrínseca (já que eles necessitam de altas concentrações plasmáticas para se manterem paralisados).

Resumindo: **os músculos centrais são bloqueados primeiro e se recuperam primeiro**.

DIAFRAGMA: BLOQUEIO COMEÇA E TERMINA RÁPIDO



+ RECEPTORES
COLINÉRGICOS

+ LIBERAÇÃO
ACETILCOLINA

- ATIVIDADE DA
ACETILCOLINESTERASE



PADRÃO PARECIDO: CORRUGADOR DO
SUPERCÍLIO, ADUTORES DAS PREGAS VOCAIS

- **Músculos mais sensíveis (Músculos Periféricos):** Aqui nós temos o músculo **adutor do polegar**, o músculo **flexor curto do hálux**, o **orbicular do olho** e os **músculos da faringe** (que são cruciais para a deglutição e desobstrução das vias aéreas). Nesses locais, a instalação do bloqueio **demora um pouco mais**, já que recebem um fluxo sanguíneo menor, demorando mais tempo para que o fármaco chegue até a JNM. Além da demora para bloquear, esses músculos **também demoram mais para se recuperarem**.

Por serem altamente sensíveis aos bloqueadores, eles permanecem intensamente paralisados mesmo com concentrações muito baixas do fármaco no sangue. Isso gera uma duração clínica prolongada, fazendo com que sejam **os últimos músculos a readquirir contratilidade**.

ADUTOR DO POLEGAR, MÚSCULOS DA FARINGE:



**BLOQUEIO DEMORA PRA PEGAR
E DEMORA PRA PASSAR...**



Agora, fica mais fácil entender o motivo de não nos basearmos apenas no drive respiratório do paciente para determinar a segurança da extubação. Afinal, o diafragma é o primeiro músculo a se recuperar, garantindo uma boa expansão da caixa torácica. Porém, os músculos da faringe e base da língua, por serem mais sensíveis, ainda podem ter algum grau de **bloqueio residual**, o que aumenta o risco de efeitos adversos respiratórios no pós-operatório.

SEQUÊNCIA DE RECUPERAÇÃO DO BLOQUEIO:



CONCEITO

É por causa do bloqueio diferencial que o anestesiologista deve escolher estrategicamente o músculo a ser monitorizado. Por exemplo, a monitorização do **corrugador do supercílio** avalia bem as condições ideais para a intubação traqueal, pois sua rápida paralisia reflete o que está acontecendo na laringe e no diafragma (*fazem parte do mesmo grupo de músculos resistentes e de início rápido do bloqueio*).

Já na fase do despertar, o **adutor do polegar** é ideal para autorizar a extubação segura, afinal: se esse músculo (um dos mais lentos a se recuperar) já readquiriu sua força, podemos concluir com segurança que os músculos da faringe também estão funcionando (músculos responsáveis pela patência das vias aéreas).

Aproveitando esse assunto, vamos agora conhecer os outros locais em que podemos monitorizar o bloqueio neuromuscular.

OUTROS LOCAIS PARA MONITORIZAÇÃO

Embora o músculo **adutor do polegar** (inervado pelo nervo ulnar) seja o padrão-ouro na monitorização, em algumas situações precisaremos usar unidades nervo-músculo alternativas (*como quando os braços do paciente estão inacessíveis ou posicionados sob os campos cirúrgicos*).

Alguns exemplos são: o **nervo tibial posterior** (músculo flexor curto do hálux) e o **nervo facial** (pode ser avaliado tanto no músculo corrugador do supercílio quanto no músculo orbicular do olho). Na figura a seguir você pode ver o posicionamento correto dos eletrodos:



Cada um deles tem suas vantagens e desvantagens. Primeiro, você precisa entender que a monitorização do **flexor curto do hálux (nervo tibial posterior)** é a que mais se aproxima do **adutor do polegar**. Isso ocorre porque as características de instalação e recuperação do bloqueio neuromuscular neste músculo são muito parecidas com as do adutor do polegar, como vimos no tópico sobre *bloqueio diferencial*.

Já as formas de monitorização pelo nervo facial têm alguns problemas: primeiro, existe um alto risco de **estimulação direta do músculo** devido à proximidade dos eletrodos. Isso pode fazer com que o monitor **subestime** a profundidade do bloqueio, já que ele passa a detectar a contração do estímulo direto, e não da transmissão pela JNM.

Além disso, sabemos que o músculo **corrugador do supercílio** é intrinsecamente mais resistente aos bloqueadores que os músculos periféricos (comportamento parecido com o diafragma), o que significa que sua paralisia dura menos tempo e ele recupera a força muito rapidamente, podendo também **subestimar** o grau do bloqueio. Tudo isso faz com que a monitorização pelo nervo facial seja **pouco confiável para garantir a segurança da extubação**, pois pode não detectar bloqueio residual.

Veja um resumo na tabela a seguir:

Músculo / Nervo	Vantagens	Desvantagens
Adutor do Polegar (Nervo ulnar)	Mais sensível aos bloqueadores; o último a se recuperar. Padrão-ouro para garantir extubação segura. Menor risco de estimulação direta.	Inacessível se os braços estiverem imobilizados sob os campos cirúrgicos.
Flexor Curto do Hálux (Nervo Tibial Posterior)	Cinética de bloqueio e recuperação quase idêntica à do adutor do polegar. Ótima alternativa periférica.	Pode ficar inacessível dependendo do tipo de cirurgia e posicionamento das pernas.
Corrugador do Supercílio (nervo facial, ramo temporal)	Reflete com precisão o bloqueio da laringe e diafragma. Excelente para confirmar o momento ideal da intubação.	Alto risco de estimulação muscular direta pela proximidade dos eletrodos em relação ao músculo (maior risco de falsear a leitura). Não serve para guiar a extubação porque recupera-se rápido demais. (alto risco de bloqueio residual).
Orbicular do Olho (nervo facial, ramo zigomático)	Acessibilidade fácil quando os braços estão contidos.	Alto risco de estimulação muscular direta (assim como o corrugador do supercílio). Baixa precisão quantitativa; pode levar a superdosagem de fármacos.



DE OLHO NA PROVA

Qual músculo ou grupamento muscular demora mais para se recuperar de um bloqueio neuromuscular adespolariante com a normalização progressiva da sequência de quatro estímulos na monitorização objetiva do adutor do polegar por aceleromiografia?

- A) Diafragma
- B) Genioglosso
- C) Musculatura da laringe
- D) Musculatura da parede abdominal

Gabarito: letra B

O músculo genioglosso faz parte da musculatura da faringe, envolvida no controle da patência das vias aéreas superiores e na deglutição. Esses músculos são descritos como sendo altamente sensíveis aos bloqueadores, o que faz com que a sua recuperação do bloqueio seja mais demorada, ocorrendo até mesmo após a recuperação do adutor do polegar. Por causa disso, quando asseguramos que o adutor do polegar já está recuperado, ficamos seguros de que o paciente não corre mais risco de disfunção da faringe por bloqueio residual.

REVERSÃO DO BLOQUEIO NEUROMUSCULAR

INDICAÇÕES

Para extubar um paciente com segurança, precisamos ter *certeza* de que ele recuperou sua força muscular para prevenir o **bloqueio residual**. Por definição, sabemos que a recuperação da força é definida por uma razão $T4/T1 \geq 0,9$.

Essa recuperação pode acontecer espontaneamente, após o tempo de duração esperado de cada bloqueador. Em algumas situações, contudo, vamos precisar de algum reversor farmacológico dos bloqueadores.

A reversão farmacológica está indicada sempre que a recuperação total e adequada da função neuromuscular não puder ser comprovada objetivamente no momento do término da anestesia.

Vale ressaltar um aspecto MUITO IMPORTANTE: a duração de cada bloqueador pode ser drasticamente diferente entre os pacientes, além de ser afetada por várias situações clínicas (*veja no próximo tópico*). Portanto, **o tempo decorrido desde a última dose de bloqueador não é uma garantia de que o paciente está totalmente recuperado do bloqueio.**

Por isso, nós sempre devemos monitorizar com o TOF e, se isso não for possível, é recomendado realizar a reversão farmacológica do bloqueio. Só para se ter uma noção da importância disso, alguns estudos mostram que a incidência de bloqueio residual na sala de recuperação pode chegar a **60%** quando não é feita a monitorização do bloqueio.

SITUAÇÕES QUE POTENCIALIZAM A AÇÃO DOS BLOQUEADORES

Existem diversas situações clínicas, fisiológicas e farmacológicas que podem potencializar a ação dos bloqueadores neuromusculares e resultar em um prolongamento significativo da duração do bloqueio. As principais incluem:

- **Hipermagnesemia:** A administração de magnésio (usado, por exemplo, na pré-eclâmpsia) potencializa fortemente o bloqueio não-despolarizante. O magnésio em altas concentrações inibe os canais de cálcio nos terminais nervosos pré-sinápticos, prejudicando a liberação de acetilcolina, e causa uma diminuição da excitabilidade da membrana da fibra muscular. A depender da dose, o tempo de recuperação do paciente pode ser até dobrado!!
- **Outras alterações hidroeletrólíticas:** Hipocalemia, hipocalcemia e hipernatremia também estão associadas à potencialização do bloqueio não-despolarizante.
- **Acidose e Hipercapnia:** A acidose respiratória e a acidose metabólica potencializam os efeitos dos bloqueadores e interferem negativamente na capacidade dos anticolinesterásicos (como a neostigmina) de reverter o bloqueio, podendo prolongar a paralisia.

- **Hipotermia:** O frio retarda o processo de eliminação de Hofmann (prolongando a ação de atracúrio e cisatracúrio), diminui a depuração do rocurônio e vecurônio e reduz a sensibilidade e a contratilidade muscular na própria JNM. Uma hipotermia leve já é suficiente para aumentar dramaticamente o tempo de recuperação.
- **Idade avançada:** Nos idosos, ocorre redução na água corporal total, aumento da gordura corporal e declínio progressivo da função cardíaca, hepática e renal. Essas alterações fisiológicas reduzem a depuração plasmática e aumentam a meia-vida de eliminação de bloqueadores aminosteroides (como pancurônio, vecurônio e rocurônio).
- **Doenças Neuromusculares:** Doenças como a miastenia gravis causam uma redução do número de receptores de acetilcolina funcionais. Isso faz com que esses pacientes sejam extremamente sensíveis aos bloqueadores não despolarizantes, resultando em um bloqueio muito mais profundo e prolongado, exigindo a redução drástica das doses e atenção quanto à necessidade de reversão.
- **Interações medicamentosas:** Vários fármacos administrados no perioperatório podem prolongar o bloqueio por efeitos pré e pós-sinápticos. Os mais importantes são:

- **Anestésicos:** Agentes inalatórios (isoflurano, sevoflurano, desflurano) e anestésicos locais em altas doses potencializam sinergicamente a ação dos bloqueadores.
- **Antibióticos:** Algumas classes, como os aminoglicosídeos (gentamicina), polimixina e as lincosamidas (clindamicina, lincomicina), inibem a liberação pré-juncional de acetilcolina e deprimem a sensibilidade do receptor nicotínico, prolongando a paralisia muscular.
- **Outros:** A duração do bloqueio também é estendida pelo uso agudo de anticonvulsivantes (como fenitoína), lítio, antiarrítmicos (quinidina), bloqueadores dos canais de cálcio (verapamil), diuréticos (furosemida) e dantrolene. E, claro, pelo uso de magnésio, conforme já vimos acima.

NEOSTIGMINA

Atualmente, existem dois métodos principais de reversão na prática clínica, com mecanismos, vantagens e limitações bem distintas. Vamos começar falando sobre a **neostigmina**, o nosso anticolinérgico mais usado na prática. Ela é uma **amina quaternária**, o que significa que ela NÃO é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica.

- **Mecanismo de ação:** Atua inibindo de forma reversível a enzima acetilcolinesterase. Isso impede a degradação da acetilcolina, aumentando a sua concentração na fenda sináptica para que ela vença a competição com o bloqueador (BNMND) pelos receptores na placa motora.

- **Quando reverter:** A neostigmina possui um “efeito teto”, então há um limite máximo para o acúmulo de acetilcolina. Por isso, ela **nunca deve ser usada para reverter bloqueios profundos** sob o risco de piorar paradoxalmente a paralisia. O antagonismo só é eficaz se for iniciado quando o paciente já apresenta sinais avançados de recuperação espontânea (classicamente, deve-se aguardar o reaparecimento de todas as quatro contrações no TOF (bloqueio mínimo ou superficial) antes de administrar a droga. Veja a seguir as doses recomendadas de acordo com a razão T4/T1:

DOSE DE NEOSTIGMINA PARA REVERSÃO DO BLOQUEIO



	RAZÃO TOF	NEOSTIGMINA (MCG/KG)
Recuperado	$\geq 0,9$	-
Mínimo	0,4-0,9	15-30
Superficial	$< 0,4$	40-50

- **Vantagens:** É um fármaco universal para a classe dos BNMNDs, sendo capaz de reverter tanto bloqueadores aminoesteroides (rocurônio, vecurônio) quanto benzilisoquinolínicos (como o atracúrio e o cisatracúrio). Além disso, apresenta um baixo custo. *Repare que ela não reverte a ação da succinilcolina, já que o mecanismo da succinilcolina não envolve antagonismo competitivo. Pelo contrário, a neostigmina pode até atrasar a recuperação nesse caso, já que pode reduzir a atividade da pseudocolinesterase, que metaboliza a succinilcolina.*
- **Desvantagens:** O tempo para alcançar a recuperação completa pode ser imprevisível e longo, demorando de 15 a 20 minutos. Não adianta administrar a droga e querer extubar imediatamente. Além disso, vimos que ela só pode ser administrada no bloqueio superficial ou mínimo.

O excesso de acetilcolina ativa receptores muscarínicos em todo o corpo, podendo causar **bradicardia severa, broncoespasmo, hipersecreção** e aumento de náuseas e vômitos. Para evitar isso, administramos em conjunto um anticolinérgico (**atropina**) que bloqueia apenas o receptor muscarínico, evitando esses efeitos indesejáveis.

EFEITOS MUSCARÍNICOS DA NEOSTIGMINA



BRADICARDIA



BRONCOCONSTRIÇÃO



SIALORREIA



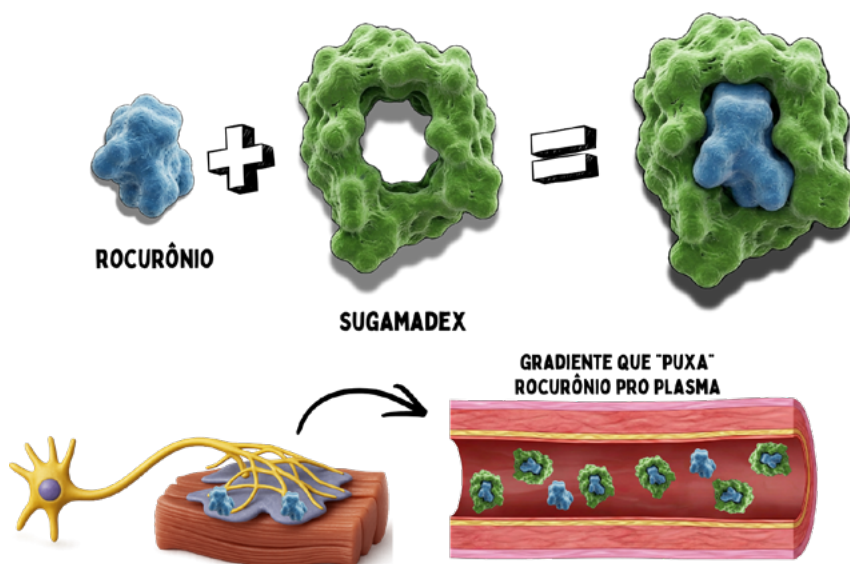
A administração de atropina também vem com desvantagens: ela pode precipitar taquicardia, que não é bem tolerada por alguns pacientes. Além disso, a atropina atravessa a barreira hematoencefálica, ao contrário da neostigmina. Portanto, seu efeito no SNC é de inibir a ação da acetilcolina, podendo levar à **Síndrome Anticolinérgica Central**. O risco é maior em **idosos**, que desenvolvem *confusão mental, agitação, delírios, midríase, visão borrada, boca seca*.

Nada disso aconteceria se usássemos um anticolinérgico que não atravessasse a barreira hematoencefálica, concorda? Ele já existe, é o **glicopirrolato**. Porém, não está disponível no Brasil.

SUGAMADEx

O sugamadex veio para revolucionar a reversão do bloqueio neuromuscular por ser altamente eficaz, com rápida ação em qualquer nível de bloqueio.

- **Mecanismo de ação:** O sugamadex é uma gama-ciclodextrina modificada que funciona como um agente de ligação seletiva. Ele praticamente não interage com receptores no corpo; em vez disso, atua diretamente no plasma **encapsulando as moléculas de rocurônio (alta afinidade)** ou vecurônio (afinidade intermediária), formando um complexo rígido na proporção de 1:1. Ao encapsular o bloqueador no plasma, o sugamadex cria um **gradiente de concentração** que “puxa” as moléculas remanescentes do bloqueador para fora da JNM de volta para o plasma, onde também são rapidamente encapsuladas e inativadas, restaurando a transmissão neuromuscular normal.



- **Quando reverter:** A grande revolução do sugamadex é ser independente da profundidade do bloqueio. Ajustando-se a dose, ele reverte desde bloqueios moderados (2 mg/kg no reaparecimento da 2ª contração do TOF), passando por bloqueios profundos (4 mg/kg quando há apenas respostas pós-tetânicas), até a reversão imediata de bloqueios intensos (16 mg/kg logo após a injeção do rocurônio, cenário útil em “não intubo, não oxigeno”).

Detalhe: as doses para reversão do vecurônio são as mesmas para o rocurônio. Porém, não há dados disponíveis ou recomendações aprovadas para a reversão imediata de bloqueio completo pelo vecurônio (veja a imagem a seguir).

DOSE DE SUGAMADEX PARA REVERSÃO DO BLOQUEIO

		
BLOQUEIO COMPLETO	16 mg/kg	Indefinido
BLOQUEIO PROFUNDO	4 mg/kg	4 mg/kg
RESTANTE	2 mg/kg	2 mg/kg

- **Vantagens:** Além do fato de reverter qualquer nível de bloqueio, o sugamadex promove uma reversão incrivelmente rápida quando comparado com a neostigmina (2 a 5 minutos). Como o sugamadex não aumenta a concentração de acetilcolina, não é necessário associar atropina.
- **Desvantagens:** *Nem tudo são flores...* o sugamadex tem maior custo e é totalmente ineficaz para reverter o bloqueio dos benzilisoquinolínicos (como cisatracúrio e atracúrio) e da succinilcolina. Além disso, dentre os aminoesteroides, ele tem alta afinidade apenas pelo rocurônio, afinidade intermediária pelo vecurônio, e baixa afinidade pelo pancurônio, insuficiente para uso clínico.

Existem relatos de bradicardia e parada cardíaca minutos após a administração, bem como reações de hipersensibilidade (rubor, urticária, e até choque anafilático).

Além disso, o sugamadex não é recomendado em pacientes com insuficiência renal grave (ClCr < 30 mL/min) devido à eliminação prolongada do complexo sugamadex-rocurônio, embora a eficácia da reversão seja mantida. Outra desvantagem: se você acabou de usar sugamadex e, por algum motivo, precisa reintubar o paciente, o rocurônio será muito menos eficaz ou serão necessárias doses muito altas. De modo geral, é melhor escolher outra classe de bloqueador.

Por fim, o sugamadex pode encapsular e reduzir a eficácia de contraceptivos orais. A administração é equivalente a “esquecer uma dose” diária; recomenda-se método contraceptivo adicional por 7 dias.



DE OLHO NA PROVA

Paciente de 70kg submetido a cirurgia robótica e mantido com bloqueio neuromuscular contínuo com rocurônio durante toda a cirurgia, guiado por monitorização da função neuromuscular. Ao final do procedimento, paciente apresenta os seguintes achados no monitor $T_4/T_1 = 0$; $TOF = 0$; $CPT = 0$. Qual a conduta mais indicada para a reversão do bloqueio neuromuscular completo (nível 5) desse paciente?

- A) Aguardar o aumento da CPT + 2 contas de TOF e reverter o bloqueio
- B) Aguardar apenas o aumento da CPT e reverter o bloqueio
- C) Reverter imediatamente com dose teto de neostigmina 0,07 mg/kg
- D) Reverter imediatamente com dose 16mg/kg de sugamadex

Gabarito: letra D

Quando não há sequer respostas na Contagem Pós-Tetânica ($PTC = 0$), o paciente encontra-se em um bloqueio completo. O sugamadex é o único reversor capaz de antagonizar de imediato qualquer profundidade de bloqueio. Para uma reversão rápida e direta da paralisia intensa pelo rocurônio (frequentemente utilizado em doses de intubação rápida ou mantido até o final em cirurgias que demandam imobilidade absoluta), a dose preconizada é de 16 mg/kg.

REFERÊNCIAS

1. BARASH, P. G. et al. (Ed.). Clinical Anesthesia. 9. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, [s.d.].
2. BRUNTON, L. L. et al. (Ed.). Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 14. ed. Nova York: McGraw-Hill, 2022.
3. GROPPER, M. A. et al. (Ed.). Miller's Anesthesia. 10. ed. Philadelphia: Elsevier, [s.d.].
4. HALL, J. E.; HALL, M. E. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 14. ed. Philadelphia: Elsevier, 2020.
5. LONGNECKER, D. E. et al. (Ed.). Anesthesiology. 3. ed. Nova York: McGraw-Hill, 2017.
6. RATHMELL, J. P. et al. (Ed.). Stoelting's Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice. 6. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2021.
7. SOCIEDADE DE ANESTESIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO (SAESP). Tratado de Anestesiologia - SAESP. 10. ed. v. 1. São Paulo: Editora Atheneu, [s.d.].
8. Artigo Periódico: NAGUIB, M. et al. Conceptual and technical insights into the basis of neuromuscular monitoring. Anaesthesia, v. 72, supl. 1, p. 16-37, jan. 2017.
9. Bula de Medicamento: MERCK SHARP & DOHME. Bula do medicamento Bridion (sugamadex sódico). São Paulo: Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda., 2025.



ANEST-REVIEW

 MED-REVIEW GROUP