

PIRIDOSTIGMINA: UM ANTAGONISTA EFETIVO DA D-TUBOCURARINA NO HOMEM ANESTESIADO

DR. ELEMÉR K. ZSIGMOND (*)
DR. SARLA KOTHARY, P.M.B.B.S. (**)
DR. AKITOMO MATSUKI (***)
DR. ORESTES MARTINEZ (****)

AP 2096

Entre 12 a 18 mg de piridostigmina poderão ser necessárias para uma reversão completa de um bloqueio neuromuscular induzido pela d-tubocurarina, precedido de 0,5 a 0,8 mg de atropina. Como a incidência de efeitos muscarínicos é menor com a piridostigmina ela deve ser usada de preferência à neostigmina, especialmente em pacientes em estado crítico, na descurarização. Recomendamos ainda que se use uma dose inicial de 5 mg de piridostigmina, precedida de 0,3 mg de atropina, seguindo-se doses de 2 mg de piridostigmina, precedidas de 0,1 mg de atropina, até que a reversão do bloqueio seja completa, lembrando ainda que clinicamente ao final da cirurgia o bloqueio neuromuscular geralmente já está reduzido para entre 30 a 80% do bloqueio completo.

Como a piridostigmina produz menor estimulação muscarínica e possui um tempo de ação maior do que a neostigmina ela tem sido usada com maior freqüência como anticolinesterásico por via oral em pacientes miastênicos. ^(1,8) Trabalhos prévios de Katz ⁽⁹⁾ (1967) e Mc Nall e col. ⁽¹⁰⁾ (1967) mostraram que a piridostigmina pode ser usada com segurança por via venosa no homem a fim de produzir uma reversão do bloqueio muscular adespolarizante ⁽¹¹⁾. Estes achados iniciaram um estudo controlado para verificar as necessidades posológicas de piridostigmina e de atropina necessárias para

(*) Professor de Anestesiologia do Departamento de Anestesiologia do Centro Médico da Universidade do Michigan, Ann Arbor, Michigan 48104.

(**) Assistente pesquisador do Departamento de Anestesiologia da University of Michigan Medical Center, Ann Arbor, Michigan 48104.

(***) Assistente senior de pesquisas do Departamento de Anestesiologia da University of Michigan Medical Center, Ann Arbor, Michigan 48104.

(****) Instrutor do Departamento de Anestesiologia da University of Michigan Medical Center, Ann Arbor, Michigan 48104.

contrabalançar seus efeitos muscarínicos em pacientes cirúrgicos submetidos a cirurgia abdominal.

MATERIAL E MÉTODOS

A seleção dos pacientes foi feita segundo os seguintes critérios:

1. Pacientes em estado físico 1 a 3 (A.S.A.).
2. Nenhuma mulher grávida.
3. Pacientes escalados para serem submetidos a cirurgia do abdômen superior nos quais há maior necessidade de se manter continuamente um bom relaxamento abdominal.
4. Pacientes sem história de alergia, idiosincrasia, asma ou doença cardíaca.
5. Pacientes em que não havia nenhuma contra-indicação ao uso de halotano, metoxiflurano, neuroleptoanalgesia (*) ou anestesia balanceada (**).

TABELA I

PARÂMETROS ESTUDADOS NOS PACIENTES

Agentes anestésicos	Sexo		Estado físico A.S.A.	Idade anos	Peso kg	Altura cm	Sup. Corporal m ²
	M	F					
N ₂ O:O ₂ -Balanceada * N = 8	2	6	1.9	50.6 (26-76)	63.4 (45-94)	161.7 (152-171)	1.7 (1.43-1.98)
NLA ** N = 10	1	9	2.0	60.4 (35-78)	69.5 (55-82)	163.5 (160-172)	1.7 (1.55-1.86)
Halotano *** N = 11	1	10	1.3	35.4 (20-58)	65.4 (43-104)	162.2 (152-172)	1.7 (1.43-2.18)
Methoxiflurano *** N = 11	1	10	2.0	49.9 (24-81)	61.0 (47-77)	158.9 (142-172)	1.6 (1.37-1.86)
Todos agentes N = 40	5	35	1.8	48.7 (20-81)	64.8 (43-104)	161.5 (142-172)	1.7 (1.37-2.18)

* Tiamilal ou indução com diazepam ou diazepam e morfina para manutenção.

** Neuroleptoanalgesia com Droperidol e Fentanil usados separadamente ou como Inoval — mistura em Associação com N₂O:O₂.

*** Em Associação com N₂O:O₂.

Os parâmetros dos pacientes, reunidos na tabela I, mostram que, apesar do peso, altura e área de superfície corporal

(*) Neuroleptoanalgesia com Droperidol e Fentanil usados separadamente ou como Inoval, e em associação com N₂O e O₂.

(**) Tiamilal ou diazepam para indução e diazepam e morfina para manutenção.

se acharem distribuídos de modo semelhante nos quatro grupos, a média etária dos pacientes submetidos a anestesia pelo halotano, foi significativamente mais baixa ($p < 0,05$) do que nos outros três grupos. Além disso, o estado físico segundo a A.S.A., do grupo de pacientes submetidos ao halotano foi significativamente mais baixo ($p < 0,05$) do que o dos pacientes submetidos ao metoxifluorano ou a neuroleptoanalgesia. A distribuição dos 40 pacientes nos quatro grupos foi semelhante, como se vê na tabela I. A relação de pacientes do sexo masculino para feminino não foi devida a seleção, mas ao acaso.

Os tipos de procedimentos cirúrgicos realizados, demonstrados na tabela II mostram que a maioria das intervenções abdominais necessitaram de um relaxamento muscular prolongado, com exceção das quatro herniorrafias difíceis.

TABELA II

TIPO DE INTERVENÇÃO CIRÚRGICA

Colecistectomia	21
Colectomia	5
Herniorrafia	4
Colostomia	3
Esplenectomia	3
Ressecção anterior da sigmoide	2
Hernia de hiato e gastrojejunostomia	1
Laparotomia e lise de aderências	1
<hr/>	
Número total de intervenções	40

A pré-medicação de rotina usada não teve preferência por nenhuma combinação de drogas. Trinta e seis pacientes receberam atropina e três escopolamina, por via venosa, como antisialogogo e vagolítico, antes da indução da anestesia. Trinta pacientes receberam hipno-analgésicos, tais como a morfina, meperidina ou inoval, e em dez não foram usados hipno-analgésicos. Metade dos pacientes recebeu diazepam ou hidroxizina como tranquilizante, por via intramuscular, 90 a 120 minutos antes da anestesia.

A manutenção da anestesia foi feita com o anestésico escolhido através de uma escala de distribuição média. A indução da anestesia foi realizada com doses venosas de tiamilal, até ao desaparecimento do reflexo palpebral; 35 pacientes apresentavam então respiração espontânea e profunda. Em dois pacientes foi usada a ketamina como agente de indução; em dois outros usou-se a droperidol e o fentanil em associação e num único a indução foi feita com diazepam por via venosa. Em todos os pacientes foi usada uma dose mínima.

de succinilcolina capaz de produzir 100% de bloqueio neuromuscular, antes de se proceder a entubação traqueal. Após a recuperação completa dos efeitos desta droga e quando surgia a necessidade cirúrgica de se prover um relaxamento muscular adequado, usou-se doses fracionadas de d-tubocurarina suficientes para produzir e manter um bloqueio neuromuscular completo durante a cirurgia, independente das necessidades de relaxamento até o fim da anestesia, afim de se avaliar a dose inicial e as necessidades subsequentes de relaxante.

O bloqueio neuromuscular ou a sua recuperação era testado pelo registro dos movimentos do 5.^o dedo através de um transformador para força (FTO3C Grass Instruments) através de registrador Statham num polígrafo Gilson. O nervo cubital foi estimulado por um estimulador nervoso Neurodyne modelo ST-4. As características e vantagens deste estimulador foram descritos por Ross e col (12). A avaliação dos resultados foi feita de acordo com as recomendações e princípios enumerados por Katz e col (9).

Ao final da intervenção cirúrgica procedeu-se a reversão do bloqueio neuromuscular, administrando-se inicialmente 0,3 mg de atropina por via venosa durante 1 minuto. Três minutos depois administrou-se 6,0 mg de piridostigmina por via venosa. Posteriormente, se necessário usaram-se doses subsequentes de 2,0 a 1,0 mg de piridostigmina, precedido de 0,1 mg de atropina, e conforme a necessidade, até a reversão completa do bloqueio. Considerou-se que houve uma reversão completa do bloqueio neuromuscular quando a resposta ao estímulo isolado retornava a 95-98% do valor de controle, não havendo mais facilitação pós-tetânica. Em todos os casos tentou-se reverter o bloqueio completamente de 100% a 0%, o que entretanto não foi possível em todos os casos uma vez que alguns pacientes acordaram com bastante rapidez, começando a se movimentar espontaneamente, o que interferia com a obtenção do gráfico dos resultados dos estímulos.

Durante todos os procedimentos e continuamente durante a descurarização registrou-se o ECG, geralmente a derivação II, ou o traçado de onda R mais elevada, e em alguns casos registrou-se os movimentos do torax com um pletismógrafo de torax.

Os efeitos colaterais, tais como sialorreia e secreções, foram avaliados pela pessoa que administrou a anestesia e não pelos autores.

RESULTADOS

Os parâmetros dos pacientes estudados estão registrados na tabela I. O maior número de pacientes femininos, em

relação aos masculinos foi apenas um acaso. Os pacientes do grupo anestesiado com halotano eram mais jovens e estavam em melhor estado físico, que os pacientes dos outros três grupos; entretanto os outros parâmetros tais como peso, altura e superfície corporal foram semelhantes nos quatro grupos.

Os tipos de cirurgia estão na tabela II. Mais de metade das intervenções foram colecistectomias.

A duração média da anestesia foi menor com anestesia balanceada e as de maior duração foram feitas com neuroleptoanalgesia, como se vê na tabela III.

TABELA III

DOSES NECESSÁRIAS DE D-TUBOCURARINA COM VÁRIOS ANESTÉSICOS

Técnicas de anestesia	Duração da anestesia (min)	Dose total (mgs)	Dose em mg/kg	Dose em $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
$\text{N}_2\text{O}:\text{O}_2$ e balanceada N = 8	160.0 \pm 15.2 (95-225)	41.0 \pm 5.70 (21-70)	0.65 \pm 0.086 (0.34-1.05)	4.0 \pm 0.4 (1.5-6.0)
NLA N = 10	182.5 \pm 15.3 (120-255)	42.3 \pm 3.51 (24-60)	0.61 \pm 0.055 (0.20-0.90)	3.4 \pm 0.3 (2.4-6.3)
Halotano N = 11	165.0 \pm 19.3 (80-290)	33.6 \pm 2.87 (21-54)	0.51 \pm 0.055 (0.32-0.90)	3.1 \pm 0.5 (1.1-6.3)
Metoxifluorano N = 11	170.9 \pm 17.9 (75-250)	23.0 \pm 3.13 (15-47)	0.46 \pm 0.035 (0.27-0.73)	2.6 \pm 0.2 (1.4-4.2)
Total N = 40	170.0 (75-290)	35.7 (15-70)	0.56 (0.27-1.05)	3.4 (1.1-6.3)

As doses médias de d-tubocurarina com as quatro diferentes técnicas de anestesia estão na tabela III e Figura 1. A dose média em $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ foi maior em anestesia balanceada, seguida da neuroleptoanalgesia e halotano, sendo menor com anestesia com metoxifluorano. A dose média durante a anestesia com metoxifluorano é significativamente menor ($p < 0,05$) do que com anestesia balanceada ou neuroleptoanalgesia.

A dose média para a descurarização pela piridostigmina em anestesia balanceada, neuroleptoanalgesia, com halotano e com metoxifluorano variou de 0,17 a 0,25 mg/kg peso, com um valor médio de 0,23 mg/kg para os 40 casos como se vê na figura 2. Houve uma diferença significativa entre os grupos metoxifluorano versus neuroleptoanalgesia bem como entre neuroleptoanalgesia e anestesia balanceada, no que diz

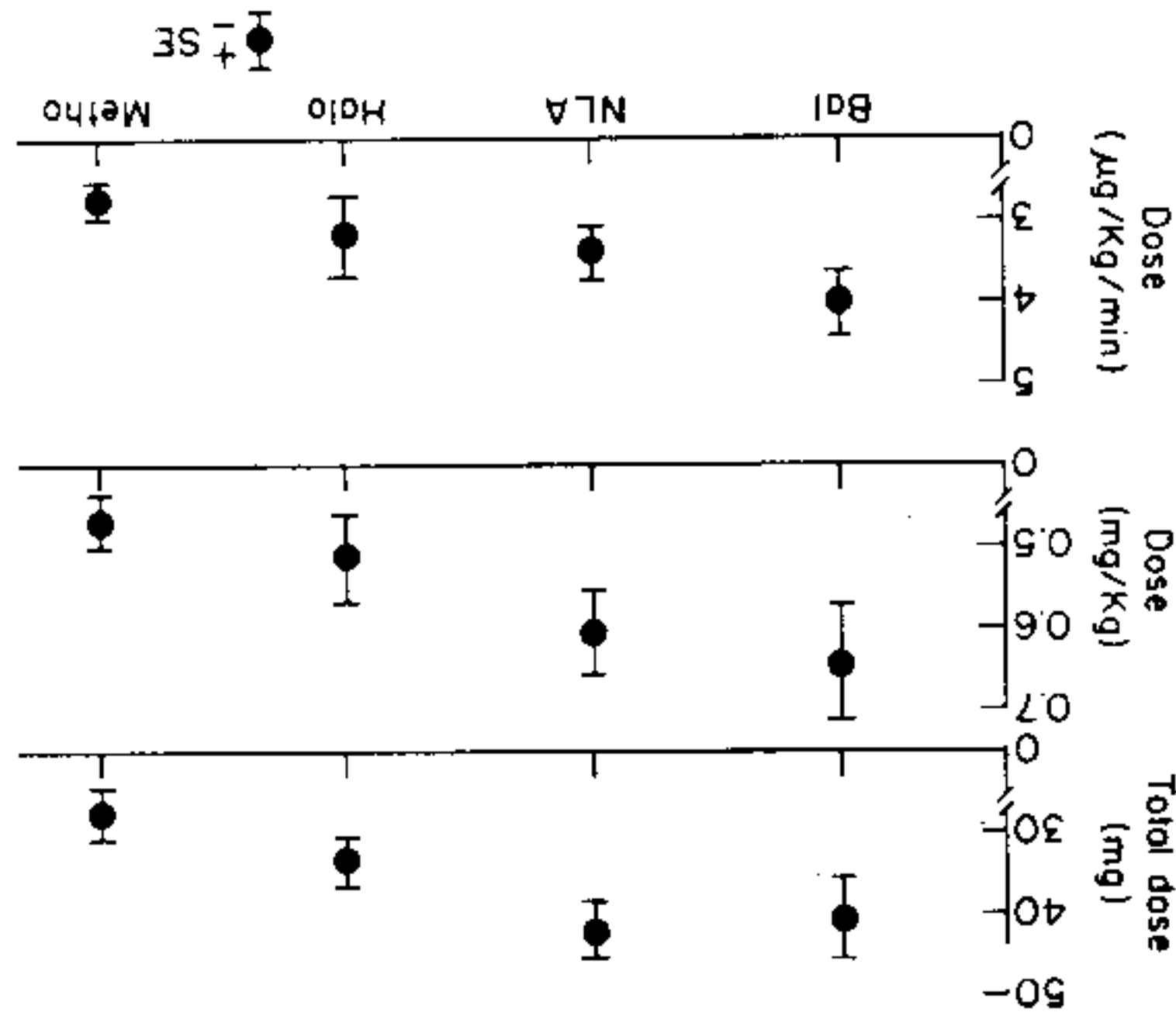


FIGURA 1

Doses necessárias de d-tubocurarina com os vários anestésicos.

respeito as doses necessárias de piridostigmina. Como está demonstrado na tabela IV o tempo médio para ocorrer a descurarização variou entre 16,8 min, para o halotano e 26,1 min com anestesia balanceada, com um valor médio de 21,9 min.

As doses médias de atropina variaram entre 9,9 a 13,6 µg/kg, como aparece na figura 3. A relação atropina/prostigmina foi maior após neuroleptoanalgesia e menor após anestesia balanceada, como aparece na figura 4. Entretanto não houve diferença significativa ($p > 0,05$) entre os quatro grupos, em relação as necessidades de atropina.

Na tabela 5 vê-se que os valores máximos e mínimos da frequência cardíaca durante a anestesia, bem como as suas variações são comparáveis durante anestesia balanceada, neuroleptoanalgesia e metoxiflurano em distinção do halotano, com o qual se observou variações mais marcantes.

As alterações médias da frequência do pulso de antes da administração da atropina para após a descurarização foi de menos de dez batimentos em todos os quatro grupos. Durante a descurarização não se observou nenhuma arritmia cardíaca apesar da monitoragem contínua do eletrocardiograma.

Na tabela VI estão descritos os efeitos colaterais da piridostigmina tais como a salivação e as alterações da frequência cardíaca. Em 15 pacientes observaram-se secreções abundantes ou moderadamente abundantes (37,5%) enquanto que os restantes não demonstraram nenhum ou apenas pequeno aumento de secreções.

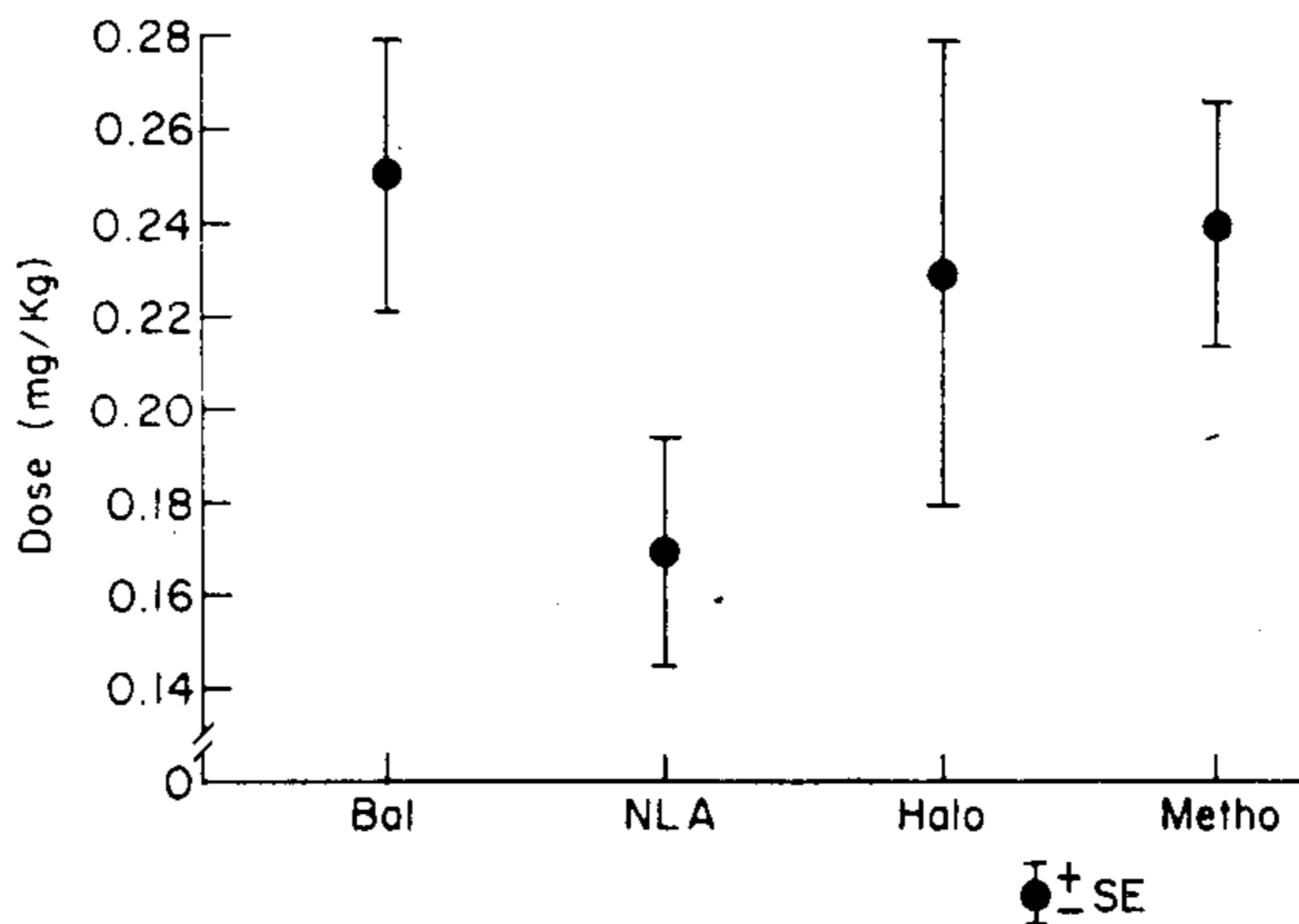


FIGURA 2

Doses necessárias de piridostigmina com os vários anestésicos.

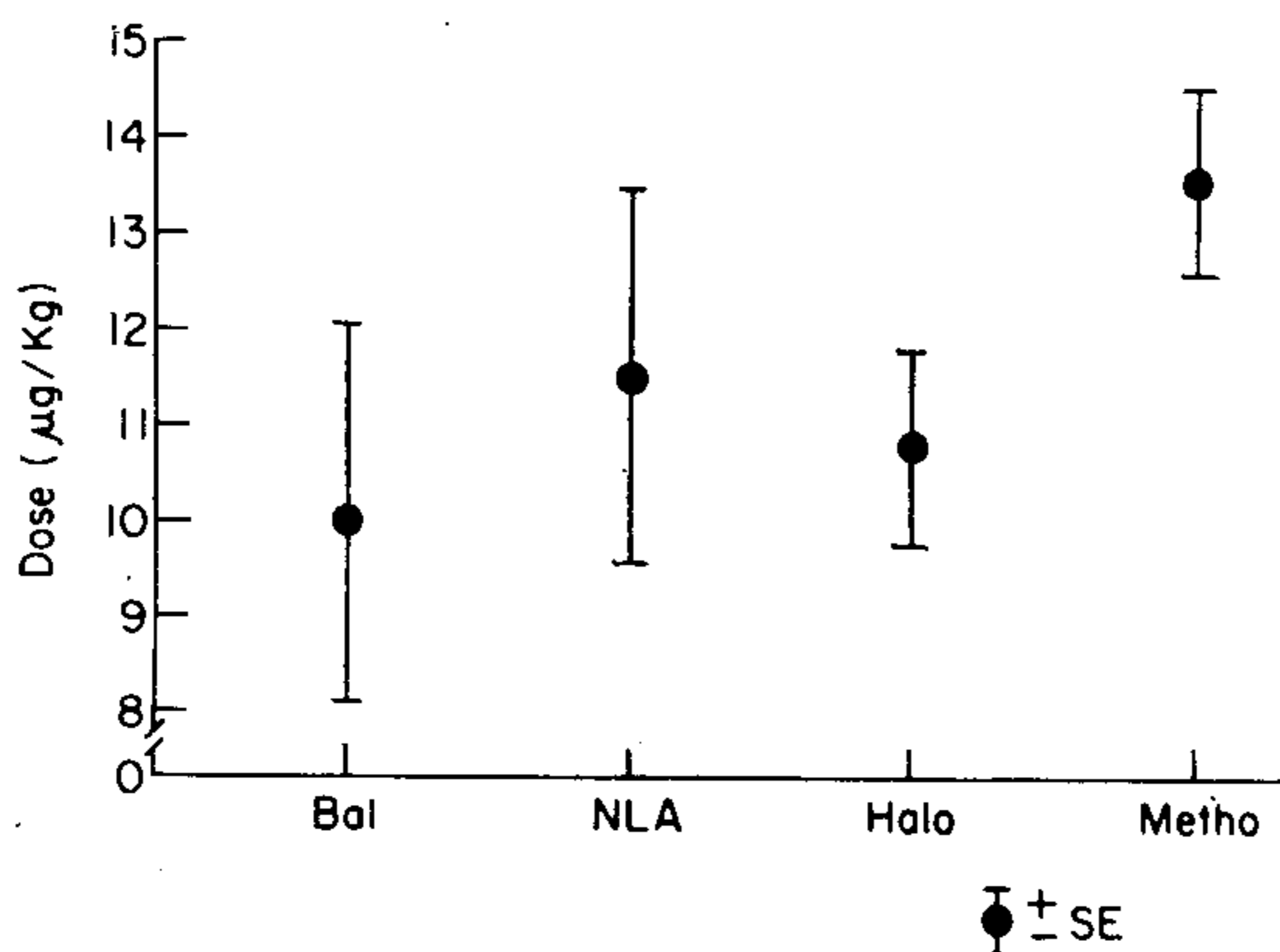


FIGURA 3

Doses necessárias de atropina com os vários anestésicos.

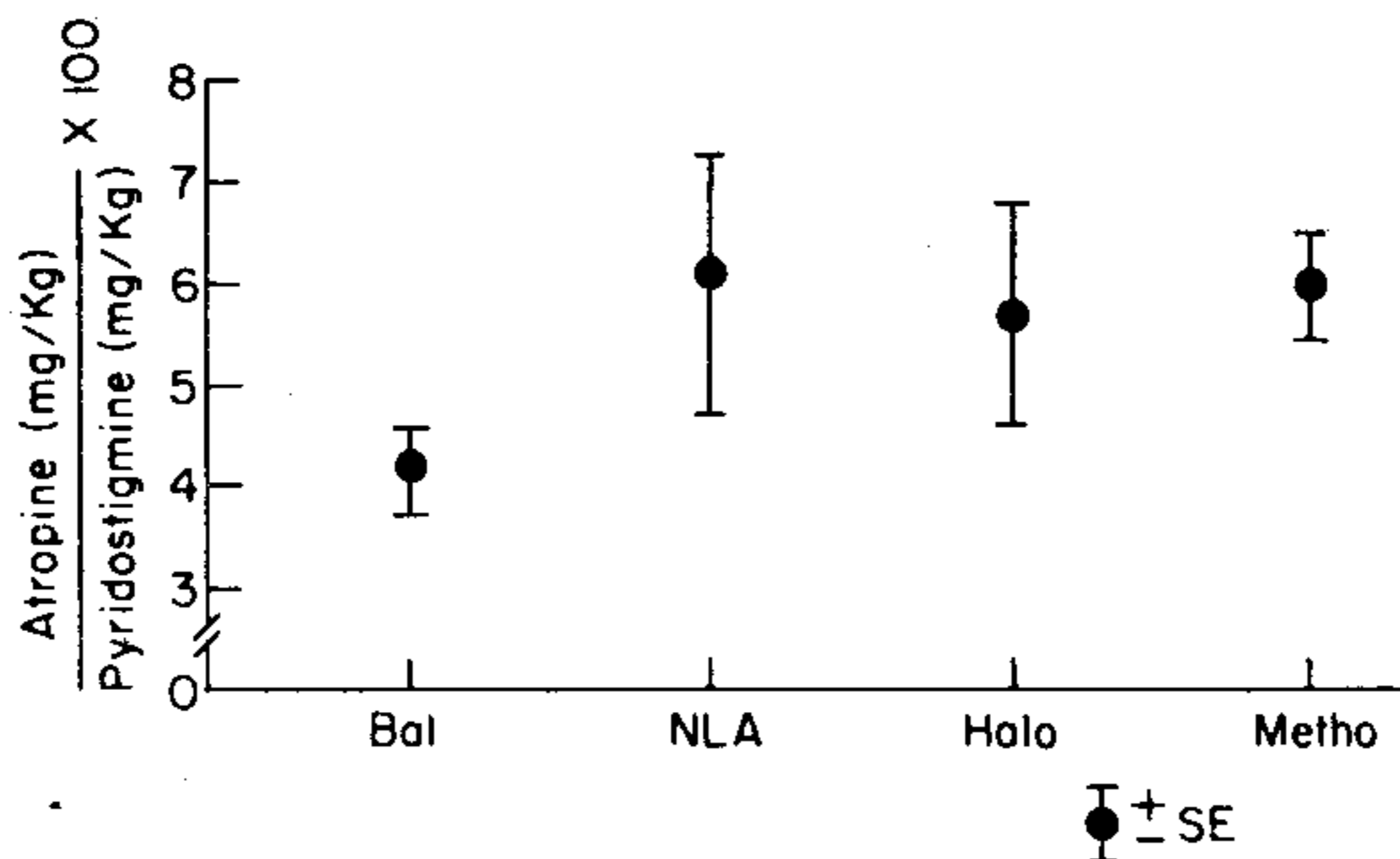


FIGURA 4

Doses necessárias de atropina/piridostigmina com os vários anestésicos.

TABELA IV
NECESSIDADES DE PIRIDOSTIGMINA E ATROPINA PARA A DESCURARIZAÇÃO COMPLETA

Técnicas de anestesia	Tempo de descurarização (min)	PIRIDOSTIGMINA		ATROPINA		Relação atropina piridostigmina
		Dose total em mg	Dose em mg/kg.	Dose total em mg.	Dose em $\mu\text{g}/\text{kg}$.	
$\text{N}_2\text{O}:\text{O}_2$ — balanceada N = 8	26.1 (12-55)	15.9 (10-20)	0.25 (0.17-0.40)	0.62 (0.6-0.8)	9.9 (6.3-13.2)	1:25
NLA N = 10	20.0 (10-35)	11.6 (8-18)	0.17 (0.12-0.24)	0.80 (0.6-1.4)	11.5 (7.3-14.3)	1:15
Halotano N = 11	16.8 (10-24)	14.8 (8-40)	0.22 (0.10-0.33)	0.71 (0.4-1.2)	10.8 (5.8-16.7)	1:20
Metoxifluorano N = 11	25.4 (15-40)	15.0 (8-27)	0.23 (0.10-0.43)	0.83 (0.6-1.2)	13.6 (8.0-17.0)	1:18
Total N = 40	21.9 (10-55)	14.3 (8-40)	0.23 (0.10-0.40)	0.75 (0.4-1.4)	11.5 (5.8-17.0)	1:20

TABELA V
EFEITOS COLATERAIS ASSOCIADOS COM A DESCURARIZAÇÃO

Técnicas de anestesia	QUANTIDADE DE SECREÇÕES					FREQUÊNCIA CARDÍACA E RITMO			ESPASMO BRÔNQUICO
	Abundan-tes	Modera-das abun-tes	Modera-das	Pouca	Nenhuma	Diminuição de mais de 10%	Menos de 10%	Aumento de mais de 10%	
N ₂ O:O ₂ -balanceada N = 8	1	3	3	1	0	3	2	3	Nenhum
NLA N = 10	0	3	4	3	0	2	3	5	Nenhum
Halotano N = 11	0	4	7	0	0	3	5	3	Nenhum
Metoxifluorano N = 11	1	3	5	2	0	1	4	6	Nenhum
Total N = 40	2	13	19	6	0	9	14	17	Nenhum

TABELA VI
 ALTERAÇÕES CIRCULATORIAS ASSOCIADAS COM A DESCURARIZAÇÃO

Técnicas de anestesia	Alterações da frequência cardíaca durante a anestesia			Alterações durante a descurarização	
	Máximo	Mínimo	Antes de atropina	Depois da descurarização	Arritmia
N ₂ O:O ₂ -balanceada N = 8	88.2 ± 3.47 (74-100)	65.8 ± 2.09 (60-76)	73.5 ± 3.87 (60-90)	77.5 ± 3.54 (60-88)	Nenhuma
NLA N = 10	89.0 ± 3.86 (70-100)	67.6 ± 3.71 (52-80)	69.0 ± 2.86 (54-84)	77.6 ± 4.47 (68-112)	Nenhuma
Halotano N = 11	103.4 ± 4.74 (90-140)	72.2 ± 3.37 (52-90)	80.5 ± 3.60 (63-99)	83.6 ± 5.32 (60-120)	Nenhuma
Metoxifluorano N = 11	94.2 ± 4.30 (78-120)	72.6 ± 3.68 (52-90)	68.3 ± 3.78 (51-90)	74.5 ± 0.95 (60-96)	Nenhuma
Total N = 40	91.9 ± 2.20 (70-140)	68.0 ± 1.63 (52-90)	72.9 ± 2.16 (51-99)	78.4 ± 2.20 (60-120)	Nenhuma

Nesta série não ocorrer nenhum caso em que não se conseguisse reverter o bloqueio neuromuscular.

DISCUSSÃO

O brometo de piridostigmina, um análogo piridínico da neostigmina, foi sintetizado por Urban e Schneider (1) em 1945. Desde 1953 tem sido usado por Lange (2), Schwab e Timberlake (3), Osserman (4,%) e Tether (6) no tratamento de pacientes miastênicos, pois a piridostigmina apresenta uma menor incidência de efeitos colaterais muscarínicos, tendo também uma ação mais prolongada do que a neostigmina. As doses orais equipotentes são: 15 mg de neostigmina corresponde a 60 mg de brometo de piridostigmina.

A piridostigmina apresenta aproximadamente 1/4 da atividade descurarizante da neostigmina e de 1/5 a 1/8 da potência anticolinesterásica, conforme foi evidenciado em diversos estudos em diferentes espécies de animais (13,14,15). É metabolizada no fígado para a 3-hidroxi-N-metilpirídico. Após a injeção em ratos de 100 µg de piridostigmina marcada com carbono radioativo, 45% da dose total foi excretada sem modificações através da urina, e mais 17% ao fim de duas horas. (16)

Necessidades de d-tubocurarina: Neste estudo encontrou-se como valor médio do consumo de d-tubocurarina para a indução e manutenção de 100% de bloqueio neuromuscular 3,4 µg/kg/min ou 123,5 µg/m²/min. As doses de manutenção médias com a d-tubocurarina variaram pouco entre anestesia balanceada, neuroleptoanalgesia e halotano, porém foram um pouco mais baixas com metoxiflurano, comparado com a anestesia balanceada ou neuroleptoanalgesia. Como o metoxiflurano foi usado em concentrações analgésicas baixas em todos os pacientes, não era de se esperar uma potenciação dos efeitos da d-tubocurarina. A dose média de manutenção do relaxamento com a d-tubocurarina em nosso estudo se aproxima bem dos 3,6 µg/kg/min encontrados por Katz (9). Nos estudos de McNall e col. (10) não houve intenção de se manter um bloqueio neuromuscular constante, o que explica as doses médias que encontraram e que foram em torno de 1,8 µg/kg/min.

Em nosso estudo selecionamos como base o bloqueio neuromuscular total (100%) afim de obter resultados comparáveis mais exatos quanto as doses mínimas de d-tubocurarina necessárias para a indução e manutenção deste bloqueio, uma vez que, a nosso ver, na maioria dos estudos o grau de bloqueio neuromuscular é especificado inadequadamente pelo decréscimo porcentual da contração muscular inicial.

Dosificação da Piridostigmina: Contrastando com os estudos de Brown (8) que achou a piridostigmina menos eficaz do que a neostigmina para a reversão do bloqueio neuromuscular causado por relaxantes não-despolarizantes, não encontramos nenhum paciente no qual não se obtivesse uma reversão de um bloqueio neuromuscular total com o uso da piridostigmina. McNall e col. (10) também citaram dois casos de curarização resistente a neostigmina, que ocorreram após o uso de galamina. Todos os outros pacientes que receberam galamina, foram convenientemente descurarizados com a piridostigmina. A dose média de piridostigmina após a galamina foi em torno de 7,4 mg e de 7,0 mg após a d-tubocurarina, variando entre 4 a 10 mg. Num estudo de Katz em que todos os pacientes receberam exclusivamente d-tubocurarina doses de 10 a 20 mg de piridostigmina foram suficientes em quase todos os casos para uma descurarização. Gotta e col (11) usaram doses fixas de 10 mg para a descurarização e conseguiram uma descurarização completa com 10 mg em 49 pacientes; 11 pacientes necessitaram de 20 mg e 1 paciente 30 g de piridostigmina. Como em nenhum destes estudos os autores procuraram obter uma linha de base de 100% de bloqueio neuromuscular antes de se tentar a descurarização e como algumas vezes, provavelmente, só havia uma recuperação parcial da atividade muscular após a reversão do bloqueio (40-50%) não se podem determinar destes estudos relações de dose-efeito acuradas.

Já no presente estudo, a finalidade principal era a de determinar a dose mínima de piridostigmina em cada paciente, que revertia completamente um bloqueio neuromuscular de 100%. Fazendo-se um recálculo dos dados desses autores chegamos a conclusão de que houve apenas uma reversão de 40 a 60% do bloqueio neuromuscular inicial, o que necessitou de 6 a 12 mg de piridostigmina. Consequentemente a dose de piridostigmina recomendada por Katz e col. (9), de 0.20 mg/kg está bem próxima da encontrada neste estudo — 0,23 mg/kg peso. Como na prática geralmente usam-se doses mínimas de relaxantes suficientes para prover o relaxamento desejado pelo cirurgião e geralmente se permite a reversão parcial do bloqueio pela passagem do tempo antes de se proceder a descurarização, é provável que as doses recomendadas do McNall e col. sejam realmente suficientes na maioria dos casos. Preferimos entretanto a apreciação clínica do bloqueio neuromuscular e do uso de pequenas doses fracionadas para a descurarização, observando-se continuamente a ventilação e o resultado do estímulo elétrico de um nervo motor. Quando não se dispõe de monitoragem, recomendamos o uso inicial de 0,3 mg de atropina, seguida

de 6,0 mg de piridostigmina, usando-se doses subsequentes de 2,0 mg de piridostigmina, precedidas por doses de 0,1 mg de atropina, até que a reversão seja satisfatória.

Tempo da reversão do bloqueio neuromuscular: Em nosso estudo a descurarização completa ocorria ao fim de 16,8 a 26,1 minutos, uma vez que as doses intermitentes de piridostigmina e atropina tinham que ser administradas de uma maneira tal que se pudesse registrar adequadamente também os efeitos circulatórios associados ao uso da associação atropina-piridostigmina. Como nos estudos de McNall e col. (10), Gotta e col. (11) e Katz (9) foram usadas doses pre-estabelecidas das drogas em associação, o tempo de reversão encontrado nestes estudos obviamente foi bem menor. Apesar de considerarmos que a descurarização gradual com doses intermitentes de piridostigmina e atropina seja mais segura, pode-se usar clinicamente uma associação fixa de atropina: piridostigmina na razão de 1:20.

Efeitos colaterais: Segundo diversos autores (6,7,10,11) os efeitos colaterais muscarínicos com a piridostigmina são muito menos intensos do que com a neostigmina. Assim Katz (9) tentou abandonar completamente o uso da atropina antes da piridostigmina, num estudo preliminar, mas os efeitos muscarínicos ainda indicaram o uso rotineiro da atropina. Observou que uma dose de 1 mg de atropina é capaz de bloquear suficientemente os efeitos muscarínicos de 10 a 20 mg de piridostigmina. Brown (8) usou 0,64 mg de atropina e McNall e col (10) 0,4 mg de atropina por via venosa antes da piridostigmina. Gotta e col (11) não usaram atropina em 12 pacientes e em outros as doses iam até 1,0 mg usado em 21 pacientes e 24 receberam 0,5 mg de atropina. Todos estes trabalhos mostram a necessidade de se usar a atropina para combater os efeitos muscarínicos, em doses de 0,4 a 1 mg, o que representa pelo menos uma redução de 50% ao que se torna necessário com a neostigmina (9,13). No presente trabalho verificamos que uma dose de 11,5 µg/kg de atropina ou seja 1/20 da dose de piridostigmina é suficiente para manter uma frequência de pulso normal durante e após a reversão do bloqueio. Realmente as alterações de pulso com estas doses de atropina foram menores do que as que ocorreram durante a indução e manutenção da anestesia. É interessante notar-se que as alterações circulatórias e arritmias foram observadas com maior frequência durante a anestesia com o halotano. Não se observaram arritmias durante a descurarização.

Enquanto que Katz (9) e McNall (10) não relataram ocorrência de arritmia, Gotta e col (11) observaram cinco pacientes com arritmia durante a descurarização (8,2%).

Todos estes pacientes tinham recebido ciclopropano e a arritmia reverteu para um ritmo sinusal após a administração de atropina. Quando se usam doses sucessivas e pequenas de atropina e piridostigmina, não ocorrem arritmias, como observamos neste estudo. Gottlieb e Sweet (17) também observaram uma incidência de 23% de arritmias durante a descurarização com a associação de atropina e prostigmina. Outros relataram uma incidência semelhante de arritmias cardíaca associadas ao uso de atropina com neostigmina (18, 19). Daí se verifica que a incidência de arritmias cardíacas com a reversão do bloqueio neuromuscular com piridostigmina é bem menor do que a observada com a neostigmina, o que confirma uma menor susceptibilidade de efeitos colaterais com a piridostigmina já observada no tratamento de pacientes miastênicos nas duas últimas décadas (2,3,4,18).

Quanto as secreções orais e brônquicas, é difícil uma avaliação exata. Apesar de se atribuir a pessoa que administrava a anestesia a classificação do excesso de secreção, esta avaliação foi arbitrária, uma vez que a escala proposta pela firma farmacêutica também era arbitrária. Torna-se difícil distinguir-se entre secreção abundante e moderadamente abundante, da mesma forma que é difícil distinguir secreção moderadamente abundante versus secreções moderadas, o que naturalmente introduz uma causa de erro.

Assim nos resultados encontra-se apenas duas vezes a ocorrência de secreções abundantes (em 40 pacientes), enquanto que McNall e col (10) a encontraram em 9% e em porcentagens maiores ainda por Gotta e col (11). A baixa incidência de casos com secreções abundantes em nosso estudo pode ser devida a administração de doses adequadas de atropina, como se evidencia também no eletrocardiograma, enquanto que alguns dos pacientes de Gotta e col (11) não receberam atropina antes da administração de piridostigmina. Também o estudo piloto de Katz (9) que tentou dispensar o uso da atropina, já mostrou a necessidade desta droga, antes da descurarização com piridostigmina. Em nosso estudo 32% dos pacientes apresentaram secreções moderadamente abundantes e 48% teve secreções moderadas. Já McNall e col (10) encontrou 69% de pacientes com secreções moderadamente abundantes e abundantes, enquanto que em nosso estudo a soma destes dois grupos representou 41% dos casos.

Infelizmente torna-se impossível a interpretação correta destes achados, relativos as secreções orais e brônquicas, uma vez que a anestesia era suspensa e o paciente extubado, pouco antes da avaliação dessas. Em retrospecto parece que a avaliação deveria ter sido feita na sala de recuperação sem manipulação do paciente. É possível também que o estímulo

do nervo cubital tenha também contribuído com algum desconforto no paciente acordado mas ainda parcialmente curarizado, causando um aumento de secreções.

McNall e col (10) relataram dois pacientes com câncer (de um grupo de 133) nos quais não foi possível reverter o bloqueio neuromuscular. Em um destes é provável que isto tenha ocorrido em decorrência de um desequilíbrio eletrolítico. Brown (8) relatou 14 falhas de reversão em 75 pacientes. Em contraposição a estes trabalhos nem Katz (9) nem nos encontramos pacientes com curarização resistente a piridostigmina ou recurarização na sala de recuperação.

Baseado em nossos achados, é evidente que a piridostigmina reverte efetivamente o bloqueio neuromuscular induzido pela d-tubocurarina, e que as necessidades de atropina e incidência de efeitos colaterais são menores do que os observados com a neostigmina. Portanto recomendamos o uso rotineiro da piridostigmina em lugar da neostigmina, especialmente em pacientes portadores de doença cardiopulmonar, afim de diminuir a morbidade e mortalidade associada a descurarização.

SUMMARY

PYRIDOSTIGMINE AS AN ANTAGONIST OF D-TUBOCURARINE IN MEN

12 — 18 mg of pyridostigmine may be required for full reversal of a complete, d-tubocurarine induced neuromuscular block after prior injection of 0.6 — 0.8 mg of atropine. Because of the lower incidence of muscarinic side-effects liability of pyridostigmine, it should be used in preference to neostigmine in critically ill patients for reversal of neuromuscular block. We recommend that not more than 6.0 mg of pyridostigmine, after 0.3 mg of atropine, should be used initially followed 2.0 mg of pyridostigmine preceded by 0.1/mg of atropine until full reversal is achieved, since in clinical practice only 30-80% block likely to be present at the end of a surgical procedure.

REFERÊNCIAS

1. Urban R and Schneider O — N,N-Dimethylcarbamic acid ester of 3-hydroxy-1-methylpyridinium bromide. Swiss Patent 246:834, 1945.
2. Lange M J — Mestinon in Myasthenia Gravis Lancet 2:297, 1955.
3. Schwab R S and Timberlake W H — Pyridostigmine (Mestinon) in the treatment of myasthenia gravis. New Eng J Med 251:271-272, 1954.
4. Osserman K E — Progress report on mestinon bromide (Pyridostigmine Bromide). Am J Med 19:737-739, 1955.
5. Osserman K E and Genkins G — Studies in myasthenia gravis: Reduction in mortality rate after crisis. JAMA 183:97-101, 1963.
6. Tether J E — Treatment of myasthenia gravis with mestinon bromide. JAMA 160:156-158, 1956.

7. Foldes F F and McNall P G — Myasthenia gravis: A guide for anesthesiologists. *Anesthesiology* 23:837-872, 1972.
8. Brown A K — Pyridostigmin, *Anesthesia* 9:92-93, 1954.
9. Katz R L — Pyridostigmine (Mestinon) as an antagonist of d-tubocurarine. *Anesthesiology* 28:528-534, 1967.
10. McNall P G, Wolfson B, Tuazon J G and Siker E S — Use of pyridostigmine for the reversal of neuromuscular blockade. *Anesth Analg* 48:1026-1032, 1969.
11. Gotta A W and Sullivan C A — A clinical evaluation of pyridostigmine bromide in the reversal of curarization. *Canad Anaesth Soc J* 17:527-534, 1970.
12. Ross W T — Comparison of three clinical nerve stimulators, *Anesthesiology*, 32:155, 1970.
13. Smith C M, Mead J C, and Unna K R — Antagonism of tubocurarine III: Time course of action of pyridostigmine, neostigmine, and edrophonium In Vivo and In Vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 120:215-228, 1957.
14. Hobbiger F — The action of carbamic ester and tetraethylpyrophosphate on normal and curarized frog rectus muscle. *Brit J Pharmacol* 5:37-49, 1950.
15. Barrow M E H and Johnson J K — A study of the anticholinesterase and anticurare effects of some cholinesterase inhibitors. *Brit J Anaesth* 38:420-431, 1966.
16. Birtley R D N, Roberts J B, Thomas B H, and Wilson A — Excretion and metabolism of [C14] — Pyridostigmine in the rat. *Brit J Pharmacol* 26: 393-402, 1966.
17. Gottlieb J D and Sweet R B — The antagonism of curare: The cardiac effects of atropine and neostigmine. *Canad Anaesth Soc J* 10:114-121, 1963.
18. Riding J E, Robinson J O — The safety of neostigmine, *Anaesthesia*, 16: 346, 1961.
19. Rosener V, Kepes E R, Foldes F F — The effects of atropine and neostigmine on heart rate and rhythm: recommendations for their use to reverse residual neuromuscular block, *Brit J Anaesth* 43:1006, 1971.