

Efeitos Hemodinâmicos do Atracúrio e do Cisatracúrio e o Uso de Difenidramina e Cimetidina*

Hemodynamic Effects of Atracurium and Cisatracurium and the Use of Diphenhydramine and Cimetidine*

Claudia Maria Nogueira Correa ¹, Gisele Zapata Sudo ² e Roberto Takashi Sudo ³

RESUMO

Correa CMN, Zapata-Sudo G, Sudo RT – Efeitos Hemodinâmicos do Atracúrio e do Cisatracúrio e o Uso de Difenidramina e Cimetidina.

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Haja visto que atracúrio pode causar hipotensão arterial no homem, investigaram-se os efeitos hemodinâmicos promovidos pelo atracúrio e pelo cisatracúrio e a proteção hemodinâmica conferida pela difenidramina e cimetidina em ratos.

MÉTODO: 1) Ratos Wistar anestesiados com pentobarbital sódico e preparados de acordo com Brown e col. para avaliar doses de atracúrio e cisatracúrio para redução de T4/T1 da sequência de quatro estímulos maior ou igual a 95%. 2) Avaliação das alterações hemodinâmicas de atracúrio e cisatracúrio por injeção venosa, medindo-se a pressão arterial sistêmica da artéria carótida e eletrocardiograma de ratos. 3) Observação de proteção hemodinâmica pelo tratamento prévio com difenidramina (2 mg.kg⁻¹) e/ou cimetidina (4 mg.kg⁻¹) por injeção venosa. Análise estatística: teste t de Student, ANOVA.

RESULTADOS: O atracúrio e o cisatracúrio não modificaram a pressão arterial média (PAM) nas doses de 1 mg.kg⁻¹ e 0,25 mg.kg⁻¹, respectivamente. Doses de 4 mg.kg⁻¹ promoveram diminuição da PAM de 62,8 ± 4,5% do controle para o atracúrio, e de 82,5 ± 2,3% do controle para o cisatracúrio. Com difenidramina e cimetidina, a pressão sistólica diminuiu 95,4 ± 2,5% do controle. Com cimetidina, pressão diastólica diminuiu 82,7 ± 8,4% do controle. O efeito conjunto sobre as pressões sistólica e diastólica refletiu-se nos valores observados da PAM.

CONCLUSÕES: A difenidramina e a cimetidina, isoladamente, não impediram a diminuição da pressão arterial média induzida pelo atracúrio. No entanto, associação destes dois fármacos foi eficaz

na prevenção dos efeitos hemodinâmicos induzidos pelo atracúrio. O cisatracúrio nas doses do experimento não promoveu diminuição da pressão arterial que justificasse as medidas preventivas aplicadas nos grupos onde se utilizou o atracúrio.

Unitermos: ANIMAIS: ratos; BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES: Não despolarizante: atracúrio, cisatracúrio; DROGAS: cimetidina, difenidramina.

SUMMARY

Correa CMN, Zapata-Sudo G, Sudo RT – Hemodynamic Effects of Atracurium and Cisatracurium and the Use of Diphenhydramine and Cimetidine.

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Since atracurium can cause hypotension in humans, the hemodynamic effects of atracurium and cisatracurium as well as the hemodynamic protection of diphenhydramine and cimetidine were investigated in rats.

METHODS: 1) Wistar rats were anesthetized with sodium pentobarbital and prepared according to Brown et al. to evaluate different doses of atracurium and cisatracurium in the reduction of T4/T1 equal or greater than 95%. 2) Assessment of the hemodynamic changes caused by the intravenous administration of atracurium and cisatracurium by monitoring the blood pressure in the carotid artery and the electrocardiogram of rats. 3) Observation of the hemodynamic protection of prior treatment with the intravenous administration of diphenhydramine (2 mg.kg⁻¹) and/or cimetidine (4 mg.kg⁻¹). Statistical analysis: Student t test and ANOVA.

RESULTS: Doses of 1 mg.kg⁻¹ and 0.25 mg.kg⁻¹ of atracurium and cisatracurium respectively did not change the mean arterial pressure (MAP). Doses of 4 mg.kg⁻¹ of atracurium and cisatracurium decreased MAP to 62.8 ± 4.5% and 82.5 ± 2.3% respectively when compared to control levels. When the rats were pre-treated with diphenhydramine and cimetidine, diastolic pressure was reduced to 95.4% ± 2.5%. With cimetidine, diastolic pressure was reduced to 82.7 ± 8.4% when compared to the control group. The effects on systolic and diastolic blood pressure were reflected in the levels of MAP.

CONCLUSIONS: The isolated administration of diphenhydramine and cimetidine did not prevent the reduction in mean arterial pressure induced by atracurium. However, the association of both drugs was able to prevent the hemodynamic effects of atracurium. The doses of cisatracurium used in this study did not cause a reduction in blood pressure significant enough to justify the use of the preventive measures used in the atracurium groups.

Keywords: ANIMALS: rats; DRUGS: cimetidine, diphenhydramine; NEUROMUSCULAR BLOCKERS, Non-depolarizing: atracurium.

* Recebido (Received from) do Laboratório de Farmacologia do Acoplamento Excitação-Contração Muscular do Instituto de Ciências Biomédicas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

1. Anestesiologista do Instituto Fernandes Figueira – FIOCRUZ; Mestre em Ciências Biológicas (Farmacologia e Terapêutica Experimental) pela UFRJ
2. Professora Associada da UFRJ; Doutora em Ciências Biológicas (Biofísica) pela UFRJ; Pós-doutorado pela Wake Forest University Bowman Gray School of Medicine, EUA; Atuação em Farmacologia Cardiorrenal
3. Professor Titular da UFRJ; Doutor em Ciências Biológicas (Biofísica) pela UFRJ; Pós-doutorado pela Wake Forest University, EUA; Atuação em Farmacologia Clínica.

Apresentado (Submitted) em 2 de junho de 2009
Aceito (Accepted) para publicação em 6 de outubro de 2009

Endereço para correspondência (Correspondence to):
Dra. Claudia Maria Nogueira Correa
Avenida Júlio Furtado, 193/202
Grajaú – 20561-010 Rio de Janeiro, RJ
E-mail: correa.cmn@gmail.com

INTRODUÇÃO

A incidência de anafilaxia durante anestesia varia de 1:6.000 a 1:20.000 procedimentos anestésicos^{1,2} e qualquer fármaco pode, potencialmente, produzir reações de hipersensibilidade. Bloqueadores neuromusculares, látex e antibióticos são substâncias frequentemente envolvidas nestas reações.¹ O choque anafilático está associado à mortalidade que varia de 3% a 6%.²

As reações anafiláticas não são distinguidas clinicamente das reações anafilatóides, sendo que a única diferença é o mecanismo de liberação de histamina.^{1,3} Nas reações anafiláticas, há ligação do anticorpo imunoglobulina IgE sobre a superfície dos mastócitos, enquanto nas reações anafilatóides a liberação de histamina é promovida pela liberação direta ou por meio da ativação do complemento.³ As reações anafilatóides correspondem de 30% a 40% das reações de hipersensibilidade.¹

Os bloqueadores neuromusculares (BNM) são a principal causa de anafilaxia intraoperatória, respondendo por 50% a 70% dos casos durante anestesia.¹ Compostos benzilisoquinolínicos, em geral, tendem a promover liberação não imunológica de histamina que pode causar diminuição da pressão arterial sistêmica e broncoconstrição em pacientes suscetíveis.⁴

O atracúrio é bloqueador não despolarizante de receptores colinérgicos neuromusculares, da classe química dos benzilisoquinolinos.⁵ É constituído por mistura de dez isômeros ópticos e geométricos.^{5,6} O atracúrio apresenta baixa incidência de causar hipotensão arterial, porém já foi responsabilizado por aproximadamente 18% dos casos de anafilaxia durante anestesia.² O atracúrio pode causar hipotensão arterial importante quando administrado em doses superiores a três vezes à sua DI_{95} em seres humanos.^{5,6} O cisatracúrio, um dos 10 isômeros do atracúrio, possui um perfil similar, visto que não existem evidências de que isômeros apresentem comportamento diferente sobre a propriedade de liberar histamina.³

O objetivo deste estudo foi comparar os efeitos hemodinâmicos provocados pela administração venosa de diferentes doses de atracúrio e de cisatracúrio no rato e investigar se o uso de antagonistas dos receptores de histamina, H1 (difenedramina) e H2 (cimetidina), confere proteção às alterações hemodinâmicas observadas. O uso de difenedramina e cimetidina como antagonistas H1 e H2, respectivamente, baseou-se em relatos da literatura que sugerem que essas substâncias poderiam bloquear os efeitos hemodinâmicos promovidos pelo atracúrio.^{7,8}

MÉTODO

Todos os protocolos experimentais utilizados neste estudo foram aprovados pela Comissão de Ética para Uso de Animais do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio de Janeiro (CCS-UFRJ). Este estudo foi realizado em três etapas:

1) Avaliação do efeito bloqueador neuromuscular *in vivo*

Ratos Wistar de ambos os sexos, pesando entre 300 e 450 g, foram utilizados para determinar a dose necessária para promover bloqueio neuromuscular no rato.

Os animais foram anestesiados com pentobarbital 50 mg.kg⁻¹, via intraperitoneal. A traqueia foi canulada e os pulmões foram ventilados com ar ambiente, por meio de respirador automático Harvard para animais de pequeno porte. Para obtenção de condições respiratórias adequadas, o volume corrente foi mantido em 10 mL.kg⁻¹ e a frequência respiratória em 50 ipm (incursões por minuto).

Para investigar o efeito dos BNM *in vivo* foi utilizada a técnica descrita por Brown e col., 1936.⁹ O nervo ciático de uma das patas, após dissecação cirúrgica, foi estimulado por um par de eletrodos de platina e conectado a um estimulador Grass S88. Os abalos musculares do músculo gastrocnêmico foram registrados a partir da fixação do tendão deste músculo a um transdutor Grass FT03 através de fio metálico, registro feito por pena sobre papel. A voltagem de estímulos e o estiramento dos músculos foram ajustados para obtenção de abalos musculares de amplitude máxima, ou seja, até alcançar um valor de frequência de estímulo que promovesse abalo muscular máximo, valor este encontrado de 0,2 Hz. Assim, estímulos supra-máximos foram evocados para avaliar a função neuromuscular sob ação do atracúrio ou cisatracúrio administrados por via venosa. Estímulos de sequência de quatro estímulos (*Train-of-Four* TOF) de 2 Hz foram utilizados para determinar a taxa de ocupação dos receptores nicotínicos musculares e avaliar a função neuromuscular em modelos animais experimentais, já que a relação entre primeiro (T1) e quarto (T4) estímulos do TOF é considerada índice mais sensível para detectar bloqueio neuromuscular não despolarizante.¹⁰⁻¹² A relação T4/T1 foi calculada dividindo-se o valor da amplitude do quarto estímulo registrado em centímetros pela amplitude do primeiro estímulo (cm) e o resultado foi expresso em porcentagem.¹¹

A veia jugular interna direita foi dissecada e canulada com cateter de silicone P-10 para permitir injeção venosa dos BNM. A monitoração da pressão arterial (PA) também foi realizada por meio da dissecação da artéria carótida interna esquerda, onde foi inserida cânula de silicone P-30, preenchida com solução fisiológica a 0,9% heparinizada (50 UI.mL⁻¹). A cânula foi conectada a transdutor de pressão Statham e a pressão arterial foi, continuamente, registrada por pena metálica em papel do polígrafo Grass modelo 7. A monitoração da PA foi realizada para observar a resposta hemodinâmica do atracúrio e do cisatracúrio.

Os efeitos do atracúrio e do cisatracúrio sobre a função neuromuscular foram avaliados por meio de injeções intermitentes por via venosa *in bolus* de atracúrio e cisatracúrio. Essas doses foram administradas até se alcançar inibição completa da função neuromuscular, que foi considerada como maior ou igual a 95% da relação T4/T1.¹² O tempo de intervalo entre as doses foi aquele que se dava para alcançar completa recuperação clínica da função neuromuscular (recuperação de 95% da relação T4/T1). Para o atracúrio, iniciaram-se os experimentos com dose de 200 µg.kg⁻¹ e doses subsequentes

de 200 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, para o cisatracúrio, dose inicial de 50 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ com incrementos de doses de 50 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$.

O número de animais foi de 12 para o atracúrio e de 10 para o cisatracúrio.

Foi escolhida a função neuromuscular como parâmetro de repetição das doses, porque não se conhece a farmacocinética do atracúrio e do cisatracúrio nos ratos. Além disso, alguns estudos relatam que estes bloqueadores neuromusculares não apresentam efeito cumulativo quando administrados em doses repetidas.^{6,13}

Gráficos de curvas dose-resposta de bloqueio neuromuscular foram construídos a partir dos dados obtidos com as diferentes doses de atracúrio e/ou cisatracúrio com relação aos valores obtidos de T4/T1 do TOF. Em seguida, aplicou-se o cálculo da regressão linear para estimar a DI_{50} (dose necessária para reduzir a função neuromuscular em 50% ou 50% da relação T4/T1) e a DI_{95} (dose necessária para reduzir a função neuromuscular em 95% ou 95% da relação T4/T1) do atracúrio e do cisatracúrio.

Ao final dos experimentos, os animais foram sacrificados sob anestesia com pentobarbital sódico.

2) Alterações da pressão arterial (PA) e da frequência cardíaca (FC)

Com o objetivo de avaliar os efeitos do atracúrio e do cisatracúrio sobre a pressão arterial, ratos Wistar de ambos os sexos, pesando entre 300 e 450 g, foram preparados para registro de pressão arterial (PA) e de frequência cardíaca (FC). Os animais foram anestesiados com pentobarbital 50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ via intraperitoneal para realizar as disseções da veia jugular interna direita e da carótida esquerda. A veia jugular interna direita foi dissecada e canulada com cateter de silicone P-10, que foi preenchido com solução fisiológica a 0,9% para permitir injeção venosa dos BNM.

A pressão arterial (PA) foi medida por meio de cânula de silicone P-30, preenchida com solução fisiológica a 0,9% heparinizada (50 $\text{UI}\cdot\text{mL}^{-1}$) inserida na artéria carótida esquerda dos ratos. A cânula foi conectada a transdutor de pressão Statham e a pressão arterial foi, continuamente, registrada em papel por polígrafo Grass modelo 7. O eletrocardiograma (ECG) foi obtido por meio da fixação de um par de eletrodos na derivação DI e registrado por galvanômetro Gould Brush 2400. A frequência cardíaca (FC) foi determinada da onda R do ECG (Figura 1).

Para avaliar se a administração por via venosa do atracúrio e do cisatracúrio promovia diferentes respostas sobre a pressão arterial, foram utilizados quatro grupos de animais com quatro animais em cada grupo. O primeiro grupo recebeu atracúrio por via venosa, *in bolus*, na dose de 1 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, o segundo recebeu atracúrio em infusão venosa contínua, o terceiro e o quarto grupos receberam cisatracúrio por via venosa, *in bolus* e por infusão venosa contínua, respectivamente.

Como pode ser visto na Figura 2, o atracúrio e o cisatracúrio não modificaram a pressão arterial quando administrados por via venosa sob infusão contínua em doses de atracúrio e cisatracúrio de 0,5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ e 0,2 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, respectiva-

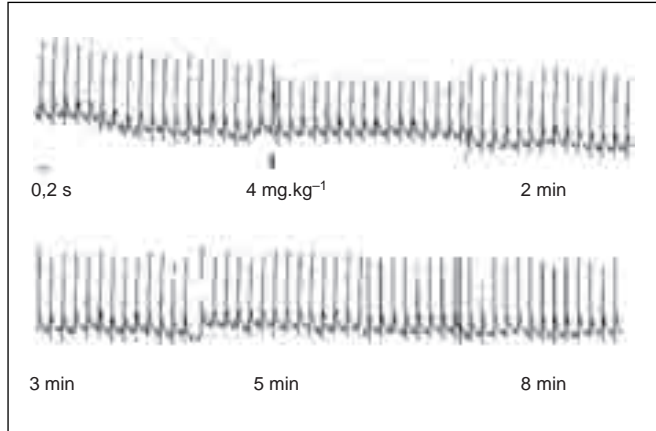


Figura 1 – Efeito do atracúrio sobre o ECG de ratos. Eletrocardiograma de rato na derivação DI durante injeção venosa *in bolus* de atracúrio na dose correspondente a 4 x DI_{95} .

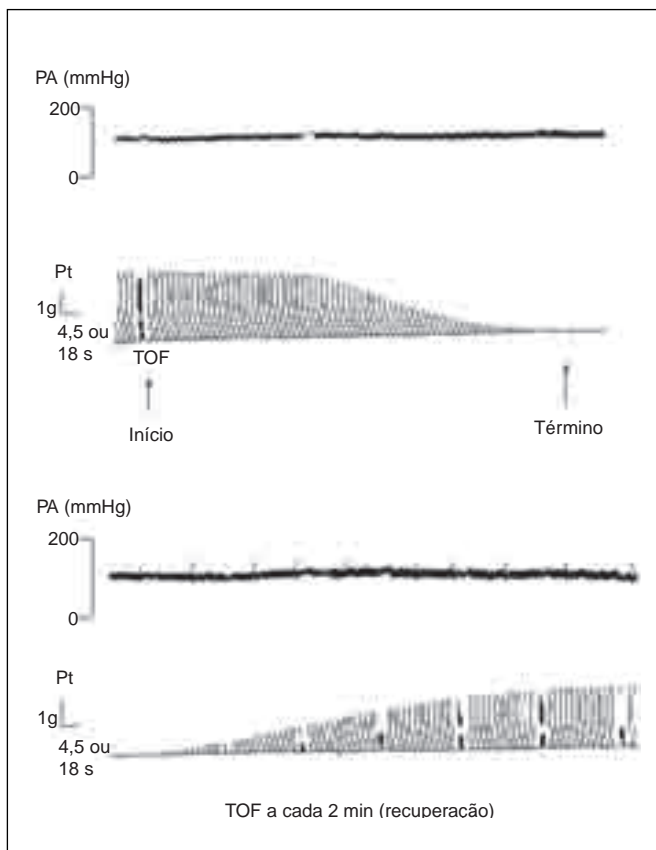


Figura 2 – Efeito da infusão contínua venosa de atracúrio sobre a função neuromuscular e a pressão arterial sistêmica de ratos. Registro do efeito da infusão venosa de atracúrio (0,5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) sobre a pressão arterial de ratos e sobre os abalos (Pt) do músculo gastrocnêmico de rato, este último foi obtido pela estimulação elétrica do nervo ciático. As setas indicam início e término de infusão. O TOF foi avaliado no início e em intervalos de dois minutos após a suspensão da infusão. Resultado semelhante foi obtido para o cisatracúrio na dose de 0,2 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$. (Essas doses não são equipotentes). TOF = *train of four* – sequência de quatro estímulos.

mente. Essas doses foram suficientes para causar bloqueio em 95% da função neuromuscular. Outros experimentos foram realizados utilizando-se doses maiores em infusão contínua e, também, não promoveram alterações significativas na pressão arterial. Dessa forma, para o estudo dos efeitos comparativos entre atracúrio e o cisatracúrio na pressão arterial, foram analisados apenas os experimentos cuja administração foi realizada por via venosa *in bolus*.

Na análise do efeito do atracúrio sobre a pressão arterial de ratos, na forma *in bolus* de doses por via venosa, foram utilizados dois grupos de seis animais, que receberam duas doses diferentes de atracúrio, 1 mg.kg⁻¹ (uma vez a DI₉₅ de atracúrio) e 4 mg.kg⁻¹ (quatro vezes a DI₉₅ de atracúrio), respectivamente. As alterações das pressões sistólica (PS), diastólica (PD) e arterial média (PAM) foram avaliadas nesses dois grupos experimentais. Para avaliação do mesmo efeito com o cisatracúrio, utilizaram-se três grupos de animais, com quatro animais em cada grupo. O primeiro grupo recebeu a dose de 1 x DI₉₅ (0,25 mg.kg⁻¹) de cisatracúrio, o segundo grupo recebeu a dose de quatro vezes a DI₉₅ (1 mg.kg⁻¹) de cisatracúrio e o terceiro grupo recebeu a dose de 16 vezes a DI₉₅ (4 mg.kg⁻¹) de cisatracúrio. As alterações das pressões sistólica (PS), diastólica (PD) e arterial média (PAM) foram avaliadas nos três grupos experimentais.

A dose de 4 mg.kg⁻¹ de cisatracúrio foi utilizada porque os pesos moleculares (PM = 1243,5) do atracúrio e do cisatracúrio são iguais, visto que são fármacos isômeros; assim sendo, usando a mesma massa molecular para cada um dos isômeros, foi possível avaliar comparativamente a propriedade de liberação de histamina do atracúrio e do cisatracúrio.

O grupo com quatro animais para o cisatracúrio foi considerado satisfatório, pois, segundo relatos da literatura, o cisatracúrio promove maior estabilidade hemodinâmica.^{5,6}

Resposta sugestiva de liberação de histamina foi considerada quando ocorria diminuição de mais de 20% da pressão arterial média (PAM).

Ao final de todos os experimentos, os animais foram sacrificados sob anestesia com pentobarbital sódico.

3) Uso de Difenidramina e Cimetidina e Atracúrio

Ratos Wistar de ambos os sexos, pesando entre 300 e 450 g, foram preparados para registro de pressão arterial (PA) e de frequência cardíaca (FC).

A partir da determinação das doses de atracúrio e cisatracúrio que promoveram hipotensão arterial em ratos, foi realizada a terceira etapa do estudo com o intuito de verificar se as alterações na pressão arterial são mediadas pela liberação de histamina. Utilizaram-se, então, os anti-histamínicos H1 (difenidramina) e H2 (cimetidina).^{7,8}

Os animais foram anestesiados com pentobarbital 50 mg.kg⁻¹, via intraperitoneal para realizar as disseções da veia jugular interna direita e da carótida esquerda. A veia jugular interna direita foi dissecada e canulada com cateter de silicone P-10, que foi preenchido com solução salina para permitir injeção venosa dos BNM.

A pressão arterial (PA) foi medida por meio de cânula de silicone P-30, preenchida com solução fisiológica a 0,9% heparinizada (50 UI.mL⁻¹) inserida na artéria carótida esquerda dos ratos. A cânula foi conectada a transdutor de pressão Statham e a pressão arterial foi, continuamente, registrada em papel por polígrafo Grass modelo 7. O eletrocardiograma (ECG) foi obtido por meio da fixação de um par de eletrodos na derivação DI e registrado por galvanômetro Gould Brush 2400. A frequência cardíaca (FC) foi determinada da onda R do ECG.

Os animais foram divididos em três grupos: o primeiro grupo (n = 6) recebeu tratamento prévio com difenidramina (2 mg.kg⁻¹), o segundo grupo (n = 7) recebeu cimetidina (4 mg.kg⁻¹) e o terceiro grupo (n = 8) ambos antagonistas histaminérgicos, difenidramina (2 mg.kg⁻¹) e cimetidina (4 mg.kg⁻¹). Inicialmente, administrou-se atracúrio na dose equivalente a 4 x DI₉₅ (4 mg.kg⁻¹) para confirmação do efeito hipotensor arterial desse fármaco na dose citada e, portanto, o número de animais do grupo-controle foi a soma de todos os experimentos. Após completa recuperação das condições hemodinâmicas (em torno de uma hora), os animais foram, então, tratados com antagonistas H1 (difenidramina na dose de 2 mg.kg⁻¹) e/ou H₂ (cimetidina na dose de 4 mg.kg⁻¹) 30 minutos antes da nova administração de atracúrio na dose de 4 mg.kg⁻¹. Este intervalo foi necessário para haver efetiva ocupação de receptores de histamina por seus antagonistas respectivos.^{7,8} O atracúrio e os antagonistas de receptores de histamina H1 (difenidramina) ou H2 (cimetidina) foram diluídos em água destilada.

Como o cisatracúrio só promoveu alteração significativa da pressão arterial média (PAM) na dose equivalente a 16 vezes a DI₉₅, e, como estas doses não são utilizadas clinicamente, os efeitos dos antagonistas de receptores histaminérgicos foram avaliados apenas com atracúrio.

Ao final de todos os experimentos, os animais foram sacrificados sob anestesia com pentobarbital sódico.

Análise Estatística

Doses inibitórias 50 (DI₅₀) e 95 (DI₉₅) para promoção do bloqueio neuromuscular foram estimadas por regressão linear.

Os efeitos do atracúrio e do cisatracúrio sobre a pressão arterial foram transformados em porcentagem do valor-controle para facilitar a análise estatística dos gráficos. Como as medidas de pressão arterial foram realizadas no mesmo animal, antes e após o tratamento com anti-histamínicos, foram aplicados testes estatísticos pareados. Considerou-se que os resultados de pressão arterial estudados seguiram a distribuição normal.

Para estudar se houve diferença significativa entre atracúrio e cisatracúrio sobre a pressão arterial, foi aplicado o teste *t* de Student.

Para estudar se houve diferença entre os três grupos com tratamento prévio com os anti-histamínicos difenidramina e cimetidina sobre o efeito do atracúrio na pressão arterial, foi aplicado o teste ANOVA, com a realização do pós-teste de Newman-Keuls.

Foram consideradas diferenças significativas quando o valor de *p* foi inferior a 0,05 (*p* < 0,05).

RESULTADOS

Efeito bloqueador neuromuscular *in vivo* – Curvas dose-resposta para bloqueio neuromuscular

Os resultados obtidos da curva dose-resposta de inibição da função neuromuscular foram: atracúrio $DI_{50} = 430 \text{ mg.kg}^{-1}$ e $DI_{95} = 975 \text{ mg.kg}^{-1}$, cisatracúrio $DI_{50} = 130 \text{ mg.kg}^{-1}$ e $DI_{95} = 232 \text{ mg.kg}^{-1}$ (Figura 3).

Efeitos do atracúrio e cisatracúrio na pressão arterial e frequência cardíaca

Na Figura 4, observa-se que o atracúrio e o cisatracúrio, administrados por via venosa, *in bolus*, não modificaram a pressão arterial média (PAM) na dose equivalente a DI_{95} . Alteração significativa da pressão arterial média (PAM), com relação ao controle, foi observada com dose quatro vezes a DI_{95} para o atracúrio (diminuição da PAM para $62,8 \pm 4,5\%$ do controle, $p < 0,05$, teste *t* de Student), mas não observada com o cisatracúrio nesta dose.

Na dose correspondente a 16 vezes a DI_{95} do cisatracúrio, a pressão arterial diminuiu para $82,5 \pm 2,3\%$ do controle ($p < 0,05$, teste *t* de Student). Diferente do que se verificou com a pressão arterial, a frequência cardíaca ou o padrão do eletrocardiograma não foram modificados na presença de atracúrio ou do cisatracúrio injetados *in bolus*. A mudança da amplitude da onda R, observada logo após administração do atracúrio (Figura 1) é, possivelmente, explicada pelo desvio do eixo elétrico do coração, em função da redução da pós-carga.

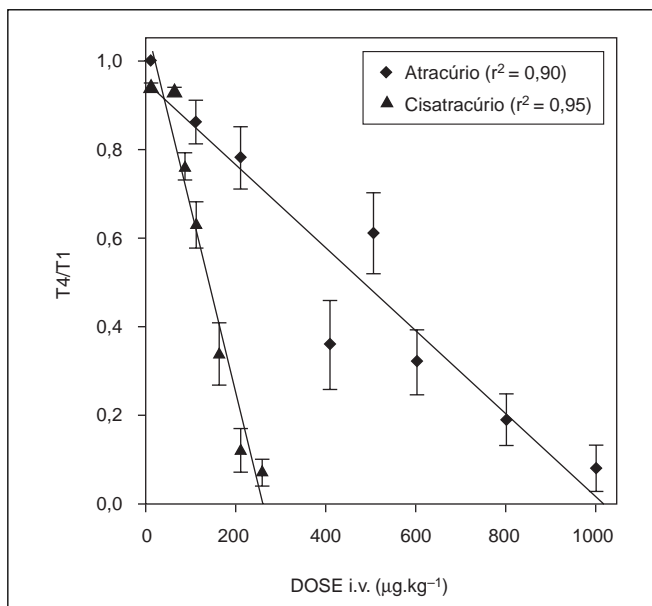


Figura 3 – Estimativa das doses de atracúrio e cisatracúrio em ratos por regressão linear. Inibição da transmissão neuromuscular de ratos. Os pontos no gráfico representam média \pm EPM de 12 experimentos para o atracúrio e de 10 para o cisatracúrio. DI_{50} e DI_{95} para os dois BNM foram obtidas a partir da análise de regressão linear. Atracúrio $DI_{50} = 430 \text{ µg.kg}^{-1}$; $DI_{95} = 975 \text{ µg.kg}^{-1}$; Cisatracúrio $DI_{50} = 130 \text{ µg.kg}^{-1}$ e $DI_{95} = 232 \text{ µg.kg}^{-1}$.

Na Figura 5, são vistas alterações das pressões sistólica (PS), diastólica (PD) e arterial média (PAM) promovidas pelo atracúrio na dose de 4 mg.kg^{-1} e a proteção hemodinâmica proporcionada em função do tipo de tratamento prévio realizado nos três grupos experimentais, difenidramina (2 mg.kg^{-1}), cimetidina (4 mg.kg^{-1}) e difenidramina (2 mg.kg^{-1}) mais cimetidina (4 mg.kg^{-1}), respectivamente. Pode-se observar que a injeção de 4 mg.kg^{-1} (quatro vezes a DI_{95}) de atracúrio reduziu, de forma não seletiva, de 37% a 38% as PS, PD e PAM. O tratamento prévio com difenidramina ou cimetidina impediu parcialmente os efeitos do atracúrio na PS; entretanto, os valores da PS não foram modificados significativamente, permanecendo ainda muito abaixo do controle (Figura 5A). A ação combinada da difenidramina e cimetidina impediu a diminuição da PS, mantida próxima do valor-controle ($95,4 \pm 2,5\%$), representando proteção de 32% do efeito do atracúrio ($p < 0,05$, *t* de Student).

Com relação aos efeitos dos anti-histamínicos na PD, o melhor efeito protetor foi observado com a cimetidina em comparação à difenidramina. Assim, na presença da difenidramina, a PD foi reduzida de $62,7 \pm 4,7$ para $75,6 \pm 8,0\%$ do controle, esta diminuição na pressão arterial ainda foi considerada significativa quando comparada aos valores controle ($p < 0,05$, *t* de Student) (Figura 5B). Na presença de cimetidina, a PD foi mantida em $82,7 \pm 8,4\%$ do controle, o que significou proteção ($p < 0,05$, *t* de Student) contra o efeito hipotensor arterial promovido pelo atracúrio.

O efeito conjunto sobre as PS e PD refletiu-se nos valores observados da PAM (Figura 5C). A combinação dos dois antagonistas, difenidramina e cimetidina administrados simultaneamente, foi eficaz na prevenção dos efeitos hemodinâmicos induzidos pelo atracúrio ($p < 0,05$, ANOVA).

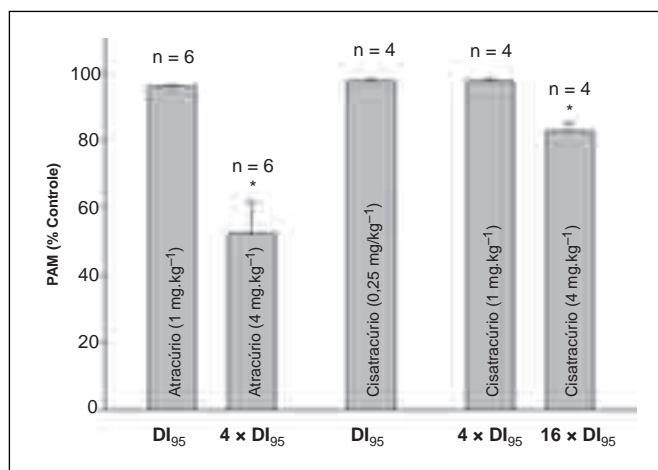


Figura 4 – Efeitos de doses de atracúrio e cisatracúrio sobre a pressão arterial média de ratos. Efeito do atracúrio e do cisatracúrio na pressão arterial média (PAM) de ratos. As substâncias foram injetadas por via venosa, *in bolus*, em doses múltiplas da DI_{95} , como indicadas na figura. Os dados representam a Média \pm EPM. n = número de experimentos. * $p < 0,05$ com relação ao controle (valores de PAM para dose atracúrio de 1 mg.kg^{-1}). Teste estatístico *t* de Student pareado bicaudal para comparação entre dois grupos.

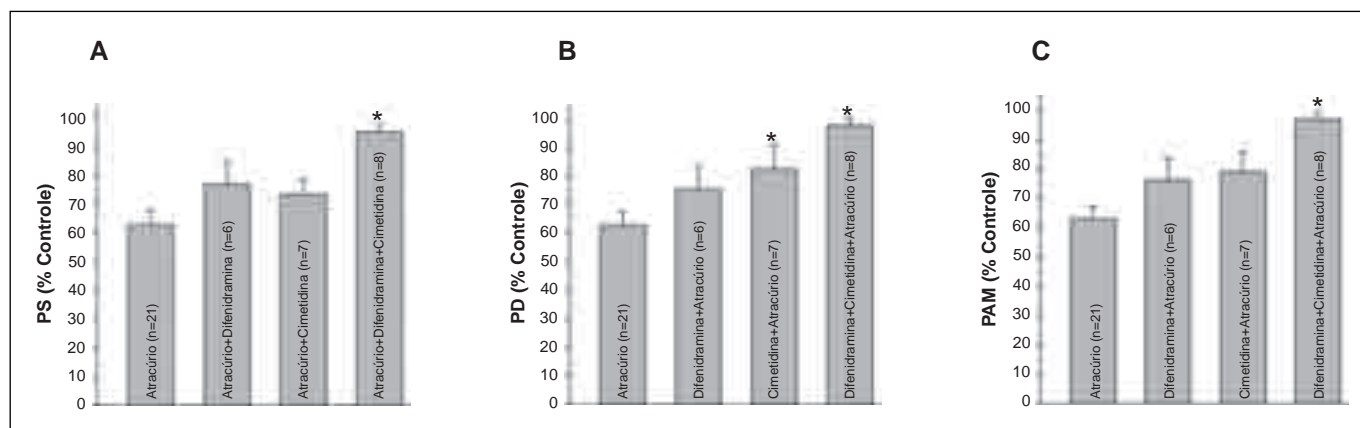


Figura 5 – Efeito do tratamento prévio com difenidramina e/ou cimetidina sobre a ação do atracúrio na pressão arterial de ratos. Efeitos do atracúrio na dose de $4 \times DI_{95}$ sobre as PS, PD e PAM de ratos, após prévio tratamento com antagonistas dos receptores H1 (difenidramina 2 mg.kg^{-1}) e/ou H2 (cimetidina 4 mg.kg^{-1}). A) Na pressão sistólica (PS). B) Na pressão diastólica (PD). C) Na pressão arterial média (PAM). Os dados representam a média \pm EPM. n = número de experimentos. * $p < 0,05$ com relação ao atracúrio. Teste estatístico ANOVA para comparação entre os grupos e pós-teste de Newman-Keuls.

DISCUSSÃO

Exposição prévia a bloqueador neuromuscular nem sempre é necessária para aparecimento de reação anafilática, haja visto que 30% dos indivíduos que apresentam graves reações anafiláticas aos bloqueadores neuromusculares nunca tiveram exposição prévia a este tipo de fármaco.³ Acredita-se que sensibilização possa decorrer do uso de cosméticos, que possuem o grupo amônio quaternário na sua estrutura, justificando porque as reações anafiláticas são três vezes mais comuns nas mulheres que nos homens.^{2,3}

O atracúrio é um bloqueador neuromuscular da classe benzilisoquinólico que provoca hipotensão arterial quando administrado em doses iguais ou superiores a três vezes a DI_{95} em seres humanos. A intensidade desse efeito depende da dose e da velocidade de injeção.¹³

A liberação de histamina é o principal mecanismo responsável pelos efeitos hemodinâmicos observados com os agentes da classe benzilisoquinolino^{4,5} e é em razão da presença de um grupo amônio quaternário na molécula dos bloqueadores neuromusculares³. É importante ressaltar que a quantidade de histamina nos mastócitos e a suscetibilidade para sua liberação por agentes químicos são dependentes da espécie e tecido estudados.¹⁴

O mecanismo de liberação de histamina provocada por qualquer bloqueador neuromuscular (BNM) não é mediada imunologicamente,¹⁵ visto que a liberação de histamina induzida por atracúrio e vecurônio pelos mastócitos não foi abolida pela diminuição da temperatura e nem pela ausência de Ca^{2+} extracelular.¹⁷ Embora neste estudo a concentração plasmática de histamina não tenha sido medida, observou-se diminuição da pressão arterial em função da dose de atracúrio e de cisatracúrio. Para caracterizar o papel da histamina foram utilizados em dois grupos de animais, antes da injeção de atracúrio, antagonistas H1 (difenidramina) ou H2 (cimetidina) e um terceiro grupo recebeu a combinação dos dois antagonistas. Desses experimentos, ficou evidente que ambos os

receptores estão envolvidos na resposta hipotensora.^{16,18,19}

A necessidade de bloqueio combinado de ambos os receptores indica que a hipotensão arterial desencadeada pela histamina apresenta, provavelmente, dois componentes: uma diminuição imediata da pressão arterial mediada pelo receptor H1 e outra de início mais tardio, mediada pelo receptor H2.^{16,21} Esses receptores localizam-se no endotélio e nas células musculares lisas, resultando em respostas heterogêneas.^{20,21}

A partir dos resultados desse estudo, é possível dizer que o bloqueio do receptor H2 resulta em proteção parcial, porém significativa sobre a pressão diastólica de ratos, o que pode ser explicado pela presença de receptores H2 no endotélio e no músculo liso.²¹ A histamina promoveria hipotensão arterial por atuar em áreas diferentes no mesmo local (o vaso sanguíneo).

Ação antimuscarínica do antagonista H1 poderia explicar reversão parcial da diminuição na pressão arterial.^{19,23} Outra possibilidade para explicar o efeito parcial observado com o uso de um dos antagonistas anti-histamínicos seria, provavelmente, que toda a histamina liberada atuaria sobre o receptor disponível. Então, quando apenas um dos receptores de histamina (H1 ou H2) é bloqueado, a histamina atuaria no receptor não ocupado, promovendo efeito de igual magnitude ao observado na ausência do antagonista.²⁰ Desde que a ação dos antagonistas H1 e H2 é competitiva, doses maiores desses antagonistas pode ser necessária para observação de proteção mais completa das alterações hemodinâmicas; contudo, isso poderia promover efeitos adversos.^{2,21}

Quanto à ausência de efeito observado sobre a frequência cardíaca, poderia ter ocorrido fraca ação antimuscarínica dos antagonistas histamínicos H1^{22,23} além de efeitos cronotrópicos e inotrópicos positivos da histamina sobre os receptores H2 cardíacos não bloqueados.²³ Outras substâncias liberadas pela degranulação dos mastócitos e implicadas na promoção da hipotensão arterial seriam as prostaglandinas e a triptase.²⁰ Assim, apesar do fato de isômeros apresentarem a mesma propriedade para liberar histamina, o atracúrio foi aproximadamente quatro vezes mais potente do que o cisatracúrio em

reduzir, de forma significativa, a pressão arterial; portanto, o cisatracúrio ofereceu maior estabilidade cardiovascular, mesmo em doses bem superiores à sua DI_{95} . O cisatracúrio foi mais potente em bloquear a função neuromuscular; então, provavelmente, bloqueadores neuromusculares de maior potência necessitam de menor número de moléculas para exercer o seu efeito e, conseqüentemente, a liberação de histamina será menor e de pouco significado clínico.

Nas condições desse estudo, a difenidramina e a cimetidina isoladamente não impediram a diminuição da pressão arterial média induzida pelo atracúrio. No entanto, associação dos dois fármacos foi eficaz na prevenção dos efeitos hemodinâmicos induzidos pelo atracúrio. O cisatracúrio nas doses do experimento não promoveu diminuição da pressão arterial que justificasse as medidas preventivas aplicadas nos grupos onde se utilizou o atracúrio.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Dr. Claudio Péricles da GlaxoSmithkline Brasil Ltda., pela cessão dos compostos atracúrio e cisatracúrio. Agradecimentos especiais à Professora-adjunta da Universidade Federal Fluminense, Margarete Manhães Trachez.

REFERÊNCIAS – REFERENCES

1. Mertes PM, Laxenaire MC. Allergy and anaphylaxis in anaesthesia. *Minerva Anesthesiol* 2004;70:285-291.
2. Heier T, Guttormsen AB. Anaphylactic reactions during induction of anaesthesia using rocuronium for muscle relaxation: a report including 3 cases. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44:775-781.
3. Toh KW, Deacock SJ, Fawcett WJ. Severe anaphylactic reaction to cisatracurium. *Anesth Analg* 1999;88:462-464.
4. Basta SJ, Savarese JJ, Ali HH et al. Histamine-releasing potencies of atracurium, dimethyl tubocurarine and tubocurarine. *Br J Anaesth* 1983;55:105s-106s.
5. Lien CA, Belmont MR, Abalos A et al. The cardiovascular effects and histamine-releasing properties of 51W89 in patients receiving nitrous oxide/opioid barbiturate anaesthesia. *Anesthesiology* 1995;82:1131-1138.
6. Wastila WB, Maehr RB, Turner GL et al. Comparative pharmacology of cisatracurium (51W89), atracurium, and five isomers in cats. *Anesthesiology* 1996;85:169-177.
7. Hosking MP, Lennon RL, Gronert GA. Combined H₁ and H₂ blockade attenuates the cardiovascular effects of high dose atracurium in rabbits. *Life Sci* 1989;44:347-353.
8. Hosking MP, Lennon RL, Gronert GA. Combined H₁ and H₂ receptor blockade attenuates the cardiovascular effects of high dose atracurium for rapid sequence endotracheal intubation. *Anesth Analg* 1988;67:1089-1092.
9. Brown GL, Dale HH, Feldberg W. Reactions of the normal mammalian muscle to acetylcholine and to eserine. *J Physiol (London)* 1936;87:394-424.
10. Ali HH, Savarese JJ. Monitoring of neuromuscular function. *Anesthesiology* 1976;45:216-249.
11. Ali HH, Savarese JJ, Lebowitz PW et al. Twitch, tetanus and train-of-four as indices of recovery from nondepolarizing neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 1981;54:294-297.
12. Waud BE, Waud DR. The relation between the response to "train-of-four" stimulation and receptor occlusion during competitive neuromuscular block. *Anesthesiology* 1972;37:413-416.
13. Belmont MR, Maehr RB, Wastila WB et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of benzyliisoquinolinium (curare-like) neuromuscular blocking drugs. *Anesthesiol Clin North America* 1993;11:251-281.
14. Stellato C, de Paulis A, Cirillo R et al. Heterogeneity of human mast cells and basophils in response to muscle relaxants. *Anesthesiology* 1991;74:1078-1086.
15. Moss J, Rosow CE. Histamine release by narcotics and muscle relaxants in humans. *Anesthesiology* 1983;59:330-339.
16. Moss J, Rosow CE, Savarese JJ et al. Role of histamine in the hypotensive action of d-tubocurarine in humans. *Anesthesiology* 1981;55:19-25.
17. Marone G, Stellato C, Mastronardi P et al. Mechanisms of activation of human mast cells and basophils by general anesthetic drugs. *Ann Fr Anesth Reanim* 1993;12:116-125.
18. Inada E, Philbin DM, Machaj V et al. Histamine antagonists and d-tubocurarine induced hypotension in cardiac surgical patients. *Clin Pharmacol Ther*, 1986;40:575-580.
19. Jooste E, Zhang Y, Emala CW. Neuromuscular blocking agents differential bronchoconstrictive potential in Guinea pig airways. *Anesthesiology* 2007;106:763-772.
20. Toda N, Konishi M, Miyazaki M. Involvement of endogenous prostaglandin I₂ in the vascular action of histamine in dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1982;223:257-262.
21. Tayo F. Role of the endothelium and smooth muscle tone in the dilator response of the rabbit coeliac artery to histamine. *J Pharm Pharmacol* 1991;43:396-400.
22. Elbradie S. Neuromuscular efficacy and histamine-release hemodynamic changes produced by rocuronium versus atracurium: a comparative study. *J Egypt Natl Canc Inst* 2004;16:107-113.
23. Orzechowski RF, Currie DS, Valancius CA. Comparative anticholinergic activities of 10 histamine H₁ receptor antagonists in two functional models. *Eur J Pharmacol* 2005;506:257-264.

RESUMEN

Correa CMN, Zapata-Sudo G, Sudo RT – Efectos Hemodinámicos del Atracurio y del Cisatracurio y el Uso de la Difendramina y la Cimetidina.

JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS: *Habida cuenta de que el atracurio puede causar hipotensión arterial en el hombre, se investigaron los efectos hemodinámicos promovidos por el atracurio y por el cisatracurio, y la protección hemodinámica dada por la difendramina y la cimetidina en ratones.*

MÉTODO: *1) Ratones Wistar anestesiados con pentobarbital sódico y preparados de acuerdo con Brown y col. para evaluar las dosis de atracurio y cisatracurio para la reducción de T₄/T₁ de la secuencia de cuatro estímulos mayor o igual al 95%. 2) Evaluación de las alteraciones hemodinámicas del atracurio y el cisatracurio por inyección venosa, midiendo la presión arterial sistémica de la arteria carótida y electrocardiograma de ratones. 3) Observación de la protección hemodinámica por el tratamiento previo con difendramina (2 mg.kg⁻¹) y/o cimetidina (4 mg.kg⁻¹) por inyección venosa. Análisis estadístico: test t de Student, ANOVA.*

RESULTADOS: *El atracurio y el cisatracurio no modificaron la presión arterial promedio (PAP) en las dosis de 1 mg.kg⁻¹ y 0,25 mg.kg⁻¹, respectivamente. Las dosis de 4 mg.kg⁻¹ disminuyeron la PAP de 62,8 ± 4,5% del control para el atracurio, y de 82,5 ± 2,3% del control para el cisatracurio. Con la difendramina y la cimetidina, la presión sistólica se redujo a 95,4 ± 2,5% del control. Con la cimetidina, la presión diastólica disminuyó 82,7 ± 8,4% del control. El efecto conjunto sobre las presiones sistólica y diastólica se reflejó en los valores observados de la PAP.*

CONCLUSIONES: *La difendramina y la cimetidina, aisladamente, no impidieron la disminución de la presión arterial promedio inducida por el atracurio. Sin embargo, la asociación de esos de los fármacos fue eficaz en la prevención de los efectos hemodinámicos inducidos por el atracurio. El cisatracurio, en las dosis del experimento, no promovió una disminución de la presión arterial que justificase las medidas preventivas aplicadas en los grupos donde se utilizó el atracurio.*