

## Antagonismo do Bloqueio Neuromuscular

M. A. Tardelli, TSA<sup>1</sup>

Tardelli M A – Neuromuscular blockade antagonism.

The author reviews the pharmacokinetics and pharmacodynamics of anticholinesterase agents, which are the major neuromuscular relaxant antagonists. Factors that modify the antagonism and the possible interactions with other drugs are discussed. Monitoring of neuromuscular junction activity as well as evaluation of the antagonism are approached from a clinical view.

Key Words: ANTAGONISTS, NEUROMUSCULAR RELAXANTS: anticholinesterase agents; PHARMACOLOGY

O retorno da função muscular normal após a administração de bloqueadores neuromusculares adespolarizantes (BNM) é de primordial importância para a restauração de uma ventilação espontânea adequada. Para que seja alcançado este objetivo, habitualmente são utilizadas drogas que interfere com o bloqueio neuromuscular denominadas antagonistas dos BNM.

Abordaremos o mecanismo de ação dessas drogas, a farmacocinética e farmacodinâmica e a monitorização do antagonismo.

### 1. Mecanismo de ação

Classicamente, o antagonismo do bloqueio neuromuscular adespolarizante é realizado por drogas anticolinesterásicas (neostigmine, piridostigmine e edrofônio) que atuam inibindo a enzima acetilcolinesterase na junção neuromuscular. Deste modo, elas previnem a destruição normal de acetilcolina, permitindo que esta se acumule, de modo que, em concentração suficiente, compete com o BNM no receptor, restabelecendo a transmissão neuromuscular.

#### 1.1. Estrutura e atividade da acetilcolinesterase

A acetilcolinesterase existe em duas classes de forma molecular: uma forma é a de simples

oligômero com peso molecular de 70.000 e a outra como estrutura molecular complexa, com PM de aproximadamente 10<sup>6</sup>.

A Figura 1 mostra que o centro ativo da anticolinesterase consiste de dois locais de ligação: um local aniônico, que possivelmente é um grupo carboxílico ionizado, e um local esterásico, que contém uma seqüência de aminoácidos (ácido glutâmico-serina-alanina) e um resíduo de histidina. O local aniônico é relativamente não específico, ligando-se a ions amônio quaternário. A função do local aniônico seria a de orientar a molécula, enquanto que o local esterásico, através de ligações covalentes que forma, está envolvido na hidrólise (clivagem da ligação éster) do substrato, seja ele a acetilcolina ou o anticolinesterásico<sup>1</sup>.

A Figura 2 mostra que a hidrólise da acetilcolina ocorre no local esterásico da acetilcolinesterase, em dois estágios:

No primeiro estágio, o oxigênio do grupo hidroxil da serina cede elétrons para o carbono do grupo carboxil da acetilcolina. Deste estágio resulta a liberação da colina mais a formação da enzima acetilada.

No segundo estágio, a enzima acetilada reage com água, formando ácido acético e regenerando a enzima na sua forma ativa. Isto é realizado em um tempo médio de 150 microssegundos<sup>2</sup>.

Os antagonistas dos BNM (edrofônio, neostigmine e piridostigmine), por apresentarem estrutura molecular semelhante à acetilcolina, inibem a enzima acetilcolinesterase, atuando no local esterásico da enzima. Esta inibição é diferente entre o edrofônio e as outras duas drogas em razão da diferença da estrutura molecular (Figura 3)<sup>3,4</sup>.

O edrofônio não possui a porção carbônica, portanto liga-se no local esterásico apenas por

<sup>1</sup> Professora Adjunta da Disciplina de Anestesiologia do Departamento de Cirurgia da Escola Paulista de Medicina

Correspondência para Maria Angela Tardelli  
Rua Botucatu, 740  
04023- São Paulo, SP

Recebido em 1 de setembro de 1987  
Aceito para publicação em 14 de novembro de 1987  
© 1988, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

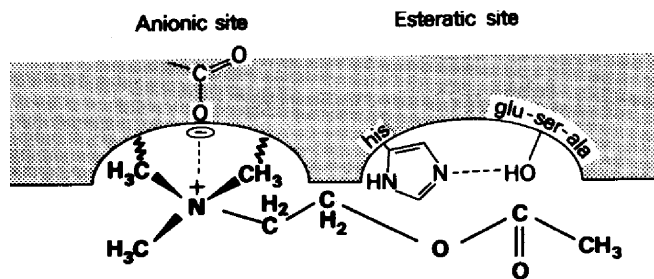


Fig. 1 Centro ativo da acetilcolinesterase. O total aniônico é provavelmente um grupo carboxílico ionizado. O local esterático contém uma sequência de aminoácidos. Em negrito aparece uma molécula de acetilcolina interagindo no centro ativo da acetilcolinesterase.

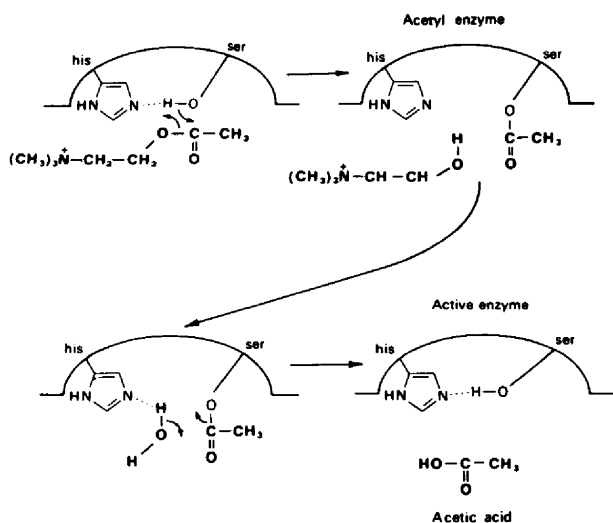


Fig. 2 Hidrólise da acetilcolina no local esterático da acetilcolinesterase<sup>4</sup>.

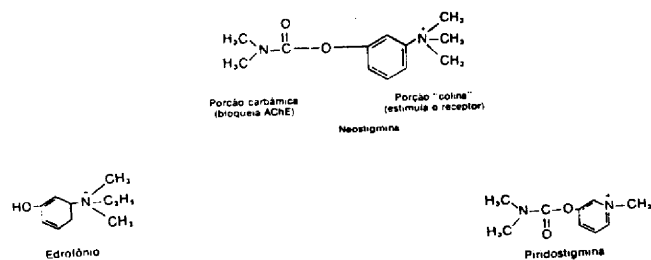


Fig. 3 - Estrutura química básica dos agentes anticolinesterásicos.

Fig. 3 Estrutura química básica dos agentes anticolinesterásicos.

ligações hidrogeniônicas sem formar ligação covalente. Esta falta de ligação, química permite que a acetilcolina através de competição reverta facilmente a inibição. Conseqüentemente, seu início

de ação é rápido e a duração do bloqueio é curta. Estas propriedades, teoricamente, limitariam sua utilização para droga diagnóstica.

Drogas do tipo neostigmine e piridostigmine agem de modo diferente, transferindo seu grupo carbamato à enzima para formar ligações covalentes no local esterático. Uma vez tendo ocorrido esta reação, a acetilcolina não poderá se ligar à enzima até que a ligação enzima-carbamato seja hidrolisada, sendo a vida média desta reação de aproximadamente 30 minutos. Tanto a neostigmine como a piridostigmine formam o mesmo tipo de reação com a acetilcolinesterase, portanto, a duração de suas inibições é similar (Figura 4).

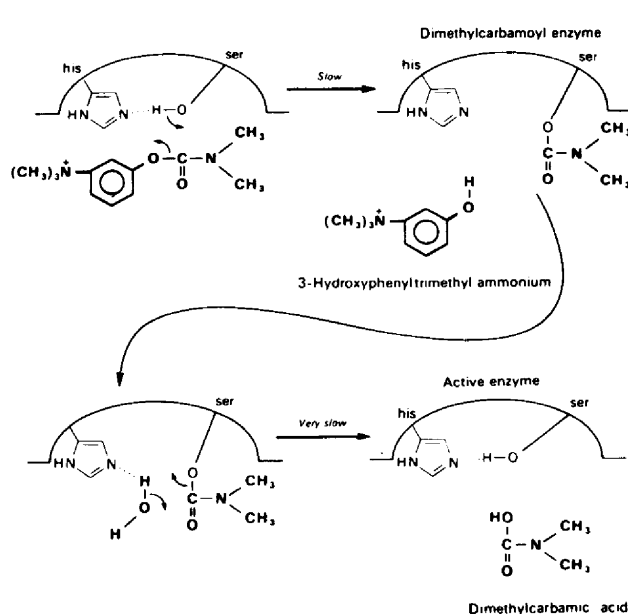


Fig. 4 Interação da neostigmina com a acetilcolinesterase<sup>4</sup>.

Enquanto o edrofônio é apenas dissociado da acetilcolinesterase, por diluição, a neostigmina e a piridostigmine são hidrolisadas pela enzima tal como a acetilcolina, havendo deste modo a formação de metabólitos 3-hidroxi-feniltrimetilamônio e 3-hidroxi-N-metilpiridínio, respectivamente. Estes metabólitos não contribuem de modo significativo para o antagonismo do bloqueio neuromuscular.

Além da inibição da acetilcolinesterase, evidências mostram que outros mecanismos podem estar envolvidos no antagonismo do bloqueio neuromuscular:

a) O aumento de acetilcolina na placa motora, em decorrência da inibição da colinesterase, pode produzir disparos repetitivos da terminação nervosa motora.

b) A própria droga anticolinesterásica pode despolarizar diretamente a terminação nervosa motora e a placa motora por estimulação do receptor através de sua porção colina. Sob este aspecto, o edrofônio, a neostigmine e a piridostigmine têm atividade agonista ("acetilcolina-like") no receptor de acetilcolina, quando em baixas concentrações. De modo inverso, se a concentração for alta, pode ocorrer bloqueio do canal com dessensibilização do receptor.

c) O efeito pré-sináptico dos bloqueadores neuromusculares adespolarizantes reduzindo os estoques prontamente disponíveis de neurotransmissores e inibindo sua mobilização, por bloqueio dos receptores pré-sinápticos, também é revertido pelas drogas anticolinesterásicas.

d) As drogas anticolinesterásicas podem converter uma despolarização axonal simples em respostas repetitivas que podem se espalhar antidromicamente e envolver outros axônios da mesma unidade motora, aumentando assim a liberação de acetilcolina.

Portanto, é importante lembrar que do mesmo modo que os bloqueadores neuromusculares adespolarizantes, estas drogas têm efeitos pré-sinápticos e pós-sinápticos, além da inibição da acetilcolinesterase. O mecanismo predominante é desconhecido, sendo que o antagonismo do bloqueio neuromuscular pode ser o resultado da combinação de todos esses efeitos.

#### 4-Aminopiridina

A 4-aminopiridina tem sido utilizada desde 1966, para reverter o bloqueio neuromuscular adespolarizante. Diferente dos anticolinesterásicos, esta droga age inibindo a condutância do potássio, o que aumenta e prolonga o fluxo de cálcio para dentro do nervo. Como resultado deste mecanismo, há grande aumento da liberação de acetilcolina do neurônio motor. Seu início de ação é mais lento que o da neostigmina e piridostigmine, mas apenas a neostigmina teve seu efeito prolongado quando associada à 4-aminopiridina. Existem propriedades vantajosas relacionada a esta droga: antagoniza o bloqueio neuromuscular dos antibióticos, dos anestésicos locais, a depressão respiratória do fentanil e o bloqueio ganglionar do hexametônio, além de não estimular os receptores muscarínicos. Entretanto, apesar de ser altamente ionizada no pH fisiológico, a 4-aminopiridina atravessa a barreira hematoencefálica rapidamente, produzindo efeitos analépticos, chegando até a convulsões, o que limita seu uso como droga isolada. Tem valor quando utilizada como

droga sinérgica dos anticolinesterásicos, potencializando a atividade da neostigmina e da piridostigmine, diminuindo as desvantagens destas drogas quando administradas isoladamente<sup>6,7</sup>.

## 2. Farmacodinâmica

A curva dose-resposta do edrofônio não é paralela às curvas da neostigmine ou da piridostigmine, sugerindo diferentes mecanismos ou locais de ação<sup>3</sup>. Estudos em animais demonstram que o edrofônio tem efeito predominantemente pré-sináptico. Se diferentes locais de ação e talvez diferentes mecanismos estiverem envolvidos, poderia ser esperada inibição ou potencialização dos efeitos do antagonismo quando fosse administrada uma combinação de drogas anticolinesterásicas. Entretanto, a combinação do edrofônio com piridostigmine ou com neostigmine mostrou haver apenas um efeito aditivo, portanto, mecanismo de ação similar<sup>3,8</sup>.

Se o uso clínico das drogas em doses equipotentes mostra que enquanto o edrofônio tem um início de ação mais rápido, a piridostigmine tem um efeito mais prolongado (Tabela I), a idéia de se associar uma mistura dessas drogas para se obter um efeito rápido e duradouro, a partir de seus efeitos aditivos, parece atraente. Porém, Cronnelly demonstrou que, na clínica, esta combinação não oferece vantagens sobre o uso das drogas isoladamente<sup>8</sup>.

Clinicamente, a magnitude do antagonismo parece ser mais dependente do grau de recuperação da contração muscular no instante em que foi

Tabela I - Início e duração de ação do antagonismo para doses equipotentes de edrofônio, neostigmine e piridostigmine

	Edrofônio 0,5 mg.kg <sup>-1</sup>	Neostigmine 0,04 mg.kg <sup>-1</sup>	Piridostigmine 0,21 mg.kg <sup>-1</sup>
Início de ação (min)	1,2 ± 0,2	7,1 ± 0,6	12,2 ± 1,8
Duração (min)	6 6 ± 7	7 6 ± 6	1 3 0 ± 7

administrado o anticolinesterásico do que da dose total utilizada de bloqueador neuromuscular adespolarizante<sup>6</sup>.

### 2.1. Início de ação

As diferenças observadas parecem estar relacionadas com a afinidade pela enzima anticolinesterásica ou com o mecanismo de ação.

## 2.2. Potência

Comparando a potência dos antagonistas a uma dose que produza 50% do antagonismo ( $ED_{50}$ ) a neostigmine é 4,4 vezes mais potente que a piridostigmine e 5,7 vezes mais potente que o edrofônio. Mas, como a curva dose-resposta do edrofônio não é paralela à da neostigmina e piridostigmine, o cálculo de sua potência pode ser induzido em erro. Este cálculo varia com o ponto em que a comparação foi feita na curva dose-resposta, ou seja,  $ED_{25}$ ,  $ED_{50}$  ou  $ED_{75}$ .

## 2.3. Duração do antagonismo

Em doses equipotentes a duração do bloqueio não difere entre o edrofônio e a neostigmina, enquanto que a duração da piridostigmine é 40% maior<sup>6</sup>. Assim, o edrofônio produz um antagonismo com duração adequada para o uso clínico como antagonista de bloqueio neuromuscular.

A relação dose-resposta de anticolinesterásico para o antagonismo parece ser similar tanto para os bloqueadores neuromusculares de longa duração, como para os de ação intermediária. Portanto, a mesma dose de anticolinesterásico deve ser utilizada para antagonizar os tipos de bloqueadores neuromusculares despolarizantes<sup>3</sup>.

A repercussão clínica mais importante do uso dos anticolinesterásicos são os efeitos muscarínicos resultantes do acúmulo de acetilcolina em outros locais, além da junção neuromuscular, particularmente ao nível cardiovascular. Como resultado, um anticolinérgico sempre deve ser administrado com o anticolinesterásico.

As complicações cardiovasculares com os anticolinesterásicos costumam se apresentar como bradiarritmias e paradas cardíacas, atribuídas à estimulação colinérgica associada ao efeito insuficiente da atropina. Este efeito é de particular importância na neuropatia autonômica diabética na qual há hipersensibilidade dos receptores vagais pós-sinápticos, resultando em maior necessidade de anticolinérgico para bloquear os efeitos muscarínicos.

O uso do anticolinérgico também pode resultar em taquiarritmias indesejáveis. Tem sido sugerida a substituição da atropina pelo glicopirrolato para atenuar a taquicardia e outras arritmias. Embora a maior incidência de arritmias ocorra com a atropina, as evidências são insuficientes para implicá-la com o agente etiológico. Talvez o glicopirrolato bloqueie os estímulos arritmogênicos dos anticolinesterásicos mais eficientemente que a atropina<sup>6</sup>.

Em pacientes anestesiados, doses equivalentes de neostigmina ( $3 \text{ mg} \cdot 70 \text{ kg}^{-1}$ ) e piridostigmine ( $15 \text{ mg} \cdot 70 \text{ kg}^{-1}$ ) necessitam da mesma quantidade de atropina ( $15 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) para impedir a bradicardia, enquanto que esta dose cai ( $7 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) quando é utilizado o edrofônio ( $35 \text{ mg} \cdot 70 \text{ kg}^{-1}$ )<sup>3</sup>.

Sob este ponto de vista, a menor quantidade de atropina de que os antagonistas necessitam para prevenir a bradicardia pode ser clinicamente vantajosa em termos de menos arritmias.

A neostigmina é a que tem mais efeitos muscarínicos, enquanto que a 4-aminopiridina não os possui. Quando a 4-aminopiridina é associada à neostigmina ou piridostigmine, as necessidades de atropina para prevenir bradicardia caem para  $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ .

Os anestésicos inalatórios também exercem um papel fundamental nas alterações cronotrópicas durante o antagonismo do bloqueio neuromuscular, independente do anticolinérgico utilizado. Assim, tanto a atropina como o glicopirrolato, quando associados à neostigmina, provocam mais flutuações na frequência cardíaca se o paciente estiver sendo anestesiado com halothane do que com o etrane<sup>10,11,12</sup>.

## 3. Farmacocinética

O estudo da farmacocinética é importante no sentido de nos fornecer uma previsão confiável da concentração das drogas em vários tecidos, em função da dose e do tempo de administração.

No passado, o curto efeito do edrofônio e a longa duração da piridostigmine foram atribuídos a diferentes velocidades de excreção dessas drogas. Contudo, em pacientes com função hepática e renal normais não há diferença farmacocinética significativa entre os anticolinesterásicos. Como os bloqueadores neuromusculares despolarizantes, os anticolinesterásicos são compostos amônio-quaternários que são ionizados independentemente do pH. Entretanto, seu volume de distribuição e duas a três vezes maior que o dos BNM. É bem possível que este grande aumento do volume de distribuição resulte de ampla localização tecidual, principalmente fígado e rins. Como o volume de distribuição entre os anticolinesterásicos são similares, diferenças no início de ação e na potência dessas drogas não podem ser explicadas em bases farmacocinéticas. A explicação pode estar relacionada à afinidade dos anticolinesterásicos com a enzima ou outros locais de ação<sup>3</sup>.

O clearance dos anticolinesterásicos é relativamente rápido ( $8-9 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) quando com-

parado com os bloqueadores neuromusculares de longa duração (1-3 ml. kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>). Este clearance total é determinado pelo clearance renal e clearance metabólico<sup>3</sup>. Em pacientes sem função renal a determinação do clearance mostra que a parte metabólica é responsável pela excreção de 50% da neostigmina, 30% do edrofônio e 25% da piridostigmine. Este clearance metabólico é realizado fundamentalmente ao nível hepático, sendo inativos os metabólitos resultantes. Portanto, os anticolinesterásicos são altamente dependentes do rim para sua excreção, sendo o clearance renal da piridostigmine 75%, do edrofônio 70% e da neostigmina 50%<sup>13,14,15</sup>. A proporção do clearance dependente dos mecanismos renais excede o esperado para filtração glomerular isoladamente, sugerindo assim a participação de secreção tubular no processo.

Na insuficiência renal, a diminuição do clearance resulta em aumento da vida média dos anticolinesterásicos, excedendo inclusive a do pavulon e a da d-tubocurarina. Portanto, a recurarização em pacientes anéfricos provavelmente não é o resultado do BNM superando o antagonista, e sim o efeito de interação de drogas ou outros fatores com a atividade residual dos BNM<sup>3</sup>.

Em pacientes com rim transplantado funcionando, a farmacocinética dos anticolinesterásicos é similar à daqueles com função renal normal<sup>15</sup>.

Diferente da farmacodinâmica que é influenciada pela idade do paciente, este fator não interfere na farmacocinética do antagonismo. O volume de distribuição do edrofônio na criança não difere do adulto, porém o clearance é maior. Embora os pacientes pediátricos tendam a excretar os anticolinesterásicos mais rapidamente, a duração do seu antagonismo é similar à do adulto<sup>16, 17, 18</sup>.

A farmacocinética dos anticolinesterásicos mostrou que eles apresentam mais semelhanças do que diferenças entre as drogas, além de não haver a nítida relação entre níveis plasmáticos dessas drogas e seus efeitos, como ocorre com os bloqueadores neuromusculares adespolarizantes.

#### 4. Correlação entre a farmacocinética e a farmacodinâmica

Diferente dos bloqueadores neuromusculares, não há uma relação entre a concentração sanguínea do antagonista com a magnitude e duração do antagonismo. Uma relação interessante foi observada entre a inibição da colinesterase eritrocitária de ratos e a facilitação da transmissão neuromuscular. Quando a enzima está inibida menos que 85%, não ocorre facilitação, mas, entre

85 e 98%, a facilitação é linearmente relacionada à inibição enzimática, sugerindo uma "margem de segurança" para a inibição enzimática. Isto poderia explicar o término do efeito farmacológico dos anticolinesterásicos mesmo na presença de significativo grau de inibição enzimática<sup>19</sup>.

As alterações na farmacodinâmica dependentes das mudanças na farmacocinética são apenas especulativas e sugestivas de que a concentração e a constante de dissociação dos bloqueadores neuromusculares não despolarizantes no receptor são os fatores principais para facilitar o antagonismo.

### 5. Fatores que alteram o antagonismo

#### 5.1. Intensidade do bloqueio neuromuscular

O grau de bloqueio neuromuscular, no momento da administração do anticolinesterásico, pode alterar a velocidade do antagonismo. Assim, durante o bloqueio de um bloqueador neuromuscular adespolarizante de longa duração, quando a medida de uma contração isolada for maior que 20% da medida do controle, o tempo para restabelecer os valores do controle com 2,5 mg de neostigmina será de 15 minutos ou menos. Este tempo dobra quando a intensidade da contração isolada for menor que 20% do controle<sup>20,21</sup>. Quando o bloqueio não é intenso, o edrofônio tem um início de ação mais rápido que a neostigmina. Entretanto, no bloqueio profundo, ou seja, intensidade de contração menor que 10% do controle, a neostigmina promove um antagonismo mais rápido e completo que o edrofônio, tanto para o pancurônio, o vecurônio ou o atracúrio<sup>22, 23, 24</sup>.

#### 5.2. Tipo de bloqueador neuromuscular

O bloqueio da d-tubocurarina e do pancurônio é mais facilmente revertido pela neostigmina do que o da galamina<sup>20</sup>.

#### 5.3. Idade

Quando o antagonismo é realizado com neostigmine, os pacientes pediátricos necessitam de 1/2 a 1/3 da dose do adulto. Com o edrofônio, as necessidades são similares, independentes da idade. Entretanto, a duração do antagonismo da neostigmine e do edrofônio é a mesma para as crianças e os adultos<sup>16,17</sup>.

Nos pacientes geriátricos, Cronnelly observou que tanto a curva dose-resposta como a duração do antagonismo são semelhantes quando se utiliza o edrofônio. Entretanto, o início de ação é mais lento, ou seja, demora mais para se obter um antagonismo adequado nos pacientes geriátri-

cos<sup>25</sup>. Outros autores encontraram um início de ação igual e duração duplicada para a reversão do bloqueio neuromuscular com edrofônio, em pacientes geriátricos<sup>12</sup>. Estas diferenças podem ser explicadas pelas diferentes doses utilizadas. O uso de neostigmina nos pacientes geriátricos mostrou que a resposta é potencializada e tem duração maior do que no adulto jovem<sup>3</sup>.

Concluindo, o início e a duração de ação são iguais nas crianças e no adulto jovem, tanto com o edrofônio como com a neostigmina. Nos pacientes geriátricos, variam de acordo com a dose utilizada.

Nas crianças e nos idosos, a potência é maior com a neostigmina.

#### 5.4. Temperatura

Estudos recentes mostram que a hipotermia prolonga o bloqueio não despolarizante. Entretanto, a hipotermia, per se, não altera a capacidade da neostigmina em antagonizar o bloqueio neuromuscular<sup>26</sup>.

#### 5.5. Equilíbrio ácido-básico

A acidose respiratória potencializa o efeito do bloqueio neuromuscular adespolarizante, podendo até impedir seu antagonismo quando a PaCO<sub>2</sub> for maior que 50 mmHg. Portanto, a correção da acidose respiratória sempre deve preceder a administração do anticolinesterásico. Se a acidose respiratória ocorre depois de ter-se obtido um antagonismo adequado, o bloqueio neuromuscular não reaparecer.

A reversão do bloqueio se comporta diferente frente aos distúrbios metabólicos. Assim, a alcalose — e não a acidose metabólica — é que limita o antagonismo. Entretanto, se durante a alcalose metabólica forem mantidos os níveis de cálcio e potássio, não haverá interferência com a reversão do bloqueio. Estes dados sugerem que apenas o pH extracelular, isoladamente, não é suficiente para se prever o efeito das mudanças ácido-básicas no antagonismo do bloqueio neuromuscular adespolarizante<sup>27</sup>.

#### 5.6. Equilíbrio eletrolítico

Sódio e potássio: Estes íons são importantes na medida que alterem a proporção entre as concentrações intra e extracelulares, responsáveis pela determinação do potencial transmembrana do terminal nervoso (pré-sináptico) e da membrana pós-juncional. Assim, a hiperpolarização (diminuição do potássio extracelular) a nível de placa motora tende a antagonizar a reversão do blo-

queio adespolarizante. Entretanto, se ocorrer despolarização no terminal pré-sináptico hiperpolarizado, a liberação de acetilcolina será maior, tendendo a facilitar o antagonismo do bloqueio. Determinar qual o efeito dominante é tarefa difícil. Sabe-se que a hipocalcemia, apesar de não impedir o antagonismo, aumenta a necessidade de neostigmina para reverter o bloqueio não despolarizante<sup>27</sup>.

#### Magnésio

O aumento da concentração plasmática deste íon diminui a liberação de acetilcolina do terminal nervoso motor e reduz a sensibilidade da membrana pós-juncional ao transmissor, intensificando o efeito dos bloqueios neuromusculares adespolarizantes. Nesta interação magnésio-relaxante pode-se antecipar um bloqueio prolongado, já que tanto a neostigmina como o cálcio são apenas parcialmente efetivos como antagonistas<sup>20</sup>.

#### Cálcio

Embora o cálcio aumente a liberação de acetilcolina do terminal nervoso motor e aumente o acoplamento excitação-contração muscular, ele também estabiliza a membrana pós-juncional. Esta estabilização pode explicar por que o cálcio apenas antagonize parcialmente o bloqueio induzido pelo magnésio-d-tubocurarina e aumenta o bloqueio por dessensibilização da succinilcolina<sup>20</sup>.

#### 5.7. interação de drogas

A dificuldade de um bloqueio neuromuscular adespolarizante ser antagonizado na vigência da utilização de certas drogas traduz-se pela interação da droga com o bloqueador neuromuscular e não por efeito sobre os anticolinesterásicos.

*Antibióticos:* Com exceção da penicilina G, da Cefradina e da Cefaloridina, os antibióticos potencializam os efeitos dos curares, interferindo em diversas fases da condução neuromuscular<sup>28, 29</sup>.

- a) na condução neuro-axonal, mais provavelmente no nódulo de Ranvier;
- b) inibindo a liberação de acetilcolina do motoneurônio;
- c) dificultando a interação do transmissor com o receptor colinérgico pós-sináptico;
- d) alterando o estado de excitabilidade do receptor colinérgico;
- e) estabilizando a membrana muscular;

f) interferindo com o mecanismo contrátil dentro do músculo.

Portanto, dependendo do local de ação, a depressão neuromuscular resultante pode não ser revertida pela neostigmine e/ou cálcio. A Tabela II mostra um resumo dos antibióticos, seu local de ação e a efetividade do modo de reversão. Quando não se consegue um antagonismo efetivo frente a uma interação com antibiotico, o mais recomendável é manter a ventilação controlada até que o bloqueio neuromuscular cesse espontaneamente. Nesta situação, doses de neostigmine maiores que 5 mg.70 kg<sup>-1</sup> pode intensificar o bloqueio. Miller e Cronnelly não recomendam a utilização do cálcio porque o antagonismo por ele

produzido geralmente não é mantido, além de poder antagonizar o efeito antibacteriano dos antibióticos<sup>6,27</sup>.

**Anestésico local:** Quando utilizado como antiarrítmico durante a cirurgia potencializa os efeitos dos bloqueadores neuromusculares. A capacidade da neostigmine antagonizar esta interação ainda não foi estudada<sup>27</sup>.

**Drogas cardiovasculares:** Antiarrítmicos com propranolol, quinidina, trimetafan e nitroglicerina agem intensificando o bloqueio neuromuscular. A reversão de bloqueio adespolarizante associado a quinidina não é efetivada com o edrofônio<sup>27</sup>.

**Anestésicos endovenosos:** A quetamina intensifica o bloqueio neuromuscular atuando em nível

Tabela II – Inter-relação antibiótico e bloqueio neuromuscular adespolarizante<sup>20,29</sup>

Antibiótico	Local de ação			Reversão da interação antibiótico/bloqueio neuromuscular		
	Terminal nervoso	Receptor colinérgico	Membrana muscular	Neostigmine	Cálcio	3-4-minopiridina
Colistin	Inibição	Depressão (?)	Depressão	Não	Não <sup>29</sup> Às vezes <sup>20</sup>	ND
Polimixina	Dose relacionada Estimulação -->	Depressão ND	Depressão	Não	Não	Sim
Tetraciclina	—	—	Depressão	Parcialmente	Parcialmente	ND
Estreptomicina	Dose relacionada Estimulação +	Depressão	ND	Sim <sup>20</sup> Parcialmente <sup>26</sup>	Geralmente	ND
Neomicina	Inibição	Depressão	ND	Geralmente	Geralmente	ND
Kanamicina	Inibição	Depressão	ND	Às vezes	Às vezes	Sim
Gentamicina	Inibição	ND	ND	Às vezes	Sim	ND
Amicacina	Inibição	ND	ND	Parcialmente	Sim	ND
Clindamicina	Dose relacionada Estimulação -->	Depressão	Depressão	Parcialmente	Parcialmente	Parcialmente
Lincomicina	Inibição	Depressão	Depressão	Parcialmente	Não	Sim

ND = Informação não disponível

Tabela III - Correlação entre os testes de transmissão neuromuscular<sup>26</sup>

Estimulação nervosa periférica	Teste clínico	Estimativa do número de receptores ocupados (%)
Contração reduzida a um estímulo simples e tétano mantido com 30 Hz por 5 segundos	Volume corrente normal	75-80%
Seqüência de 4 estímulos normal	Capacidade vital normal	70-75%
Tétano mantido com 100 Hz por 5 segundos	Força inspiratória normal	50%
Tétano mantido com 200 Hz por 5 segundos	Elevação da cabeça e aperto de mão (por 5 segundos)	33%

pré-sináptico (diminuição da liberação de acetilcolina) e pós-sináptico (redução da sensibilidade a anticolinesterásico)<sup>28</sup>.

**Barbitúricos:** Intensificam o bloqueio neuromuscular apenas em concentrações muito altas para serem utilizadas clinicamente<sup>28</sup>.

**Diuréticos:** A furosemida age em nível pré-sináptico, inibindo o sistema AMP cíclico e reduzindo a liberação de acetilcolina. Clinicamente este efeito é bem documentado, potencializando os efeitos dos bloqueadores neuromusculares não despolarizantes<sup>30</sup>.

O manitol não tem nenhum efeito na excreção dos bloqueadores neuromusculares adespolarizantes<sup>7</sup>.

**Dantrolene:** Deprime diretamente o músculo esquelético, bloqueado o acoplamento excitação-contracção. Portanto, intensifica o bloqueio neuromuscular. A neostigmina não reverte o bloqueio pelo dantrolene<sup>31</sup>.

## 6. Avaliação do antagonismo – Monitorização da junção neuromuscular

Tradicionalmente, o grau de bloqueio neuromuscular durante e após a anestesia é avaliado somente sob critérios clínicos, tais como: tônus muscular, volume corrente, força inspiratória e capacidade de abrir os olhos e elevar a cabeça. Porém, o método mais eficaz para avaliar a função neuromuscular é a medida de respostas evocadas no músculo adutor do polegar a partir de estimulação elétrica do nervo ulnar.

Como o adutor do polegar é o único músculo neste dedo inervado pelo nervo ulnar, a medida da contração do polegar não sofre o risco de ser alterada por estimulação nervosa direta, aproximando-se bastante das preparações neuromusculares de músculo isolado<sup>32</sup>. Para se assegurar a ativação total de todas as fibras nervosas e musculares, os estímulos devem ser de intensidade supramáxima, em onda quadrada com duração máxima de 0,2 m/seg, para se evitar descarga nervosa repetitiva<sup>33</sup>. Assim, ao medir-se a redução na força de contração do polegar a um dado estímulo supramáximo, é obtido o grau de bloqueio neuromuscular.

Clinicamente empregam-se três tipos de frequências de estimulação:

a) **Estímulo simples:** Um estímulo elétrico único com frequência de 0,1 a 1,0 Hz (ciclos.seg.<sup>-1</sup>) resultado em uma contração isolada do músculo. Este método tem a vantagem de ser tecnicamente fácil e poder ser utilizado em pacientes acorda-

dos. Entretanto, como desvantagens ele é pouco sensível pois só permite medir a região acima da fracional dos receptores ocupados de 75 a 80% (acima do "iceberg"), necessita da medida de controle e não distingue o tipo de bloqueio neuromuscular<sup>34</sup>.

b) **Estimulação tetânica:** É uma estimulação nervosa realizada através de uma sequência de estímulos que se sucedem numa velocidade muito rápida, ou seja, 30, 50 ou 100 Hz durante cinco segundos. Na prática clínica, a frequência mais utilizada é de 50 Hz porque é uma estimulação que força a função neuromuscular na mesma proporção que um esforço voluntário máximo. Assim, a estimulação tetânica mede a região abaixo do "iceberg", sendo mais sensível o teste quanto maior for a duração ou a frequência de estimulação<sup>32</sup>.

Como a contração muscular é um fenômeno de "tudo ou nada", cada fibra se contrai de modo máximo ou não se contrai. Portanto, quando a adução do polegar decai, significa que algumas fibras estão se contraindo normalmente, enquanto outras ainda estão bloqueadas, ou seja, quanto maior a resposta menos fibras bloqueadas existem. Assim, o grau de fadiga da contração muscular depende da extensão do bloqueio, da frequência e da duração da estimulação tetânica.

Mesmo depois de cessada a estimulação tetânica, a síntese e a mobilização de acetilcolina ainda permanece aumentadas por curto período. Este fato explica uma contração muscular mais intensa a um estímulo isolado (facilitação pós-tetânica), após o tétano.

Apesar de ser um método sensível, a estimulação tetânica é dolorosa e em certas condições pode modificar o bloqueio neuromuscular adespolarizante<sup>34</sup>.

c) **Seqüência de quatro estímulos:** A estimulação é realizada através de quatro estímulos supramáximos (2 Hz) com intervalo de 0,5 seg, por um período de 2 segundos. A relação entre a amplitude da quarta e da primeira contração da seqüência é a chamada proporção da seqüência de quatro estímulos. Durante o bloqueio adespolarizante esta proporção diminui e, dentro de certos limites, é inversamente proporcional ao grau de bloqueio neuromuscular<sup>32</sup>.

Este processo tem como vantagens diferenciar o tipo de bloqueio, não necessitar de controle, ser mais sensível que a estimulação simples, não ser doloroso e poder ser repetido cada 10 segundos, permitindo que se acompanhe de perto rápidas alterações do bloqueio neuromuscular<sup>34</sup>.



A necessidade de monitorização da função neuromuscular é indiscutível, entretanto nem sempre possível; assim, podemos avaliar o grau de bloqueio a partir de uma correlação entre os testes de transmissão neuromuscular e os achados clínicos através da Tabela III<sup>26</sup>.

Os dados da tabela sugerem que a sensibilidade dos testes em detectar bloqueio residual é: manter a cabeça elevada > aperto de mão > força inspiratória > capacidade vital normal > volume corrente.

Concluindo, se os testes mostram que o antagonismo do bloqueio não está adequado, antes de administrar mais anticolinesterásico procurar sempre uma causa para esta reversão dificultada, verificando os seguintes itens<sup>27</sup>:

- se foi dado tempo suficiente para o antagonismo se efetivar;
- se o bloqueio neuromuscular adespolarizante não está muito intenso para ser antagonizado;
  - como estão os equilíbrios ácido-básico e eletrólítico;

Tardelli M A – Antagonismo do bloqueio neuromuscular.

O autor faz uma revisão da farmacocinética e farmacodinâmica dos antibolinesterásicos, que constituem os principais antagonistas dos relaxantes neuromusculares.

Os fatores que alteram o antagonismo são discutidos além das possíveis interações com outras drogas. A monitorização da atividade da junção mioneural, bem como a avaliação do antagonismo, são abordadas do ponto de vista clínico.

Unitermos: ANTAGONISTAS, RELAXANTES NEUROMUSCULARES: anticolinesterásicos; FARMACOLOGIA

- como esta a temperatura;
- se há alguma interação de drogas.

Antagonismo do bloqueio por dessensibilização

Certas observações sugerem que o bloqueio por dessensibilização pode ser revertido pela neostigmina desde que certos critérios para sua administração sejam observados<sup>26,35</sup>.

Assim o anticolinesterásico está indicado na reversão do bloqueio fase II quando:

- a) existe alguma atividade respiratória, ou seja, a neostigmina não deve ser administrada quando o paciente estiver apnéico;
- b) o bloqueio por dessensibilização deve estar presente, sendo indicado pela fadiga tetânica com estímulos de 30-50 Hz seguida de facilitação pós-tetânica, ou seja, que o bloqueio esteja bem caracterizando como fase II.

Tardelli M A – Antagonismo del bloqueio neuromuscular.

El autor hace una revisión de la farmacocinética y farmacodinámica de los anticolinesterásicos, que constituyen los principales antagonistas de los RELAXANTES NEUROMUSCULARES.

Se discuten los factores que alteran el antagonismo, juntamente con posibles interacciones con otras drogas. Del punto de vista clínico son abordadas la monitorización de la actividad de la unión mioneural, bien como la evaluación del antagonismo.

#### REFERÊNCIAS

1. Kitz R J – Anticholinesterase drugs: Basic pharmacology. Asa Refresher Courses, 1978; 216B: 1-3.
2. Gilman A G, Goodman LS, Rail TW, Murad F - The pharmacological basis of therapeutics 7<sup>th</sup> edition, New York, 1985; 111-113.
3. Cronnelly R – Pharmacology of muscle relaxant reversal. Asa Refresher Courses, 1986; 14:99-110.
4. Bowman W C, Rand M J – Textbook of pharmacology, 2<sup>nd</sup> edition, Oxford, 1980, 10.32-10.37.
5. Hennis P, Cronnelly R, Sharma M, Fisher D M, Miller R D – Metabolites of neostigmina and pyridostigmine do not contribute to antagonism of neuromuscular blockade in the dog. Anesthesiology, 1984; 61: 534-539.
6. Cronnelly R, Morris R B – Antagonism of neuromuscular blockade. Br J Anaesth, 1982; 54: 183-194.
7. Miller R D, Booij L H D, Agoston S, Crul J F - 4-aminopyridine potentiates neostigmine and pyridostigmine in man. Anesthesiology, 1979; 50: 416-420.
8. Cronnelly R, Miller R D – Onset and duration of edrofonium-pyridostigmine mixtures. Anesthesiology, 1984; 61: A301.
9. Triantafiliou A N, Tsuedak Berg J, Wieman T J – Refractory bradycardia after reversal of muscle relaxant in a diabetic with vagal neuropathy. Anesth Anal, 1986; 65: 1237-1241,
10. Samra S K, Pandit U A, Pandit S K, Kothary S P – Modification by halogenated anaesthetics of chronotropic response during reversal of neuromuscular blockade. Can Anaesth Soc J, 1983; 30: 48-52.

11. Samba S K, Pandit U, Pandit S K, Kothary S P – Effect of halogenated anesthetics on heart rate changes during reversal of neuromuscular block with glycopyrrolate and neostigmina. *Can Anaesth Soc J*, 1984; 31: 619-623.
12. Nocite J R, Zuccolotto S N, Pereira C G, Tanajura A G – Influência do halotano e enflurano sobre a avaliação do produto FC-PAS durante a reversão do bloqueio neuromuscular. *Rev Bras Anest*, 1984; 34: 393-396.
13. Cronnelly R, Stanki D R, Miller R D, Sheiner L B – Renal function and the pharmacokinetics of neostigmine in anesthetized man. *Anesthesiology*, 1979; 51: 222-226.
14. Cronnelly R, Stan ski D R, Miller R D, Sheiner L B – Pyridostigmine kinetics with and without renal function. *Clin Pharmacol Ther*, 1980; 28: 78-81.
15. Morris R B, Cronnelly R, Miller R D, Stanski D R, Fahey M R - Pharmacokinetics of edrophonium in anephric and renal transplant patients. *Br J Anaesth*, 1981; 53: 1311-1314.
16. Fisher D M, Cronnelly R, Miller R D, Manohar S – The neuromuscular pharmacology of neostigmina in infants and children. *Anesthesiology*, 1983; 59: 220-225.
17. Fisher D M, Cronnelly R, Manohar S, Miller R D – Clinical pharmacology of edrophonium in infants and children. *Anesthesiology*, 1984; 61: 428-433.
18. Silverberg PA, Matteo R S, Ornstein E, Youg W L, Diaz J – Pharmacokinetics and pharmacodynamics of edrophonium in the elderly. *Anesth Analg*, 1986; 65: S142.
19. Barber H E, Calvey T N, Muir K T - The relationship between the pharmacokinetics, colinesterase inhibition and facilitation of twitch tension of the quaternary ammonium anticholinesterase drugs, neostigmine, pyridostigmine, edrophonium and 3-hydroxy-phenyltrimethylammonium. *Br J Pharm*, 1979; 66: 525-530.
20. Miller R D – Reversal of neuromuscular blockade. *Asa Refresher Course*, 1977; 5: 125-136.
21. Goldhill D R, Embree P B, Ali H H, Savarese J J - Complete reversal of deep pancuronium block requires at least 20 minutes. *Anesth Analg*, 1986; 65: S59.
22. Rupp S M, McChristian J W, Miller R D – Neostigmina antagonizes a profound neuromuscular blockade more rapidly than edrophonium. *Anesthesiology*. 1984;61: A237.
23. Caldwell J E, Robertson E N, Baird W L M – Antagonism of profound neuromuscular blockade induce by vecuronium or atracurium. *Br J Anaesth*, 1986; 58: 1285-1289.
24. Kopman A – Recovery times following edrophonium and neostigmina reversal of pancuronium, atracurium, and vecuronium steady-state infusions. *Anesthesiology*, 1986; 65: 572-578.
25. Cronnelly R, Miller R D – Edrophonium: dose-response, onset and duration of antagonism in elderly patients. *Anesthesiology*, 1984; 61: A303.
26. Miller R D – Antagonism of neuromuscular blockade. *Anesthesiology*, 1976; 44: 318-329.
27. Miller R D – *Anesthesia*, 2<sup>nd</sup> edition, New York, 1986; 2: 871-931.
28. Waud B E – Interaction of muscle relaxants and other drugs. *Asa Refresher Courses*, 1981; 9: 213-223.
29. Sokoll M D, Gergis S D – Antibiotics and neuromuscular function. *Anesthesiology*, 1981; 55:148-159.
30. Miller R N, Sohn Y J, Matteo R S - Enhancement of d-tubocurarina neuromuscular blockade by diuretics in man. *Anesthesiology*, 1976; 45: 442-445.
31. Flewellen E H, Nelson T E, Bee D E – Effect of dantrolene on neuromuscular block by d-tubocurarine and subsequent antagonism by neostigmina in the rabbit. *Anesthesiology*, 1980 52: 126-130.
32. Viby Mogensen J – Clinical assessment of neuromuscular transmission. *Br J Anaesth*, 1982; 54: 209-223-
33. Goudsouzian N – Observações recentes sobre a transmissão neuromuscular em lactentes. *Rev Bras Anest*, 1984; 34: 143-147.
34. Donati F, Bevan J C, Bevan D R – Neuromuscular blocking drugs in anesthesia *Can Anaesth Soc J*, 1984; 31: 324-335.
35. Futter E M, Donati F, Bevan D R – Neostigmina antagonism of succinylcholine phase II block: A comparison with pancuronium. *Can Anaesth Soc J*, 1983; 30: 575-580.