

Farmacocinética e Farmacodinâmica dos Bloqueadores Neuromusculares

Sérgio Galluf Pederneiras, TSA¹; Maria Cristina S de Almeida Justo da Silva, TSA²

Pederneiras SG, Justo da Silva MCSA - Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Neuromuscular Blockers

Key Words: PHARMACOLOGY: neuromuscular blockers

Os bloqueadores neuromusculares (BNM) são fármacos que interrompem a transmissão do impulso nervoso na junção neuromuscular (JNM). Atualmente, a escolha entre BNM despolarizantes e adespolarizantes é influenciada pelo tempo de latência, pela duração de ação e pela possibilidade de aparecimento de efeitos colaterais.

FARMACOCINÉTICA

O objetivo da farmacocinética é fazer previsões úteis sobre a ação dos fármacos. Por serem drogas de administração predominante por via venosa, não consideramos a fase de absorção para os BNM. Na corrente sanguínea os BNM ligam-se às proteínas plasmáticas, em percentuais variáveis¹⁻³ (Tabela I). O grau de ligação protéica é um dos fatores determinantes do volume de distribuição (Vd), e passa a ser clinicamente importante quando excede os 90%¹. Quando há redução da proteinemia aumenta a fração livre no plasma, resultando numa maior disponibilidade da droga. Como para os BNM a ligação protéica é relativamente baixa, não se espera uma intensificação de seus efeitos em presença de hipoproteinemia.

Tabela I - Bloqueadores neuromusculares - ligação protéica

Alcurônio	40%
Galamina	0%
Metocurina	31-43%
Pancurônio	07-87%
D-tubocurarina	33-77%
Vecurônio	30-90%
Atracúrio	82%

Adaptado das referências 1 - 3.

Distribuição. A curva de concentração plasmática dos BNM é caracterizada por um rápido desaparecimento inicial, seguido por um declínio mais lento, obedecendo modelo farmacocinético bi-compartimental ou tricompartmental, com predominância do primeiro. A distribuição para os tecidos é a principal causa do declínio inicial, enquanto que o mais lento resulta primariamente da excreção renal e da hepática. Devido a alta ionização em pH fisiológico, os BNM não atravessam membranas celulares com facilidade e têm um Vd limitado^{4,5}. O Vd inicial varia de 80 a 140 ml.kg⁻¹ o que não é muito maior do que o volume sanguíneo. O volume de distribuição em estado de equilíbrio (Vdss) varia de 200 a 450 ml.kg⁻¹^{4,5}. As diferentes metodologias empregadas nos estudos farmacocinéticos dão origem a valores variáveis para os mesmos parâmetros (Tabela II). O menor Vd do atracúrio provavelmente se relaciona com sua eliminação a partir do compartimento periférico (V2)¹³.

A localização da JNM é duvidosa, levando em conta os parâmetros farmacocinéticos. Se estivesse localizada no compartimento central (V1), o efeito dos BNM seria imediato, e se estivesse no V2, sua latência seria expressivamente maior. Por este motivo, aceita-se a existência de um terceiro compartimento, de pequenas dimensões e no qual a quantidade de BNM é desprezível, chamado de compartimento da biofase ou compartimento do efei-

1 Chefe do Serviço de Anestesia do Hospital Governador Celso Ramos, Florianópolis-SC; Membro do CET Integrado da SES do Estado de Santa Catarina

2 Anestesiologista do Hospital Universitário, Florianópolis-SC; Membro do CET Integrado da SES do Estado de Santa Catarina

Correspondência para Sérgio Galluf Pederneiras
Rua C, 1588 - Jd Flor da Ilha
Córrego Grande
88037-130 Florianópolis, SC

© 1994, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Tabela II - Principais parâmetros farmacocinéticos dos Bloqueadores neuromusculares.

BNM	Vd (L/kg)	$t_{1/2\beta}$ (min)	Depuração (ml/kg/min)	Metabolismo	Eliminação
Galamina	0,286	134,0	1,2	-	renal
Pancurônio	0,148-0,480	86,0-190,0	1,9	oxidação	renal/hepática
Alcurônio	0,400	198,0-207,0	1,3	-	renal
Atracúrio	0,157-0,182	20,0-21,0	5,5	EH + Hidrólise enzimática	
Vecurônio	0,260	31,0-116,0	4,6	oxidação	hepática/renal
Piperocurônio	0,390	137,0	5,83	oxidação ?	renal (hepática?)
Mivacúrio	16,900	54,5		hidrólise colinesterase plasmática	
Doxacúrio	0,220	99,0	2,6	hidrólise ?	renal/hepática
Rocurônio	0,280	131,0-203,0	2,8	?	hepática (renal)

Adaptado das referências: 4, 6 -12.

to¹³. Contudo, Nigrovic e Banoub¹⁴ admitem que a biofase constitui parte relativamente volumosa do espaço intersticial muscular (48 a 77 ml.kg⁻¹) e que está exposta a pelo menos 20% da dose de BNM administrada. Analisam a latência baseados na limitação do fluxo sangüíneo muscular. De qualquer forma, pode-se correlacionar o efeito do BNM a sua concentração na biofase^{3,15,16}.

Eliminação. O termo eliminação corresponde ao desaparecimento do fármaco dos diferentes locais onde se distribuiu. A eliminação consiste da excreção, compreendida como a via por onde as drogas inalteradas ou seus metabolitos deixam o organismo, e seus processos metabólicos¹⁷. Engloba as depurações renal e extra-renal que, em conjunto, representam a depuração total. Na tabela II são mostradas as reações envolvidas no metabolismo e as vias de eliminação dos BNM adespolarizantes. Dos derivados aminoesteróides resultam metabolitos hidroxilados (3-OH, 17-OH e 3,17-OH). No homem, os metabolitos 3-OH do pancurônio e do vecurônio têm metade da atividade farmacológica do composto inicial⁴. A maior lipossolubilidade facilita a extração biliar do vecurônio, e é responsável pelo rápido decréscimo de sua concentração plasmática e sua curta duração de ação⁴. O piperocurônio tem como principal metabolito o 3-desacetilpiperocurônio⁴. Dos benzoquinolínicos, o atracúrio merece destaque quanto à metabolização que se processa pela eliminação de Hoffmann, um mecanismo químico, e por hidrólise enzimática, um mecanismo biológico. O principal subproduto da eliminação de Hoffmann é a laudanosina, composto com possível ação convulsivante. É pouco provável que em doses clínicas esse metabolito alcance níveis plasmáticos com efeito mensurável⁴.

Em relação aos agentes despolarizantes, a

succinilcolina (SCh) é hidrolizada pela pseudocolinesterase, e seu metabolito inicial, a succinilmonocolina, exerce bloqueio neuromuscular (BlqNM) fraco, correspondendo de 1/80 a 1/120 da potência da droga mãe. A succinilmonocolina é subsequente-mente hidrolizada a ácido succínico e colina⁴. A meia vida de eliminação ($t_{1/2\beta}$) da SCh pode ser calculada relacionando-se a dose com a duração de ação, mas aparecem discrepâncias que não podem ser explicadas⁶. Devido a sua rápida hidrólise, os demais parâmetros farmacocinéticos não são de determinação fácil.

A recuperação dos BNM se processa espontaneamente, com rápida diminuição das concentrações plasmáticas em função da distribuição/redistribuição da droga do V1 para V2. Doses adicionais menores, necessárias para manter o relaxamento, terão sua fase de distribuição e a queda em suas concentrações plasmáticas alteradas pela presença anterior da droga no V2. Esse fato traduz o fenômeno denominado *acúmulo*. O efeito cumulativo é, geralmente, acompanhado de efeito farmacológico aumentado, às vezes associado à recuperação lenta, e quase sempre corresponde a um aumento do nível sangüíneo da droga. Desenvolve-se por excesso de administração em relação à eliminação^{18,19}. Conclui-se que quanto menor a fase de distribuição e quanto mais rápida a fase de eliminação, menores as chances de desenvolvimento de acúmulo. Os BNM com menor tempo médio de distribuição ($t_{1/2\alpha}$) e com $t_{1/2\beta}$ curto, como o atracúrio e o mivacúrio, têm pouca probabilidade de desenvolver esse fenômeno^{7,20}. O pancurônio mostra um certo grau de acúmulo¹⁴, e os BNM mais recentes praticamente são desprovidos desse efeito^{4,7,21-23}. É importante lembrar que se as doses adicionais excederem a velocidade de depuração plasmática do BNM, os efeitos cumulativos são

prováveis, mesmo para aqueles com baixos $t_{1/2\alpha}^1$ e $t_{1/2\beta}^{4,6}$.

FARMACODINÂMICA

O estudo científico do mecanismo de ação dos BNM teve início em 1850, quando Claude Bernard, em experiência que se tornou clássica em farmacologia, demonstrou em rã que a administração de curare não alterava a condução do impulso ao longo do nervo e não modificava a resposta da estimulação direta do músculo²⁴. Conseqüentemente, a incapacidade do músculo responder à estimulação indireta resultava da ação da droga num ponto intermediário entre o nervo e o músculo. Estudos histológicos evidenciaram a inexistência de continuidade protoplasmática entre o nervo e o músculo despertando a atenção para o modo como se deveria processar a TNM.

Cada uma das fibras musculares dos vertebrados é inervada por um único ramo axônico proveniente do neurônio motor inferior de localização medular²⁵. Fazem exceção à essa regra as fibras musculares que realizam movimentos finos como as dos músculos extra-oculares, as de alguns músculos da face e do pescoço, nos quais cada fibra muscular recebe inervação de mais de um axônio. Quando o axônio se aproxima a 100 μm do músculo que deve inervar, perde a sua camada de mielina e se divide em ramos secundários que se destinam, cada um, a uma única fibra muscular²⁶. Denomina-se JNM ou placa motora a união de um terminal axônico desmielinizado com a membrana da célula muscular. Sua função é transferir à fibra motora o impulso propagado pelo nervo, resultando em contração muscular^{27,28}.

Através de microscopia eletrônica identifica-se a terminação nervosa contendo grande número de vesículas, a fenda sináptica de 150 à 500 Å ^{25,26} e a membrana pós-sináptica apresentando invaginações, onde é possível identificar dois tipos de proteínas, os receptores nicotínicos e a enzima acetilcolinesterase (AChE)^{26,27,29} (Figura 1).

A cadeia de eventos que se segue à estimulação de um nervo motor pode ser delineada da seguinte maneira: a acetilcolina (ACh) liberada do terminal axônico se difunde através da fenda sináptica e se liga aos receptores colinérgicos pós-sinápticos. Essa ligação promove a abertura de um canal iônico, com influxo celular de sódio e efluxo de potássio, cujo resultado é uma diminuição do potencial de membrana, que em repouso é da ordem -90 mV. Esse fenômeno é conhecido como despolarização. Quando um número suficiente de receptores colinérgicos é ativado na JNM, outros canais de

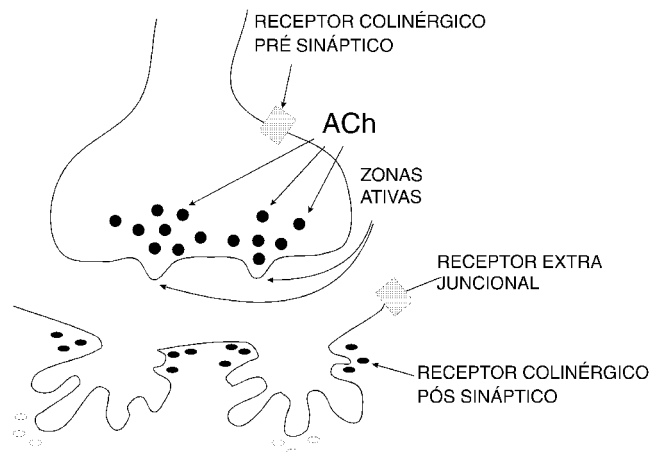


Fig 1 - Componentes da Junção Neuromuscular identificados através da microscopia eletrônica.

sódio voltagem-dependentes são acionados nas adjacências da placa motora e inicia-se contração muscular. O término do efeito se dá quando há dissociação da ACh do receptor nicotínico²⁸. Em circunstâncias normais a quantidade de ACh liberada e o número de receptores colinérgicos ativados é muito maior do que o necessário para iniciar o potencial de ação. Esse excesso reflete uma *margem de segurança* ou *excesso de voltagem* e garante a efetividade da TNM²⁸. Tornou-se claro, através de microscopia eletrônica, que as vesículas contendo ACh reúnem-se em arranjos triangulares, cujos vértices estão voltados para áreas espessadas da membrana pré-sináptica, denominadas *zonas ativas*. Em torno de cada uma delas se congregam aproximadamente 50 vesículas³⁰.

Para que ocorra exocitose, isto é, a fusão das vesículas sinápticas com a membrana axonal tendo como resultado a liberação de ACh, é essencial a presença de cálcio²⁵. O influxo desse íon se inicia quando a despolarização alcança seu ponto máximo e persiste até que o potencial de repouso da membrana tenha se restabelecido³⁰. As condições para o influxo desse íon são criadas pela ativação da adenilciclase existente na membrana do axônio, graças à chegada do impulso nervoso na porção terminal da fibra. A adenilciclase promove a formação de AMPc, que por sua vez, via proteinocinasas, causa fosforilação de outras proteínas que, de alguma maneira, provocam a abertura de canais de cálcio, gerando uma corrente secundária desse íon. Essa corrente está intimamente relacionada com a liberação do neurotransmissor³¹. Dessa forma pode-se aceitar que a azatioprina e a teofilina, por inibição da fosfodiesterase e conseqüentemente aumento da disponibilidade de AMPc, possam reverter o bloqueio obtido com substâncias adespolarizantes.

zantes³¹. Grandes progressos foram obtidos com as pesquisas sobre os receptores existentes na JNM e como conseqüência novos conhecimentos foram acrescentados sobre o mecanismo de ação dos BNM. Os receptores nicotínicos são qualificados como pré-sinápticos quando situados na porção terminal da fibra nervosa e pós-sinápticos quando situados na membrana pós-juncional. Esses últimos se subdividem em dois tipos : os que se adensam na placa motora numa posição de alinhamento com as *zonas ativas* da membrana pré-sináptica, denominados *receptores maduros*²⁸ e os que se dispersam ao longo da membrana que reveste o músculo^{32,33}. Esses últimos, também denominados *imatuross*, embora escassos no músculo normal, passam a ser numerosos no músculo desnervado ou naqueles em que por qualquer razão o respectivo nervo tornou-se hipoativo. Nessas condições, observadas em algumas situações clínicas⁸², os receptores situados fora da placa motora passam a participar da ação dos BNM, especialmente da SCh. Nessas situações, tem sido descrito uma alteração na estrutura do receptor resultando entre outros efeitos uma liberação de quantidades expressivas do íon potássio³⁴.

O receptor colinérgico pós-sináptico, que foi isolado e purificado graças à disponibilidade de α bungarotoxina³⁵, ultrapassa a membrana em suas duas faces exteriorizando-se cerca de 5 nm^{25,29,36}. O receptor maduro é formado por cinco subunidades de glicoproteínas, denominada α (2), β , γ e δ , na proporção de 2:1:1:1 respectivamente. O peso molecular é de 40.000 para as subunidades alfa, e de 50.000, 60.000 e 65.000 para as demais, respectivamente²⁹. As subunidades estão dispostas de tal maneira que circundam um canal central^{32,33}. Uma visão superior oferece a imagem de uma roseta com cinco pétalas e um ponto central representando o orifício do canal que dá passagem aos íons³³ (Fig 2A). A ACh e outros agonistas ligam-se a locais específicos nas subunidades alfa³² nas posições 192 - 193 da cadeia de aminoácidos. Os dois locais de ligação da ACh nas subunidades α não são idênticos e podem ser distinguidos por ligação de alguns antagonistas competitivos²⁸. Quando em ambas as subunidades α esses locais estão ocupados por agonistas, a configuração do complexo se modifica, propiciando a abertura do canal central e, como conseqüência, a migração de íons³². A corrente que passa através de cada canal é extremamente pequena, da ordem de picoamperes. Todavia, quando múltiplos canais são abertos simultaneamente, ela assume magnitude suficiente para despolarizar toda a região e gerar um potencial de placa capaz de desencadear a contração muscu-

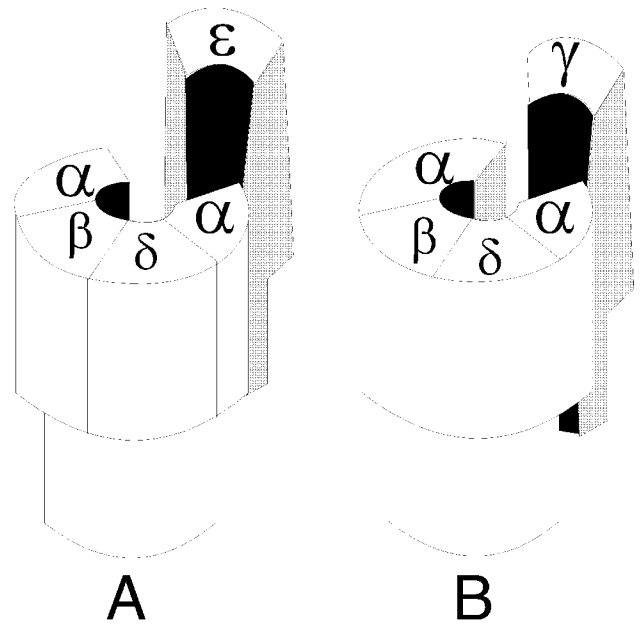


Fig 2 - Receptores colinérgicos maduros (A) e imaturos (B) com suas respectivas subunidades.

lar^{32,33}.

Considerando que as duas subunidades α devem ser ocupadas simultaneamente para que ocorra a abertura do canal, se um agonista, basicamente a ACh, não ocupar qualquer uma delas, o canal permanecerá fechado e não haverá migração de íons. Em outras palavras, a despolarização não será desencadeada. Esse é o mecanismo de ação dos BNM adespolarizantes³². Já os BNM despolarizantes, cujo protótipo farmacológico é o decametônio, e a substância em uso clínico é a SCh, são agonistas dos receptores colinérgicos pós-sinápticos e conseqüentemente promovem ativação dos canais iônicos que resultam em despolarização. Contudo, como essas drogas não são biotransformadas pela AChE e, portanto, não são rapidamente removidas da fenda sináptica, a despolarização persiste e instala-se um bloqueio da TNM do tipo não competitivo³². Nos receptores ditos *imatuross* observa-se a síntese de uma nova proteína, denominada gama, que substitui a subunidade epsilon²⁸ (Fig 2 B). Esses receptores são metabolicamente instáveis, com meia vida menor do que 24 horas, e possuem características que os diferem dos receptores *maduross*. Assim, quando ativados, apresentam um maior tempo de abertura dos canais, cerca de duas a dez vezes maior do que os dos receptores maduros²⁸, com conseqüente maior efluxo de íons potássio. Casos de hipercalemias fatais com o uso de SCh tem sido registrados na literatura³⁷. A afinidade por ligantes específicos também se mostra alterada. Há uma maior sensibilidade aos agonistas,

como a SCh, e uma menor sensibilidade aos BNM antagonistas²⁸.

Sabe-se hoje que a ação dos BNM na placa motora não se limita à ocupação dos receptores colinérgicos. É de descoberta recente a possibilidade de um bloqueio do canal iônico que é compartilhado por substâncias de outros grupos farmacológicos. Pode-se desdobrar esse bloqueio em dois tipos : bloqueio do canal fechado, que ocorre porque o diâmetro do canal na porção que ultrapassa a face externa da membrana é maior, permitindo uma obstrução de maneira semelhante a uma rolha ao vedar uma garrafa, e o bloqueio de canal aberto, que corresponde à penetração de um íon na parte do canal situado na espessura da membrana, depois que esse é ativado^{25,38}. Em ambos os casos o fluxo de íons fica prejudicado e, como consequência, a despolarização não se processa. Todos os BNM são cátions e portanto capazes de penetrar no canal. Pode-se especular qual a ação dominante no que concerne à promoção do bloqueio da transmissão. Essa predominância pode estar relacionada à concentração do bloqueador. Assim, seriam necessárias altas concentrações de pancurônio para que essa droga penetrasse no canal. Já a galamina atua pelos dois mecanismos em qualquer concentração. O decametônio teria a possibilidade de ativar o canal iônico assim como de bloqueá-lo, e algumas moléculas poderiam, inclusive, penetrar no citoplasma da fibra muscular³³.

O fenômeno de dessensibilização, que com frequência ocorre no bloqueio adespolarizante, ainda não foi inteiramente esclarecido. Diz-se que um receptor está dessensibilizado quando um agonista liga-se ao receptor colinérgico e não se obtém como resposta a ativação do canal iônico.

Além das ações em receptores pós-sinápticos, os BNM atuam também nos receptores pré-sinápticos, que diferem dos primeiros quanto as características de suas interações com agonistas e possíveis antagonistas³³. Em preparação isolada, Ciani e Edwards³⁹ demonstraram que a ACh reduzia o número de *quanta* de neurotransmissor liberado em cada impulso e concluíram que esse fato era devido a uma ação pré-sináptica da droga. Pouco depois foi constatado que a SCh era capaz de gerar um potencial de ação na terminação nervosa, independente de qualquer estímulo externo, sendo esse fenômeno observado com doses inferiores às necessárias para interferir com a TNM³². Em função desses resultados foi sugerido que o local primário de ação da SCh deveria ser a porção terminal da fibra motora. Já na década de 70 a ação pré-sináptica de BNM adespolarizantes foi praticamente comprovada^{32,40,41},

sendo essa ação confirmada nos anos 80^{42,43}. Assim, haveriam receptores colinérgicos nicotínicos cuja ativação acelerava a mobilização da ACh de seus depósitos de reserva para aqueles prontamente disponíveis para a liberação. Um outro grupo, constituído de receptores colinérgicos muscarínicos, possivelmente teriam a missão de inibir a liberação do neurotransmissor, em certas circunstâncias. A existência desses receptores muscarínicos pode ser evidenciada, pelo menos na preparação com diafragma de rato⁴⁴. Em resumo, aceita-se como válido que a ACh possa ativar uma população de receptores pré-sinápticos, mediando uma retro-alimentação positiva, cujo resultado final seria a mobilização do neurotransmissor quando o nervo é estimulado em alta frequência. Os BNM atuariam também nesses receptores impedindo sua ativação pela ACh, e uma opinião corrente é que, nessa hipótese eles impediriam a entrada de sódio para o interior do axoplasma através de um canal específico. Como o sódio é essencial para a síntese e a mobilização da ACh, porém não está envolvido no processo de liberação propriamente dito, essa hipótese se coaduna com o fato de que o BNM só reduz a liberação do neurotransmissor quando a estimulação do nervo se faz com alta frequência. Com bases em resultados experimentais pode ser admitido que a d-TC tem maior atividade pré-sináptica do que o pancurônio⁴³. Dentro dessa mesma linha de raciocínio, Williams et al⁴⁵ estabeleceram para alguns BNM adespolarizantes a seguinte afinidade pelos receptores pré-sinápticos, em ordem crescente : pancurônio, alcurônio, d-TC, fazadínio e galamina. A esse propósito não foram encontradas referências aos BNM da nova geração.

Além de suas ações na JNM, os BNM exercem atividade ocupando receptores específicos em outras estruturas, fato que explica alguns de seus efeitos adversos. Dentre esses podemos citar o bloqueio vagal e o bloqueio ganglionar. O bloqueio de receptores muscarínicos cardíacos tem sido descrito para a galamina e o pancurônio, resultando em expressiva taquicardia. Ainda contribuem para o aumento da frequência cardíaca observada com o uso desses BNM o bloqueio da captação de noradrenalina na fenda sináptica e o bloqueio de receptores muscarínicos nos interneurônios dopaminérgicos. Esses últimos tem a função de inibir a transmissão ganglionar. Esse efeito secundário e indesejável deve ser avaliado quando da indicação desses BNM em pacientes com doenças cardiovasculares ou com hipertireoidismo²⁵. Os BNM da nova geração, dentre eles o vecurônio, o atracúrio, o piperocurônio, o doxacúrio e o rocurônio, são considerados BNM *limpos*,

isto é, são destituídos de efeitos sobre o aparelho cardiovascular, quando utilizados em doses clínicas^{7,46}.

O bloqueio da transmissão ganglionar autonômica foi registrado de forma significativa quando do uso da d-TC. O pancurônio, a metocurina e o alcurônio têm atividade bloqueadora ganglionar menos intensa que a d-TC nas doses administradas na prática clínica. A SCh tem sido responsabilizada por uma estimulação ganglionar, o que poderia explicar a ocorrência de bradicardia (estímulo inicial do parassimpático) seguida de manifestações cardiovasculares características de estímulo de gânglios simpáticos²⁵. Pode ser dito que, à luz dos conhecimentos atuais, o principal local de ação dos BNM é a membrana pós-sináptica, onde eles atuam por mecanismos distintos, tendo como denominador comum o impedimento da ativação de receptores colinérgicos nicotínicos pela ACh. Todavia, a importância das ações pré-sinápticas que possam ser desenvolvidas por essas drogas vêm assumindo uma importância crescente.

CONDIÇÕES QUE MODIFICAM A FARMACOCINÉTICA E A FARMACODINÂMICA DOS BNM

As tabelas dos diferentes parâmetros farmacocinéticos mostram valores que nem sempre se aplicam a todos os pacientes. Qualquer alteração relacionada com o Vd ou com a função dos órgãos responsáveis pela eliminação dos fármacos causam sérios distúrbios na cinética dos BNM. Na verdade, a farmacocinética esclarece muitas das *variações* às respostas dos BNM que poderiam ser evitadas se as dosagens fossem mais precisas.

Idade. As alterações da composição corporal e da função hepato-renal nas idades extremas acarretam modificações na farmacocinética dos BNM⁴⁷. O paciente idoso tende a ter diminuição na percentagem da água corporal total e da massa muscular, e um aumento percentual de gordura. Com essas condições, e considerando a hidrossolubilidade dos BNM, é de se esperar um menor Vd nesses pacientes do que nos jovens, resultando em maiores concentrações da droga na JNM⁵. Observa-se também um aumento do $t_{1/2}$ β no paciente geriátrico, em grande parte explicado por diminuição da depuração. Tanto a metabolização hepática quanto a eliminação renal encontram-se diminuídas para o pancurônio⁴⁸, rocurônio⁴⁹ e doxacúrio^{7,23}. Dados preliminares sugerem que essas alterações não ocorrem com o piperocúrio⁵⁰ e nem com o mivacúrio⁵¹. Para esse último agente, alguns autores escrevem BlqNM 30% mais longo no paciente idoso⁵². Uma notável exce-

ção é o atracúrio, que depende mais da degradação espontânea e da hidrólise éster para o término de seu efeito. Assim, as doses para manter um BlqNM constante, assegurando o mesmo índice de recuperação, são similares às dos jovens⁵³. Contudo, alguns autores apontam para uma queda na depuração plasmática desse agente, explicada pela pequena dependência hepática e renal para seu metabolismo. Como essas vias são menos eficientes, o $t_{1/2}$ β estaria aumentado. Pelo mesmo motivo justifica-se a alteração da farmacocinética da laudanosina^{54,55}.

Portanto, a presença de alterações farmacocinéticas no velho não acompanhadas de alterações farmacodinâmicas, nos levam a admitir que a dose inicial de BNM é a mesma, seguida de doses de manutenção com intervalos maiores do que as utilizadas nos jovens.

Já no período neonatal as taxas de albumina são baixas⁵⁶ e o elevado percentual de água aponta um Vd maior. A taxa de filtração glomerular é menor do que no adulto e os sistemas enzimáticos hepáticos são imaturos, prejudicando, principalmente, a biotransformação por via oxidativa. Em consequência, há diminuição dos processos de depuração e um aumento no $t_{1/2}$ β dos BNM. Essas alterações farmacocinéticas, acrescidas à imaturidade da JNM, leva a uma grande variabilidade do efeito dos BNM em neonatos e lactentes⁶. O volume sanguíneo e o volume do líquido do espaço extra-celular (LEC) nessa faixa etária são significativamente mais elevados do que os de crianças maiores e de adultos. Assim elas necessitam cerca de duas vezes mais SCh do que o adulto, para produzir 50% de BlqNM, quando a dose é baseada no peso. Uma vez que o volume do LEC e a superfície corpórea mantêm uma relação relativamente constante através da vida (6 à 8 L/m²), há uma correlação entre a dose de SCh (em mg/m²) e a resposta neuromuscular, independente da faixa etária. Desse modo, quando a dose de BNM é calculada com base na superfície corpórea, neonatos e lactentes não são resistentes à SCh, mas parecem mais sensíveis aos BNM adespolarizantes⁵⁷. Assim, devido ao maior Vd em neonatos e lactentes, a dose inicial de BNM adespolarizante não varia daquela dos adultos, mas o maior $t_{1/2}$ β leva a provável prolongamento do BlqNM⁶. Desta fase até o terceiro ano de vida há aumento importante da biotransformação por reação oxidativa, e, a partir dos cinco anos, a ligação protéica e o Vdss não diferem significativamente dos pacientes adultos.

Em crianças de cinco semanas a sete anos, as curvas dose-resposta para o pancurônio não apresentam diferenças significativas⁵⁸. O atracúrio, o piperocúrio, o doxacúrio, o mivacúrio e o rocurônio

apresentam maior ED₉₅ nas crianças em relação aos adultos, bem como também um tempo de efeito mais curto⁵⁹⁻⁶⁴. O vecurônio tende a exercer BlqNM mais longo em pacientes com idade abaixo de um ano, e menor na faixa dos três aos dez anos, devido a um maior Vd^{65,66}.

Doença Renal. A principal alteração farmacocinética no doente renal é a diminuição da depuração plasmática. O Vd dos BNM adespolarizantes também está discretamente aumentado. Em consequência o $t_{1/2\beta}$ está prolongado nos vários graus da insuficiência renal, para a grande maioria dos BNM. A galamina é o BNM mais afetado pela doença renal. O atracúrio e o vecurônio pouco necessitam do rim para sua depuração, havendo por isso pequenas alterações em seus perfis farmacocinéticos⁵⁷⁻⁷⁰. O pancurônio⁴, o piperocurônio⁷¹ e o doxacúrio⁷² têm profundas alterações farmacocinéticas no paciente renal grave. Estudos preliminares no homem anestesiado com isoflurano⁷³ e com halotano⁷⁴ não mostram diferenças estatisticamente significativas no Vdss, na depuração e no $t_{1/2\beta}$ do mivacúrio, quando indivíduos normais são comparados a pacientes renais terminais.

Doença Hepática. Está associada a um maior Vd para os BNM, e aqueles que dependem do fígado para sua metabolização e eliminação tendem a ter um prolongamento do $t_{1/2\beta}$. A doença parenquimatosa pode diminuir a captação e o metabolismo hepático, enquanto que a obstrutiva pode reduzir a excreção. O pancurônio é o BNM adespolarizante mais estudado em relação às doenças hepatobiliares sob o ponto de vista farmacocinético. Nos casos de obstrução biliar total e cirrose hepática, são apontados aumento do Vd e diminuição da depuração plasmática, com alongamento do $t_{1/2\beta}$ para essa droga⁷⁵. O maior Vd justifica a necessidade de uma dose inicial mais elevada para o pancurônio alcançar a concentração plasmática ideal, embora o BlqNM resultante se prolongue devido à depuração hepática diminuída. O aumento da concentração plasmática dos sais biliares provavelmente inibe a captação hepática do pancurônio e do vecurônio⁷⁶. O vecurônio tem sua depuração plasmática marcadamente diminuída em pacientes com cirrose, quando usado na dose de 0,2 mg.kg⁻¹, com prolongamento do $t_{1/2\beta}$ e do tempo de BlqNM⁷⁷. Foi também demonstrado que na dose de 0,1 mg.kg⁻¹ a doença hepática alcoólica não afeta sua farmacocinética⁷⁸. A farmacocinética do piperocurônio e do rocurônio é afetada em graus variáveis pela disfunção hepática grave, enquanto que a do doxacúrio e do atracúrio não têm alterações significativas^{4,6}, tornando-se os agentes de preferência nestes casos.

Diversos. Apesar das alterações induzidas no fluxo sanguíneo muscular, renal e hepático, os agentes inalatórios têm pouco ou nenhum efeito sobre a farmacocinética dos BNM no homem. A capacidade de aumentar a intensidade de um BlqNM adespolarizante é um fato farmacodinâmico. As variações induzidas pelo isoflurano, halotano e enflurano levam a diferentes alterações no bloqueio, sendo o halotano o que menos influencia nesse sentido^{4,5,79}. Os BNM de duração de ação intermediária, como o atracúrio e o vecurônio, não são afetados na mesma proporção que os agentes de duração de ação prolongada⁸⁰.

A hipotermia prolonga o BlqNM produzido pelo pancurônio⁸¹, atracúrio⁸² e vecurônio⁸³, refletindo provável interferência nos processos de metabolização. Parece também aumentar a sensibilidade da JNM ao pancurônio⁴.

A circulação extracorpórea (CEC) resulta em aumento substancial do volume circulatório, e portanto, do Vd dos BNM. Isso explica a maior necessidade de pancurônio no início da CEC. A hemodiluição provoca importante diminuição na concentração plasmática de proteínas com aumento na fração livre do BNM, fato que pode ter significado no caso dos BNM com maior ligação protéica. As diversas respostas dos BNM à CEC com hipotermia podem também ter explicação no efeito direto da queda da temperatura sobre a JNM⁸⁴.

A acidose metabólica e a alcalose respiratória e metabólica não produzem alterações consistentes no bloqueio desses agentes⁴. Com relação ao atracúrio, a alcalose acelera e a acidose diminui a eliminação de Hoffmann, mas não é provável que as alterações do pH encontradas clinicamente influam na duração de seu efeito⁴. Como as modificações do pH desviam a hidrólise éster no sentido oposto da eliminação de Hoffmann, um alentecimento desta seria contrabalançado por uma aceleração daquela⁴.

A diminuição aguda das concentrações extracelulares de potássio aumentam o potencial transmembrana, com hiperpolarização da membrana celular, causando resistência aos BNM despolarizantes e aumento da sensibilidade aos adespolarizantes. O aumento do potássio promoveria um efeito oposto⁴.

As queimaduras levam à resistência aos efeitos do pancurônio e atracúrio. Fatores farmacodinâmicos, como o aumento no número de receptores nicotínicos *imatuross* podem explicar as respostas alteradas, tanto as agonistas (SCh) como as antagonistas (BNM adespolarizantes). A resposta hipercalêmica à SCh está relacionada à dose desse agente, ao tempo, e à extensão da lesão⁸⁵.

Embora sejam moléculas ionizadas, os BNM adespolarizantes aparecem no líquido céfaloraquidiano (LCR) em quantidades que podem ser clinicamente significativas, diminuindo em 25% as necessidades de halotano, numa correlação que necessita maiores esclarecimentos⁵. Também atravessam a barreira placentária em pequenas quantidades que não parecem ter efeitos expressivos sobre o feto⁵.

Os portadores de obesidade mórbida têm prolongamento da ação do vecurônio, mas não do atracúrio, quando comparados a indivíduos não obesos⁸⁶. Deve-se ter cautela especial ao se utilizar BNM nesses pacientes.

A miastenia gravis e outras neuromiopatias são entidades com possíveis complicações severas após o uso de BNM. As mais comuns são o BlqNM prolongado, hiperpotassemia, rigidez muscular e hipertermia maligna. Alterações farmacodinâmicas relativas a receptores colinérgicos extrajuncionais e a interferência com a produção e a liberação de ACh podem estar implicadas⁸⁷.

FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA DOS ANTAGONISTAS DOS BNM

A reversão do BlqNM ocorre espontaneamente quando do emprego de BNM utilizados em clínica. Contudo, é habitual apressar farmacologicamente a reversão do bloqueio. As drogas administradas com esse objetivo têm atividade anticolinesterásica (anti-ChE) e são representadas pela neostigmina, piridostigmina e edrofônio, sendo a primeira delas a única utilizada rotineiramente no Brasil.

FARMACOCINÉTICA

Os parâmetros farmacocinéticos da neostigmina, edrofônio e piridostigmina são similares nos pacientes anestesiados (Tabela III). Apresentam uma depuração elevada (8 a 10 ml.kg⁻¹min⁻¹), e o Vd (0,5 a 1,2 L.kg⁻¹) excede ao volume plasmático e ao do LEC, sendo bem maior do que o dos BNM. Uma vez que são compostos de amônio quaternário, ionizados, solúveis na água e com baixa solubilidade lipídica, não atravessando facilmente membranas celulares, o alto Vd deve resultar de extensa fixação tissular, provavelmente no fígado e nos rins^{6,88}. A fisiostigmina, por ser uma amina terciária, tem maior solubilidade lipídica. Atravessa a barreira hematoencefálica e inibe a colinesterase no sistema nervoso central (SNC), podendo causar efeitos excitatórios indesejáveis^{4,88}.

Tabela III - Principais parâmetros farmacocinéticos dos Anticolinesterásicos

AntiChE	Vd (L/kg)	t _{1/2β} (min)	Depuração (L/kg/min)
Neostigmina	0,7 (0,8)	80 (183)	9,2 (3,4)
Edrofônio	1,1 (0,7)	110 (206)	9,6 (2,7)
Piridostigmina	1,1 (1,0)	112 (379)	8,6 (2,1)

() : pacientes com insuficiência renal

Adaptado das referências 4 e 94.

Distribuição. Após dose única, as concentrações da neostigmina, piridostigmina e do edrofônio alcançam um pico plasmático e decrescem rapidamente entre cinco e dez minutos. Segue-se um declínio lento correspondente à fase de eliminação. Um modelo farmacocinético bicompartmental serve para a análise na maioria dos estudos, sendo os resultados semelhantes para as três drogas⁸⁹.

Eliminação. O rápido t_{1/2α} é responsável pela pequena concentração plasmática durante a fase de eliminação e, de acordo com a metodologia empregada nos estudos farmacocinéticos, há grandes variações do t_{1/2β}^{6,89}. São fármacos altamente dependentes dos rins para sua excreção, uma vez que 50 a 75% da dose é eliminada por essa via. A proporção da depuração dependente dos mecanismos renais excede o esperado para a filtração glomerular, sugerindo a participação de algum processo de secreção tubular⁸⁹. No homem, os metabólitos hidroxilados (3-OH) para a piridostigmina e neostigmina, e o glucuronato de edrofônio, praticamente não contribuem para o antagonismo^{4,88}.

FARMACODINÂMICA

O emprego de anti-ChE visa aumentar as concentrações do neurotransmissor na JNM, favorecendo a interação da ACh com os receptores nicotínicos⁸⁸. A parte da molécula da AChE onde ocorre a hidrólise da ACh possui dois locais: o esterásico e o aniônico. O aniônico liga-se ao nitrogênio quaternário da ACh e serve para orientar a ligação éster desse neurotransmissor ao esterásico^{4,88}. O edrofônio inibe a atividade da ACh através de ligação eletrostática ao ponto aniônico. A fisiostigmina, a piri-dostigmina e a neostigmina formam ésteres carbamínicos no ponto esterásico. A ligação eletrostática do edrofônio é estabilizada por ponte de hidrogênio no local esterásico, não havendo a formação de uma ponte covalente verdadeira. Dessa maneira a ACh pode deslocar facilmente o edrofônio o que se traduz por uma curta duração de ação. A carbaminação dessa enzima no local esterásico pelos demais AChE impede a hidrólise da ACh que só volta a ocorrer quando da dissociação do novo

composto formado. Tanto a neostigmina como a piridostigmina são hidrolizadas na interação com a AChE, enquanto que o edrofônio não se altera quimicamente durante a inativação da enzima⁸⁸. Com todas essas substâncias ocorrem, portanto, reações reversíveis. As reações irreversíveis ficam reservadas aos compostos organofosforados que fogem à finalidade dessa revisão.

A curva dose-resposta para o edrofônio não é paralela às da neostigmina e piridostigmina, sugerindo diferentes mecanismos de ação para os vários anti-ChE⁹⁰. Tradicionalmente, as diferenças nos tempos de latência desses agentes, 1 a 2 minutos para o edrofônio, 7 a 11 minutos para a neostigmina, e até 16 minutos para a fisiostigmina, é atribuída às velocidades de ligação à AChE. É sugerido também que as diferentes latências representam uma atividade pré-sináptica do anti-ChE, resultando em liberação de ACh. A neostigmina apresenta ações pré e pós-sinápticas, o edrofônio tem ação pré-sináptica predominante, e a piridostigmina exibe ação pós-sináptica⁶. Ocorre também uma ação direta sobre a terminação motora que estimula a mobilização e a liberação do neurotransmissor, o que se opõe à ação dos BNM nessas estruturas⁸⁸. Os anti-ChE atuam também nos receptores colinérgicos muscarínicos, com importantes efeitos para o lado dos aparelhos cardiovascular e gastrointestinal. Pela mesma razão podem aumentar a resistência das vias aéreas^{88,89,93,94}.

Na prática, esses agentes são usados quando o efeito dos BNM já esta se revertendo espontaneamente, e suas durações de ação são de uma a duas horas, sem diferenças clinicamente importante entre eles⁶.

FATORES QUE INFLUENCIAM O EFEITO DOS ANTI-CHE

Intensidade do bloqueio : o grau do BlqNM presente no momento da utilização do anti-AChE tem profunda influência em seu efeito. Assim, é recomendado aguardar a recuperação espontânea de 10-25% da resposta neuromuscular inicial antes da utilização do Anti-ChE⁸⁹.

Dose do anti-ChE: uma monitorização habitual da TNM é a observação da resposta ao estímulo isolado. Alcançada uma recuperação de 10% da resposta inicial a esse estímulo, os anti-AChE produzem melhores efeitos quando administrados em doses elevadas. Quando uma recuperação espontânea está quase completa, o emprego desses agentes em altas doses é desnecessário⁸⁹.

BNM administrado: o BlqNM causado pela

galamina é revertido mais lentamente do que o do pancurônio, usando as mesmas doses de neostigmina. Para a reversão do BlqNM do atracúrio e do vecurônio são exigidas menores doses de neostigmina do que as empregadas em relação aos agentes anteriormente citados. As diferenças na reversão entre os BNM de duração de ação longa e os BNM de duração de ação intermediária são provavelmente devidas a mais rápida recuperação espontânea dos últimos⁸⁹.

Idade: as doses de anti-ChE são menores e a reversão do BlqNM ocorre mais rapidamente na faixa etária de 1 a 10 anos. A maior necessidade de anti-AChE nos adultos não pode ser explicada por diferenças no Vd da neostigmina^{89,95}. Apesar de existirem alterações na depuração de BNM e antagonistas nos pacientes geriátricos, a velocidade e o grau de recuperação não são diferentes das observadas nos jovens, desde que os anti-ChE sejam administrados no mesmo grau de BlqNM⁸⁹.

Insuficiência renal: os anti-ChE são secretados ativamente nos túbulos renais e assim, sua depuração está mais prejudicada do que a dos BNM⁸⁹. A reversão do pancurônio após administração de neostigmina não esta alterada na insuficiência renal⁹⁶, mas esta não deve ser tentada em graus profundos de bloqueio⁸⁹.

Estado ácido-base: a influência das alterações do estado ácido-base não são claras em relação à TNM. A acidose respiratória e a alcalose metabólica dificultam a ação da neostigmina em reverter o BlqNM produzido pelo pancurônio⁸⁹.

Miastenia gravis: BlqNM despolarizante esta descrito após o uso da neostigmina⁹⁷. Por isso, deve ser evitado o uso de BNM, ou dar preferência ao atracúrio, que pode diminuir a necessidade de reversão⁸⁹.

Miotonias: os anti-ChE compartilham de alguns efeitos da SCh, e por essa razão devem ser usados com cautela nessas entidades patológicas⁹⁸.

Pelo exposto, o uso clínico de antagonistas dos BNM deve ser baseado em princípios farmacológicos, sendo a dose e o tipo de agente escolhidos de acordo com a intensidade do BlqNM existente. Como pequenos graus de bloqueio são difíceis de mensurar clinicamente, esses agentes devem ser administrados a todos os pacientes, a não ser que se tenha certeza da total recuperação da atividade neuromuscular.

Pederneiras SG, Justo da Silva MCSA -
Farmacocinética e Farmacodinâmica dos
Bloqueadores Neuromusculares

Unitermos: FARMACOLOGIA: blo-
queadores neuromusculares

Agradecimentos:

À Sra Laura Duarte pela revisão da redação.

REFERÊNCIAS

01. Shanks,CA - Pharmacokinetics of the nondepolarizing neuromuscular relaxants applied to calculation of bolus and infusion dosage regimens. *Anesthesiology*, 1986; 64: 72-86.
02. Duvaldestin P,Henzel D - Binding of tubocurarine, fazadinium, pancuronium and ORG NC 45 to serum proteins in normal man and in patients with cirrhosis. *Br J Anaesth*, 1982; 54: 513-516.
03. Foldes FF, Deery A - Protein binding of atracurium and other short-acting neuromuscular blocking agents and their interaction with human cholinesterases. *Br J Anaesth*, 1983; 55: 31S-34S.
04. Stoelting RK - Pharmacology and physiology in anesthetic practice, 2nd Ediction, J.B.Lippincott Company, 1991: 172-225.
05. Miller RD - Pharmacokinetics of competitive muscle relaxants. *Br J Anaesth*, 1982; 54: 161-167.
06. Bevan DR, Bevan JC, Donati F - Muscle relaxants in clinical anesthesia, Year Book Medical Publishers,Inc, 1988; 100-132.
07. Mirakur RK - Newer neuromuscular blocking drugs - an overview of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs*, 1992; 44: 182-199.
08. Duarte DF - Farmacocinética dos relaxantes musculares. Conferência n.07. Syllabus do XXIV CFBA, 1992.
09. Caldwell JE, Canfell PC, Castagnoli KP, Lynam DP, Fahey MR, et al - The influence of renal failure on the pharmacokinetics and duration of action of pipercuronium bromide in patients anesthetized with halothane and nitrous oxide. *Anesthesiology*, 1989; 70: 7-12.
10. Khuenl-Brady K, Castagnoli KP, Canfell PC, Caldwell JE, Agoston S, Miller RD - The neuromuscular blocking effects and pharmacokinetics of ORG 9426 and ORG 9616 in the cat. *Anesthesiology*, 1990; 72: 669-674.
11. Lepage JY, Malinovsky JM, Debord P - Pharmacokinetics of doxacurium in elderly patients. *Anesthesiology*, 1992; 77: A911.
12. de Bros F, Basta SJ, Alli HH, Wargin W, Welch R - Pharmacokinetics and pharmacodynamics of BW B1090U in healthy surgical patients receiving N₂O/O₂-Isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1987; A609.
13. Fisher DM, Canfell C, Fahey MR, Rosen BA, Rupp SM, Sheiner LB, Miller RD - Elimination of atracurium in humans: Contribution of Hoffmann Elimination and ester hydrolysis versus organ-based elimination. *Anesthesiology* 1986; 65: 6-12.
14. Nigrovic V, Banoub M - Onset of the nondepolarizing neuromuscular block in humans: Quantitative aspects. *Anesth Analg*,1993; 76: 85-91.
15. Matteo RS, Spector S, Horowitz PE - Relation of serum d-tubocurarine concentration to neuromuscular blockade in man. *Anesthesiology*, 1974; 41: 440-443.
16. Agoston S, Crull JF, Kersten UW, et al - Relationship of the serum concentration of pancuronium to its neuromuscular activity in man. *Anesthesiology*, 1977; 47: 509-512.
17. Dorse VAC,Valle LBS - Excreção de Fármacos em Farmacologia Integrada. Vol 1, Livraria Atheneu, Rio de Janeiro/São Paulo 1988; 133.
18. FisherDM, Rosen JI.A - Pharmacokinetics explanation for increasing recovery time following larger or repeated doses of nondepolarizing muscle relaxants. *Anesthesiology*, 1986; 65: 286-291.
19. Savarese JJ, Ali HH, et al - The clinical neuromuscular pharmacology of mivacurium chloride (BW B1090U). *Anesthesiology*, 1988; 68: 723-732.
20. Noeldge G, Hinshen H, Buzello W - Comparison between the continuous infusion of vecuronium and the intermittent administration of pancuronium and vecuronium. *Br J Anaesth*, 1984; 56: 473-474.
21. Khuenl-Brady KS, Puhlinger F, Koller J, Mitterschiffthaler G - Evaluation of the cumulative properties of ORG9426. *Anesthesiology*,75; 1991: A1064.
22. Foldes FF, Nagashima H, Nguyen HD, Schiller WS, et al - The neuromuscular effects of ORG 9426 in patients receiving balanced anesthesia. *Anesthesiology*,1991; 75: 191-196.
23. Basta SJ, Savarese JJ, Alli HH, Embree PB, Schwartz AF, et al - Clinical pharmacology of doxacurium chloride. *Anesthesiology*, 1988; 69: 478-486.
24. McIntyre AR - Historical background, early use and development of muscle relaxants. *Anesthesiology* 1959; 20: 409-415.
25. Oliveira AC, Gallacci M - Farmacologia da junção neuromuscular em Farmacologia Integrada. Livraria Atheneu Editora, São Paulo 1991,vol II, pág 273
26. Sokoll MD, Gergis SD - Neuromuscular Transmission : anatomy, physiology and pharmacology. ASA Refresher Courses Lecture 1977,179-190.
27. Durant Nicholas N - The physiology of neuromuscular transmission. *Seminars in anesthesia* 1984; III: 262-274.
28. Martyn JAJ, White DA, Gronert GA, Jaffe RS, Ward JM - Up-and-down regulation of skeletal muscle acetylcholine receptors. *Anesthesiology* 1992; 76: 822-843.
29. Dreyer F - Acetylcholine receptor. *Br J Anesth* 1982; 54: 115-130.
30. Standaert FG - Release of transmitter at the neuromuscular junction. *Br J Anaesth* 1982; 54: 131-145.

31. Standaert FG, Dretchen KL - Cyclic nucleotides in neuromuscular transmission. *Anesth Analg* 1981; 60: 91-98.
32. Standaert FG - Doughnut and its role. *Clinics in Anesthesiology* 1985; 3: 243-259.
33. Standaert FG - Donuts and holes-molecules and muscle relaxants. *Seminars in anesthesia* 1984; 3: 251-261.
34. Gronert AG, Lambert EH - Thye RA. The response of denervated skeletal muscle to succinylcholine. *Anesthesiology* 1973; 39: 13-22.
35. Chang CC - Use of α and β bungarotoxin for the study of neuromuscular transmission (editorial views). *Anesthesiology* 1978; 48: 309-310.
36. Lambert JJ, Durant NN, Henderson EG - Drug induced modification of ionic conductance at the neuromuscular junction. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1983; 23: 505-539.
37. Gronert GA, Theye RA - Pathophysiology of hiperkalemia induced by succinylcholine. *Anesthesiology* 1975; 43: 89-99.
38. Katz B, Miledi R - A re-examination of curare action at the motor endplate. *Proc Soc Lond* 1978; 211: 119-133.
39. Ciani S, Edwards C - The effect of acetylcholine on neuromuscular transmission in the frog. *Pharmacol Exp Ther* 1963; 142: 21-23.
40. Galindo A - The role of prejunctional effects in myoneural transmission. *Anesthesiology* 1972; 36: 598.
41. Sokal MD, Dretchen KL, Gergis SD, Long JP - The effect of gallamine on nerve terminals and end plates. *Anesthesiology* 1973; 38: 157-165.
42. Bowman WC - Prejunctional and post-junctional cholinergic receptors at the neuromuscular junction. *Seminars in Anesthesia* 1984; 3: 275-283
43. Stanec A, Baker T - Prejunctional and post-junctional effects of tubocurarine and pancuronium in man. *Br J Anaesth*, 1984; 56: 607-611
44. Abbs ET, Joseph DN - The effects of atropine and oxitremorine on Acetylcholine release in rat phrenic nerve-diaphragm preparation. *B J Pharmac* 1981; 73: 481-483.
45. Bowman W C, Nott MW - Action of sympathomimetic amines and their antagonists on skeletal muscle. *Pharmacol Rev* 1969; 21: 27-72.
46. Cason B, Baker DG, Hichey RF, Miller D, Agoston S - Cardiovascular and neuromuscular effects of three steroidal neuromuscular blocking drugs in dogs (Org 9616, Org 9426, Org 9991). *Anesth Analg* 1990; 70: 328-338.
47. McLeskey CH - Anesthesia for the geriatric patients, *Annual Refresher Course Lectures-ASA*, 1990; 165.
48. Duvaldestin P, Saada J, Berger JL, D'Hollander A, Desmons JM - Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and dose-response relationship of pancuronium in control and elderly subjects. *Anesthesiology*, 1982; 56: 36-40.
49. Matteo RS, Ornstein E, Schwartz AE, Stone JG, Ostapkovich N et al - Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ORG 9426 in elderly surgical patients. *Anesthesiology*, 1991; 75: A1065.
50. Matteo RS, Schwartz AE, Ornstein E, Jamdar S, Diaz J et al - Pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperocuronium in elderly surgical patients. *Anesth Analg*, 1991; 72: S172.
51. Basta SJ, Dresner DL, Shaff LP, Welch R - Neuromuscular effects and pharmacokinetics of mivacurium in elderly patients under isoflurane anesthesia. *Anesth Analg*, 1989; 68: S18.
52. Maddinei VR, McCoy EP et al - Mivacurium in the elderly: comparison of neuromuscular and hemodynamic effects with adults. *Anesthesiology*, 1993; 79: A964.
53. D'Hollander A, Luyckx C, Barvais L, et al - Clinical evaluation of atracurium besylate requirement for a stable muscle relaxation during surgery: Lack of age-related effects. *Anesthesiology*, 1983; 59: 237-240.
54. Kitts JB, Fisher DM, Canfell PC et al - Pharmacokinetics of atracurium in the elderly and young adults. *Anesthesiology*, 1988; 69: A482.
55. Kent AP, Parker CJR, Hunter JM - Pharmacokinetics of atracurium and laudanosine in the elderly. *Br J Anaesth*, 1989; 63: 661-666.
56. Booker P - Intravenous agents in pediatric anesthesia, em *Textbook of pediatrics anesthetic practice*, Summer E, Hatch DJ (Editores), Ballière Tindall, London, 1989, 61-90.
57. Brandom BW, Cook DR - Muscle relaxants in children. *Seminars in Anesthesia* 1985; 4: 41-51.
58. Goudsouzian GN, Ryan N, Donbon JV, Savarese JJ - The neuromuscular effects of pancuronium in infants and children. *Anesthesiology*, 1974; 41: 95-102.
59. Meakin G, Shaw EA, Baker RD, Morris P - Comparison of atracurium induced neuromuscular blockade in neonates, infants and children. *Br j Anaesth*, 1988; 60: 171-175.
60. Pittet JF, Tassonyi I, Morel DR, Gemperle G, Richter M, et al - Piperocuronium-induced neuromuscular blockade during nitrous oxide-fentanyl-isoflurane and halothane anesthesia in adults and children. *Anesthesiology*, 1989; 71: 210-213.
61. Goudsouzian NG, Alifimoff JK, Liu LM, Foster R, McNulty B, et al - Neuromuscular and cardiovascular effects of doxacurium in children anaesthetized with halothane. *Br J Anaesth*, 1989; 62: 263-268.
62. Goudsouzian NG, Alifimoff JK, Everly C, Smeets R, Griswold J, et al - Neuromuscular and cardiovascular effects of mivacurium in children. *Anesthesiology*, 1989; 70: 237-242.
63. Sarner JB, Brandon DW, Woelfel SK, Dong ML, Horn MC, et al - Clinical pharmacology of mivacurium chloride (BW B 1090U) in children during nitrous oxide-halothane and nitrous oxide-narcotic anesthesia. *Anesth Analg*, 1989; 68: 116-121.
64. O'Kelly B, Frossard J, Meistelman C, Ecoffey - Neuromuscular blockade following Org 9426 in children during N₂O-halothane anesthesia. *Anesthesiology*, 1991; 75: A787.
65. Fisher DM, Castagnoli K, Miller RD - Vecuronium kinetics and dynamics in anesthetized infants and children. *Clinical Pharm Therap*, 1985; 37: 402-406.

66. Merejota OA - Is vecuronium a long-acting neuromuscular blocking agent in neonates and infants? *Br J Anaesth*, 1989; 62: 184-187.
67. Hunter JM, Jones RS, Utting JE - Use of atracurium in patients with no renal function. *Br J Anaesth*, 1982; 54: 1251-1258.
68. Fahey MR, Rupp SM, Fisher DM, et al - Pharmacokinetics and pharmacodynamics of atracurium in normal and renal failure patients. *Anesthesiology*, 1983; 59: A263.
69. Fahey MR, Morris RB, Miller RD, et al - Pharmacokinetics of ORG NC 45 (Norcuron) in patients with and without renal failure. *Br J Anaesth*, 1981; 53: 1049-1053.
70. Meistelman C, Lienhart A, Leveque C, et al - Pharmacology of vecuronium with end stage renal failure. *Anesthesiology*, 1983; 59: A293.
71. Caldwell JE, Canfell PC, Castagnoli KP, Lynam DP, Fahey MR, et al - The influence of renal failure on the pharmacokinetics and duration of piperocuronium bromide in patients anaesthetized with halothane and nitrous oxide. *Anesthesiology*, 1989; 70: 7-12.
72. Cook DR, Freeman JA, Lai AA, Robertson KA, Kang Y, et al - Pharmacokinetics and pharmacodynamics of doxacurium in normal patients and in those with hepatic or renal failure. *Anesth Analg*, 1991; 72: 145-150.
73. Szenohradsky J, Segredo V, Caldwell JE, Sharma M, Gruenke LD, Miller RD - Pharmacokinetics, onset and duration of action of Org 9426 in humans; normal vs. absent renal function. *Anesth Analg*, 1991; 72: S290.
74. Wierda JMKH, Kleef UW, Lambalk LM, Kloppenburg WD, Agoston S - The pharmacodynamics and pharmacokinetics of ORG 9426, a new nondepolarizing neuromuscular blocking agent in patients anaesthetized with nitrous oxide, halothane. *Can J Anaesth*, 1991; 38: 430-435.
75. Duvaldestin P, Agoston S, Henzel E, Kersten UW, Desmonts JM - Pancuronium pharmacokinetics in patients with liver cirrhosis. *Br J Anaesth*, 1978; 50: 1131-1136.
76. Westra P, Houwertjes MC, Wesseling H, Meijer DKF - Bile salts and neuromuscular blocking agents. *Br J Anaesth*, 1981; 53: 407-
77. Lebrault C, Berger JL, D'Hollander AAD, Gomeni R, Henzel D, Duvaldestin P - Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium (ORG NC 45) in patients with cirrhosis. *Anesthesiology*, 1985; 62: 601-605.
78. Arden JR, Lyman DP, Castagnoli KP, Canfell C, Cannon JC, Miller RD - Vecuronium in alcoholic liver disease. A pharmacokinetics and pharmacodynamics analysis. *Anesthesiology*, 1988; 68: 771-776.
79. Miller RD, Savarese JJ - Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists em Anesthesia, Churchill Livingstone, 2nd Edition, 1986.
80. Miller RD, Stephen MR, Fisher DM, Cronnelly R, Fahey MR, Sohn YJ - Clinical pharmacology of vecuronium and atracurium. *Anesthesiology* 1984; 61: 444-453.
81. Miller RD, Agoston S, van der Pol F, Booij LHDJ, Crul JF, Ham J - Hypothermia and pharmacokinetics and pharmacodynamics of pancuronium in the cat. *J Pharmacol Exp Ther* 1978; 207: 532-538.
82. Flynn PJ, Hughes P, Walton B - The use of atracurium in cardiopulmonary bypass with induced hypothermia. *Anesthesiology* 1983; 59: A262.
83. Buzello W, Schluermann D, Schindler M, Spillner F - Hypothermic cardiopulmonary bypass and neuromuscular blockade by pancuronium and vecuronium. *Anesthesiology* 1985; 62: 201-204.
84. DiNardo JA - Management of cardiopulmonary bypass em Anesthesia for cardiac surgery. Appleton & Lange, 1990: 217-251.
85. Martyn J - Clinical pharmacology and drug therapy in the burned patient. *Anesthesiology* 1986; 75: 67-75.
86. Weinstein JA, Matteo RS, Ornstein E, Schwartz AE, Golgstoff M, Thal G - Pharmacodynamics of vecuronium and atracurium in the obese surgical patient. *Anesth Analg* 1988; 67: 1149-1153.
87. Azar I. -The response of patients with neuromuscular disorders to muscle relaxants: a review. *Anesthesiology* 1984; 61: 173-187.
88. Cronnelly R - Muscle Relaxant Antagonists. *Seminars in Anesthesia*, 1985; 4: 31-40.
89. Bevan DR, Donati F, Kopman AF - Reversal of neuromuscular blockade. *Anesthesiology*, 1992; 77: 785-805.
90. Cronnelly R, Morris RB, Miller RD - Edrophonium: Duration of action and atropine requirement in humans during halothane anesthesia. *Anesthesiology* 1982; 57: 261-266.
91. Breen PJ, Doherty WG, Donati F, et al - The potencies of edrophonium and neostigmine as antagonists of pancuronium. *Anaesthesia* 1985; 40: 844-847.
92. Cronnelly R, Miller RD - Onset and duration of edrophonium pyridostigmine mixtures. *Anesthesiology*, 1984; 61: A301.
93. Aitkenhead AR - Anaesthesia and bowel surgery. *Br J Anaesth*, 1984; 56: 95-102.
94. King MJ, Milazkiewicz R, Carli F, Deacock AR - Influence of neostigmine on postoperative vomiting. *Br J Anaesth* 1988; 61: 403-406.
95. Meakin G, Sweet PT, Bevan JC, Bevan DR - Neostigmine and edrophonium as antagonists of pancuronium in infants and children. *Anesthesiology* 1983; 59: 316-321.
96. Bevan DR, Archer DP, Donati F, Ferguson A, Higgs BD - Antagonism of pancuronium in renal failure: No recurarization. *Br J Anaesth* 1982; 54: 63-68.
97. Kim JM, Mangold J - Sensitivity of both vecuronium and neostigmine in a sero-negative myasthenic patient. *Br J Anaesth* 1989; 63: 497-500.
98. Buzello W, Krieg N, Schlickewei A - Hazards of neostigmine in patients with neuromuscular disorders. Report of two cases. *Br J Anaesth* 1982; 54: 529-534.