

AÇÕES E EFEITOS INDESEJÁVEIS DA SUCCINILCOLINA

1308
DR. ALFREDO FERNANDES DE CARVALHO, E.A. (*)

São discutidas as ações e os efeitos indesejáveis da succinilcolina nos diversos aparelhos e sistemas orgânicos, com ênfase especial na hipertermia maligna e no bloqueio prolongado. Aspectos fisiopatogênicos são discutidos, assim como orientação profilático-terapêutica, tendo sempre em vista o sentido prático.

A succinilcolina é um relaxante muscular largamente empregado em todo o mundo, por apresentar características especiais vantajosas, como rápido início de ação, bom grau de relaxamento para uma intubação atraumática e muito curta duração de ação. Outra vantagem epreguada é a possibilidade de sua aplicação em infusão venosa contínua, prolongando o relaxamento e possibilitando o controle de sua profundidade.

Outra característica da succinilcolina é que ela se constitui no único relaxante muscular que é totalmente catabolizado no organismo, dispensando emunctórios e cujo mecanismo é inteiramente conhecido, fornecendo como produtos finais a colina, reaproveitada, e o ácido acético, usado na res-síntese da acetil-coenzima A.

Entretanto, ao lado destas vantagens, há um gama de ações e efeitos próprios indesejáveis, às vezes deletérios mesmo, que tornam a succinilcolina uma droga singular entre todos os relaxantes musculares em uso na clínica anestesiológica diária.

Quimicamente constituída por duas moléculas de acetilcolina ligadas entre si (diacetilcolina, succinildicolina), apresenta a succinilcolina diversas ações e efeitos que mimetizam esse neuro-hormônio, sempre em atuação mais demorada, de

(*) Chefe do Serviço de Anestesiologia do Hospital Estadual Getúlio Vargas — Rio de Janeiro. Responsável por C.E.T.

Recebido para publicação em 10/5/78

Aprovado para publicação em 20/7/78

vários segundos a vários minutos, ao invés de milisegundos. Assim, apresenta ações e efeitos nicotínicos e muscarínicos em diversos órgãos, aparelhos e sistemas. O próprio relaxamento muscular, ação nicotínica, é semelhante: a succinilcolina provoca alterações elétricas e iônicas na placa motora, despolarizando-a e provocando contração muscular prévia ao relaxamento, com liberação de potássio.

Por apresentar estrutura molecular semelhante aos metônios, é a succinilcolina também conhecida sob o nome de suxametônio.

Em duas condições esta droga apresenta ações e efeitos que lhe são peculiares: o bloqueio prolongado por falta de metabolização adequada e a hipertermia maligna, precedida ou não de contratura muscular, síndrome diferente da hipertermia de Ombrédane em etiologia e quadro clínico. Ressalve-se que aquela última condição citada pode apresentar-se sem que a succinilcolina tenha sido usada. Essas duas condições abriram, cada uma por sua vez, novas frentes de pesquisas e estudos no campo farmacogenética.

É sobre essas ações e efeitos indesejáveis da succinilcolina que serão tecidas considerações, com o fito único e despretencioso de condensar, em poucas linhas, o que se lê em farta literatura.

SISTEMA CARDIOVASCULAR

A succinilcolina provoca diminuição da frequência cardíaca (23,97,143) na sua fase inicial de ação, que pode ser bastante intensa após doses repetidas sem, entretanto, levar a parada cardíaca definitiva. Durante a vigência de bradicardia severa, há hipotensão arterial por queda do débito cardíaco (71). Em poucos segundos a frequência cardíaca volta ao normal ou, como ocorre mais vezes, eleva-se acima do normal com hipertensão arterial (29,35,71,143,146) a qual também costuma aparecer durante infusão venosa prolongada (55). Esses efeitos são bloqueados pelo trimetafan, donde se pode concluir que a ação do miorelaxante se faz ao nível dos gânglios parassimpáticos (1ª fase) e simpáticos (2ª fase) (143). Ações nicotínicas, portanto.

Como o atropina venosa evita o aparecimento de bradicardia, esta pode ser atribuída também a ação muscarínica (40,71). No entanto, a atropina aplicada como pré-anestésico parece não ter esta ação (29,35,69,143).

Outro provável mecanismo de produção seria a estimulação dos barorreceptores carotídeos pela succinilcolina, dando como resultado bradicardia reflexa, via vagal (101,102).

AP 1754

Quando do uso de anestésicos gerais que aumentam a irritabilidade (¹⁴³) (halotano, ciclopropano) e quando do uso de digitálicos (^{46,57}), a aplicação da succinilcolina pode dar origem a arritmias de origem supraventricular ou ventricular às vezes graves. Isso também pode ocorrer quando de gotejamento venoso prolongado (^{29,35}).

Há também aumento da incidência e gravidade da bradicardia e das arritmias após doses de repetição, principalmente com os anestésicos inalatórios citados (^{52,78,100}). Menor incidência e gravidade destas manifestações pode ser obtida com pequena dose prévia de relaxante muscular não despolarizante (^{52,78,102,127}) em torno de 1/5 da dose usada para entubação), que atuaria por diminuir a liberação de K^+ , por bloquear a ação vagal da succinilcolina ou impedindo a estimulação de receptores aferentes periféricos (¹⁰²). O alcurônio parece ser o mais eficiente (⁷⁸). O mesmo efeito foi atribuído ao sulfato de magnésio (³).

Por vezes, à atropina injetada para contrabalançar a bradicardia segue-se arritmia.

Como a succinilcolina libera K^+ , a origem da arritmia cardíaca poderia também ser explicada pela mudança brusca do regime do K^+ entre os lados interno e externo da membrana da fibra miocárdica excitável.

HOMEOSTASE SANGÜINEA

É sabido que tanto a despolarização nervosa quanto a muscular provocam liberação do K^+ do interior da célula, a fim de manter o equilíbrio eletroquímico, tendo em vista a entrada de Na^+ (^{35,47,114,115,122,135,139}). Atuando na placa motora, a despolarização causada pela succinilcolina provoca influxos antidrômicos que atingem toda a unidade motora (^{4,40,113,136,146}). A ação da droga é, portanto, milhares de vezes maior do que a da acetilcolina em condições normais de funcionamento orgânico. Daí, maior saída de K^+ dos seus sítios intracelulares, com conseqüente aumento da potassemia (em média 0,5 mEq/l¹¹³), também devendo contribuir dano muscular (⁴). A subida sérica de K^+ segue-se de imediato à injeção de succinilcolina, atinge o máximo em 3 minutos e começa a declinar a partir de 15 minutos (¹²¹). Esse aumento pode ter conseqüências deletérias em pacientes já hipercaliêmicos relativas ao coração (arritmias e mesmo parada cardíaca em diástole) como, por exemplo, pacientes renais (^{119,137}), grandes queimados (^{58,121,132,134,143}), acidóticos, politraumatizados (^{11,38,103,119,140}), peritoníticos (⁸⁷), com dano muscular primário ou secundário a patologia nervosa (^{36,59}), em tetânicos (¹¹⁹), em uso de altas

doses venosas de penicilina potássica (cada milhão de unidades desta penicilina contém 1,7 mEq/ de K^+), etc.

Alterações eletrocardiográficas severas costumam aparecer com potassemia igual ou superior a 7,5 mEq/litro (54).

A liberação de K pela succinilcolina em indivíduos renais não difere estatisticamente da dos indivíduos sadios (140), o mesmo não ocorrendo nos grandes queimados e nos politraumatizados com grande dano muscular, em que há maior liberação daquele íon, provavelmente da membrana celular lesada. O período mais crítico para ambos grupos de pacientes situa-se entre a 3ª e a 10ª semanas (11,58,103,140).

Dose prévia de relaxante não despolarizante parece desempenhar alguma ação protetora, por menor aumento nos teores plasmáticos do potássio.

OLHOS

A succinilcolina provoca aumento da tensão intra-ocular (37,45,72,82,98,104,112,131,136,138), mesmo com injeção intramuscular (37) (7,5 mmHg, em média (37,45), embora não sistematicamente (131) e tem a duração da atuação da droga. Este efeito é atribuído à contração mantida (contratura) dos músculos estriados extrínsecos do olho (45,82,98,104), que teria origem na ativação do sistema tônico neuromuscular do olho por estímulos de alta frequência, ao mesmo tempo em que estaria inibido outro sistema neuromuscular, estimulável por descargas de baixa frequência (82). Pequena participação no aumento da pressão intra-ocular teriam os músculos lisos intrínsecos do olho (82,136), que se contrairiam.

Pequena dose prévia à succinilcolina de relaxante muscular não despolarizante diminui este efeito hipertensor intra-ocular (82,45,104,136).

Foi também descrita enoftalmia, que seria consequência da paralisia dos músculos lisos da órbita inervados pelo simpático (136).

A dilatação pupilar não guarda relação com o grau de elevação da pressão intraocular (37).

A succinilcolina deve ser usada com cuidado nos casos em que haja aumento prévio da tensão intra-ocular (glaucoma, deslocamento de retina) e está contra-indicada nos casos em que estejam abertas, de maneira traumática ou cirúrgica, as câmaras oculares, sob pena de haver extrusão de seus humores.

SISTEMA NERVOSO CENTRAL

O único efeito, talvez, no S. N. C. seria o aumento transitório da pressão líquórica (98,5 mm H₂O, em média), conseqüente ao aumento do fluxo sanguíneo cerebral (35,136).

SISTEMA MUSCULAR

À injeção intravenosa de succinilcolina, principalmente rápida, seguem-se fasciculações de maior ou menor intensidade em quase todos os grupos musculares previamente ao relaxamento e parece serem devidas à estimulação centripeta de toda a unidade motora nervosa (40,113,136,146). Também pode ser que haja participação ativa do fuso muscular (34), cuja função é nicotínica; porém, a raquianestesia e a desmedulação animal não impedem o aparecimento dessa atividade muscular transitória (136), o que não deveria acontecer se aquele órgão muscular tivesse participação.

Dor e rigidez musculares podem aparecer no pós-operatório e assemelham-se à dor muscular que se segue aos exercícios extenuantes (93). São menos freqüentes em crianças (25) e em gerontos e têm maior incidência de aparecimento em pacientes ambulatorios que não são incomodados pela dor cirúrgica (146). Parece não haver relação estreita entre a dor e a intensidade das fasciculações, mas pode haver com a freqüência da função da unidade motora (34).

A incidência desta dor parece ser drasticamente reduzida pela aplicação prévia à succinilcolina de pequena dose de relaxante muscular não despolarizante (31,93,127). Pequena dose prévia (10 mg) da própria succinilcolina provoca diminuição na incidência e na intensidade das fasciculações, o que poderia levar também à diminuição da incidência e intensidade da dor muscular pós-operatória (6). As doses serão proporcionadas à idade e peso do paciente.

APARELHO DIGESTIVO

As fasciculações dos músculos abdominais levam a um aumento transitório da pressão intragástrica (91,138). Este fato tem de ser levado na devida conta em anestésias gerais para pacientes com estômago cheio, pelo risco de regurgitação e aspiração pulmonar. O aumento varia numa ampla faixa, de 3 a 85 cm³ H₂O (média 12 cm³ H₂O) (91).

Este efeito pode ser reduzido pela administração prévia de miorrelaxante não despolarizante que diminui a extensão

e a intensidade das fasciculações (92,138). O mesmo efeito deve ser obtido com pequena dose prévia da própria succinilcolina (6).

A sialorréia é outro efeito (muscarínico) da succinilcolina e pode ser evitado pelo uso prévio de dose adequada de atropina.

APARELHO RESPIRATÓRIO

Evidentemente, a succinilcolina produz apnéia por paralisia periférica dos músculos respiratórios, que dura de 3 a 5 minutos. Além de 10 minutos (146), considera-se como havendo apnéia prolongada e que faz parte do quadro do bloqueio muscular prolongado e que será objeto de consideração mais abaixo.

Raros casos de broncospasmo foram relatados (53,79,125).

REAÇÕES IMUNOLÓGICAS

A succinilcolina libera fracamente a histamina, cerca de 100 vezes menos do que a d-tubocurarina (40,113,125,126). Entretanto, reações alérgicas graves (85) e de natureza anafilática foram descritas (70).

PASSAGEM TRANSPLACENTARIA

A succinilcolina não atravessa a barreira placentária em quantidades significativas nas doses clínicas usuais, mercê de sua pouca solubilidade nas gorduras, seu alto grau de ionização em pH orgânico e por ser catabolizada pela colinesterase materna. Entretanto, pode ser detectada no sangue do cordão umbilical quando injetada na mãe em dose superior a 300 mg de uma só vez (5,12,88,89,108).

Em casos de genitoras homozigóticas atípicas para a colinesterase inespecífica, com baixa dosagem plasmática e baixa atividade, pode haver passagem significativa para o feto, mesmo nas doses habituais. Deve ser lembrado que o conceito pode, por herança, ter a enzima em teores baixos ou pouco ativa e apresentar apnéia prolongada por falta de um mecanismo rápido e eficaz para catabolizar o relaxante (5).

É lembrado aqui o fato de as gestantes tere mdiminuídos os seus teores sangüíneos da enzima (124).

HIPERTERMIA MALIGNA

A hipertermia maligna é uma grave síndrome que se caracteriza por elevação rápida, mantida e extrema da temperatura corporal do paciente durante anestesia geral (até 41°C ou mais), acompanhada por taquicardia, sudorese, taquipnéia, cianose, acidose mista, rigidez muscular e colapso circulatório, podendo, mais das vezes, terminar em parada cardíaca e morte (^{82,145}).

O seu mecanismo é desconhecido, em que pese serem possíveis sua reprodução e estudo experimentais em certas raças de porcos (¹⁴⁵) (Landrace, Pietrain) cuja temperatura muscular costuma ser até 2,5°C mais elevada nos susceptíveis do que nos não susceptíveis, cuja carne se deteriora com mais facilidade, trazendo grandes prejuízos para as indústrias do setor (¹⁴²).

A susceptibilidade tanto animal quanto humana é traço familiar transmitido por gen autosômico dominante de pouca penetrância e expressividade variável (⁹⁰). Entretanto, há casos esporádicos não familiares (⁵⁵).

Os indivíduos susceptíveis podem apresentar patologia neuromuscular ou muscular evidente ou latente (¹⁷). Fragmentos de músculos obtidos por biópsia fora da crise revelam alterações morfológicas das miofibrilas e suas estriações, assim como aberrações mitocondriais, além de outras alterações (^{18,41,69}). Quando colocados em banhos contendo cafeína, apresentam contração mantida (contratura). A mesma resposta pode ser obtida com o halotano e/ou succinilcolina, sem ou com a adição de cafeína (^{62,105,129}). A cafeína parece agir de dupla maneira: estimula a liberação do Ca^{++} do retículo sarcoplásmico, iniciando a contração muscular e bloqueia a sua recaptação pela mesma estrutura, impedindo o relaxamento. Halotano e succinilcolina agiriam da mesma maneira (¹⁰⁵).

Costuma haver aumento sério da creatinofosfoquinase (CPK) (^{50,105}) (normal: 0-36 us/ml) (³⁸), embora sua normalidade não implique em segurança.

Embora associada à anestesia geral, há casos conhecidos desta síndrome seguidos apenas de forte "stress" emocional em indivíduos susceptíveis (¹⁴⁴). Inclusive, nos porcos, a hipertermia maligna pode aparecer com a simples mudança do "habitat" (¹⁴²).

Na anestesia geral, dois são os agentes mais comumente citados como desencadeantes: a succinilcolina e o halotano, embora tenham sido responsabilizados outros anestésicos

como o metoxifluorano, tricloroetileno, etileno, éter, ciclopropano (17,18), clorofórmio (65), enfluorano (111) e protóxido de azoto (49). Outros relaxantes musculares também foram responsabilizados, como a d-tubocurarina em humanos susceptíveis (21) e o pancurônio em porcos susceptíveis (30).

Há maior incidência de rigidez muscular nos grupos que receberam atropina como pré-anestésico (75).

Há mais de 600 casos descritos na literatura mundial. Há apenas um caso publicado nesta Revista (116).

Costuma atingir jovens do sexo masculino em maior proporção. A mortalidade pode atingir até 70% (50).

Estudo fisiopatogênico: o cálcio e fosforilação oxidativa desempenham papel fundamental no processo da contração muscular (122). O cálcio serve de modulador entre a despolarização do sarcolema ou membrana da fibra muscular e a contração das miofibrilas. Esse catione é normalmente retido no retículo tubular sarcoplásmico do qual se libera para exercer a sua ação, retornando, em seguida, aos seus sítios de armazenamento (122,129).

A contração muscular consome energia e produz calor. Essa reação deve-se à transformação do ATP em ADP catalizada pela ATPase. No músculo, a reconstituição do ATP, a partir do ADP, depende do fornecimento do P⁻ pela fosfocreatina, em reação catalizada pela CPK na presença do Mg⁺⁺ e com consumo de O₂ (122) O P⁻ é essencial ao catabolismo da glicose, que é a fonte energética do músculo.

A oxidação do ácido pirúvico no ciclo de Krebs até CO₂ e H₂O é acoplada à ressíntese do ATP num mesmo processo metabólico (2). Certas substâncias são capazes de provocar o desacoplamento, com prejuízo na ressíntese do ATP, sem interferência no catabolismo da glicose.

Na hipertermia maligna o cálcio não retorna ao retículo tubular sarcoplásmico provavelmente defeituoso, tornando-se abundante no mioplasma, o que representaria a anormalidade bioquímica primordial da síndrome (41). O processo contratural é, por consequência mantido, com grande consumo de O₂ e glicólise intensa e grande produção de calor (hipertermia).

Nos casos em que a elevação da temperatura corporal precede a rigidez muscular, a ação do agente causal far-se-ia primariamente no mitocôndrio, sede principal do metabolismo oxidativo celular. Quando a hipertermia é precedida pela contratura muscular, a ação do agente causal far-se-ia primariamente na junção sarco-tubular (55).

Na síndrome, a fosforilação oxidativa parece estar inibida pelo excesso de cálcio livre mioplásmico (55,129,145) e o ATP de-

grada-se, sem se reconstituir até AMP, que é responsável pelo desencadeamento de uma série de processos metabólicos intracelulares. A queda do ATP e o acúmulo de ADP e AMP são os responsáveis pela rigidez muscular, semelhante ao que ocorre na rigidez cadavérica (55). Esses fenômenos podem levar a alterações degenerativas das miofibrilas com liberação de mioglobina cujo peso molecular permite sua passagem à urina (mioglobinúria), podendo causar entupimento dos túbulos renais (19).

O excesso de atividade muscular leva ao aumento reacional do ciclo de Embden-Mayerhofer (produção e acúmulo de ácido láctico e aumento da desidrogenase láctica) e do ciclo de Krebs, com consumo exagerado de O_2 e produção de CO_2 , o que vem a ser o responsável pela acidose mista, hipoxemia (cianose) e hiperpotassemia. A glicogenólise intensa leva a hiperglicemia. A lesão do sarcolema permite a entrada e saída mais ou menos livre de íons que se movimentam à procura de equilíbrio eletroquímico: há saída de K^+ , agravando a hiperpotassemia; há entrada de Ca^{++} , com hipocalcemia. O fósforo não reaproveitado na recomposição do ATP é responsável pela hiperfosfatemia. Há aumento considerável dos teores da CPK, que se prolonga por vários dias, em caso de sobrevivência. Há também aumento das enzimas indicativas de dano muscular (145).

Em estudos experimentais, foi constatado maior consumo de hormônio tireóideo (99), assim como excesso de atividade da noradrenalina (142).

Tratamento: o tratamento da hipertermia maligna começa na sua profilaxia, evitando-se administrar anestesia geral em indivíduos susceptíveis ou suspeitos de susceptibilidade, através da colheita de dados anamnésicos pessoais e familiares, exame neurológico completo, incluindo eletromiografia, dosagem da CPK e biópsia muscular para estudo estrutural e farmacodinâmico.

Quando a anestesia geral for obrigatória, não empregar relaxantes musculares despolarizantes e os agentes anestésicos voláteis, o halotano principalmente.

Iniciada que seja a anestesia geral, deve esta ser suspensa de imediato, se à injeção de succinilcolina seguir rigidez ao invés de relaxamento.

Aparecendo a síndrome em pleno decurso do ato anestésico-cirúrgico (elevação da temperatura corporal do paciente acima de $1^\circ C$, etc.), deve-se interromper a administração de qualquer anestésico e mandar que se termine o mais rapidamente possível o ato cirúrgico. O prognóstico agrava-se com o correr dos minutos. Administra-se O_2 a 100% mediante ven-

tilação controlada, em sistema sem reinalação, hiperventilando-se o paciente (19).

Tomam-se, de imediato, medidas de suporte circulatório (infusão de soluções cristalóides e colóides geladas). Procura-se baixar a temperatura do paciente por meios medicamentosos (antitérmicos, clorpromazina), podendo tornar-se necessário o seu resfriamento através de aplicação de bolsas de gelo sobre os grossos feixes vasculares periféricos, colocá-lo sobre colchão com água gelada ou gelo picado, lavar a cavidade gástrica e a vesical com soro fisiológico gelado, assim como a peritonal ou pleural, quando estas se encontrarem abertas cirurgicamente. O enema gelado também é útil. Quando se dispõe de bomba de circulação extra-corpórea, essa pode ser usada com a finalidade de provocar o resfriamento interno. Tomar cuidado para que não haja a inversão da temperatura corporal para hipotermia profunda (9,60,62,118,128).

A acidose é combatida com doses adequadas de bicarbonato de sódio (começando com 4 mEq/kg) e a diurese deve ser mantida às custas de diuréticos potentes (manitol 1g/kg; furosemida, 1 mg/kg (19)). A hiperglicemia e a hiperpotassemia são combatidas com doses adequadas de insulina regular.

A taquicardia, a arritmia cardíaca e a rigidez muscular são combatidas com novocaína a 1% (dose inicial de 15/30 mg/kg; dose de manutenção: 0,5-1 mg/kg/min.) (19). As grandes doses recomendadas de novocaína são tóxicas e exigem muitas vezes a aplicação simultânea de isuprenalina, para contrabalançar a depressão miocárdica. Melhor ainda, usar procainamida (até 1g em 30 min. em infusão) por ser menos tóxica e mais eficiente do que a procaína em acelerar a captação do cálcio mioplásmico livre e prevenir sua saída do retículo endoplásmico (14,19). Podem ser necessárias doses de manutenção por período prolongado (CPK elevada, tendência a hipertermia). Deve-se estar atento para o aparecimento de bradicardia. Há autores que não recomendam a lidocaína por considerá-la um desencadeante de fraca potência (19,105). É discutido o uso destas drogas em casos de ausência de contratura muscular (118,145).

O uso de doses farmacodinâmicas de corticoesteróides parece ser útil na restauração da integridade do sarcolema (19).

Há ensaios experimentais empregando com sucesso a l-triiodotironina e o agente quelante EDTA (99).

Atualmente, está em uso na hipertermia maligna experimental uma droga das mais promissoras por ter revertido sistematicamente a síndrome provocada em porcos (63). Trata-se do dantrolene sódico (Dantrium), um hidantoínico que é usado em clínica neurológica no tratamento de estados es-

pásticos. A sua ação faz-se na própria intimidade da célula muscular, baixando os seus teores de cálcio livre (dose: 10 mg/kg). Infelizmente, o dantrolene sódico é quase insolúvel na água, o que limita a sua aplicação na hipertermia maligna, de vez que todas as drogas e substâncias são injetadas na veia. Entretanto, parece que esse problema está sendo solucionado através fórmula farmacológica engenhosa (120). Mais recentemente (64), está sendo estudada em laboratório a prevenção desta síndrome em porcos susceptíveis que recebem o dantrolene por via oral previamente aos experimentos, parecendo bastante promissores os resultados.

Os digitálicos, por liberarem potássio, não são recomendados (19).

O aparecimento de incoagulabilidade sangüínea traz mais sombra ao prognóstico (39).

É evidente que os pacientes afetados por hipertermia maligna devem ser devidamente monitorizados (P.A., Pulso, P.V.C., teletermômetro, punção arterial, diurese) e ter analisados, amiúde, todos os dados obtidos nas diversas e seriadas dosagens sangüíneas para a adequada correção dos seus desvios homeostáticos por toda uma equipe médica de especialistas, continuando no pós-operatório. Devem ser dosados com finalidade terapêutica ou prognóstica: gases sangüíneos arteriais, bicarbonato padrão e real, glicose, uréia, creatinina, K, Na, Cl, PO₄, pH, CPK, LDH, SGOT, lactato, piruvato, etc. além de se obter fragmento muscular para estudo histopatológico e farmacodinâmico. Lembrar de que a terapêutica intensiva pode levar a inversão dos valores dos sinais vitais e taxas sangüíneas.

BLOQUEIO PROLONGADO

Uma das facetas mais marcantes da succinilcolina é que ela pode provocar bloqueio muscular que pode se prolongar por horas, em vez dos poucos minutos, o qual, por seu turno, pode passar do tipo despolarizante para o tipo não despolarizante (1,15,27,28,35,40,47,71,84,94,133,135,139,141,146)...

Sendo droga que sofre metabolização no organismo pela colinesterase plasmática (também chamada pseudocolinesterase, colinesterase inespecífica, butirilcolinesterase), além de ser degradada por enzima hepática específica e por hidrólise alcalina, em geral esse bloqueio prolongado deve-se ao lento catabolismo da succinilcolina por alguma deficiência quantitativa ou qualitativa daquela enzima.

Em outros casos, a pseudocolinesterase é normal em quantidade e qualidade, e a responsabilidade do bloqueio

longo cabe a sobredose do relaxante, seja em dose única, seja em dose de repetição.

Em outros casos, ainda, o problema apresentado ao anestesista deve-se a causas de atuação sinérgica ou a causas não relacionadas diretamente com o miorelaxante ou com sua enzima hidrolizante (hipocarbia, hiperóxia, sobredose de pré-anestésico, plano profundo de anestesia, comas diversos, lesões encefálicas, desequilíbrio hidro-eletrolítico grave, etc.).

Bloqueio duplo: a atuação prolongada da succinilcolina na placa terminal (incluindo infusão venosa contínua), em geral leva à troca no padrão do bloqueio que, do tipo despolarizante passa para o tipo não despolarizante (84,139,141,146).

Na primeira fase (bloqueio tipo I), há a normal despolarização da placa terminal pela succinilcolina, com atividade muscular prévia ao relaxamento (fasciculações musculares). Na segunda fase (bloqueio tipo II), a placa motora repolariza-se, resultando um bloqueio estabilizante tipo não despolarizante, que recebeu, com muita propriedade, o nome de bloqueio por dessensibilização ou dessensibilizante, uma vez que a placa terminal permanece polarizada, apesar da atuação da succinilcolina presente.

Eletromiograficamente, as características do bloqueio tipo I são as mesmas do bloqueio despolarizante (ausência de fadiga muscular aos estímulos isolados e tetanizantes e de facilitação pós-tetânica), e as do bloqueio tipo II são as mesmas do bloqueio não despolarizante (fadiga muscular aos estímulos isolados e tetanizantes; facilitação pós-tetânica) (84,139,146).

Farmacologicamente, guardam as mesmas características respectivas, ou seja, o bloqueio tipo I não retorna ou mesmo se agrava com os anticolinesterásicos, e o bloqueio tipo II com eles se evanesce.

No recém nato, a fase II seria uma resposta normal (32).

O bloqueio duplo também recebe o nome de bloqueio dual ou bifásico e, por obedecer sempre a uma mesma seqüência (do tipo I para o tipo II), recebeu de nós a denominação de *bloqueio seqüencial*.

É mister não confundir bloqueio duplo com bloqueio misto (146). Este último se deve ao uso simultâneo de relaxantes musculares do tipo despolarizante e do tipo não despolarizante ou à injeção sucessiva de um deles, estando ainda presente a atuação do outro, de natureza antagonística.

Bloqueio prolongado: o bloqueio prolongado, após aplicação de succinilcolina, levando a bloqueio duplo ou não, pode surgir na vigência das seguintes condições, entre outras possíveis:

1. por deficiência na síntese hepática da pseudocolinesterase, como ocorre nas doenças hepáticas graves, na caquexia, em doenças consuntivas, na carcinomatose, na gravidez, parto e puerpério (^{94,124}), etc.;

2. por perda excessiva da pseudocolinesterase normalmente produzida: queimaduras extensas, peritonites, oclusão intestinal, grandes traumatismos, etc. (perda de plasma);

3. por competição metabólica: pode ocorrer quando do uso combinado com outras drogas também dependentes da pseudocolinesterase para sua destruição no organismo como, por exemplo, a procaína (^{73,94}), o trimetafan (¹⁴⁶) e o propanidid (⁴⁸);

4. por sobredose do relaxante: em dose única ou em doses de repetição (efeito cumulativo). O produto intermediário do metabolismo da succinilcolina é a succinilmonocolina, relaxante muscular mais fraco e de atuação mais prolongada (^{94,146});

5. por inativação da pseudocolinesterase, como ocorre nos envenenamentos por organofosforados (⁶⁴) e no uso do colírio ecotiofato (¹³⁸);

6. por diminuição da atividade da pseudocolinesterase, como ocorre na hipotermia e na hipertermia (¹³⁵);

7. por hidrólise inadequada da succinilcolina: deve-se à atipia da colinesterase plasmática, de natureza genética (^{61,77,94,95,96,146}). Nos indivíduos portadores desta atipia, o catabolismo da succinilcolina é bastante lento, o que explica a sua atuação prolongada.

Sabe-se que existem três tipos de variações genéticas relacionadas com a pseudocolinesterase que podem ser identificadas laboratorialmente pela dosagem da enzima (^{95,96}) e pela determinação de sua atividade (número dibucaína (⁷⁷), número fluoreto (⁶¹), conforme vai demonstrado no quadro abaixo (^{77,146}):

	Pseudocolinesterase	N.º dibucaína
Homozigoto normal	80-120 us/ml	70-85
Heterozigoto	35-80 us/ml	50-65
Homozigoto atípico	8-35 us/ml	16-25

O bloqueio prolongado seria tributário da homozigotia atípica (94).

Tratamento do bloqueio prolongado: pode ser profilático, não se usando a succinilcolina em indivíduos sabidamente portadores da atipia (história pessoal) ou prováveis portadores (história familiar). Quando for obrigatório o uso deste relaxante, talvez seja válido proteger-se o paciente, transfundindo-lhe sangue ou plasma antes da anestesia, o que lhe levará a enzima que lhe falta.

Quando o paciente não volta a respirar nos primeiros 10 minutos após a injeção venosa de succinilcolina em dose adequada e na ausência de outras causas de apnéia, já pode o anestesista preparar-se para seguir um sábio conselho: ventilação controlada e paciência para as próximas 2 a 4 horas (146). Entretanto, estará o relaxante sendo degradado lentamente pela pseudocolinesterase atípica, recebendo a ajuda da hidrólise alcalina (5% do substrato por hora) (74). O retorno às condições normais de atividade muscular e respiratória será espontâneo.

Como a pseudocolinesterase mantém-se em níveis adequados no sangue conservado e no plasma congelado, pode-se lançar mão de transfusão de um desses produtos, o que levará ao organismo do paciente a enzima normal de que ele é carente e o retorno do bloqueio será muito menos lento ou mesmo rápido (94,95,123).

O uso do teste de anticolinesterásico de ação rápida (edrofônio) ou prolongada (neostigmina) só será válido após o estudo eletromiográfico revelar que o bloqueio muscular se encontra na fase II de um bloqueio sequencial, quando haverá a sua reversão. Entretanto, deve-se estar atento para uma melhoria apenas transitória que traduz a atuação do anticolinesterásico em uma minoria de fibras musculares com bloqueio na segunda fase (133). Como os anticolinesterásicos agravam o bloqueio da primeira fase no qual se encontra a maioria das fibras musculares, em seguida o paciente pode aprofundar-se na apnéia.

Deve-se optar pela reversão do bloqueio pelos próprios meios de que dispõe o organismo do paciente ou auxiliando-o com a adição de pseudocolinesterase de outro indivíduo (Cholase, sangue homólogo, plasma), o que, em última análise, traduz a destruição do agente causante, sem possibilidade de sua atuação posterior.

SUMMARY

SIDE ACTIONS AND ADVERSE EFFECTS OF SUCCINILCOLINE

This review presents the undesirable side actions and effects of succinylcholine on various organs and systems with special emphasis on prolonged block and its possible role in malignant hyperthermia.

Physiopathogenic aspects are discussed as well as a prophylactic and therapeutic plan is presented.

REFERÊNCIAS

1. Abrams M W, Ginsberg H — Prolonged apnoea following the use of succinylcholine. *Anaesthesia* 15:265, 1960.
2. Adriani J — *The Chemistry and Physics of Anesthesia*, p 580, 2d ed Charles C. Thomas. Springfield, 1977.
3. Aldrete J A, Zahler A, Aikawa J K — Prevention of succinylcholine-induced hyperkalemia by magnesium sulfate. *Canad Anaesth Soc J* 17:477, 1970.
4. Bali I M, Dundee J W, Doggert J R — The source of increased plasma potassium following succinylcholine. *Anaesth Analg* 54:680, 1975.
5. Baraka A, Haroun S, Bassili M, Abu-Haidas G — Response of the newborn to succinylcholine injection in homozygous atypical mothers. *Anesthesiology* 43:115, 1975.
6. Baraka A — Self-taming of succinylcholine-induced fasciculations. *Anesthesiology* 46:292, 1977.
7. Barlow M B, Isaacs H — Malignant hyperpyrexial deaths in a family: report of three cases. *Brit J Anaesth* 42:1072, 1970.
8. Basmajian J V, Super G A — Dantrolene sodium in the treatment of spasticity. *Arch Phys Med Rehabil* 54:60, 1973.
9. Beldavs J M D, Smail V, Cooper V A, Britt B A — Post operative malignant hyperthermia: a case report. *Canad Anaesth Soc J* 18:202, 1971.
10. Berman M C, Harrison G G, Bull A B, Kench J E — Changes underlying halothane-induced malignant hyperpyrexia in Landrace pigs. *Nature* 225:653, 1970.
11. Birch Jr, A A, Mitchell G G, Playford G A, Lang C A — Changes in serum potassium responses to succinylcholine following trauma. *J A M A* 210:490, 1969.
12. Bonica J J — *Principles and Practice of Obstetric Analgesia & Anesthesia* vol 1. F A Davis Co Phil 1967.
13. Bourne J G, Collier H O J, Somers G F — Succinylcholine (succinoylcholine): muscle relaxant of short action. *Lancet* 1:1225, 1952.
14. Brebner J, Jozefowicz J A — Procainamide therapy of malignant hyperpyrexia. *Canad Anaesth Soc J* 21:96, 1974.
15. Brennan H J — Dual action of succinylcholine. *Br J Anaesth* 28:159, 1956.
16. Britt B A — Malignant hyperthermia: a pharmacogenetic disease of skeletal and cardiac muscle. *N Engl J Med* 290:1140, 1974.
17. Britt B A, Kalow W — Malignant hyperthermia: a statistical review. *Canad Anaesth Soc J* 17:293, 1970.
18. Britt B A, Kwong F H F, Endrenyi L — The clinical and laboratory features of malignant hyperthermia management: a review. in *malignant hyperthermia current concepts* p 9-45. Henschel E O Appleton-Century-Crofts. N York, 1977.
19. Britt B A, Kwong F H F, Endrenyi L — Management of malignant hyperthermia susceptible patients. A review in *malignant hyperthermia current concepts*, p 63-76. Henschel E O. Appleton-Century-Crofts. N. York, 1977.

20. Britt, B A, Locher W G, Kalow W — Hereditary aspects of malignant hyperthermia. *Canad Anaesth Soc J* 16:89, 1969.
21. Britt B A, Webb G E, Le Duc C — Malignant hyperthermia induced by curare. *Canad Anaesth Soc J* 21:371, 1974.
22. Burtles R — Muscle pains after suxamethonium and suxetonium. *Anaesthesia* 33:147, 1967.
23. Bush G H — The use of muscle relaxants in burnt children. *Anaesthesia* 19:231, 1964.
24. Bush, G H, Graham H A P, Littlewood A H M, Scott L B — Danger of suxamethonium and endotraqueal intubation in anaesthesia for burns. *Br Med J* 2:1081, 1962.
25. Bush, G H, Roth F — Muscle pains after suxamethonium chloride in children. *Brit J Anaesth* 33:151, 1961.
26. Caropreso P R, Gittlemen M A, Reilly D J, Patterson L T — Malignant hyperthermia associated with enflurane anesthesia. *Arch Surg* 110:1491, 1975.
27. Castaños C C — Respostas anormais à succinilcolina. *Rev Bras Anest* 21:281, 1970.
28. Cecil Gray T — Farmacologia de los medicamentos relajantes de utilización clínica — in *Anestesia General*, p 608-622, vol 1, Cecil Gray, T, Nunn, J F 3.ª ed Salvat Ed Barcelona, 1974.
29. Cecil Gray T — Transmisión y bloqueo neuromuscular in *Anestesia General* Vol 1, p 596-607, Cecil Gray, T, Nunn, J F trad esp, 3.ª ed Salvat Ed Barcelona, 1974.
30. Chalstrey L J, Edwards G B — Fatal hyperpyrexia following the use of pancuronium bromide in the pig. *Brit J Anaesth* 44:91, 1972.
31. Churchill-Davidson H C — Suxamethonium s(uccinylcholine) and muscle pains. *Brit Med J* 1:74, 1954.
32. Churchill-Davidson H C, Wise R P — The response of the newborn to muscle relaxants. *Canad Anaesth Soc J* 11:1, 1964.
33. Clarke I M C, Ellis R — An evaluation of procaine in the treatment of malignant hyperpyrexia. *Brit J Anaesth* 47:17, 1975.
34. Collier C — Suxamethonium pains and fasciculations. *Proc Roy Soc Med* 68:105, 1975.
36. Cooperman L H — Succinylcholine-induced hyperkalemia in neuromuscular disease. *J A M A* 213:1867, 1970.
37. Craythorne N W B, Rottentein H S, Dripps R D — The effects of succinylcholine on intraocular pressure in adults, infants and children during general anaesthesia. *Anesthesiology* 21:59, 1960.
38. Cruz Filho A — Diagnóstico das polimiosites. *Ars Curandi*, vol 10 n.º 9, 1977.
39. Daniels J C, Polayes I M, Villar R, Hehre F W — Malignant hyperthermia with disseminated intravascular coagulation during general anesthesia: a case report. *Anesth & Analg* 48:877, 1969.
40. Davies J I — Untoward reactions to succinylcholine. *Canad Anaesth Soc J* 3:11, 1956.
41. Denborough M A, Dennet X, Anderson R McD — Central core disease and malignant hyperpyrexia. *Brit Med J*. 1:272, 1973.
42. Denborough M A, Ebeling P, King J O, Zapf P — Myopathy and malignant hyperpyrexia. *Lancet* 1:1138, 1970.
43. Denborough M A, Forster, J F A, Lovell R R H, Maplestone P A, Villiers J D — Anaesthetic deaths in a family. *Br J Anaesth* 34:395, 1962.
44. Denborough M A, Hudson M C, Forster J F A, Carter N G, Zapf P — Biochemical changes in malignant hyperpyrexia. *Lancet* 1:1137, 1970.
45. Dillon J B, Sabawala P, Taylor D B, Gunter R — Action og succinylcholine on extra-ocular muscle and intraocular pressure. *Anesthesiology* 18:44, 1957.
46. Dowdy E G, Fabian L W — Ventricular arrhythmias induced bu succinylcholine in digitalized patients. *Curr Res Anesth* 42:501, 1963.

47. Eger II, E I — Anesthetic Uptake and Action, The Williams & Wilkins Co Baltimore, 1974.
48. Ellis R F — The neuromuscular interaction of propofid with suxamethonium and tubocurarine. *Brit J Anaesth* 40:818, 1968.
49. Ellis F R, Clarke I C M, Appleyard T N, Dinsdale R C W — Malignant hyperpyrexia induced by nitrous oxide and treated with dexamethasone. *Brit Med J* 4:270, 1974.
50. Ellis F R, Clarke I M C, Modgill M, Currie S, Harriman D E F — Evaluation of creating phosphokinase in screening patients for malignant hyperpyrexia. *Brit Med J* 3:511, 1975.
51. Evans F T, Gray P W S, Lehmann H, Silk E — Sensitivity to succinylcholine in relation to serum-cholinesterase. *Lancet* 1:1229, 1952.
52. Evers W, Racz G B, Dobkin A B — A study of plasma potassium and electrocardiographic changes after a single dose of succinylcholine. *Canad Anaesth Soc J* 16:273, 1969.
53. Felini A A, Bernstein R L, Zaude H L — Bronchospasm due to the suxamethonium. *Br J Anaesth* 35:657, 1963.
54. Friedberg C K — Diseases of the heart, 3.^o ed p. 1954. W B Saunders Co Phil and Lond 1966.
55. Furniss P — Malignant hyperpyrexia. *Lancet* 1289, 1970.
56. Galindo A H, Davis T B — Succinylcholine and cardiac excitability. *Anesthesiology* 23:32, 1962.
57. Gereto P, Santos D, Coelho E B — Alterações eletrocardiográficas com o uso de succinilcolina em pacientes digitalizados. *Rev Bras Anest* 21:167, 1971.
58. Gronert G A, Dotin L N, Ritchey C R, Mason A D — Succinylcholine-induced hyperkalemia in burned patients — II — *Anesth & Analg* 48:958, 1969.
59. Gronert G A, Theye R A — Effect of succinylcholine on skeletal muscle with immobilization atrophy. *Anesthesiology* 40:268, 1974.
60. Hall G M, Lucke Y N, Lister D — Treatment of porcine malignant hyperpyrexia. *Anaesthesia* 30:308, 1975.
61. Harris H, Whittaker M — Differential inhibition of human serum cholinesterase with fluoride: recognition of two new phenotypes. *Nature* 191:496, 1961.
62. Harrison G G — Anesthesia induced malignant hyperpyrexia: a suggested method of treatment. *Brit Med J* 3:454, 1971.
63. Harrison G G — Control of malignant hyperpyrexia syndrome by dantrolene sodium. *Brit J Anaesth* 49:315, 1977.
65. Harrison G G, Saunders S J, Diebuyk J F, Hickman R, Dent D M, Weaver V, Terblanche J — Anesthetic-induced malignant hyperpyrexia and a method for its prediction. *Br J Anaesth* 41:844, 1969.
66. Henschel E O — Malignant hyperthermia — current concepts. Appleton-Century-Crofts. N York, 1977.
67. Hersey L W, Gowdy C W, Spoerel W — The central effects of five muscle relaxants. *Canad Anaesth Soc J* 8:335, 1961.
68. Isaacs H, Barlow M B — The genetic background to malignant hyperpyrexia revealed by serum creatine phosphokinase estimations in asymptomatic relatives. *Br J Anaesth* 42:1077, 1970.
69. Isaacs H, Frehre G, Mitchell J — Histological, histochemical and ultramicroscopic findings in muscle biopsies from carriers of the trait of malignant hyperpyrexia. *Br J Anaesth* 45:860, 1973.
70. Jerum G, Whittingham S, Wilson P — Anaphylaxis to suxamethonium. *Brit J Anaesth* 39:73, 1967.
71. Johnstone M — Relaxants and the human cardiovascular system. *Anaesthesia* 10, 21:122, 1955.
72. Joshi C, Bruce D L — Thiopental and succinylcholine: action on intraocular pressure. *Anesth Analg* 54:471, 1975.
73. Kalow W — Hydrolysis of local anesthetics by human serum cholinesterase. *J Pharmac Exp Ther* 104:122, 1952.

74. Kalow W — The distribution, destruction and elimination of muscle relaxant. *Anesthesiology* 20:505, 1959.
75. Kalow W, Britt B A — Drugs causing rigidity in malignant hyperthermia. *Lancet* 2:390, 1973.
76. Kalow W, Britt B A, Terreau M E, Haist C — Metabolic error of muscle metabolism after recovery from malignant hyperthermia. *Lancet* 2:895, 1970.
77. Kalow W, Genest K — A method for the detection of atypical forms of human serum cholinesterase: determination of dibucaine number. *Canad J Biochem* 35:339, 1957.
78. Karhunen U, Heinonen J, Tammisto T — The effect of tubocurarine and alcuronium on suxamethonium-induced changes in cardiac rate and rhythm. *Acta Anaesth Scand* 16:3, 1972.
79. Katz A M, Mulligan P G — Bronchospasm induced by suxamethonium. *Brit J Anaesth* 44:1097, 1972.
80. Katz B, Thesleff S — A study of the "desensitization" produced by acetylcholine at the motor end plate. *J Physiol* 138:63, 1957.
81. Katz R L — Monographs in Anesthesiology Vol 3. Muscle Relaxants. American Elsevier Publis. Co N York, 1975.
82. Katz R L, Eakins K E — The action of neuromuscular blocking agents on extraocular muscle and intraocular pressure. *Proc Roy Soc Med* 62:1217, 1969.
83. Katz R L, Ryan J F — The neuromuscular effects of suxamethonium in man. *Brit J Anaesth* 41:381, 1969.
84. Katz R L, Wolf C E, Pappers E M — The non-depolarizing action of succinylcholine in man. *Anesthesiology* 24:784, 1963.
85. Kepes E R, Haimovici H — Allergic reaction to succinylcholine. *J A M A* 171:548, 1959.
86. King J O, Denborough M A — Malignant hyperpyrexia in Australia and New Zealand. *Med J Austr* 1:525, 1973.
87. Kohlschutter B, Baur H, Roth F — Suxamethonium induced hyperkalaemia in patients with severe intraabdominal infections. *Brit J Anaesth* 48:557, 1976.
88. Kvisselgard N, Moya F — Estimation of succinylcholine blood levels. *Acta Anaesth Scand* 5:1, 1961.
89. Kvisselgard N, Moya F — Investigation of placental threshold to succinylcholine. *Anesthesiology* 22:7, 1961.
90. Kyei-Mensah K, Tyrrell J H, Summer D W — Clinical and genetic aspects of malignant hyperpyrexia. *Proc Roy Soc Med* 66:63, 1973.
91. La Cour D — Rise in intragastric pressure caused by suxamethonium fasciculations. *Acta Anaesth Scand* 13:255, 1969.
92. La Cour D — Prevention of rise in intragastric pressure due to suxamethonium fasciculations by prior dose of d-tubocurarine. *Acta Anaesth Scand* 14:5, 1970.
93. Lamoreaux L R, Urbach K F — Incidence and prevention of muscle pain following the administration of succinylcholine. *Anesthesiology* 21:394, 1960.
94. Lehmann H, Liddell J — The cholinesterases — in *Modern Trends in Anaesthesia* 2, p 165-205. Evans, F T, Cecil Gray, T. Butterworths, Lond 1962.
95. Lehmann H, Liddell J — Human cholinesterase (pseudocholinesterase): genetic variants and their recognition. *Brit J Anaesth* 41:235, 1969.
96. Lehmann H, Liddell J — Cholinesterase — in *Anesthesia General*. p 623-636. Cecil Gray, T, Nunn, J F trad esp Vol 7, 3.ª ed Salvat Ed Barcelona, 1974.
97. Leigh D L, McCoy D D, Belton M K, Lewis G B — Bradycardia following intravenous administration of succinylcholine to infants and children. *Anesthesiology* 18:698, 1957.
98. Lincoff H A, Breinin G M, De Voe A G — The effect of succinylcholine on the extraocular muscles. *Am J Ophth* 43:440, 1957.
99. Lister D — Correction of adverse response to suxamethonium of susceptible pigs. *Brit Med J* 1:208, 1973.

100. Lupprian K G, Churchill-Davidson H C — Effect of suxamethonium on cardiac thym. *Brit Med J* 2:1774, 1960.
101. Mathias J A, Evans Prosser C D G — An investigation into the site of action os suxamethonium on cardiac rhythm. *Proc 4th. World Congress in Anaesthesiology, Lond 1968. Excerpta Medica Foundation. Amsterdam, 1970.*
102. Mathias J A, Evans Prosser C D G, Churchill-Davidson H C — The role of the non-depolarizing drugs in the prevention of suxamethonium bradycardia. *Brit J Anaesth* 42:609, 1970.
103. Mazze R I, Escue H M, Houston J B — Hyperkalemia and cardiovascular collapse following administration of succinylcholine to the traumatized patient. *Anesthesiology* 31:540, 1969.
104. Miller R D, Way W C, Hickey R F — Inhibition of succinylcholine-induced intraocular pressure by non-depolarizing muscle relaxants. *Anesthesiology* 29:123, 1968.
105. Moulds R F W, Denborough M A — Procaine in malignant hyperpyrexia. *Brit Med J* 4:526, 1972.
106. Moulds R F W, Denborough M A — Biochemical basis of malignant hyperpyrexia. *Brit Med J* 2:241, 1974.
107. Mouds R F W, Denborough M A — Identification of susceptibility to malignant hyperpyrexia. *Brit Med J* 2:245, 1974.
108. Moya F, Kvisselgard N — Placental transmission of succinylcholine. *Anesthesiology* 22:1, 1961.
109. Noble W H, McKee D, Gates B — Malignant hyperthermia with rigidity successfully treated with procainamide. *Anesthesiology* 39:450, 1973.
110. Owen G, Jerry R J — Anaesthesia during raised creatine-phosphokinase activity. *Brit Med J* 4:75, 1974.
111. Pan T H, Wollack A R, Demarco J A — Malignant hyperthermia associated with enflurane anesthesia: a case report. *Anesth Analg* 54:47, 1975.
112. Pandey K, Badola R P, Kumar S — Time course of intraocular hypertension produce by suxamethonium. *Br J Anaesth* 44:191, 1972.
113. Paton W D M — The effects of muscle relaxants other than muscular relaxation. *Anesthesiology* 20:453, 1959.
114. Paton W D M — The principles of neuromuscular block. *Anaesthesia* 8:151, 1953.
115. Payne P — Neuromuscular Transmission — in *Scientific Foundation of Anaesthesia*, p 218-226, Scurr C Feldman, S. William Heinemann Med Books, Lond 1970.
116. Pereira J B, Castro D L, Luchesi N O — Hipertermia maligna durante anesthesia para estapedectomia. *Rev Bras Anest* 25:3, 1975.
117. Reis Jr A — Passagem transplacentária de drogas anestésicas. *Rev Bras Anest* 26:655, 1976.
118. Relton Y E S, Britt B A, Steward D Y — Malignant hyperpyrexia. *Brit Med J* 5:269, 1973.
119. Roth, F, Wuthrich H — The clinical importance of hyperkalaemia following suxamethonium administration. *Br J Anaesth* 41:311, 1960.
120. Ryan J — Treatment of malignant hyperthermia — in malignant hyperthermia — current concepts p 47-56. Henschel E O. Appleton-Century-Crofts. N York, 1977.
121. Schaner P J, Brown R L, Kirksey T D, Gunther R C, Ritchey C R, Gronert G A — Succinylcholine-induced hyperkalemia in burned patients — I. *Anesth Analg* 48:764, 1969.
122. Schwartz I L, Penefsky Z J — Excitação e contração muscular — in *Best & Taylor's As Bases Fisiológicas da Prática Médica* p 77-106. Brobeck J R trad bras 9.º ed Ed Guanabara Koogan. R Janeiro, 1974.
123. Scurr C, Feldman S — *Scientific Foundations of Anaesthesia*. William Heinemann Med Books Lond 1970.

124. Shnider S M — Serum cholinesterase during pregnancy, labor and puerperium. *Anesthesiology* 43:115, 1965.
125. Smith N L — Histamine release by suxamethonium. *Anaesthesia* 12:293, 1957.
126. Sniper W — The estimation and comparison of histamine release by muscle relaxants in man. *Br J Anaesth* 24:232, 1952.
127. Stoelting R K, Peterson C — Adverse effects of increased succinylcholine dose following d-tubocurarine pretreatment. *Anesth Analg* 54:282, 1975
128. Stovner J, Innes K R, Holen A — Ten cases of malignant hyperthermia in Norway. *Canad Anaesth Soc J* 23:18, 1976.
129. Strobel G E — Calcium, muscle and hyperthermia — in malignant hyperthermia — current concepts, p 99-115. Henschel, E O. Appleton-Centry-Crofts N York, 1977.
130. Taylor D B — The mechanism of action of muscle relaxants and their antagonists. *Anesthesiology* 20:438, 1959.
131. Taylor D B, Mulcahy M, Nightingale D A — Suxamethonium chloride in intraocular surgery. *Br J Anaesth* 40:113, 1968.
132. Tolmie J D, Joyce T H, Mitchell G D — Succinylcholine dangers in the burned patients. *Anesth Analg Curr Res* 28, 2:467, 1967.
133. Vickers M D A — The mismanagement of suxamethonium apnoea. *Br J Anaesth* 35:260, 1963.
134. Vigby-Mogensen J, Hanel H K, Graae J — Serum cholinesterase activity in burned patients — II. naesthesia, suxamethonium and hyperkalaemia. *Acta Anaesth Scand* 19:169, 1975.
135. Vital Brazil O — Farmacologia da junção neuromuscular — in *Elementos de Farmacodinâmica*, p 77-106, 2.ª ed Corbett, C E Liv Ed Artes Med, S. Paulo, 1966.
136. Wahlin A — Clinical and experimental studies on effects of succinylcholine. *Acta Anaesth Scand* 4, suppl V, 1960.
137. Walotn J D, Farman J V — Suxamethonium hyperkalaemia in uraemic neuropathy. *Anaesthesia* 28:666, 1973.
138. Walts L F — Complications of muscle relaxants — in *Monographs in Anesthesiology*, vol 3, p 209-244. Katz, R L American Elsevier Publ Co, N York, 1975.
139. Waud B E, Waud D R — Physiology and pharmacology of neuromuscular blocking agents — in *Monographs in Anesthesiology*, vol 3, p 1-58. Katz R L. American Elsevier Publ Co, N York, 1975.
140. Weintraub H D, Heisterkamp D V, Cooperman L H — Changes in plasma potassium concentrations after depolarizing blockers in anaesthetized man. *Br J Anaesth* 41:1048, 1969.
141. White D C — Dual Block after intermittent suxamethonium. *Br J Anaesth* 35:305, 1963.
142. Williams C H — The development of an animal model for the fulminant hyperthermia porcine stress syndrome — in malignant hyperthermia — current concepts, p 117-140. Henschel, E O. Appleton-Century-Crofts, N York, 1977.
143. Williams C H, Deutsch S, Linde H W, Bullough J W, Dripps R D — Effects of intravenous administered succinylcholine on cardiac rate, rhythm and arterial blood pressure in anesthetized man. *Anesthesiology* 22:947, 1961.
144. Wingard D W — Malignant hyperthermia: acute stress syndrome of man? in malignant hyperthermia — current concepts p 7995. Henschel, E O. Appleton-Century-Crofts, N York, 1977.
145. Wolfe B M, Gaston L W, Kettner Jr R M — Malignant hyperthermia in anesthesia. *Am Surg* 126:717, 1973.
146. Wylie W D, Churchill-Davidson H C — *A Practice of Anaesthesia* 2nd ed Year Book Med Publis, Chicago, 1966.