

Relaxantes Musculares

José Augusto Biagini, EA ¶ & Flávio Fernandes, EA §

Biagini J A , Fernandes F — Relaxantes musculares. Rev Bras Anest 30: 5: 373 - 385, 1980

Os autores apresentam algumas características farmacológicas e clínicas dos relaxantes musculares de conhecimento necessário ao anestesiológico.

São discutidos em particular: local e mecanismo de ação, farmacocinética, classificação e uso clínico destas drogas.

Unitermos: RELAXANTES MUSCULARES: adespolarizantes, galamina, d-tubocurarina, dialil-nor-toxiferina, brometo de pancurônio; RELAXANTES MUSCULARES: despolarizantes, succinilcolina

I - HISTÓRICO¹⁴

1595 — Sir Walter Raleigh relatou o uso de flechas envenenadas pelas tribos de índios do Orenoco.

1815 — Watterton e Brodie mostraram que o curare podia matar por asfíxia.

1856 — Claude Bernard descobriu a ação desta substância na junção neuromuscular.

1934 — Richard Gill, explorando o Amazonas, desvendou o segredo do veneno das flechas dos Jivaros.

1935 — King isolou a d-tubocurarina dos extratos de planta.

1938 — Bennett usou o curare bruto para impedir os traumatismos causados pelas convulsões do eletrochoque.

1939 — Holaday padronizou as preparações.

1940 — L H Wright concebeu a idéia de usar o curare para obter o relaxamento cirúrgico.

1942 — Griffith e Johnstone relataram o uso do curare na clínica.

¶ Responsável pelo CET-SBA do Hospital São Francisco, Instituto Infantil Santa Lydia e Maternidade São Francisco de Ribeirão Preto. Assistente do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina de Catanduva e Responsável pelo Setor de Anestesiologia.

§ Membro do CET-SBA do Hospital São Francisco, Instituto Infantil Santa Lydia e Maternidade São Francisco de Ribeirão Preto. Assistente do Departamento de Farmacologia da Faculdade de Medicina de Catanduva.

Correspondência para José Augusto Biagini
Rua Júlio Prestes, 1030 - 14.100 - Ribeirão Preto, SP

Recebido em 18 de fevereiro de 1980

Aceito para publicação em 6 de maio de 1980

© 1980, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

1942 — Cullen desenvolveu o uso clínico.

1946 — Bovet sintetizou a galamina.

1948 — Barlow e Ivy introduziram o decametônio.

1949 — Bovet descobriu a atividade bloqueadora neuromuscular da succinilcolina.

1950 — Foldes fez investigações sobre a colinesterase e a detoxicação da succinilcolina.

II — LOCAL E MECANISMO DE AÇÃO DOS RELAXANTES MUSCULARES

A atividade muscular se origina de uma série de fenômenos que se iniciam no Sistema Nervoso Central e terminam pela contração muscular. Os fármacos que atuam em qualquer escala desta cadeia, podem modificar a atividade muscular. A inibição desta atividade pode ocorrer por uma ação sobre o Sistema Nervoso Central (SNC) ou Periférico, sobre a união neuromuscular ou sobre o músculo²³.

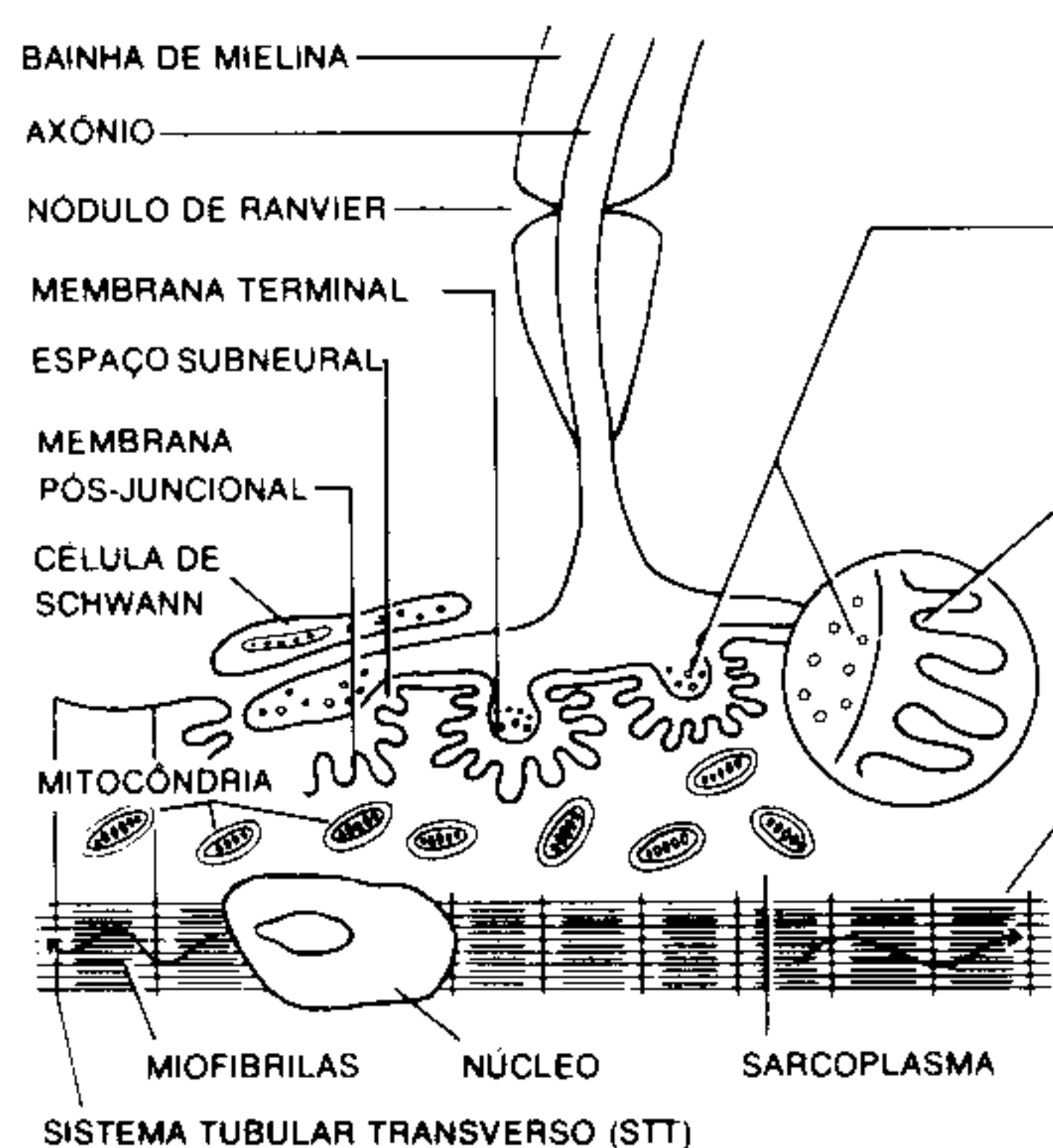
Embora a aplicação no SNC de relaxantes musculares produza depressão da atividade cortical, a barreira hematoencefálica impede a sua ação, principalmente por aqueles apresentarem características (alto grau de ionização e baixa solubilidade em lípidos) que dificultam sua passagem através de membranas celulares^{23, 31, 58}.

Doses clínicas de um relaxante muscular por via sistêmica não se acompanham de efeitos significativos sobre o SNC^{23, 58}, mas efeitos de outras drogas de mais fácil penetração podem contribuir para aumentar os seus efeitos paralisantes. Certos fármacos utilizados nos estados espásticos, como o diazepam, inibem o sistema reticular e os reflexos espinais e assim produzem relaxamento muscular²³. Toda droga depressora pode produzir uma significativa redução do tônus muscular, pela depressão do SNC e dos reflexos medulares, diminuindo a atividade da via terminal comum das células do corno anterior¹⁵. Os relaxantes musculares atuam a nível da junção neuromuscular e, para a sua compreensão, há necessidade de conhecimentos anatômicos e fisiológicos desta junção.

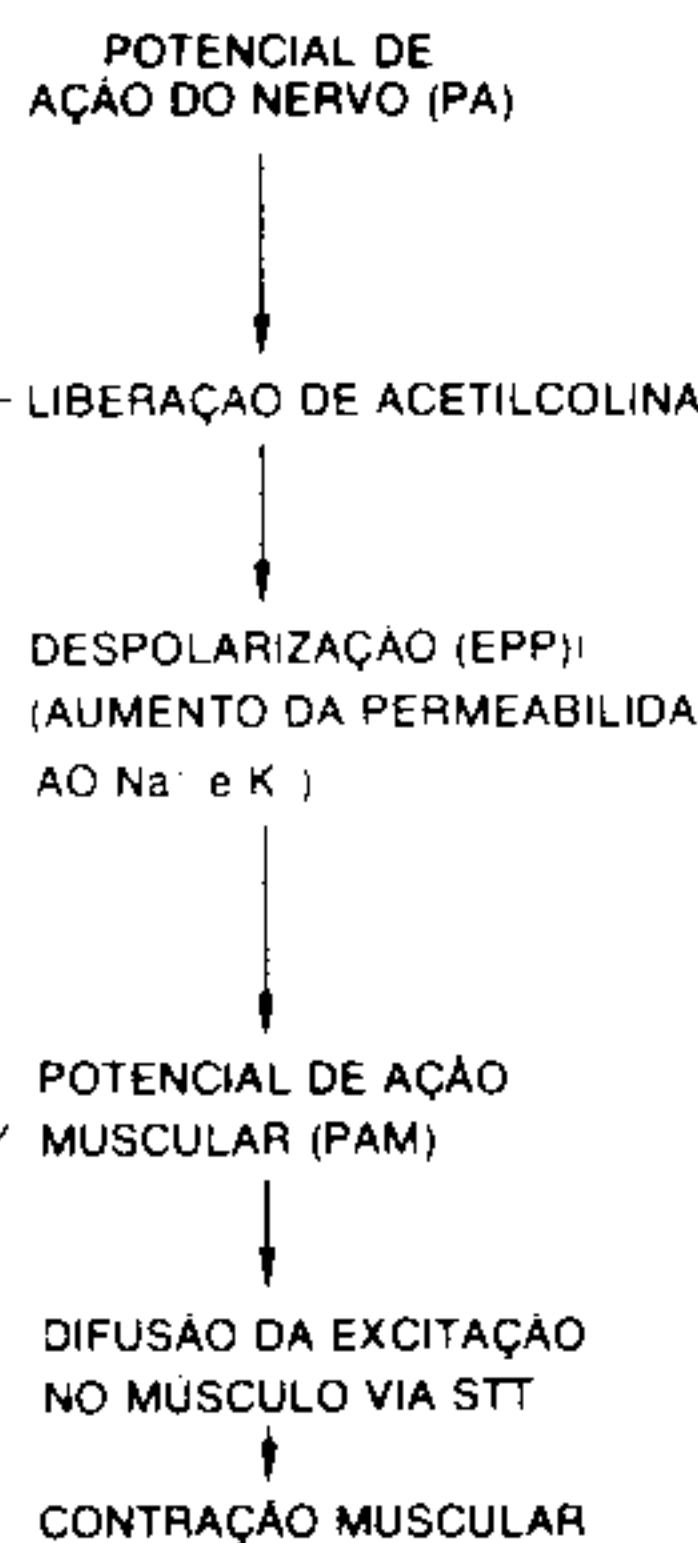
ANATOMIA E FISIOLOGIA DA JUNÇÃO NEUROMUSCULAR^{23, 77}

A junção neuromuscular engloba: 1) a área pré-juncional, chamada pré-sináptica, membrana terminal ou terminação nervosa; 2) a fenda sináptica, que é o espaço entre a membrana pré e a pós-sináptica; 3) e a área pós-juncional, chamada pós-sináptica, placa terminal ou placa motora.

ANATOMIA DA PLACA MOTORA



FISIOLOGIA



FARMACOLOGIA

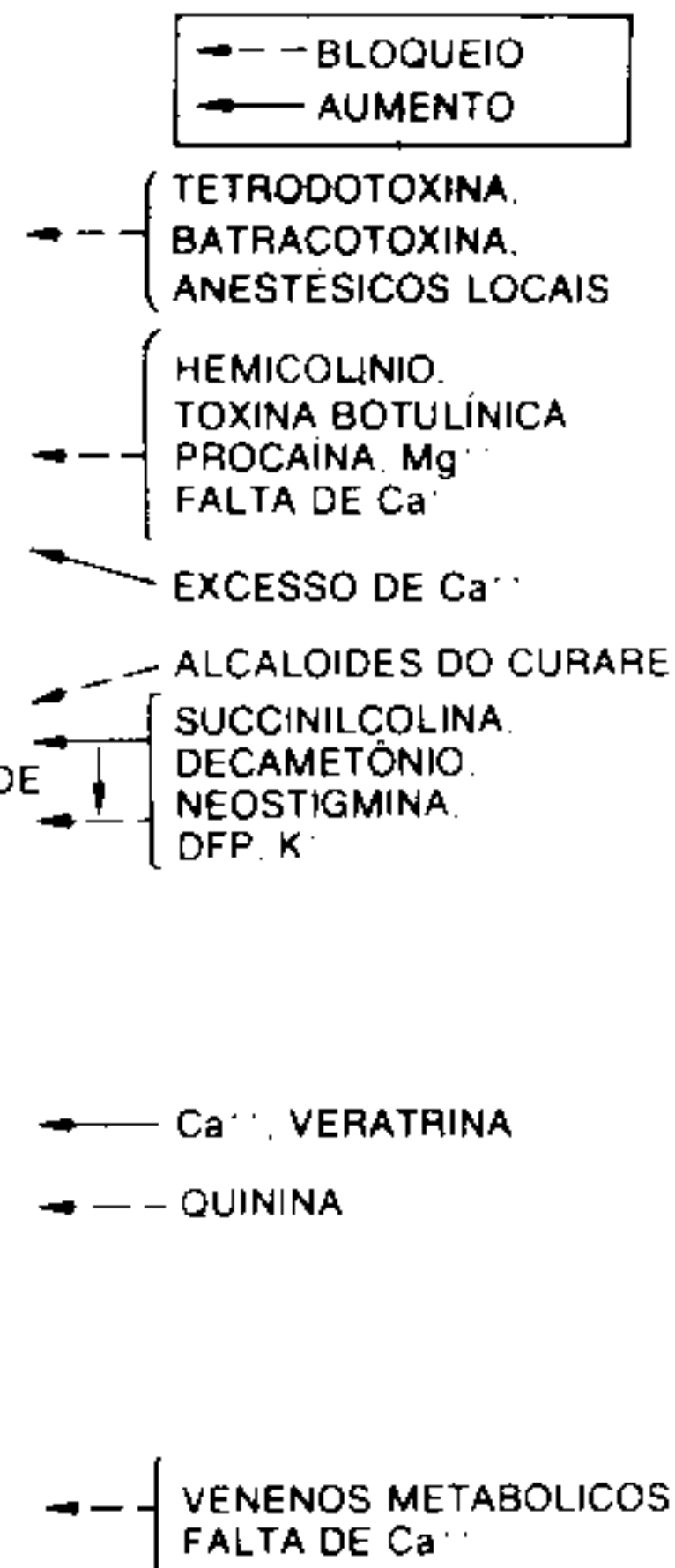


Figura 1 Locais de ação dos agentes na junção neuromuscular e estruturas adjacentes (De Goodman e col 40 1978 e adaptados de Waser 1958).

A atividade muscular se inicia no SNC, e o potencial de ação passa do neurônio motor da medula espinal ao nervo periférico e, daí, à junção neuromuscular. Este potencial chegando à junção, provoca a liberação de quanta de moléculas de acetilcolina da membrana pré-sináptica. As moléculas de acetilcolina liberadas atravessam a fenda sináptica em menos de um milissegundo e vão na placa motora. Estas moléculas na membrana pós-sináptica entram em contacto com seus receptores, disparando um mecanismo para toda fibra muscular, produzindo a contração muscular. As moléculas de acetilcolina são destruídas rapidamente pela enzima específica, colinesterase. Os quanta liberados pelo potencial de ação são só uma pequena parte do total de vesículas de acetilcolina existentes no terminal do nervo. Esta pequena quantidade de moléculas de acetilcolina liberada chama-se fração de liberação rápida, sendo que o aumento do íon cálcio e a diminuição do íon magnésio, assim como a maior amplitude dos potenciais de ação nervosa, aumentam esta fração. A maior parte dos quanta de acetilcolina estão sob a forma de depósitos e resistem os liberados da fração de liberação rápida. Esta restituição é mais rápida ao aumentar a demanda, o que explica a facilitação da transmissão que aparece depois da estimulação tetânica. Os impulsos que se repetem com frequência esgotam parcialmente a acetilcolina da fração de liberação rápida, e este esgotamento é o responsável pelo desaparecimento da resposta a uma estimulação tetânica, que se observa durante a curarização (fadiga). A fração de liberação rápida corresponde a cinco vezes mais moléculas de acetilcolina que o necessário para originar uma despolarização da placa motora, suficiente para produzir uma contração muscular.

1) Existe uma liberação de quanta isolados e espontâneos, que causam somente um pequeno aumento do potencial de repouso da placa motora (inferior a um mV), que é chamado de potencial miniatura da placa motora, e não atinge o limiar de deflagração. 2) Por outro lado, o potencial de ação que chega à junção neuromuscular ativa a fração de liberação rápida de acetilcolina que entra em contacto com os receptores da placa motora, provocando aumento da permeabilidade da membrana aos íons sódio e potássio. 3) Altera o potencial de repouso desta placa (que normalmente é de -60 a -90 mV) para mais ou menos 15 mV, dependendo da quantidade de moléculas de acetilcolina, atingindo assim o limiar, ocorrendo o potencial da placa motora, e deflagrando a contração muscular. Antes da repolarização, atinge-se até +15 mV. A acetilcolina só modifica a permeabilidade da placa motora, sendo que o restante da membrana muscular responde à mudança de potencial, mas não diretamente a acetilcolina.

O potencial da placa motora atingindo o limiar, despolariza a membrana muscular adjacente à placa motora. Esta despolarização produz um impulso regenerativo que se baseia nos mesmos fatores que governam a propagação do potencial de ação. O impulso regenerativo origina uma contração muscular.

LOCAL E MECANISMO DE AÇÃO

Em doses clínicas, os relaxantes musculares não tem ação significativa sobre o SNC. Vários autores concordam em que a ação característica e importante dos relaxantes musculares é na junção neuromuscular, mas o mecanismo dessa ação é controvertido. Alguns autores refe-

rem a existência de receptores para acetilcolina na região pré-sináptica^{9, 23, 35, 47, 62}, e outros na membrana pós-sináptica^{19, 23, 35, 58, 68}. Como consequência de limitações técnicas experimentais, há controvérsia entre os que creem que os relaxantes musculares agem na placa motora e aqueles que aceitam uma ação preponderante sobre a membrana terminal.

A administração de d-tubocurarina aumenta a quantidade necessária de acetilcolina para o aparecimento de algum grau de atividade muscular, mas esta aparece à medida que se eleva a dose de acetilcolina aplicada na placa motora. Esta aplicação iontoforética de acetilcolina na placa terminal é feita através de micropipetas^{23, 58}.

Podemos dizer que a d-tubocurarina, como todos os relaxantes musculares adespolarizantes, competem com a acetilcolina na placa motora, e por este motivo são denominados também relaxantes competitivos.

A ação da succinilcolina e decametônio não é revertida pela adição de acetilcolina, e ao contrário, é às vezes aumentada; neste caso o bloqueio é chamado não-competitivo ou despolarizantes^{35, 58}.

Por outro lado, temos outros autores^{4, 35, 58, 63} reconhecendo a ação pré-sináptica da d-tubocurarina, particularmente através da estabilização da membrana nas terminações nervosas ou interferindo com a utilização da colina, na formação nervosa da acetilcolina^{19, 34, 35, 58}. Outros^{34, 58, 66, 67} citam a galamina e a succinilcolina com efeitos pré-sinápticos.

Waser^{72, 73} postula que, ainda que aparentemente a d-tubocurarina e a acetilcolina atuem competitivamente, deve haver receptores distintos para essas drogas, onde as grandes moléculas do curare ocupam e obstruem os poros da membrana. Por outro lado, as moléculas de acetilcolina, mais numerosas, atuam nos pontos ao redor, para abrirem os poros e permitirem o fluxo de íons sódio e potássio necessários para a despolarização da placa motora.

A natureza do bloqueio produzido por agentes despolarizantes é menos simples^{23, 39, 58}. Assim, o bloqueio muscular produzido por drogas despolarizantes vem acompanhado de uma despolarização, seguido de um potencial de membrana na placa motora, normal ou quase normal, onde o primeiro chama-se bloqueio por despolarização ou de fase I; o segundo, quando a membrana está normal ou quase normalmente polarizada, mas insensibilizada à ação da acetilcolina, denomina-se bloqueio por dessensibilização ou bloqueio de fase II²³.

Ainda de acordo com Waser^{72, 73}, os bloqueadores despolarizantes ocupam uma área mais ampla e difusa na placa terminal que os adespolarizantes, isto é, os despolarizantes ultrapassam a área da placa motora, penetrando na fibra muscular, enquanto os adespolarizantes se limitam à placa^{23, 58, 72, 73}. Waser postulou a existência de receptores distintos para os relaxantes musculares adespolarizantes e despolarizantes, e para a colinesterase.

As interações dos relaxantes musculares entre si e com outros fármacos são complexas e pouco previsíveis na prática. Uma mesma droga pode possuir propriedades bloqueadoras mistas, como a galamina, que tem ação despolarizante limitada, e prostigmine, que tem algumas características bloqueadoras²³. Os anestésicos inalatórios diminuem a transmissão neuromuscular, provavelmente

insensibilizando a membrana pós-sináptica, o que potencializa o efeito bloqueador de curare e aumenta a falta de resposta tetânica^{23, 42, 44, 45, 53}. Também os efeitos dos relaxantes musculares em pontos diferentes ao da membrana pós-sináptica possivelmente modificam a interação entre as drogas²³. Confirma-se, assim, que a sua ação principal é periférica, ao nível da junção neuromuscular. No SNC estas drogas possivelmente teriam a ação indireta, proporcionada por menor atividade do sistema motor fusiforme, diminuindo a descarga aferente para a formação reticular ascendente e inibindo desta maneira o estado de vigília²⁸.

III - FARMACOCINÉTICA

A farmacocinética trata da absorção, distribuição, metabolismo e eliminação de drogas e suas alterações com o tempo ou condições fisiológicas e patológicas. Fundamentalmente, a concentração de drogas em qualquer local do organismo muda continuamente e a intensidade do efeito farmacológico é proporcional à concentração no seu local de ação^{36, 58}.

O índice de desaparecimento dos relaxantes musculares no plasma é semelhante ao observado nos barbitúricos^{6, 24, 29, 58}. Apesar das semelhanças, a absorção e a distribuição dos relaxantes musculares são muito distintas das dos barbitúricos^{24, 58}. Ao contrário do que acontece com os barbitúricos, a distribuição e redistribuição dos relaxantes musculares se completam rapidamente (5 a 15 min).

Posteriormente, a queda da sua concentração sanguínea se deve, por completo, à eliminação^{24, 58}. Esta diferença é explicada pelas características dos relaxantes musculares, que são drogas muito ionizadas e pouco solúveis nos lípidos, tendo assim grande dificuldade em transpor membranas celulares, distribuindo-se no organismo, num volume muito menor que o do barbitúrico. O volume de distribuição dos relaxantes musculares é em torno de 80 a 140 ml/kg, que é aproximadamente o volume sanguíneo do adulto normal^{20, 24, 50, 52, 58}. Também essas características têm repercussão clínica no fenômeno da descurarização, pois, se o relaxante muscular tivesse afinidade pelo tecido adiposo, haveria recuperação lenta do bloqueio, o que não é desejável. O volume em que as moléculas dos relaxantes musculares se distribuem é muito menor do que o de outras drogas e, desta maneira, a quantidade no plasma é praticamente toda a injetada no paciente. Atinge o local de ação (musculatura estriada), com seu pico máximo de concentração, mais rapidamente (5 min) que os barbitúricos (mais de 20 min).

Isto explica o curto tempo de latência, a potência relativamente alta e sua rápida eliminação, apesar da musculatura estriada ser um compartimento de baixa perfusão sanguínea^{20, 24, 58}.

ELIMINAÇÃO RENAL

A eliminação renal é ativa desde o princípio. Entretanto, no período de desaparecimento rápido do plasma, nos primeiros 30 minutos, a eliminação renal não é muito importante (15%), mas, em 7 horas, é em torno de 80%. A função renal é mais eficiente após o efeito da primeira dose venosa do relaxante muscular ou, pelo menos, após o pico máximo de sua ação²⁰. A excreção renal é eficien-

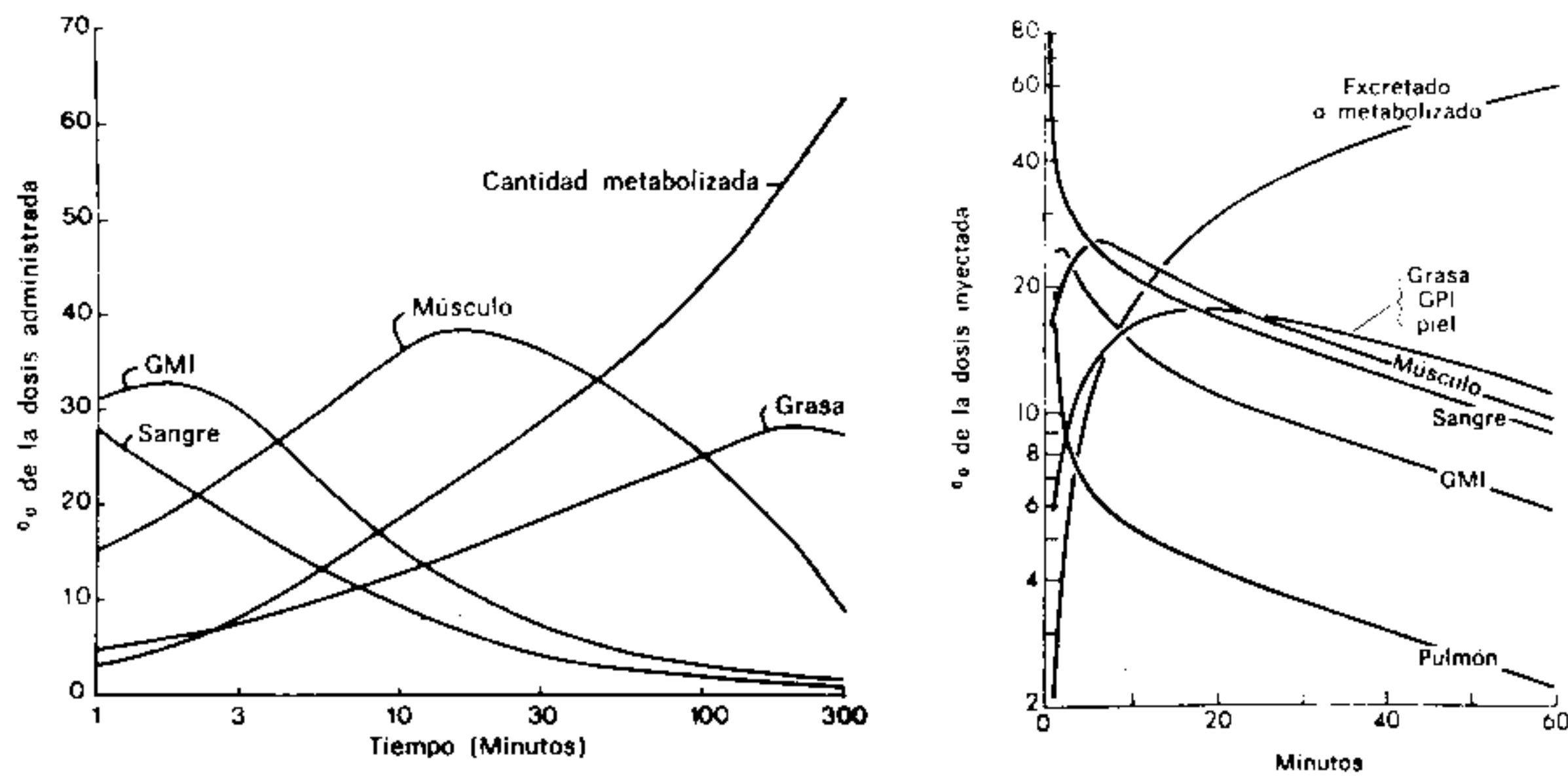


Figura 2 Farmacocinética comparativa dos barbitúricos à esquerda e dos relaxantes musculares à direita. Comparar principalmente o ponto máximo de concentração (%) no músculo (barbitúrico = 20 e relaxantes = 5 minutos) e na excreção ou metabolização (barbitúricos = tardia e relaxantes = rápida) - (De Eger E I, II²⁴ 1976).

te, diminuindo rapidamente os níveis sanguíneos, principalmente por dois fatores: primeiro, como se distribuem em um volume limitado, o rim tem acesso a uma fração importante desta droga injetada no organismo; segundo, estes fármacos são muito ionizados e pouco lipossolúveis, diminuindo assim sua reabsorção pelos túbulos renais, após a filtração pelos glomérulos^{24, 51, 58}.

Quanto mais unida a molécula do relaxante muscular à proteína plasmática, menor será o bloqueio neuromuscular, pois menos quantidade chega à junção neuromuscular, porém o rim depura menos^{2, 24}. Fica evidente que as hipoproteinemias aumentam a eliminação renal dos relaxantes musculares que se ligam à proteínas plasmáticas. O relaxante muscular pode ser eliminado mais rapidamente quando se aumenta a administração de líquidos, melhorando a filtração glomerular e a diluição das proteínas que a ele se ligariam^{24, 58}.

ELIMINAÇÃO HEPÁTICA

O fígado participa da excreção da d-tubocurarina^{12, 51, 58} e do pancurônio^{20, 24, 58}, mas não da galamina^{51, 58} e do decametônio^{10, 24}. A excreção, através do fígado, torna-se importante, quantitativamente, quando há possibilidade de substituir a função renal insuficiente.

A excreção biliar da d-tubocurarina depende da lipossolubilidade do relaxante muscular e de um sistema desconhecido de transporte ativo^{12, 24, 58}. A eliminação biliar da d-tubocurarina em circunstâncias normais é de 10 a 20% da dose administrada²⁰. Esta excreção pode compensar uma depuração renal insuficiente, aumentando sua taxa de eliminação para mais de 40%^{20, 58}. No caso do pancurônio, cerca de 10% da dose injetada é eliminada pela bile no período de 30 horas, e há indícios de que ocorra pequeno grau de biotransformação hepática^{28, 58}.

A explicação de que os relaxantes musculares são melhor excretados pelo rim do que pelo fígado é claro se lembrarmos que a droga, para ser eliminada pelo fígado, deve ser lipossolúvel (apolarizada), e, para a eliminação renal, deve ser hidrossolúvel (polarizada).

FIXAÇÃO NAS PROTEÍNAS

Após a administração de relaxante muscular por via venosa, suas moléculas se ligam a proteínas plasmáticas, e esta ligação constitui fator importante para a intensidade e a duração dos seus efeitos farmacológicos. A fração não ligada é a farmacologicamente ativa. A d-tubocurarina liga-se às globulinas, e a galamina à albumina^{28, 58}. O pancurônio não se liga a proteínas plasmáticas^{28, 52, 58}.

A ligação com proteínas plasmáticas forma um complexo farmacologicamente inativo, que não tem acesso ao lugar de ação do fármaco. Por outro lado, essa ligação não é muito resistente e poderia exercer efeitos relaxantes retardados²⁰. A fixação dos relaxantes musculares às proteínas diminui sua eliminação renal^{20, 24}.

CINÉTICA DE DISTRIBUIÇÃO EM CONDIÇÕES ANORMAIS

Com freqüência, administram-se relaxantes, musculares a pacientes com alterações fisiológicas como hipoxia, hipercarbia, hipotensão arterial, hipotermia e insuficiência renal. Nestas situações ocorrem^{20, 33}: desaparecimento mais lento da circulação, com um nível alto do sangue: diminuição significativa da eliminação renal; concentrações elevadas nos compartimentos intersticial e intracelular^{20, 33}. Esta uniformidade sugere ser o rim o responsável, isto é, uma função renal alterada prolongará o desaparecimento do fármaco do plasma e do compartimento extravascular. Se a função renal diminuída em situações patológicas implica a retenção dos relaxantes musculares, clinicamente, a duração do efeito de uma dose única de relaxante não é afetada significativamente, mostrando assim, que deve haver outros elementos ainda não estabelecidos. Deve-se acrescentar, que doses de manutenção que se seguem à inicial, são afetadas intensamente nas situações patológicas referidas, prolongando a recuperação do bloqueio neuromuscular²⁰.

FARMACOCINÉTICA DA SUCCINILCOLINA

Absorção^{12, 21}

A via muscular pode ser utilizada e, por esta via, a ab-

sorção é mais rápida quando o diluente é a água e não o cloreto de sódio a 0,9%. A via venosa é a mais utilizada e a potência da succinilcolina assim ministrada, é 7 a 8 vezes maior que por via muscular, e 10 vezes maior que por via peritoneal. Apesar da absorção através do peritônio ser mais rápida do que através da via muscular, a potência é maior através desta, porque, toda succinilcolina passa pelo fígado através da veia porta, com sua consequente metabolização pela colinesterase. A potência dos relaxantes por via oral ou retal é 100 vezes menor que pela via venosa.

Distribuição ²⁴

Além da distribuição semelhante a todos relaxantes musculares, à succinilcolina acrescenta-se o efeito da rápida metabolização pela colinesterase, o que a diferencia dos outros relaxantes.

Excreção ²⁴

A excreção da succinilcolina pela urina, sem ser metabolizada, é insignificante, da ordem de 2,2%.

Biotransformação

A succinilcolina é hidrolisada pela pseudocolinesterase, também chamada de colinesterase plasmática, colinesterase inespecífica ou butiril colinesterase.

Essa hidrólise é proporcional à quantidade administrada e, portanto, à concentração plasmática da succinilcolina. Assim, qualquer fator que aumente o tempo entre a injeção venosa de succinilcolina e a sua chegada na placa motora diminui os seus efeitos relaxantes ²⁴. Desta maneira, todas as situações em que ocorre diminuição do débito cardíaco, como no uso de determinados anestésicos como o halotano ^{24, 25}, o metoxifluorano ^{24, 48}, ou como na hipotensão arterial ^{24, 58}, ocorrerá uma diminuição da ação bloqueadora da succinilcolina. E sempre que se tem um aumento do débito cardíaco (como na administração do éter dietílico ^{25, 58}, no estímulo cirúrgico e na hipercarbia ^{24, 58}), ocorrerá um aumento da ação da succinilcolina. Também ocorre aumento da ação da succinilcolina na diminuição da pseudocolinesterase por hepatopatias, diminuição da atividade desta enzima por substâncias citotóxicas (tratamento de câncer), diminuição da temperatura corporal, ou por drogas anestésicas como a quetamina ^{24, 58, 59, 64}. Os fosfatos orgânicos dos inseticidas podem inibir a atividade da pseudocolinesterase ²⁴.

A atividade muscular aumenta o débito cardíaco, ocorre, assim, um aumento da ação bloqueadora da succinilcolina. Isto poderia explicar porque a succinilcolina bloquearia o diafragma antes de outros músculos, ao contrário dos relaxantes adespolarizantes ²⁴.

A ação da pseudocolinesterase pode estar diminuída nas anomalias genéticas e que podem ocorrer com quatro genes diferentes: o gen normal N da pseudocolinesterase; o gen anormal D da pseudocolinesterase atípica; S ou gen anormal silente; F ou gen anormal fluorresistente. Evidentemente, existem várias combinações sendo que a normal é o homocigoto NN. Parece que a duração apnéia é sempre maior nos homocigotos atípicos do que nos heterocigotos. Algumas incidências destas anomalias são conhecidas: heterocigoto ND = 3% e NS = 0,5%; homocigoto DD = 0,03% e SS = 0,0001% ²¹.

Recirculação

Uma dose venosa de succinilcolina de 4 mg/min produzirá uma redução de 90% da força muscular. Doses maiores aumentam tanto a intensidade como a duração do bloqueio. Todavia, como a hidrólise aumenta proporcionalmente à quantidade da droga presente (cinética de primeira ordem), a sua maior duração faz em relação à raiz quadrada do aumento da dose. Isto implica a curta recirculação da succinilcolina. A sua curta ação bloqueadora na clínica também apoia este conceito ²⁴.

Recuperação

A recuperação da succinilcolina está em função da concentração na junção neuromuscular, influenciando na difusão e destruição local, e na depuração por meio da irrigação muscular ²⁴.

IV CLASSIFICAÇÃO E CARACTERÍSTICAS DOS RELAXANTES MUSCULARES

CLASSIFICAÇÃO

No quadro I, temos as diferentes denominações dos dois principais tipos de relaxantes musculares, segundo considerações farmacológicas, fisiológicas e químicas ¹⁴.

CARACTERÍSTICAS

Relaxantes Musculares Adespolarizantes

Competem com a acetilcolina na junção neuromuscular, impedem a despolarização da placa motora, sem estimulação preliminar (fasciculação muscular), e o efeito não é modificado pela duração da administração da droga.

O bloqueio é antagonizado por anticolinesterásicos, agentes despolarizantes e por íon potássio, sendo por outro lado potencializado por queda de temperatura ^{52, 55}.

Na estimulação nervosa periférica, a amplitude da contração decai, o tétano não é mantido e ocorre facilitação pós-tetânica. Não há taquifilaxia. O bloqueio tem características estáveis na placa motora.

Relaxantes Musculares Despolarizantes

Facilitam os efeitos da acetilcolina, conservam a despolarização da placa motora e impedem a repolarização completa. O efeito depende da duração da administração do fármaco e as fasciculações (sinais de estimulação) precedem o bloqueio. São potencializados pelos anticolinesterásicos e pelo frio ^{14, 78}, e antagonizados pelos relaxantes musculares adespolarizantes. Apresentam taquifilaxia e mecanismo bifásico evidente após uma administração prolongada. Na estimulação nervosa periférica, a amplitude de contração e o tétano são mantidos e não há facilitação pós-tetânica. O bloqueio tem características instáveis na placa motora.

V - CONSIDERAÇÕES CLÍNICAS

Os relaxantes musculares são coadjuvantes da anestesia cujas principais indicações são: produzir relaxamento muscular para intubação traqueal, melhor campo cirúrgico; diminuir a quantidade de anestésico geral (quando o relaxamento muscular é indispensável); e facilitar o controle da respiração.

QUADRO I - Classificação dos relaxantes musculares

| Classificação baseada em | Agentes Curariformes | Agentes semelhantes à succinilcolina |
|--|----------------------|--------------------------------------|
| Nível farmacológico de ação | Competitivos Fase II | Não competitivos Fase I |
| Nível de ação fisiológica ou celular (molecular) | Adespolarizantes | Despolarizantes |
| Constituição química (Bovet) | Paquicurares | Leptocurares |

(De Collins V J¹⁴ 1978).

QUADRO II - Relaxantes musculares utilizados na prática

| Relaxantes musculares | Dose inicial | | Sistema cárdio circulatório | Tipo de bloqueio | Ligação com proteínas | Eliminação | Metabolização |
|------------------------------|--------------|-----------------|--|-----------------------------------|--------------------------|----------------|---------------|
| | para intubar | duração minutos | | | | | |
| Cloreto de d-tubocurarina | ± 0,5 mg/kg | ± 40 | Pressão sistólica diminui | Competitivo ou adespolarizante | Globulina | Renal e biliar | 1% |
| Tri-iodo-etilato de galamina | ± 2,0 mg/kg | ± 20 | Taquicardia sem efeitos sobre a pressão arterial | Competitivo ou adespolarizante | Albuminas | Renal | Não |
| Dialil-bis-nortoxiferina | ± 0,25 mg/kg | ± 40 | Sem efeito | Competitivo ou adespolarizante | Albuminas | Renal | Não |
| Brometo de pancurônio | ± 0,1 mg/kg | ± 55 | Alterações insignificantes | Competitivo ou adespolarizante | Não se liga às proteínas | Renal e biliar | 20% |
| Succinilcolina | ± 1,0 mg/kg | ± 4 | Bradycardia arritmias | Não competitivo ou despolarizante | liga-se pouco | Renal 2% | 98% |

Variações Fisiológicas que Podem Influenciar o Bloqueio Neuromuscular

As crianças apresentam uma sensibilidade aumentada aos agentes adespolarizantes e são menos sensíveis à succinilcolina que os adultos^{15, 78}. O importante é a massa sem gordura: um paciente musculoso exige mais relaxante muscular que um com muita gordura corporal^{22, 30}.

Temperatura

Pode-se inferir que menos d-tubocurarina ou pancurônio são necessários para um bloqueio neuromuscular durante a hipotermia^{52, 55}. Mas a hipotermia não altera a capacidade ou a quantidade de neostigmine necessária para antagonizar um bloqueio produzido pela d-tubocurarina⁵⁵. Outros autores^{14, 78} citam que o frio potencializa os relaxantes musculares despolarizantes e antagoniza os adespolarizantes.

Equilíbrio Ácido-Básico

O efeito das alterações ácido-básicas, sobre os bloqueadores neuromusculares e sobre o antagonismo da neostigmine está representado no Quadro III. Somente pelo pH extra-celular é difícil prever as alterações sobre o antagonismo da neostigmine-curare. Parece que as alterações ácido-básicas afetam mais a atividade do brometo de pancurônio do que a da d-tubocurarina⁵².

Os dados do Quadro III são controversos, Collins¹⁵ cita que em pH 7,4, 30 a 35% das moléculas de d-tubocurarina estão ligadas à proteína no plasma e o restante está livre. Diminuindo o pH, há menor ligação à proteína e aumenta a quantidade de substância livre. Com a elevação do pH, ocorre o oposto. A galamina é antagonizada por pH baixo e potencializada por pH alto. Os relaxantes despolarizantes são potencializados pela acidose. Outros autores⁷¹ citam que o aumento da concentração hidrogeniônica produz redução da contração muscular e da ação curarizante da succinilcolina, aumentando o tempo de ação desta droga.

Equilíbrio Hídrico

Os pacientes desidratados são extremamente sensíveis aos agentes relaxantes musculares. Provavelmente a desidratação diminui a excitabilidade neuromuscular e a função renal, aumentando relativamente a concentração plasmática do relaxante muscular¹⁵.

Equilíbrio Eletrolítico

A baixa concentração do potássio extracelular aumenta a ação dos relaxantes adespolarizantes e reduz a habilidade da neostigmine para antagonizar o bloqueio neuromuscular^{27, 52}. Embora o sódio, comparado com o potássio, não seja tão importante na interferência com os relaxantes musculares, a queda de potencial destes, provocada pelo aumento intracelular de sódio, pode atuar antagonizando a d-tubocurarina⁵².

O cálcio aumenta a liberação de acetilcolina na junção neuromuscular e estabiliza a membrana pós-sináptica⁵². Assim, a deficiência deste íon, diminui a quantidade de acetilcolina liberada, inibe a transmissão, havendo geralmente um prolongamento da ação dos relaxantes adespolarizantes. A deficiência de cálcio também acentua os efeitos da succinilcolina¹⁵.

Agentes que Interferem com a Transmissão Neuromuscular

Brazil (1957⁵) e outros^{17, 52} confirmaram o aumento da potência dos relaxantes musculares, produzido pela maioria dos antibióticos. Embora o bloqueio muscular produzido pelos antibióticos seja semelhante ao da d-tubocurarina, ele não é revertido consistentemente pela neostigmine. Muitos antibióticos podem produzir bloqueio neuromuscular por mecanismos diferentes: alguns são antagonizados pelo cálcio, outros, pela neostigmine; e outros, por ambos. No Quadro IV⁵², estão expressos alguns antibióticos com o efeito citado. Miller (1977⁵²) recomenda, em casos de potencialização do bloqueio neuromuscular por antibióticos, usar inicialmente 5 mg/

QUADRO III - Efeitos do equilíbrio ácido-base sobre bloqueador neuromuscular adespolarizante e seu antagonista pela neostigmine. (De Miller⁵², 1977)

| Alterações do equilíbrio ácido-base | Bloqueador neuromuscular | Antagonismo pela neostigmine |
|-------------------------------------|--------------------------|------------------------------|
| Alcalose respiratória | Sem efeito | Sem efeito |
| Acidose respiratória | Ligeiramente aumentado | Incompleto |
| Acidose metabólica | Sem efeito | Sem efeito |
| Alcalose metabólica | Muito aumentado | Incompleto |

70 kg de prostigmine e, se isto não der resultado, administrar 1 g/70 kg de cálcio, em doses fracionadas. Miller (1976⁵⁴) refere que diuréticos (furosemide) e possivelmente o manitol, potencializam e prolongam o bloqueio neuromuscular da d-tubocurarina.

Outros agentes interferem na transmissão neuromuscular. Assim, quinina, procaína, hemicolínio e toxina botulínica são inibidores da transmissão colinérgica na junção neuromuscular⁴⁰.

Avaliação do Bloqueio Neuromuscular

No Quadro V 26, 52, encontramos os vários métodos utilizados na avaliação do bloqueio neuromuscular, vantagens, desvantagens e a porcentagem dos receptores ocupados, o que representa a margem de segurança do método (quanto menor a porcentagem, maior a segurança do método).

QUADRO IV - Interação de antibióticos, relaxantes musculares, neostigmine e cálcio. (De Miller⁵², 1977)

| Antibiótico | Bloqueio neuromuscular de antibiótico sozinho antagonizado por: | | Aumento no bloqueio neuromuscular de: | | Bloqueio neuromuscular de antibiótico e d-tubocurarina, antagonizado por: | |
|---------------|---|---------------|---------------------------------------|----------------|---|---------------|
| | Neostigmine | Cálcio | d-tubocurarina | succinilcolina | Neostigmine | Cálcio |
| Neomicina | algumas vezes | algumas vezes | sim | sim | usualmente | usualmente |
| Streptomicina | algumas vezes | algumas vezes | sim | sim | sim | usualmente |
| Gentamicina | algumas vezes | sim | sim | | algumas vezes | sim |
| Kanamicina | algumas vezes | algumas vezes | sim | sim | algumas vezes | algumas vezes |
| Paromomicina | sim | sim | sim | | sim | sim |
| Viomicina | sim | sim | sim | | sim | sim |
| Polimixina A | não | não | sim | | não | não |
| Polimixina B | não | não | sim | sim | não | não |
| Colistina | não | algumas vezes | sim | sim | não | algumas vezes |
| Tetraciclina | não | | sim | não | parcialmente | parcialmente |
| Lincomicina | parcialmente | parcialmente | sim | | parcialmente | parcialmente |
| Clindamicina | parcialmente | parcialmente | sim | | parcialmente | parcialmente |

QUADRO V - Vantagens e desvantagens dos testes de transmissão neuromuscular (Adaptado de Eugênio²⁶ 1974 e Miller⁵² 1977)

| Teste | Estimativa de receptores ocupados - (%) | Vantagens e desvantagens |
|------------------|---|--|
| Volume corrente | 80 | pouco sensível pequena margem de segurança |
| Capacidade vital | 70 a 75 | pouco sensível pequena margem de segurança é necessário estar consciente |

| | | |
|--|---------|--|
| Análise da razão entre o 1.º e 4.º estímulo de uma seqüência de 4. | 70 a 75 | pouco sensível pequena margem de segurança requer estimulador complexo |
| Estímulo isolado de nervo periférico com reposta tipo sacudida. | 70 a 75 | pouco sensível pequena margem de segurança desconfortável em paciente consciente |
| Força inspiratória | 50 | boa sensibilidade com razoável margem de segurança — é necessário estar consciente |
| Estímulo tetânico 100/segundo | 50 | boa sensibilidade com razoável margem de segurança — é muito doloroso com o paciente consciente — pode ser realizado no paciente anestesiado |
| Levantar a cabeça e aperto de mão | 33 | boa sensibilidade com boa margem de segurança — é necessário estar consciente |

A estimulação de um nervo periférico, seguida da observação, registro e indicação da resposta do músculo correspondente, é o método mais adequado para o estudo da transmissão neuromuscular²⁶. Infere-se que a resposta muscular a um estímulo isolado de nervo periférico pode ser considerada normal quando no mínimo 20 a 25% do total dos receptores de acetilcolina estão livres (não bloqueados) e propagam assim a transmissão do potencial de ação a todas as fibras musculares do músculo correspondente^{26, 61}. Evidentemente, pode-se imaginar que, se 20 a 25% dos receptores de acetilcolina da placa motora são suficientes para a função normal de um músculo, os 75% que sobram constituem o que denominamos de margem de segurança. Portanto, quanto menor esta margem, maiores as possibilidades de que falhas musculares (recurarização, por exemplo) possam ocorrer em situações anormais: alteração da temperatura corporal, do equilíbrio ácido-básico e da liberação de acetilcolina, e interação com anestésicos ou outras drogas.

A manutenção da contração muscular quando se utiliza um estímulo elétrico de alta freqüência (tetânica de 100 ou mais) é provavelmente o teste mais sensível para a avaliação da reversão do bloqueio neuromuscular³⁸.

Waud e Waud^{75, 76} confirmaram que o teste onde se usa uma freqüência de 100 ou mais, é mais sensível do que o teste da seqüência de quatro estímulos isolados (comparação da resposta no 1.º estímulo com a do 4.º), onde a margem de segurança é maior no 1.º caso (50% dos receptores livres) e menor no 2.º caso (25 a 30% dos receptores livres)^{1, 26}.

Na prática, o importante é reconhecer o grau de curarização dos músculos respiratórios e mais especificamente de diafragma²⁶. O diafragma apresenta maior margem de segurança que um músculo periférico^{26, 74},

assim, se este retornou ao normal através do teste tetânico, com certeza o diafragma estará com toda a sua função contrátil.

Diferenciação do Tipo do Bloqueio^{14, 26, 78}

No Quadro VI^{26, 78}, apresentam-se os quatro ítems que diferenciam os dois tipos principais de bloqueios neuromusculares.

O bloqueio neuromuscular duplo, também chamado de fase II, dual ou de dessensibilização, ocorre com doses repetidas de um agente despolarizante. Normalmente, este tipo de bloqueio não tem significado clínico importante. Poderá ele ocorrer com doses altas de succinilcolina que variam de 500 a 1500 mg. Também poderá ocorrer quando se usa succinilcolina em infusão venosa contínua, ou quando se usa apenas uma dose inicial adequada, mas o paciente possui forma atípica de colinesterase plasmática e, assim, a succinilcolina fica recirculando, como se fosse uma infusão venosa contínua.

Os cinco estágios no desenvolvimento de um bloqueio duplo são 11a:

1 - Estágio de despolarização - Um típico bloqueio por despolarização, mantendo-se tanto a estimulação simples como a tetânica, quando é observado num estágio de 50% da recuperação da transmissão neuromuscular. Os anticolinesterásicos potencializam o bloqueio.

2 - Estágio de taquifilaxia - A mesma dose repetida várias vezes leva a uma diminuição da resposta. Para alcançar a resposta primitiva é necessário aumentar a dose.

3 - Estágio de inibição de Wedensky - Há uma "fadiga" somente dos potenciais de repetição da estimulação nervosa de freqüência rápida. A estimulação simples permanece inalterada.

QUADRO VI - Diferenciação do bloqueio neuromuscular (Adaptado de Eugênio²⁶ 1974 e Miller⁵² 1977)

| | Bloqueio tipo despolarizante | Bloqueio tipo não despolarizante |
|---|---|----------------------------------|
| fasciculações | ocorrem particularmente com a succinilcolina | não ocorrem |
| respostas ao estímulo rápido (tetânico) e lento (simples) | são bem sustentadas | ocorre fadiga |
| potencialização ou facilitação pós-tetânica | ausente | presente |
| administração de anticolinesterásicos: | não melhora pode deprimir a resposta muscular | melhora a resposta muscular |

4 - Estágio de fadiga e facilitação - Desenvolve-se um bloqueio duplo, que se torna cada vez mais evidente. A administração de anticolinesterásicos neste ponto beneficiará fibras que exibem "fadiga" e "facilitação".

5 - Estágio de não despolarização - Estão presentes todos os sinais clássicos de um bloqueio por não despolarização. Há nítida "fadiga" e "facilitação", e a resposta inicial de contração simples é grande, mostrando que uma grande porcentagem das fibras musculares exibe no momento um bloqueio duplo. A administração de anticolinesterásicos leva a nítida melhora da transmissão neuromuscular.

Para o tratamento do bloqueio duplo, os principais fatores que devem ser tomados em considerações são:

1 - que haja passado um mínimo de 30 minutos desde a última injeção de succinilcolina;

2 - que tenham aparecido alguns sinais de recuperação da transmissão neuromuscular;

3 - que se tenha estabelecido plenamente o bloqueio duplo, isto é, fadiga aos estímulos lentos, bem como ao tétano.

4 - que exista uma recuperação, observada nos músculos da mão de, no mínimo, um terço das fibras musculares. Nestas condições os anticolinesterásicos melhorarão a transmissão neuromuscular. No entanto, a menos que o anestesista esteja familiarizado com os vários sinais de transmissão neuromuscular e com o uso do estimulador periférico, é prudente evitar o uso dos anticolinesterásicos neste tipo de bloqueio. Paciência e boa ventilação sempre terão sua justa recompensa.

Reversão do Bloqueio Neuromuscular

A neostigmine e a piridostigmine são excelentes antagonistas do bloqueio neuromuscular adespolarizante. Alguns autores^{41, 52} sugerem que a piridostigmine é melhor que a neostigmine, por sua ação mais prolongada^{56, 69}. A neostigmine pode ser usada concomitante com a atropina, pois os efeitos vagolíticos desta pre-

cedem 1 a 2 min os efeitos muscarínicos daquela⁵⁶. Para voltar ao normal quando a força de contração muscular está 20% menor que o controle, decorre um tempo de 8 a 20 minutos após a prostigmine. Como sabe que pacientes com força muscular normal podem apresentar um significativo bloqueio neuromuscular (75 a 80%), é possível que o retorno completo à função neuromuscular prolongar-se-á além de 30 min da administração da prostigmine⁵².

Indicações e Contra-Indicações dos Relaxantes Musculares

A escolha do relaxante muscular depende do paciente. Assim, para as cirurgias de curta duração e/ou para tubagem traqueal está indicado a succinilcolina. Este relaxante despolarizante pode provocar arritmias cardíacas. Nas cirurgias de catarata e glaucoma, o uso de succinilcolina da maneira habitual deve ser evitado, pois aumenta a pressão intra-ocular¹⁵. Se forem administradas pequenas doses de um relaxante adespolarizante antes da succinilcolina, o aumento da pressão intra-ocular pode ser evitado, ou pelo menos diminuído^{8, 49}. Nas hepatopatias, há uma sensibilidade à succinilcolina aumentada e portanto, deve ser evitada³². Em pacientes politraumatizados⁷⁹ com lesão muscular, em queimados³ e em paraplégicos⁷⁰, a succinilcolina deve ser evitada pela significativa elevação de potássio plasmático que produz, podendo ocasionar arritmias cardíacas.

Quando se usa halotano, que exerce ação estimulante vagal, prefere-se a galamina pela sua ação vagolítica⁷⁹. O pancurônio não determina alterações cardiorespiratórias^{18, 57} importantes. Na obstrução intestinal (hipopotassemia), ocorre potencialização dos relaxantes adespolarizantes⁵². Nos estados alérgicos e em patologias pulmonares, a d-tubocurarina deve ser evitada por causar liberação de histamina¹⁵. Nas nefropatias, a galamina é contra-indicada e a succinilcolina é a melhor indicação, seguida da d-tubocurarina¹⁵.

Na miastenia gravis, há um aumento da sensibilidade aos adespolarizantes e uma reação imprevisível aos despolarizantes⁶⁰. Por este motivo, o anestesiológico deve

proceder à anestesia nestes pacientes, sem utilizar qualquer relaxante muscular, porque eles suportam bem uma ventilação controlada somente com anestésicos gerais⁶⁹. Na síndrome miastênica, a succinilcolina provoca um bloqueio normal ou ligeiramente aumentado, podendo assim ser utilizada. Por outro lado, há uma potencialização dos adespolarizantes, com uma fraca resposta à neostigmine na reversão, sendo, portanto, contra-indicados¹⁵. Nas miotonias e nas distrofias musculares a succinilcolina é contra-indicada. Quanto às moléstias do SNC, pode-se dizer que os adespolarizantes têm um efeito aumentado nas formas paralíticas, mas há uma tolerância nos estados hipercinéticos. Os agentes despolarizantes são fracamente tolerados em ambos os casos¹⁵. Os relaxantes musculares não passam a barreira placentária nas doses habituais⁷. Pacientes debilitados são sensíveis a todos os relaxantes musculares. Usá-los parcimoniosamente.

Relaxantes Musculares Combinados

Em geral, o efeito dos relaxantes da mesma classe é aditivo e pode ser usado na prática. Por outro lado, administrar, no mesmo paciente, relaxantes adespolarizante e despolarizante é uma prática inadequada. Somente quando os efeitos de um tipo de relaxante forem completamente dissipados, pode-se utilizar um outro tipo, mesmo assim sem garantias, pois, a função muscular pode estar normal clinicamente, mas com um bloqueio de até 80% dos receptores de acetilcolina. Apesar de ser uma prática clínica não adequada a administração de dois tipos de relaxantes no mesmo paciente, deve-se lembrar que a utilização inicial de um despolarizante seguida de um adespolarizante é preferível à administração in-

versa, pois, os efeitos residuais dos adespolarizantes são mais prolongados.

Complicações dos Relaxantes Musculares

Dor Muscular - A dor muscular pós-operatória pode surgir com os despolarizantes e está relacionada com as fasciculações¹¹. A deambulação precoce piora a dor e aumenta a sua incidência^{15, 79}. O uso prévio (3min) de pequenas doses de um adespolarizante reduz significativamente este fenômeno⁷⁹.

Parada Cardíaca - A parada cardíaca determinada pela succinilcolina está relacionada com o aumento do potássio plasmático provocado por este relaxante.

Aumento da Pressão Intra-gástrica - Isto pode ocorrer após a administração de agentes despolarizantes. A regurgitação torna-se um risco, especialmente na presença de distensão gástrica⁸.

Hipertermia Maligna - Apesar de existirem casos dessa síndrome, onde não foi administrado succinilcolina ou halotano, essas duas drogas têm sido citadas como indutoras deste mal. Pode-se dizer que, praticamente, todos os anestésicos podem desencadear esta síndrome e dentro das técnicas mais seguras, podem-se citar os bloqueios anestésicos. O anestésico mais seguro é o óxido nítrico⁶⁵.

Há um significativo aumento da creatina-fosfoquinase sérica na Hipertermia Maligna, entretanto pode ocorrer com o enzima normal⁸.

Por outro lado parece que a etiopatogenia está ligada à incapacidade do retículo endoplasmático de reter íon cálcio⁶⁵.

Biagini J A , Fernandes F – Muscle relaxantes. *Rev Bras Anest* 30: 5: 373 - 385, 1980

The authors present some features of muscle relaxants which are relevant to the anesthetist. Site and mode of action, pharmacokinetics, classification and clinical use of these drugs are discussed.

Key - Words: MUSCLE RELAXANT: Adespolarizing, d-tubocurarine, gallamine, diallil-nor-toxiferine, pancuronium; MUSCLE RELAXANT: despolarizing, succinylcholine.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ali H H , Savarese J J – Monitoring of neuromuscular function. *Anesthesiology* 45: 216, 1976.
2. Baraka A , Gabali F – Correlation between d-tubocurarine requirements and plasma protein pattern. *Br J Anaesth* 40: 89, 1968.
3. Belin R P , Karlenn C I – Cardiac arrest in the burned patient following succinylcholine administration. *Anesthesiology* 27: 516, 1966.
4. Bhatnagar S P , MacIntosh F C – Effects of quaternary bases and inorganic cations on acetylcholine synthesis in nervous tissue. *Can J Physiol Pharmacol* 45: 249, 1967.
5. Brazil, O V , Corrado A P – The curariform action of Streptomycin. *J Pharmacol Exp Ther* 120: 452, 1957.
6. Brodie B B , Bernstein E , Mark L C – The role of body fat in limiting the duration of action of thiopental. *J Pharmacol Exp Ther* 105: 421, 1952.
7. Carvalho A F – Passagem transplacentária de anestésicos locais e relaxantes musculares. *Rev Bras Anest* 28: 448, 1978.
8. Carvalho A F – Ações e efeitos indesejáveis da succinilcolina. *Rev Bras Anest* 28: 542, 1978.
9. Chang C C , Chen T F , Lec C Y – Studies of the presynaptic effect of beta-bungarotoxin in neuromuscular transmission. *J Pharmacol Exp Ther* 184: 339, 1973.
10. Christensen C B – Distribution and biliary excretion of decamethonium in doubly nephrectomized rabbits. *Acta Pharmacol Toxicol* 23: 275, 1965.
11. Churchill-Davidson H C – Suxamethonium chloride and muscle parin. *Br Med J* 1: 74, 1954.
- 11a. Churchill-Davidson H C , Christie T H , Wise R P – Dual neuromuscular block in man. *Anesthesiology* 21: 144, 1960.
12. Cohen E N , Brewer H W , Smith P – The metabolism and elimination of d-tubocurarine-H³. *Anesthesiology* 28: 309, 1967.
13. Cohen E N , Corbascio A , Fleischli G – The distribution and fate of d-tubocurarine. *J Pharmacol Exp Ther* 147: 120, 1965.
14. Collins V J – Princípios de Anestesiologia, 2ª ed, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan S A, 1978, pp 373-397.
15. Collins V J – Princípios de Anestesiologia, 2ª ed, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan S A, 1978, pp 398-421.
16. Collins V J – Princípios de Anestesiologia, 2ª ed, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan S A, 1978, pp 422-444.

17. Corrado A P – Respiratory depression due to antibiotics: calcium in treatment. *Cur Res Anesth Analg* 42: 1, 1963.
18. Costa P N – Experiência clínica com o brometo de pancurônio. *Rev Bras Anest* 21: 314, 1971.
19. Crema A , Scognamiglio W , Bovet D – Action of some pachycurares and leptocurares on the neuromuscular transmission in the chicken. *Arch Int Pharmacodyn* 122: 152, 1959.
20. Dal Santo G – Clínica Anestesiológica: biotransformación de los anestésicos locales y agentes auxiliares 1/4. Barcelona, Salvat Editores S A, 1978, pp 67-84.
21. Dal Santo G – Clínica Anestesiológica: biotransformación de los anestésicos locales y agentes auxiliares 1/4. Barcelona, Salvat Editores S A, 1978, pp 85-96.
22. Dundee J E – Relationship of dosage of d-tubocurarine Chloride and laudolissin to body weight, sex and age. *Br J Anaesth* 26: 173, 1954.
23. Eger E I, II – Absorción y Acción de los Anestésicos, Barcelona, Salvat Editores S A, 1976, pp 277-292.
24. Eger E I, II – Absorción y Acción de los Anestésicos, Barcelona, Salvat Editores S A, 1976, pp 293-311.
25. Eger E I, II , Smith N T , Cullen D J – A Comparison of the cardiovascular effects of halothane, fluroxene, ether and cylopropane in man. *Anesthesiology* 34: 25, 1971.
26. Eugênio A G B – Avaliação clínica do bloqueio neuromuscular. *Rev Bras Anest Supl* 3, 60, 1974.
27. Feldman S A – Effect of changes in electrolytes, hydration, and pH upon the reactions to muscle relaxants. *Br J Anaesth* 35: 546, 1963.
28. Feldman S A – Muscle Relaxants. London, W B Saunders CO LTD, 1973, pp 43-183.
29. Feldman S A , Cohen E N , Golling R C – The excretion of gallamine in the dog. *Anesthesiology* 30: 593, 1969.
30. Foldes F F – The pharmacology of neuromuscular blocking agents in man. *Clin Pharmacol & Therap* 1: 345, 1960.
31. Foldes F F – A influência da transformação metabólica na ação de algumas substâncias usadas em anestesiologia. *Rev Bras Anest* 21: 494, 1971.
32. Foldes F F , Swerdlow M , Lipschitz E , Van Hees G R , Shanor S P – Comparison of the respiratory effects of suxamethonium and suxathonium in man. *Anesthesiology* 17: 558, 1956.
33. Frey R , Hugin W , Benzer , Mayrhofer O – Tratado de Anestesiologia, Reanimación y Tratamiento Intensivo, 2ª ed, Barcelona, Salvat Editores S A, 1976, pp 162-177.
34. Galindo A – Despolarizing neuromuscular block. *J Pharmacol Exp Ther* 178: 339, 1971.
35. Galindo A – Local de ação dos relaxantes musculares. *Rev Bras Anest* 21: 296, 1971.
36. Galla S J , Wingard L B Jr – Alguns princípios farmacológicos básicos. *Rev Bras Anest* 24: 613, 1974.
37. Ghoneim M M , Long J P – The interaction between magnesium and other neuromuscular blocking agents. *Anesthesiology* 32: 23, 1970.
38. Gissen A J , Katz R L – Twitch tetanus and post tetanic potentiation as indices of nerve muscle block in man. *Anesthesiology* 30: 481, 1969.
39. Gissen A J , Nastuk W L – The mechanism underlying neuromuscular block following prolonged exposure to despolarizing agents. *Ann N Y Acad Sci* 135: 143, 1966.
40. Goodman L S , Gilman A – As Bases Farmacológicas da Terapêutica, 5ª ed, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan S A, 1978, pp 514-526.
41. Gyermek – Clinical pharmacology of the reversal of neuromuscular block. *Int J Clin Pharmacol* 15: 356, 1977.
42. Heisterkamp D V , Skovsted P , Cohen P J – The effects of small incremental doses of d-tubocurarine on neuromuscular transmission in anesthetized man. *Anesthesiology* 30: 500, 1969.
43. Kalow W – The distribution, destruction and elimination of muscle relaxants. *Anesthesiology* 20: 505, 1959.
44. Katz R L – Neuromuscular effects of diethyl ether and its interaction with succinylcholine and d-tubocurarine. *Anesthesiology* 27: 52, 1966.
45. Katz R L , Gissen A J – Neuromuscular and electromyographic effects of halotane and its interaction with d-tubocurarine in man. *Anesthesiology* 28: 564, 1967.
46. Katz B , Thesleff S – A study of the “desensitization” produced by acetylcholine at the motor end plate. *J Physiol* 138: 638, 1957.
47. Lee C , Yang E , Katz R L – Interactions of neuromuscular effects of edrophonium, alpha-bungarotoxin and beta-bungarotoxin. *Br J Anaesth* 48: 341, 1976.
48. Libonati M , Cooperman L H , Price H L – Time dependent circulatory effects of methoxyflurane in man. *Anesthesiology* 34: 439, 1971.
49. Maia J C – Anestesia geral em oftalmologia: problemas especiais. *Rev Bras Anest* 28: 629, 1978.
50. McLeod K , Watson M J , Rawlins M D – Pharmacokinetics of pancuronium in patients with normal and impaired renal function. *Br J Anaesth* 48: 341, 1976.
51. Meijer D K F , Weiterin J G – Curare-like agents: relation between lipid solubility and transport into bile in perfused rat liver. *Eur J Pharmacol* 10: 283, 1970.
52. Miller R D – Refresher Courses in Anesthesiology: reversal of neuromuscular blockade, Philadelphia, 5: 125, 1977.
53. Miller R D , Eger E I, II , Way W L , Stevens W C , Dolan W M – Comparative neuromuscular effects of forane and halothane alone and in combination with d-tubocurarine in man. *Anesthesiology* 35: 38, 1971.
54. Miller R D , Sohn Y J , Matteo R S – Enhancement of d-tubocurarine neuromuscular blockade by diuretics in man. *Anesthesiology* 45: 442, 1976.
55. Miller R D , Van Nyhuis L S , Eger E I,II – The effect of temperature on a d-tubocurarine neuromuscular blockade and its antagonism by neostigmine. *J Pharmacol Exp Ther* 195: 237, 1975.
56. Miller R D , Van Nyhuis L S , Eger E I,II , Vitez T S , Way W L – Comparative times to peak effect and durations of action of neostigmine and pyridostigmine. *Anesthesiology* 41: 27, 1974.
57. Nicoletti R L , Soares P M , Costa Pereira M S , Oliveira M P R , Hamamura J – Utilização clínica do brometo de pancurônio (Pavulon) *Rev Bras Anest* 21: 309, 1971.
58. Nocite J R – Bloqueadores neuromusculares: Farmacocinética e local de ação. *Rev Bras Anest* 28: 793, 1978.
59. Nocite J R , Zuccoloto S N , Vasconcelos R A , Pereira I T – Influência da Ketamina sobre a duração da ação da succinilcolina. *Rev Bras Anest* 27: 619, 1977.
60. Oyama T – Anesthetic Management of Endocrine Disease. Berlin-Heidelber, New York, Springer Verlag, 1973, pp 112-117.
61. Paton W D M , Waud D R – The margin of safety of neuromuscular transmission. *J Physiol* 191: 59, 1967.
62. Ricker W F , Roberts J , Standaert F G , Fujimar H – The motor nerve terminal as the primary focus for drug-induced facilitation of neuromuscular transmission. *J Pharmacol Exp Ther* 121: 286, 1957.
63. Ricker W F Jr , Okamoto M – Pharmacology of motor nerve terminals. *Ann Rev Pharmacol* 9: 173, 1969.
64. Schuh F T – Influence of ketamine on human plasma cholinesterase. *Br J Anaesth* 47: 1315, 1975.
65. Silva Jr A , Conceição M J – Hipertemia Maligna: revisão. *Rev Bras Anest* 28: 426, 1978.
66. Sokoll M D , Dretchen K L , Gergis S D , Long J P – The effects of gallamine on nerve terminals and end plates. *Anesthesiology* 38: 157, 1973.
67. Sollero L , Suarez-Kurtz G – Relaxantes musculares: despolarizantes. *Rev Bras Anest* 21: 567, 1971.
68. Standart F G , Ricker F R Jr – The consequences of cholinergic drug actions on motor nerve terminals. *Ann N Y Acad Sci* 2: 517, 1967.
69. Terra E S H , Eugênio A G – Miastenia gravis e anestesia. *Rev Bras Anest* 27: 294, 1977.

70. Tobey R E – Paraplegia, succinylcholine and cardiac arrest. *Anesthesiology* 32: 359, 1970.
71. Vassilieff I , Ramos A O – Influência do equilíbrio ácido-básico e atividade da succinilcolina na junção neuromuscular. *Rev Bras Anest* 24: 518, 1974.
72. Waser P G – Receptor localization by autoradiographic techniques. *Ann N Y Acad Sci* 144: 737, 1967.
73. Waser P G – On receptors in the postsynaptic membrane of the motor end plate. In *Ciba Foundation Symposium on Molecular Properties of Drug Receptors*. Ed R Porter An M Ó Connor, London, J. and A Churchill, 1970, pp 59-79.
74. Waud B E , Waud D R – The margin of safety of neuromuscular transmission in the muscle of the diaphragm. *Anesthesiology* 37: 417, 1972.
75. Waud B E , Waud M D – The relation between the response to "Train of four" stimulation and receptor occlusion during competitive neuromuscular block. *Anesthesiology* 37: 413, 1972.
76. Waud B E , Waud M D , Phill D – The relation between tetanic fade and receptor occlusion in the presence of competitive neuromuscular block. *Anesthesiology* 35: 456, 1971.
77. Wylie W D , Churchill-Davidson H C – *Anestesiologia*, 3ª ed, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan S A, 1974, pp 522-541.
78. Wylie W D , Churchill-Davidson H C – *Anestesiologia*, 3ª ed, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan S A, 1974, pp 542-565.
79. Wylie W D , Churchill-Davidson H C – *Anestesiologia*, 3ª ed, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan S A, 1974, pp 566-599.
80. Zsigmond E K , Starkweather W H , Duboff G S , Flynn K – Anormalidade genética da creatino-fosfoquinase muscular em uma família com hiperpirexia maligna. *Rev Bras Anest* 21: 265, 1971.

Resumo de Literatura

CONTROLE BARORREFLEXO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA NO INDIVÍDUO ACORDADO E NO ANESTESIADO COM ENFLURANO

O barorreflexo (bradicardia em resposta a hipertensão arterial) é importante mecanismo de manutenção da estabilidade cardiovascular do homem. Estudos anteriores mostraram que o halotano deprime intensamente este reflexo, ao passo que o metoxiflurano não. No presente trabalho, foi estudado o efeito do enflurano sobre o barorreflexo em dois grupos de pacientes submetidos a cirurgias eletivas. No primeiro grupo, utilizou-se enflurano a 1,0 e 0,8 CAM. No segundo grupo, utilizou-se enflurano também em duas concentrações (1,0 e 0,9 CAM) veiculado em óxido nitroso a 70%. A pressão arterial sistólica foi elevada por via farmacológica (solução de angiotensina gota-a-gota) durante os estudos.

O enflurano diminuiu significativamente o barorreflexo em todas as condições. Não houve diferença significativa entre as magnitudes da depressão provocada pelo enflurano isoladamente e pelo enflurano associado ao óxido nitroso.

O método utilizado não permitiu localizar o ponto afetado pelo anestésico nas vias do reflexo: receptor, via aferente, mecanismos centrais de integração e modulação, via eferente, órgão efetor. De qualquer maneira, pode-se concluir que o enflurano, à concentração de 1,0 CAM, associado ou não ao óxido nitroso, deprime significativamente o barorreflexo de controle da frequência cardíaca no homem. O abaixamento da concentração do anestésico para níveis inferiores ao da CAM não se acompanha de recuperação significativa da atividade barorreflexa.

*(Morton M , Duke P C , Ong B – Baroreflex control of heart rate in man awake and during enflurane and enflurane-nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 52: 221 - 223, 1980).*

COMENTÁRIO: Embora o reflexo não esteja totalmente inativo durante a anestesia pelo enflurano, é preciso ter em mente que o paciente perde este importante meio de combate à hipotensão arterial na vigência de anestesia por este agente. (Nocite J R).

MACRODOSES DE FENTANIL PARA CIRURGIA DE CORONÁRIAS: INFLUÊNCIA DO ÓXIDO NITROSO SOBRE AS RESPOSTAS CARDIOVASCULARES

Foram investigados em dezesseis pacientes submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio, os níveis plasmáticos de fentanil após administração de doses elevadas (25 a 75 µg/kg), bem como os efeitos da adição de óxido nitroso a 60% à anestesia com fentanil-oxigênio.

A menor dose capaz de produzir inconsciência foi 18 µg/kg, correspondendo ao nível plasmático médio de 34 ng/ml. O nível de fentanil plasmático elevou-se para o valor médio de 48 ng/ml após a dose de 25 µg/kg e permaneceu em torno deste valor durante todo o restante da infusão, até a dose de 75 µg/kg. Após o término da infusão, o nível plasmático decresceu lentamente, de tal maneira que 75 minutos depois do nível plasmático ainda era da ordem de 50 - 60% do valor mais elevado obtido. A circulação extracorpórea produziu diminuição ulterior do nível plasmático para valores da ordem de 40% do valor mais elevado, havendo pouca alteração durante a primeira hora que se seguiu à CEC.

O fentanil na dose de 25 µg/kg produziu pequena diminuição de PAM, pressão na artéria pulmonar, resistência vascular sistêmica e resistência vascular pulmonar, não alterando frequência cardíaca, débito cardíaco e pressão de átrio direito. Doses mais elevadas também não modificaram estes efeitos.

A adição de óxido nitroso produziu diminuição significativa do débito cardíaco e aumentos de frequência cardíaca, resistência vascular sistêmica e resistência vascular pulmonar, tanto antes como após a CEC.

Os autores concluem que, enquanto doses plasmáticas elevadas de fentanil têm pequeno efeito sobre a dinâmica cardiovascular, a adição de óxido nitroso provoca depressão cardiovascular significativa, tanto com baixas como com elevadas concentrações plasmáticas da droga. Lembram que o óxido nitroso possui efeito inotrópico negativo quando adicionado à morfina, ocorrendo provavelmente o mesmo quando adicionado ao fentanil.

(Lunn J K , Stanley T H , Eisele J , Webster L , Woodward A – High dose fentanyl anesthesia for coronary artery surgery: plasma fentanyl concentrations and influence of nitrous oxide on cardiovascular responses. Anesth Analg 58: 390 - 395, 1979).

COMENTÁRIO: Dos resultados deste e de outros trabalhos correlatos, pode-se deduzir que não é boa técnica a associação de macrodoses de hipno-analgésicos com óxido nitroso, especialmente em pacientes com baixa reserva cardíaca. (Nocite J R).