

## EFEITO PARADOXAL DA ATROPINA: MITO OU REALIDADE SUBVALORIZADA?

DANIEL RODRIGUES ALVES<sup>1</sup>, SUSANA AMIM<sup>2</sup>, NÍDIA GONÇALVES<sup>2</sup>

### Palavras-chave:

- Arritmias Cardíacas;
- Atropina;
- Electrocardiografia

### Resumo

A atropina é uma molécula bem conhecida dos anesthesiologistas, que há muito identificaram o seu potencial para um efeito paradoxal decorrente da utilização de doses baixas do medicamento. Contudo, o assunto raramente é discutido em publicações recentes e a verdadeira incidência do fenómeno fica assim por elucidar. No presente artigo apresentamos os casos clínicos de 7 pacientes que desenvolveram efeito paradoxal após a administração de 0,5 mg de atropina em bólus rápido por via endovenosa, o qual reverteu com a administração de uma dose adicional de 0,5 mg. Revemos ainda os mecanismos explicativos subjacentes.

## PARADOXICAL EFFECT OF ATROPINE: MYTH OR UNDERVALUED REALITY?

DANIEL RODRIGUES ALVES<sup>1</sup>, SUSANA AMIM<sup>2</sup>, NÍDIA GONÇALVES<sup>2</sup>

### Keywords:

- Arrhythmias, Cardiac;
- Atropine;
- Electrocardiography

### Abstract

*Atropine is a well-known molecule to anesthesiologists, who have long recognized its potential for a paradoxical effect subsequent to administration of low doses of the drug. However, the subject is seldom discussed in recent articles and the true incidence of the phenomenon is therefore hard to estimate. In the present article we present the cases of 7 patients who developed a paradoxical effect after a bolus administration of 0.5 mg of intravenous atropine, which reverted with an additional dose of 0.5 mg. Lastly, we set out to analyse the underlying mechanisms involved.*

**Data de submissão** - 23 de novembro, 2015

**Data de aceitação** - 15 de fevereiro, 2016

<sup>1</sup> Interno de Anestesiologia no Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

Mestrado em Tecnologia de Diagnóstico e Intervenção Cardiovascular (ramo de especialização em Ultrassonografia Cardiovascular).

<sup>2</sup> Anestesiologista no Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

## INTRODUÇÃO

É curioso verificar que volvidos mais de 180 anos após o isolamento da atropina<sup>1</sup> ainda se mantêm dúvidas relativamente a algumas particularidades do seu modo de ação. Trata-se de uma molécula familiar aos Anesthesiologistas, que há muito lhe atribuem o potencial para um efeito bifásico sobre a frequência cardíaca do indivíduo,<sup>2</sup> aceitando-se que doses baixas podem ter um efeito paradoxal, isto é, um efeito vagotónico, com diminuição da frequência cardíaca e/ou aparecimento de diferentes graus de bloqueio a nível do nóculo sinusal e/ou da condução atrioventricular, ao passo que doses mais elevadas provocam o efeito vagolítico que lhe é tradicionalmente atribuído, com consequente aumento da frequência cardíaca. Contudo, o assunto raramente é discutido em publicações científicas recentes, e é frequente assumir que nas doses clinicamente utilizadas tal efeito será hoje em dia uma ocorrência rara.

Na realidade, os efeitos paradoxais da atropina foram já amplamente documentados de modo experimental em seres humanos, através de diferentes abordagens,<sup>2,3</sup> sabendo-se hoje que o fundamental para os evitar será administrar uma dose adequada do medicamento. Presentemente, a maioria dos autores advoga uma dose de 10-20 mcg/kg,<sup>4</sup> mas muitos defendem a adopção do valor superior deste intervalo,<sup>5</sup> nomeadamente em crianças.<sup>6</sup>

Em adultos, é frequente adoptar o intervalo de 0,5-1 mg,<sup>4</sup> e mesmo nas *guidelines* internacionais do European Resuscitation Council (2015), a dose inicial recomendada para bradicardia com sinais adversos é de 0,5 mg<sup>7</sup> independentemente do peso (a repetir, se necessário). Tal é particularmente curioso se tivermos em conta que se encontra descrito na literatura que mesmo em condições normais não será infrequente uma diminuição da frequência cardíaca em 4 a 8 batimentos por minuto após a administração de uma dose de 0,4 a 0,6 mg<sup>1</sup> de atropina por via endovenosa.

No presente artigo apresentamos 7 casos de efeito paradoxal após administração de 0,5 mg de atropina endovenosa em bólus rápido.

## CASOS CLÍNICOS

Os 7 casos clínicos a que nos referimos foram recolhidos da nossa prática clínica ao longo de doze meses, reportando-se a pacien-

tes adultos, com idades compreendidas entre os 37 e os 75 anos, sendo 4 do sexo feminino e 3 do sexo masculino. Seis dos 7 foram submetidos a anestesia geral balanceada, tendo predominado a utilização de remifentanil como opióide sistémico.

A Tabela 1 resume os dados apresentados. Note-se que nenhum dos pacientes apresentava comorbilidades cardíacas conhecidas ou se encontrava medicado com antiarrítmicos, e que o electrocardiograma pré-operatório não evidenciava alterações.

Tabela 1. Características dos 7 pacientes que apresentaram efeito paradoxal após administração de 0,5 mg atropina endovenosa.

Paciente	Sexo	Idade	Peso	Dose de atropina mcg/kg	Cirurgia efetuada	Técnica anestésica	Opióide Sistémico
1	F	55	72 kg	6,9 mcg/kg	Dermolpec-tomia das coxas	Sequencial	
2	F	37	90 kg	5,6 mcg/kg	Redução mamária	Anestesia Geral Balanceada	Remifentanil
3	M	75	78 kg	6,4 mcg/kg	Hemiooplastia inguinal + excisão quisto sebáceo	Anestesia Geral Balanceada	Fentanil
4	M	57	105 kg	4,8 mcg/kg	Reconstrução do canal auditivo externo (por exostose)	Anestesia Geral Balanceada	Remifentanil
5	F	43	63 kg	7,9 mcg/kg	Dacriocistori-nostomia + septoplastia	Anestesia Geral Balanceada	Remifentanil
6	F	41	60 kg	8,3 mcg/kg	Microcirurgia da laringe	Anestesia Geral Balanceada	Remifentanil
7	M	56	60 kg	8,3 mcg/kg	Septoplastia	Anestesia Geral Balanceada	Remifentanil

Em todos os pacientes indicados se verificou o desenvolvimento, no período intraoperatório, de bradicardia sinusal severa (frequência cardíaca inferior a 40 batimentos por minuto) associada a hipotensão. Consequentemente, foi administrada atropina na dose recomendada<sup>7</sup> de 0,5 mg em bólus endovenoso rápido, e nestes pacientes assistiu-se ao rápido desenvolvimento de um efeito paradoxal, evidenciado pelo desaparecimento do ritmo sinusal normal e surgimento de um ritmo de escape juncional. A Tabela 2 mostra os traçados electrocardiográficos obtidos durante este período. Em todos os indivíduos estudados à exceção do nº 4 foi administrada uma dose adicional de 0,5 mg, com pronta resolução do quadro e normalização do traçado. No paciente nº 4 optou-se por não administrar uma dose adicional de atropina, dado haver estabilidade tensional, sendo que a recuperação de um traçado sinusal com condução atrio-ventricular normal apenas se verificou a partir dos 17 minutos pós-administração da dose inicial de atropina.

## DISCUSSÃO

Estes casos clínicos demonstram que o efeito paradoxal da atropina em Anestesiologia está longe de ser apenas um risco teórico, podendo ser encontrado na prática clínica diária mesmo com doses de 0,5 mg. As razões para o comportamento bifásico desta molécula em função da dose administrada reúnem ainda alguma controvérsia na literatura,<sup>8</sup> vigorando duas correntes explicativas principais: presença de um mecanismo central e presença de um mecanismo periférico. Esta última é a que reúne presentemente maior apoio e que aqui analisaremos.

Tabela 2. Traçados electrocardiográficos dos pacientes com efeito paradoxal e sua recuperação.

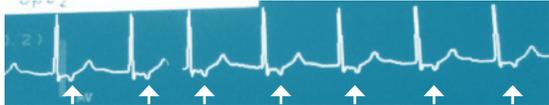
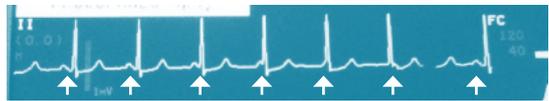
Pacientes da tabela	Disritmia	Tempo em relação à primeira imagem adquirida para o paciente	Peso
1	Ritmo juncional com despolarização auricular retrógrada (setas)	0'00"	
	<p>Regresso de ondas de despolarização auricular positivas em DII, de provável origem sinusal (isto é, verdadeiras ondas P, indicadas pelas setas). Contudo, como podemos ver estas atingem o nodo atrioventricular num período não excitável (muito próximo ou já após a sua despolarização espontânea), pelo que não são conduzidas e continua a haver ritmo juncional. Note-se que a existência de despolarização auricular normal impede a condução retrógrada do estímulo do NAV e desaparecem as ondas negativas após o QRS. Podemos ainda observar que os ritmos auricular e ventricular não são totalmente concordantes, pelo que existem ondas P antes do QRS e sobrepostas a este.</p> <p>O aumento da frequência do nóculo sinusal permite a captura do pacemaker juncional, que é assim inibido, voltando o nóculo sinusal a exercer o controlo sobre a frequência cardíaca</p>	1'22"	
		1'41"	
		1'50"	
2	Ritmo juncional com despolarização auricular retrógrada (setas)	0'00"	
	<p>A relação absolutamente constante nos diferentes complexos entre o QRS e uma aparente onda de despolarização auricular sobreposta faz pensar que continue a existir um ritmo juncional com despolarização auricular secundária, embora não se possa excluir o retorno da atividade do nóculo sinusal exatamente com a mesma frequência do nóculo AV (até porque as ondas sobrepostas parecem ser positivas).</p> <p>O aparecimento de atividade nodal com maior frequência permite a captura do pacemaker juncional, que é assim inibido, voltando o nóculo sinusal a exercer o controlo sobre a frequência cardíaca.</p>	0'33"	
		3'02"	

Tabela 2. Traçados electrocardiográficos dos pacientes com efeito paradoxal e sua recuperação (cont.)

Pacientes da tabela	Disritmia	Tempo em relação à primeira imagem adquirida para o paciente	Peso
3	Ritmo juncional (sem condução auricular retrógrada clara)	0'00"	
	Recuperação do ritmo sinusal normal	4'34"	
4	Ritmo juncional (sem condução auricular retrógrada clara)	0'00"	
	Regresso de ondas de despolarização atrial positivas em DII, de provável origem sinusal (isto é, verdadeiras ondas P, indicadas pelas setas). Contudo, como podemos ver estas atingem o nóculo auriculoventricular num período não excitável (muito próximo ou já após a sua despolarização espontânea), pelo que não são conduzidas e continua a haver ritmo juncional. Podemos ainda observar que os ritmos auricular e ventricular não são totalmente concordantes, pelo que existem ondas P antes do QRS e sobrepostas a este.	0'16"	
		0'30"	
	Recuperação do ritmo (sinusal) normal	17'48"	
5	Ritmo juncional; embora não seja clara a existência de ondas de despolarização auricular retrógrada a comparação do QRS com os traçados seguintes faz pensar na sua presença como uma falsa onda S.	0'00"	
	Aparecimento de atividade auricular anterógrada, identificada pelo surgimento de ondas P (ainda não conduzidas).	2'57"	
	Recuperação do ritmo sinusal normal	3'09"	
6	Ritmo juncional (sem condução auricular retrógrada clara)	0'00"	
	Reaparecimento de atividade auricular, com ondas positivas em DII, provavelmente de origem sinusal (ondas P) com relação inconstante com o QRS. Nos últimos complexos a onda P parece estar a uma distância suficiente do QRS para atingir o nóculo sinusal em período excitável, provavelmente correspondendo ao momento da captura do pacemaker juncional (o mesmo PQ que na imagem seguinte).	0'27"	
	A continuação da monitorização confirma a recuperação do ritmo sinusal normal	1'55"	
7	Ritmo juncional com despolarização auricular retrógrada (setas)	0'00"	
	Recuperação do ritmo sinusal normal	2'19"	

Sabe-se hoje que existem diferentes tipos de recetores de acetilcolina, que se dividem em dois grandes grupos: muscarínicos e nicotínicos. Cada um destes, por sua vez, apresenta diferentes subtipos, sendo que no âmbito do presente artigo nos devemos concentrar no grupo dos recetores muscarínicos – sobre os quais a atropina exerce o seu efeito – nomeadamente referindo a existência, entre outros, dos subtipos M1, M2 e M3, com características e distribuição preferencial distintas no organismo. O consenso atual é de que o efeito paradoxal da atropina

estará na dependência do antagonismo dos recetores M1, enquanto o efeito vagolítico surgirá por bloqueio competitivo dos recetores M2<sup>1</sup> e possivelmente também M3.<sup>6</sup> Os recetores M2 e M3 são sobretudo pós-sinápticos, tendo por isso responsabilidades na consubstanciação das eferências parassimpáticas. Já os recetores M1, por outro lado, são encontrados sobretudo a nível pré-sináptico de neurónios parassimpáticos pós-gangliónicos.<sup>1</sup> Nesta localização não conseguem agir diretamente sobre a célula efetora mas exercem uma importante função de controlo

por mecanismo de *feedback* negativo. Com efeito, em condições fisiológicas a presença de acetilcolina na fenda sináptica em quantidade suficiente tem efeito não apenas sobre os recetores pós-sinápticos mas também a nível pré-sináptico, onde o agonismo M1 tem como consequência a inibição da libertação adicional de acetilcolina pelo neurónio, assim impedindo uma acumulação excessiva do neurotransmissor na fenda sináptica. A administração de medicamentos com ação antagonista dos recetores M1 interfere com este mecanismo regulador, predispondo a uma maior libertação e acumulação de acetilcolina na fenda sináptica – e potencialmente maior estimulação do neurónio pós-sináptico, favorecendo a vagotonia.<sup>1</sup>

A farmacodinâmica mostra-nos que a afinidade com que uma mesma molécula se liga a diferentes recetores ou subtipos de um determinado receptor pode ser marcadamente distinta. Na realidade, pode haver ligação a apenas um ou outro subtipo, ou a ligação pode ocorrer a vários mas com um tropismo distinto. No caso em análise, pensa-se que em baixas concentrações só existirá ligação fisiologicamente importante da atropina aos recetores M1, sem efeito relevante sobre os recetores M2 ou M3 no macroplano do indivíduo<sup>6</sup> – o que predispõe aos efeitos já mencionados. Em presença de concentrações suficientemente elevadas, os três subtipos descritos serão antagonizados, sendo que as consequências fisiológicas da ação sobre os M2 e M3 se sobreporão à do bloqueio M1, isto é, mesmo que haja tendência a maior acumulação de acetilcolina na fenda sináptica, a sua ação sobre os subtipos M2 e M3 a nível pós-sináptico é bloqueada diretamente por antagonismo competitivo entre a acetilcolina e a atropina, com esta última impedindo a ligação das moléculas do neurotransmissor ao seu local de ação. A consequência lógica será o surgimento de efeitos anticolinérgicos.

Assim se explica a dualidade de efeitos da atropina em função da dose administrada.

É interessante verificar que a dose recomendada de 0,5 mg em adultos possa provocar efeitos paradoxais durante uma anestesia mas tal não pareça ocorrer em outros contextos mesmo com doses inferiores, como ocorre nos protocolos das ecocardiografias de stress. Nestes a atropina é utilizada rotineiramente de forma gradual e crescente começando com doses de apenas 0,25 mg (repetidas até um máximo de 1 mg<sup>9</sup>), sem que se tenham observado efeitos adversos decorrentes desta utilização.<sup>10</sup> Provavelmente tal estará relacionado com o menor estado de vagotonia do indivíduo durante estes exames.

Com efeito, perante uma estimulação vagal intensa existirá maior quantidade de neurotransmissor na fenda sináptica. De um ponto de vista farmacodinâmico, o efeito da administração de um antagonista competitivo como a atropina pode ser ultrapassado pelo aumento da concentração local do agonista. Assim, se neste caso temos maior concentração local de acetilcolina (agonista) será de esperar que as moléculas de atropina (antagonista competitivo) tenham maior dificuldade (mais *competição*) para se ligarem ao mesmo número de recetores M2 e M3 do que sucederia num estado menos vagotónico. Consequentemente, uma dose perto do limite inferior do intervalo considerado terapêutico poderá não ser capaz de contrariar o agonista de modo clinicamente relevante face a um estado de

estimulação vagal importante. Sendo a afinidade pelos recetores M1 superior à dos M2 e M3, predominará o efeito do seu bloqueio, aumentando ainda mais a quantidade de neurotransmissor na fenda sináptica e assim agravando a vagotonia – levando ao surgimento do efeito paradoxal.

Durante o intraoperatório, o estado do paciente anestesiado é caracterizado por um aumento da vagotonia, quer por diminuição das eferências simpáticas quer por estimulação direta do núcleo do vago<sup>11</sup> provocada pelos opióides frequentemente utilizados (tendo-se demonstrado que uma vagotomia bilateral diminui francamente a bradicardia associada à sua administração<sup>12,13</sup>). De entre os diferentes opióides de uso corrente, alguns autores sugerem que o remifentanil poderá ter um efeito vagotónico mais pronunciado que os demais medicamentos desta categoria<sup>14</sup> – embora tal opinião não reúna presentemente consenso.<sup>13</sup> Este foi o opióide sistémico administrado em 5 dos 7 pacientes que revelaram efeito paradoxal. Tal estado de vagotonia poderá tornar o estado intraoperatório particularmente propício à ocorrência de efeito paradoxal da atropina com doses que não o provocariam em condições “normais”.

#### Análise das alterações electrocardiográficas observadas

Sabemos hoje que o nódulo sinusal (NS) é rico em inervação parassimpática,<sup>3</sup> que é aliás a influência predominante a este nível.<sup>15</sup> Assim, perante um aumento da vagotonia – neste caso induzido pelo efeito paradoxal da atropina – surge uma diminuição da frequência do *pacemaker* sinusal – ou mesmo ausência temporária da sua atividade. A prová-lo está o frequente desaparecimento de ondas P que encontramos nos traçados incluídos neste artigo.

Embora o nódulo auriculoventricular (NAV) também tenha inervação vagal,<sup>1, 15</sup> a este nível o seu domínio não é tão marcado quando comparado com a atividade do sistema nervoso simpático, permitindo por isso o surgimento de um ritmo de escape com origem no NAV. A provar a origem nodal alta está não só a frequência do ritmo de escape obtido mas também a existência de um QRS estreito. Por outro lado, em alguns dos traçados observamos ainda a ocorrência de ondas de despolarização auriculares retrógradas, indicadas pela sua localização após o QRS e pela sua polaridade negativa em DII. Estas ondas de despolarização podem contribuir para inibir o próprio nódulo sinusal, se este não tiver uma frequência intrínseca superior.

A administração de uma dose mais elevada de atropina (segunda dose administrada) leva ao domínio dos efeitos antimuscarínicos e ao acelerar da frequência do nódulo sinusal, com reaparecimento de ondas P (positivas em DII). Contudo, porque também aumenta a ação antimuscarínica sobre o NAV, numa fase inicial essas ondas P podem não ser conduzidas não propriamente por existir um bloqueio a nível do NAV mas antes pelo facto de a frequência do ritmo juncional ser demasiado elevada, pelo que as ondas P que aqui chegam o atingem num período não excitável por já se encontrar despolarizado – como podemos inferir pelos traçados com um PQ extremamente curto ou mesmo ondas P sobrepostas ao QRS, indicando que o NAV está a funcionar dissociado do estímulo conduzido a partir do nódulo sinusal. À medida que a atropina se vai ligando a mais recetores M2 (e possivelmente M3), a frequência intrínseca do NS aumen-

ta o suficiente para se sobrepor à do NAV responsável pelo ritmo juncional, acabando por o “capturar” e restaurar o ritmo normal. Com efeito, podemos observar em alguns traçados o surgimento de estímulos que atingem o NAV em período excitável e logo são conduzidos, momento a partir do qual a sua repetição a frequência superior à da excitabilidade intrínseca do NAV inibe a atividade espontânea de *pacemaker* deste último (isto é, “captura-o”), restaurando o ritmo sinusal normal.

## CONCLUSÃO

Os casos apresentados, recolhidos ao longo de um ano, demonstram que o efeito paradoxal da atropina não é apenas um risco teórico, sendo observável na prática clínica diária com a administração de doses fixas de 0,5 mg do medicamento em adultos. Naturalmente tal levanta a questão sobre qual a dose de atropina mais adequada para este grupo etário no estado intraoperatório, nomeadamente sobre o ajuste da mesma ao peso do paciente, sendo necessários estudos adicionais para esclarecer definitivamente a questão.

## Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

## Correspondência

Daniel Rodrigues Alves  
daniel\_r\_alves@sapo.pt

## REFERÊNCIAS

1. Brown JH, Taylor P. Muscarinic receptor agonists and antagonists. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, editors. Goodman & Gilman's The Pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 155-73.
2. Bettermann H, Cysarz D, Portsteffen A, Kümmell HC. Bimodal dose-dependent effect on autonomic, cardiac control after oral administration of *Atropa belladonna*. *Auton Neurosci*. 2001;196:1-10.
3. Ikuta Y, Shimoda O, Kano T. Quantitative assessment of the autonomic nervous system activities during atropine-induced bradycardia by heart rate spectral analysis. *J Auton Nerv Syst*. 1995;52:71-6.
4. Omoigui S. Sota Omoigui's anesthesia drugs handbook. Rochester: State-of-the-Art Technologies; 2010
5. Mets B, Redai I. Parasympathomimetic and parasympatholytic drugs. In: Evers AS, Maze M, Kharasch ED, editors. Anesthetic Pharmacology - Basic Principles and Clinical Practice. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2011. p. 666-675.
6. Barrington K. The myth of a minimum dose for atropine. *Pediatrics*. 2011;127:783-4.
7. Soar J, Nolan JP, Böttiger BW, Perkins GD, Lott C, Carli P, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 3. Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2015;95:100-47.
8. Glick DB. The autonomic nervous system. In: Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WL, editors. Miller's Anesthesia. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2009. p. 261-304.
9. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, et al. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr*. 2008;9:415-37.
10. Cortigiani L, Paolini EA, Nannini E. Dipyridamole stress echocar-

diography for risk stratification in hypertensive patients with chest pain. *Circulation*. 1998;98:2855-9.

11. DeSouza G, Lewis MC, TerRiet MF. Severe bradycardia after remifentanyl. *Anesthesiology*. 1997;87:1019-20.

12. Reitan JA, Stengert KB, Wymore ML, Martucci RW. Central vagal control of fentanyl-induced bradycardia during halothane anesthesia. *Anesth Analg*. 1978;57:31-6.

13. Shinohara K, Aono H, Unruh GK, Kindscher JD, Goto H. Suppressive effects of remifentanyl on hemodynamics in baro-denervated rabbits. *Can J Anaesth*. 2000;47:361-6.

14. Tirel O, Chanavaz C, Bansard JY, Carré F, Ecoffey C, Senhadji L, et al. Effect of remifentanyl with and without atropine on heart rate variability and RR interval in children. *Anaesthesia*. 2005;60:982-9.

15. Acampa M, Lamarina M, Puccetti L, Guideri F, Auteri A. Autonomic Nervous System and Cardiac Arrhythmias. In: Vespry LA, editor. Cardiac Arrhythmia Research Advances. New York: Nova Science Publishers; 2007. p. 73-92.