

Interação de Drogas com Relaxantes Neuromusculares

S. G. Pederneiras, TSA¹

Pederneiras S G – Drug interactions with neuromuscular relaxants.

A wide variety of drugs interact with neuromuscular relaxants. In this review, the author refers to the mechanisms by which drugs outside of the usual neuromuscular relaxants or their classic antagonists – neostigmine and physostigmine — can modify neuromuscular transmission, altering the clock characteristics and its reversibility.

These drugs can develop its action near the end-plate region, at the muscular junction or beyond it. Many times one or more of these sites are involved in the interacting mechanism. Inhalational agents acting in the Central Nervous System and echotiophate preventig the succinylcholine metabolism by plasma cholinesterase, function close to the neuromuscular junction. At the end-plate, agents like local anesthetics, calcium channel blockers, some antibiotics and inhalational drugs among others exert their action. Dantrolene and some antibiotic are examples of drugs that act in the distal neuromuscular junction.

Other drugs in clinical use, which interact with the neuromuscular blocking agents are described.

Key Words: INTERACTION (DRUGS); NEUROMUSCULAR RELAXANTS

A evolução da ciência médica, com as descobertas no campo da Farmacologia e sua aplicação prática na terapêutica, se por um lado melhora as expectativas de vida, por outro pode fazer surgir problemas quando do uso concomitante de substâncias farmacológicas variadas. As diferentes técnicas da anestesiologia quase sempre incluem a utilização de bloqueadores neuromusculares (BNM), possibilitando efeitos interativos desses com as diversas drogas de emprego clínico.

As interações relativas aos BNM podem se manifestar de duas formas principais: aquelas que refletem alterações na biotransformação e aquelas relacionadas à interferência no processo de transmissão neuromuscular (TNM). Quadro 1. Como exemplo do primeiro caso temos a inibição da colinesterase plasmática pelos compostos organofosforados, prolongado o efeito da succinilcolina

(SCh). No segundo caso temos as drogas que interferem com a propagação do potencial de ação no terminal nervoso, as que modificam o influxo do cálcio (Ca^{++}) nesse local através do bloqueio dos canais de Ca^{++} , ou por interferência com as enzimas envolvidas nesse processo. Outras inibem a síntese da acetilcolina (ACh), dificultando a TNM. Algumas interfere com a hidrólise da ACh, e, finalmente, as drogas que atuam diretamente na fibra muscular, alterando o processo excitação-contração.

Muitas drogas podem levar a alterações na TNM se administradas em concentrações elevadas. Em concentrações menores, reduzirão a margem de segurança da TNM e, por consequência, as necessidades dos BNM.

Optamos por analisar as diversas classes de drogas com esses tipos de ação, avaliando o mecanismo principal da interação e sua importância clínica.

Anestésicos venosos

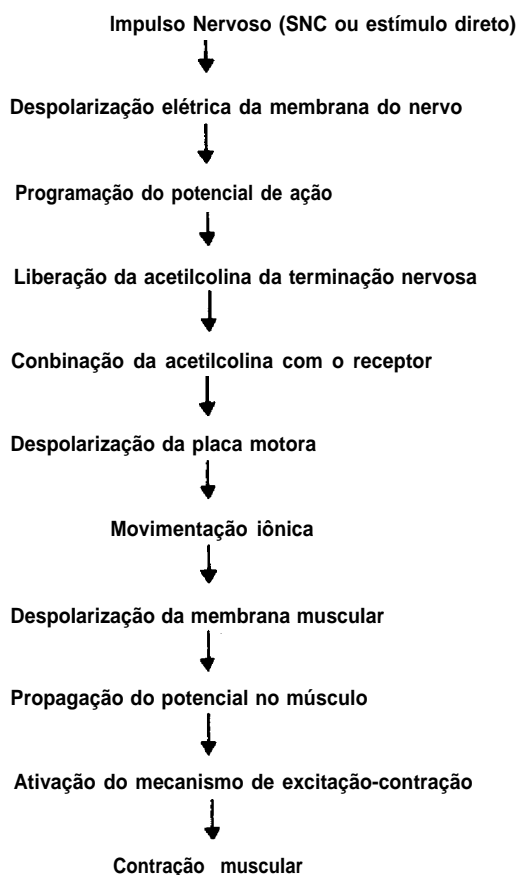
As interações conhecidas entre agentes venosos e BNM não têm mecanismos inteiramente esclarecidos. Essas substâncias não são administradas por via oral e, portanto, escapam ao processo de absorção. Os BNM, sendo moléculas ionizadas

¹ Chefe do Serviço de Anestesiologia do Hospital Gov. Celso Ramos - CET Integrado da FHSC, Florianópolis, SC

Correspondência para Sérgio Galluf Pederneiras
Rua C nº 1.588 – Jardim Flor da Ilha
88000 – Florianópolis, SC

Recebido em 1 de setembro de 1987
Aceito para publicação em 2 de dezembro de 1987
© 1988, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Quadro I – Etapas da ativação muscular



têm sua distribuição limitada e dependem de metabolização hepática de forma inexpressiva, deduzindo-se que fatores farmacocinéticos têm participação reduzida na interação entre drogas desses grupos farmacológicos. Estudo *in vitro*¹, utilizando o músculo esterno-mastóideo de camundongos, permite admitir efeito pré-sináptico de agentes anestésicos venosos, através dos seguintes resultados: o conteúdo quantal de ACh não é modificado pelo propanidida, e reduzido pela quetamina em concentrações elevadas e aumentado pelo tiopental, diazepam e por baixas concentrações de alfatesin e quetamina. O cremofor, diluente habitual de alguns anestésicos venosos, não modifica o conteúdo quantal da ACh. Por outro lado, todas as drogas estudadas pelos autores reduzem, a sensibilidade pós-sináptica ao neurotransmissor (NT)². Se uma substância aumenta a quantidade liberada e reduz a sensibilidade pós-sináptica à ACh é difícil se antecipar o resultado a ser obtido. Expectativa de interação dessa natureza pode ser modificada por alguns fatores, dentre os quais a provável discordância entre as concentrações utilizadas *in vitro* e aque-

las obtidas em condições clínicas com o emprego de doses habituais. Por isso, é válido analisar em separado as perspectivas de interação com alguns agentes venosos.

Quetamina: ocorre provável potencialização do bloqueio produzido pela SCh, edrofônio, d-tubocurarina e pancurônio. O mecanismo está relacionado com a inibição das colinesterases, na dependência da dose empregada, que é, no entanto, pouco maior do que a usada habitualmente na prática clínica³. Com a d-tubocurarina o mecanismo está ligado à atuação da quetamina na plasmotora, diminuindo a sensibilidade à ACh² aliado, ou não, à diminuição na liberação do NT¹. A liberação de potássio promovida pela SCh é intensificada pela quetamina, porém as fasciculações são menores em incidência e intensidade⁴.

Benzodiazepínicos: os benzodiazepínicos exibem efeitos relaxantes musculares, provavelmente mediados por receptores de glicina na medula espinhal⁵. Na prática não se constata alterações nas doses de SCh e pancurônio necessárias para obtenção e manutenção de relaxamento muscular^{6,7}. Estudos experimentais e clínicos apresentam resultados discordantes a respeito das ações dos benzodiazepínicos sobre a TNM^{8,9}. Enquanto alguns autores⁸ demonstraram potencialização da galamina pelo diazepam, outros⁹ não registram modificação do bloqueio promovido pela SCh, d-tubocurarina, pancurônio, fazadínio e di-alilnortoxiferina, com a mesma substância.

Interações favoráveis podem ser apontadas, como a redução nas fasciculações provocadas pela SCh, em intensidade e frequência¹⁰, e a diminuição das mialgias pós-operatórias¹¹.

Anestésicos inalatórios

Os agentes inalatórios não induzem alterações na farmacocinética dos BNM. A captação, distribuição e eliminação da d-tubocurarina não mostram diferenças estatisticamente significativas com diversas técnicas anestésicas. Contudo, diferenças importantes na farmacodinâmica justificam, em parte, a relação dose-dependente da depressão da TNM produzida pelos agentes inalatórios em concentrações clínicas¹². É necessária uma depressão de 50% da despolarização da placa terminal para se iniciar a depressão da resposta neuromuscular à estimulação nervosa isolada. Com 70% alcança-se bloqueio neuromuscular profundo¹³. Os anestésicos inalatórios em concentração de 1,0 CAM produzem uma depressão variável da despolarização de 20 a 40%, podendo-

se admitir um efeito bloqueador neuromuscular subclínico, com conseqüente diminuição das doses dos BNM¹⁴.

Múltiplos mecanismos podem ser responsáveis por esses efeitos como: depressão do Sistema Nervoso Central, aumento do fluxo sanguíneo muscular, com maior concentração de BNM na junção neuromuscular pela vasodilatação a nível muscular, dado esse de significância para o isoflurano —, diminuição da filtração glomerular, diminuição do fluxo sanguíneo hepático, diminuição da sensibilidade da membrana pós-juncional à despolarização e possível ação direta sobre a fibra muscular¹⁵.

O halotano, o isoflurano e o enflurano, em comparação aos narcóticos, facilitam o aparecimento da taquifilaxia e do bloqueio fase II promovido pela SCh, quando administrada em infusão contínua, ou em doses intermitentes^{16, 17}.

As necessidades de BNM adespolarizantes variam com os diferentes agentes inalatórios. Se analisarmos a administração de 1,0 CAM, a potencialização do efeito bloqueador neuromuscular da d-tubocurarina aumenta na seguinte ordem: metoxiflurano-halotano-isoflurano-éter etílico-fluroxeno e enflurano¹⁸. O enflurano é o agente inalatório que mais potencializa o bloqueio produzido pelo vecurônio, seguido do isoflurano e do halotano¹⁹. O enflurano apresenta um efeito tempo-dependente em relação as necessidades de BNM. As doses Subseqüentes, no decorrer do tempo, são menores com o enflurano do que com o halotano. O atracúrio parece ter sua potência afetada, quer em intensidade, quer em duração, em menor grau pelos agentes inalatórios, quando comparado a d-tubocurarina e ao pancurônio²⁰. O mesmo se descreve para o vecurônio. As explicações, até o momento, para esses fatos são inconclusivas²¹.

Anestésicos locais

A possibilidade de sinergismo procaína-curare foi sugerida em 1951²² e trabalhos posteriores apontam possíveis interações entre anestésicos locais e BNM. São admitidos varios mecanismos para explicar essa interação, descrevendo-se ações pré-sinápticas, como inibição da liberação da ACh e ações pós-sinápticas, como estabilização da membrana pós-juncional, não se excluindo interferência com o mecanismo de excitação-contracção da fibra muscular²³. Recentemente alguns trabalhos foram realizados visando a confirmar a interação da procaína com os BNM e, principalmente,

elucidar o mecanismo de ação^{24, 25}. Como a lidocaína, a procaína apresenta fraca atividade anticolinesterásica, e é provável que haja uma competição com a SCh pela ligação as proteínas plasmáticas. A procaína e metabolizada pela pseudocolinesterase, podendo, em altas doses, comprometer a hidrólise da SCh²⁶. Embora altas doses de anestésicos locais possam produzir bloqueio neuromuscular²³, é a interação com os BNM que se torna clinicamente importante. É comum o uso da lidocaína no tratamento de disritmias cardíacas no transoperatório, podendo potencializar um bloqueio neuromuscular parcial. A lidocaína venosa pode aumentar a incidência de bloqueio fase II da SCh¹⁵.

Os anestésicos locais aumentam Os efeitos bloqueadores neuromusculares de todos os agentes adespolarizantes²³, tornando-se necessária observação cuidadosa sempre que a margem de segurança da TNM estiver reduzida.

Drogas utilizadas em patologias cardiovasculares

Digitálicos – a inibição do Sistema Na⁺, K⁺, ATPase pela atividade digitálica leva a prejuízo no transportativo desses íons, com aumento do sódio e pequeno e gradual decréscimo do potássio intracelular. Por mecanismo de troca do Ca⁺⁺ extracelular pelo sódio intracelular, ocorre um influxo de Ca⁺⁺ para o sarcolema, com ação sobre as proteínas contráteis das fibras miocárdicas²⁷. Os digitálicos possuem efeitos autonômicos que podem interagir com os efeitos de mesma natureza dos BNM.

A SCh pode causar disritmias ventriculares em pacientes digitalizados, talvez relacionadas com a perda do potássio intracelular. Alguns autores não demonstraram diferenças estatisticamente significantes na incidência de disritmias ventriculares, após o uso da SCh em pacientes digitalizados e não digitalizados^{28,29}. Até que essas controvérsias sejam esclarecidas, é recomendável evitar a SCh em pacientes digitalizados.

A d-tubocurarina é recomendada para o tratamento das disritmias ventriculares provocadas pelo uso da SCh em pacientes digitalizados. O pancurônio apresenta um efeito vagolítico, efeito simpatomimético direto e indireto, por aumento da liberação e bloqueio na recaptção da norepinefrina, podendo causar disritmias cardíacas principalmente em pacientes digitalizados. Em publicação recente, interrompeu-se a investigação da incidência de disritmias cardíacas em grupo de pacientes totalmente digitalizados que recebiam

pancurônio, devido à gravidade dessas²⁹. A galamina apresenta efeito' bloqueador muscarínico e estimulante beta-adrenérgico, aumentado a incidência de disritmias cardíacas na presença de digital³⁰. O atracúrio e o vecurônio em doses usuais não demonstram ações cardiovasculares significantes^{31, 33}. A utilização de agentes adespolarizantes em pacientes digitalizados pode apresentar problemas quando da necessidade de reversão do bloqueio. O uso da atropina e da neostigmina pode levar ao aparecimento de focos ectópicos³⁴ e aumento do tempo de condução A-V ou bloqueio A-V total³⁵, respectivamente. São drogas de uso questionável na presença da digital, sendo boa conduta aguardar a metabolização e eliminação espontânea do BNM. A utilização de BNM de ação intermediária como o atracúrio, possibilitando a ausência de déficit da TNM ao término do ato cirúrgico, parece promissora.

Betabloqueadores – o propranolol apresenta ação não bem definida sobre a TNM, podendo haver similaridade à ação dos anestésicos locais³⁶. Com o uso de altas doses, e relatado o aumento na amplitude e na duração do efeito da d-tubocurarina³⁷. Embora a interação no homem permaneça discutível com as doses clínicas habituais, existe relato de bradicardia em pacientes betabloqueados que receberam vecurônio e fentanil, ou sufentanil, em altas doses. A gênese da bradicardia talvez se deva à interação narcótico betabloqueador, sendo recomendado o uso do pancurônio, em virtude de suas propriedades simpatomiméticas, nesses pacientes³⁸.

Os anticolinesterásicos podem provocar bradicardia graves em pacientes em uso de betabloqueadores³⁹. A monitorização da TNM pode ser útil, visando doses adequadas de BNM, na tentativa de se evitar a reversão farmacológica do bloqueio, ou então manter a ventilação artificial esperando a sua reversão espontânea.

Bloqueadores dos canais de cálcio – o movimento do sódio através dos canais rápidos e do Ca^{++} pelos canais lentos contribuem para a formação do potencial de ação na musculatura cardíaca e lisa⁴⁰. O Ca^{++} é essencial para a liberação da ACh nos terminais nervosos da musculatura esquelética. Os bloqueadores do Ca^{++} , além de interferirem com o influxo desse íon no terminal nervoso, apresentam alta atividade anestésica local^{40,41}, provavelmente relacionada com ações pré e pós-juncionais. É pouco provável que em doses terapêuticas os bloqueadores do Ca^{++} possam determinar bloqueio neu-

romuscular, mas quando a margem de segurança da TNM está comprometida pelo uso de BNM, ou por patologias neuromusculares, pode haver exacerbação da paralisia muscular⁴².

A significação clínica da ação do verapamil sobre a TNM e a interação com os BNM necessitam maiores estudos. No momento, deve-se estar preparado para possíveis efeitos indesejáveis com a associação desses grupos de drogas, uma vez que a reversibilidade do bloqueio pela neostigmina não parece ser garantida^{41,43}.

Agentes hipotensores – esses agentes influem na TNM através de alterações do fluxo sanguíneo muscular, levando a aumento na latência e prolongamento do tempo de bloqueio por redução no aporte sanguíneo¹⁵. O trimetafan pode desenvolver bloqueio de receptores pós-sinápticos em altas doses, condição facilitada pela presença de insuficiência renal e hipotermia⁴⁴. Em preparação diafragma de rato, foi verificada a ação inibitória direta do trimetafan sobre a TNM. A dose de trimetafan necessária para causar bloqueio neuromuscular completo foi reduzida pela administração prévia de pequenas doses de d-tubocurarina⁴⁵. Estudo in vitro demonstra efeito inibitório do trimetafan sobre a pseudocolinesterase, sendo irrisória a inibição da colinesterase verdadeira⁴⁴. O uso da neostigmina para reverter o bloqueio é controverso, sendo justificável para alguns⁴⁴, ou podendo levar a reversão parcial ou intensificação do bloqueio para outros²⁶.

O nitroprussiato de sódio e a nitroglicerina parecem não exercer efeito sobre a TNM, havendo relato de prolongamento da ação do pancurônio, pela nitroglicerina venosa, sem se obter o mesmo com outros BNM⁴⁶. Esse aumento no tempo de ação do pancurônio ocorre somente quando ele é administrado antes da infusão de nitroglicerina.

Procainamida – apresenta efeitos pré e pós-juncionais, diminuindo a liberação do NT e a sensibilidade da membrana pós-juncional²⁶. Essa droga parece agravar a miastenia gravis e causar síndrome miastênica em indivíduos normais²⁶. Em experimentação animal, o bloqueio produzido pela d-tubocurarina não é intensificado pela procainamida³⁷. A interação com os BNM é fato a ser comprovado.

Quinidina – a potencialização da SCh e dos agentes adespolarizantes, pela quinidina, é descrita no homem⁴⁷, recomendando-se observação cuidadosa dos pacientes no período pós-operatório imediato. O mecanismo de ação é desconhecido, admitindo-se que atue em nível pré e pós-juncio-

nal²⁶. Há provavelmente interferência com os movimentos de sódio e potássio através da membrana⁴⁸. O uso desta medicação na sala de recuperação pós-anestésica é responsável por casos de recurarização⁴⁹.

Bretílio – composto de amônio quaternário útil no controle de disritmias ventriculares refratárias a outras drogas. O mecanismo exato da interação com os agentes BNM adespolarizantes é desconhecido, mas parece relacionado com a síntese da ACh²⁶, ou a efeito sobre a TNM devido a sua estrutura química. Isto não ocorre com as doses clínicas habitualmente usadas. Na presença de uma margem de segurança da TNM diminuída pelo efeito residual de BNM, o uso do bretílio pode comprometer seriamente a função neuromuscular. Pelas características farmacocinéticas da droga, seus efeitos podem perdurar horas após sua administração⁵⁰.

Antibióticos

Apresentam efeitos sobre a TNM através de mecanismo de ação não totalmente elucidado⁵¹. Quatro grupos principais, os aminoglicosídeos, as polimixinas, as tetraciclina e a lincomicina produzem bloqueio neuromuscular por ações pré-sinápticas, pós-sinápticas ou combinação dessas, resultando em 52,53:

- a) redução da quantidade de ACh liberada no terminal nervoso;
- b) redução na sensibilidade dos receptores colinérgicos pós-juncionais;
- c) redução na condutância iônica da placa motora, por bloqueio nos canais iônicos dos receptores;
- d) efeito anestésico local.

Essas ações podem diferir não apenas entre os grupos apontados, como também entre os componentes de um mesmo grupo. A polimixina B é a mais potente com relações aos efeitos sobre a TNM, seguindo-se a estreptomina e a neomicina. A estreptomina produz um bloqueio neuromuscular semelhante ao produzido pelo íon magnésio, diminuindo a amplitude e a frequência do potencial de ação. A lincomicina, clindamicina e a polimixina B têm um efeito pós-juncional mais acentuado, com menor atividade pré-juncional. A clindamicina exibe ainda efeito compatível com atividade anestesia local. São descritas interações clindamicina-pancurônio e polimixina B-pancurônio, resultando em bloqueio neuromuscular por cerca de 20 horas.

Isoladamente os antibióticos causam bloqueio neuromuscular somente em concentrações acima daquelas usadas clinicamente. Contudo, durante

um ato anestésico-cirúrgico onde ocorra a combinação com BNM os efeitos bloqueadores serão aditivos, sendo a interação mais freqüente quando da administração venosa ou intraperitoneal.

A reversão do bloqueio neuromuscular produzido por essa interação é variável. No caso dos aminoglicosídeos, o uso do Ca⁺⁺ é o tratamento de escolha, já que o bloqueio é revertido apenas parcialmente, com anticolinesterásicos⁵⁴. Entretanto, o Ca⁺⁺ não é mais recomendado por alguns autores⁵⁵, por duas razões: o antagonismo por ele desenvolvido e fugaz e pode haver interferência com o efeito antibacteriano dos antibióticos. Com as polimixinas, tetraciclina e lincomicina a reversão do bloqueio é mais difícil. O uso da neostigmina pode, inclusive, potencializar o bloqueio, sendo recomendado manter suporte ventilatório até a sua reversão espontânea^{36, 53}. A 4-aminopiridina tem se mostrado promissora na reversão dos bloqueios produzidos pela interação lincomicina-pancurônio, porém, devido aos seus efeitos colaterais, ela ainda está restrita a trabalhos experimentais⁵⁶.

Diuréticos

Observações clínicas e estudos experimentais apontam para efeitos diretos do furosemide sobre a TNM¹⁵. Trabalhos *in vitro*, com preparação frênico-diafragma de rato, e *in vivo*, com preparação soleo de gato, demonstram que esses efeitos são dose-dependentes⁵⁷.

Em baixas doses a droga exibe efeitos depressores sobre a TNM, com intensificação dos efeitos da d-tubocurarina e da SCh. Essa ação pode ser devida a eventos pré-sinápticos, provavelmente relacionados com o deslocamento do AMP-cíclico de sítios específicos, com diminuição do influxo de Ca⁺⁺ no terminal nervoso, reduzindo a liberação do NT⁵⁷. Em doses elevadas os efeitos são de estimulação da atividade nervosa, com aumento da força de contração muscular e antagonismo à ação da d-tubocurarina e da SCh. Aparentemente, altas doses de furosemide inibem a fosfodiesterase, elevando as concentrações do AMP-cíclico e facilitando a liberação da ACh⁵⁸. O tempo de latência é muito curto para que esta interação seja explicada por alterações eletrolíticas ou por diminuição no volume de distribuição da droga, sendo clinicamente bem demonstrada e significativa^{36, 57}.

O bloqueio neuromuscular induzido pelo pancurônio e seu antagonismo pela neostigmina foram avaliados em estudo experimental em gatos⁵⁹, nos quais se produziu hipopotassemia através da admi-

nistração crônica de clortiazida. Houve menor necessidade de BNM para se atingir o bloqueio da transmissão e aumento no requerimento do anti-colinesterásico para revertê-lo.

Corticosteróides

Publicações clínicas sugerem que a sensibilidade ao pancurônio e a d-tubocurarina está diminuída em pacientes recebendo prednisona⁶⁰, hidrocortisona⁶¹ e prednisona⁶², de forma crônica. O mecanismo desta interação é desconhecido, mas sugere-se a ação direta sobre a junção neuromuscular, indução enzimática com aumento na biotransformação hepática ou aumento da síntese da ACh em nível pré-sináptico^{60,62}. Pode haver envolvimento do sistema de nucleotídeos cíclicos na terminação nervosa motora, porque os corticosteróides aumentam a síntese de proteíno-cinases e outras proteínas desse sistema⁵⁸. Outros mecanismos citados referem-se à competição pelos receptores da junção neuromuscular e aumento na taxa de ligação do BNM as proteínas plasmáticas⁴⁸.

Os efeitos de uma corticoterapia aguda parecem ser opostos aos do uso crônico, sendo que resultados de estudos experimentais⁶³ evidenciam potencialização dos efeitos do pancurônio e leve antagonismo da SCh pela hidrocortisona. Devido a ampla margem de segurança existente na junção neuromuscular, é provável que essa droga, isoladamente, não apresente efeito sobre a resposta a estímulos nervosos. Estudo em cães⁶⁴ concluiu que a hidrocortisona, em administração aguda, não altera a função neuromuscular isoladamente e não tem efeito estatisticamente significativo sobre a ação do pancurônio. A SCh teve seu efeito diminuído de modo estatisticamente significativo.

Antineoplásicos (citotóxicos)

Compreendem as mostardas nitrogenadas e as ciclofosfamidas, sendo o exemplo mais comum a trietileno tiofosforamida (tiotepal). A neurotoxicidade acentuada leva a ações variadas sobre o sistema nervoso, induzindo a interações com os BNM e possibilidades de paralisia neuromuscular prolongada⁶⁵.

Esses agentes levam a intensa redução na atividade da colinesterase plasmática em 35 a 70%, de maneira irreversível, após o uso de altas doses, ou com a administração por tempo prolongado, resultando na diminuição da velocidade de hidrólise da ACh^{26,66}. É recomendada a diminuição na dose e na velocidade de injeção da SCh.

G prolongamento da ação dos BNM adespolarizantes necessita estudos posteriores, estando provavelmente relacionado com o déficit de Ca^{++65} .

Azatioprina (imunossupressores)

A azatioprina é um agente imunossupressor derivado da mercaptopurina, utilizado em pacientes submetidos a transplante renal. O mecanismo da interação parece ser devido à inibição da fosfodiesterase na terminação nervosa, de maneira similar, porém mais intensa do que a produzida pela teofilina. Há antagonismo aos BNM adespolarizantes e intensificação dos efeitos dos despolarizantes, bem demonstrados em gatos⁶⁷, mas duvidosos no homem, não consubstanciando importância clínica relevante^{15, 26}.

Difenilhidantoína

Os efeitos da difenilhidantoína sobre a TNM parecem diferir com relação ao seu tempo de administração, havendo dados **discordantes na literatura**. É apontada potencialização bem como antagonismo aos BNM adespolarizantes quando do uso crônico^{68,69}. O mecanismo da interação e, possivelmente, secundário a:

1. diminuição da sensibilidade dos receptores;
2. aumento no metabolismo por indução enzimática;
3. aumento no número de receptores.

Contudo, não se pode afirmar que esses dados sejam verdadeiros, havendo relatos de que a difenilhidantoína tem a capacidade de diminuir o influxo de Ca^{++} no terminal nervoso, por depressão de nucleotídeos cíclicos⁵⁸. A administração crônica de difenilhidantoína talvez leve a atividade anticolinesterásica, resultando em maiores concentrações de ACh na placa motora⁷⁰. Efeitos pré e pós-sinápticos têm sido demonstrados, mas a extensão clínica desta interação é leve⁶⁸.

Bloqueadores neuromusculares x Bloqueadores neuromusculares despolarizantes/adespolarizantes:

a combinação de agentes despolarizantes e adespolarizantes apresenta efeitos antagônicos⁷¹ ou aditivos^{72,73}. A SCh, usada para facilitar a intubação traqueal, e seguida, usualmente, do uso de um agente adespolarizante de ação prolongada. Investigações recentes^{71,72} demonstram que a administração prévia da SCh aumenta o grau e a duração do bloqueio produzido pelo vecurônio, pancurônio e antagoniza a ação da d-tubocurarina. O mecanismo exato é desconhecido, havendo possibilidade de uma maior susceptibilidade dos receptores da placa motora ao agente adespolarizante.

zante, causada pela dessensibilização induzida pela SCh²⁶.

Na prática da pré-curarização, pequenas doses de um agente adespolarizante antecedem a SCh, visando atenuar fasciculações, dores musculares, aumento da pressão intragástrica e da pressão intraocular. O mecanismo de ação está possivelmente relacionado com a ligação do agente adespolarizante a um determinado número de receptores colinérgicos, impedindo o acesso da SCh. Contudo, há necessidade de maiores doses do despolarizante, possibilidade de bloqueio significativo com a dose do adespolarizante, bem como perda das fasciculações como sinal da instalação do bloqueio⁷². A utilização do pancurônio, que tem ação anticolinesterásica, pode levar ao aparecimento de bloqueio fase II, após dose clínica de SCh, em pacientes com pseudocolinesterase anormal²⁶.

A administração da SCh após um bloqueio adespolarizante é utilizada para promover relaxamento adicional ao término de um procedimento cirúrgico. Por um mecanismo complexo, e não totalmente esclarecido, pode haver aumento do grau e da duração do bloqueio, bem como antagonismo ao efeito adespolarizante, dependendo da quantidade de SCh administrada, do bloqueio residual presente e do agente adespolarizante utilizado²⁶.

Adespolarizante/Adespolarizante: uma mistura de BNM adespolarizante pode resultar em efeitos sobre a TNM, aditivos ou potencializadores⁷⁴.⁷⁵ A ação sinérgica destas drogas, causando a inibição simultânea de receptores pré e pós-juncionais, é a possível explicação. Um dos agentes teria maior capacidade de inibir o mecanismo de retroalimentação, positivo, pré-sináptico, nicotínico, de liberação da ACh, como a d-tubocurarina e a metocurina. Com a diminuição da liberação da ACh, há aumento da potência dos agentes que atuam primariamente em receptores colinérgicos pós-sinápticos⁷⁶. Alterações na ligação plasmática e/ou tissular de um ou outro agente não se relacionam com este mecanismo⁷⁷.

Efeitos aditivos são relatados para as associações galamina/d-tubocurarina e galamina/pancurônio⁷⁸, e efeitos potencializadores para as associações da d-tubocurarina ou metocurina com o pancurônio-vecurônio e atracúrio^{74,78}. Este tipo de interação tem sido utilizada em clínica, apreendendo-se as seguintes vantagens:

1. administração de doses reduzidas de cada agente;
2. a recuperação espontânea para o mesmo grau de bloqueio neuromuscular- é mais rápida

quando do uso da associação, do que dos agentes isolados;

3. maior estabilidade cardiovascular.

Drogas de uso em psiquiatria

Sais de lítio: o lítio relaciona-se com a substituição do sódio a nível celular de maneira desconhecida, influenciando nos processos que dependam de movimentos iônicos, levando à diminuição do potencial de repouso e retardo na repolarização⁶⁸. Há evidências de que o acúmulo do lítio nos terminais nervosos leva à inibição da síntese de ACh⁷⁹. A latência e a duração de efeito da SCh estão prolongadas na presença de doses clínicas de lítio, não havendo envolvimento dos níveis de colinesterase plasmática⁸⁰.

A galamina e a d-tubocurarina têm seus efeitos potencializados, em intensidade e não em duração⁸¹. Quanto ao pancurônio, os dados de literatura são discordantes, apontando-se potencialização⁷⁹, ou então interação insignificante⁸¹. Alguns autores⁶⁸ recomendam, se possível, a suspensão do lítio de um a cinco dias antes da cirurgia, a redução da dose do pancurônio, evitando-se SCh e d-tubocurarina. Esta conduta não é compartilhada por outros⁸¹, que não vêem razões especiais para considerar tal interação.

Antidepressivos tricíclicos: disritmias cardíacas graves podem ocorrer com a interação destas drogas em pacientes que recebem halotano e pancurônio²⁶.

Inibidores da mao: a duração de efeito da SCh pode estar aumentada nos pacientes em uso de fenelzina devido à atividade anticolinesterásica prolongada desta droga²⁶. A depressão da colinesterase é imprevisível, podendo durar semanas ou não se instalar¹⁵.

Sulfato de magnésio

O magnésio apresenta ações pré e pós-juncionais intensificando a ação dos BNM adespolarizantes e despolarizantes. Há diminuição da quantidade de ACh liberada no terminal nervoso, redução na sensibilidade da membrana pós-juncional ao NT e depressão direta da musculatura estriada²⁶³⁶

A combinação do sulfato de magnésio com BNM apresenta efeitos aditivos, aconselhando-se redução na dose dos BNM e monitorização de sua ação através do estimulador de nervos³⁶.

Estudo recente não evidenciou efeitos significantes nas características do bloqueio produzido pela SCh após utilização de sulfato de magnésio.

para avaliar intensidade de fasciculações. Nesse estudo, o grupo de pacientes que recebeu previamente o magnésio não apresentou elevação do potássio sérico após a administração da SCh, havendo diferença estatisticamente significativa com o grupo controle, que recebeu solução salina previamente ao bloqueador neuromuscular².

Outros

Ecotiofato: derivado potente da colina, inibe prolongadamente a pseudocolinesterase, podendo reduzir sua atividade em até 100%, dependendo do uso diário nos casos de glaucoma^{26,27}.

Metilxantinas (aminofilina e teofilina): a inibição da fosfodiesterase na terminação nervosa motora eleva os níveis de AMP-cíclico e aumenta a quantidade de NT liberado. Há antagonismo aos BNM adespolarizantes e potencialização da SCh⁶⁷. É interrogada uma ação independente da fosfodiesterase facilitando a ação do cálcio neste terminal, e uma provável liberação de catecolami-

Pederneiras S G – Interação de drogas com relaxantes neuromusculares.

Uma grande variedade de medicamentos interage com os bloqueadores neuromusculares. O autor revisa os mecanismos pelos quais, drogas que não os bloqueadores neuromusculares usuais e seus antagonistas clássicos, os agentes anticolinesterásicos — neostigmine e fisioestigmine — podem alterar a transmissão neuromuscular, implicando nas características do bloqueio e na sua reversibilidade.

Essas drogas podem desenvolver ações em níveis proximais à junção mioneural, na própria junção, ou mesmo distal a ela. Frequentemente uma combinação de dois, ou até três, desses sítios estão envolvidos no mecanismo da interação.

Assim, os agentes inalatórios, atuando sobre o sistema nervoso central e o ecotiofato, impedindo o metabolismo da succinilcolina pela colinesterase plasmática, agem em níveis proximais à junção mioneural.

Na junção neuromuscular atuam agentes como os anestésicos locais, interferindo com a propagação do potencial de ação, os bloqueadores dos canais de cálcio, certos antibióticos e os agentes inalatórios, entre outras drogas.

O dantrolene e alguns antibióticos seriam exemplos de drogas com ação distal à junção neuromuscular.

Constam, ainda, dessa revisão outras drogas de uso clínico habitual que podem interferir com as

nas pela aminofilina da medula adrenal, como mecanismos adjuvantes da interação²⁶. Disritmias cardíacas têm sido imputadas à administração simultânea de aminofilina e pancurônio, sendo mais importantes na presença de patologia cardíaca prévia^{83,84}.

Dantrolene: análogo lipossolúvel da hidantoína, relaxa a musculatura esquelética, provavelmente interferindo, direta ou indiretamente, com a captação ou a liberação do Ca⁺⁺, do retículo sarcoplasmático⁸⁵. Diminui a força da resposta muscular ao estímulo nervoso isolado, sem alterar a TNM nem as propriedades elétricas da membrana muscular. A não alteração da TNM é questionável, uma vez que uma dificuldade de mobilização do NT por impedimento na mobilização do Ca⁺⁺ no terminal nervoso pode ser gerada pelo dantrolene⁸⁶. O uso de SCh após o dantrolene acompanha-se de menor intensidade de fasciculações, dores musculares e menor aumento do potássio sérico⁸⁷. A combinação dessa droga com bloqueio adespolarizante residual pode levar à insuficiência respiratória²⁶.

Pederneiras S G – Interación de drogas con relajantes neuromusculares.

Una gran variedad de medicamentos interage con los bloqueadores neuromusculares. El autor revisa los mecanismos por los cuales, son drogas y no los bloqueadores neuromusculares usuales y sus antagonistas clásicos, los agentes anticolinesterásicos — neostigmina y fisioestigmina — que pueden alterar la transmisión neuromuscular, implicando en las características del bloqueo y en su reversibilidad.

Esas drogas pueden desenvolver acciones en niveles próximos a la unión mioneural, en la propia unión, o también distal a ella. Frecuentemente una combinación de dos o incluso tres de esos sitios están involucrados en el mecanismo de interacción.

Así siendo, los agentes inhalatorios, actuando sobre el sistema nervioso central y el ecotiofato, impidiendo el metabolismo de la succinilcolina por la colinesterase plasmática, actúan en niveles próximos a la unión mioneural.

Agentes como los anestésicos locales actúan en la unión neuromuscular, interfiriendo con la propagación del potencial de acción, los bloqueadores de los canales de cálcio, ciertos antibióticos y los agentes inhalatorios, entre otras drogas.

Algunos antibióticos y el dantrolene serían ejemplos de drogas con acción distal a la unión neuromuscular.

ações dos bloqueadores neuromusculares despolarizantes e adespolarizantes.

Unitermos: INTERAÇÃO (DROGAS); RELAXANTES NEUROMUSCULARES

También constan de esa revisión otras drogas de uso clínico habitual que pueden interferir con las acciones de los bloqueadores neuromusculares despolarizantes y adespolarizantes.

AGRADECIMENTOS: *O autor agradece aos Drs. Mário José da Conceição e Danilo Freire Duarte a colaboração prestada na revisão deste manuscrito.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Torda T A, Murphy E C – Presynaptic effect of IV anesthetic agents at the neuromuscular junction. Br J Anaesth, 1979; 51: 353-357.
2. Torda TA, Gage PW– Presynaptic effect of IV anesthetic agents at the neuromuscular junction. Br J Anaesth, 1977; 49:771.
3. Schuh FT – Influence of ketamine on human plasma cholinesterase. Br J Anaesth, 1975;47:1315-1319.
4. Gal T J, Malit L A – The influence of ketamine induction on potassium changes and fasciculation following suxamethonium. Br J Anaesth, 1972; 44:1077-1080.
5. Richter J J – Current theories about the mechanisms of benzodiazepines and neuroleptic drugs. Anesthesiology, 1981; 54:66-72.
6. Reves J G, Vinik R, Hirschfield A M, Holcomb C, Strong S – Midazolam compared with thiopentone as a hypnotic component in balanced anesthesia: a randomized, double-blind study. Can Anaesth Soc J, 1978; 26:42-49.
7. Cronnelly R, Morris R B, Miller R D – Comparison of thiopental and midazolam on the neuromuscular responses to succinylcholine or pancuronium in humans. Anesth Analg 1983; 62:75-77.
8. Feldman S A, Crawley B E – Interaction of diazepam with muscle relaxant drugs. Br J Med, 1970; 2:336-338.
9. Bradshaw E G, Maddison S – Effect of diazepam at the neuromuscular junction – a clinical study. Br J Anaesth, 1979; 51: 955-960.
10. Eisenberg M, Balsley S, Katz R L - Effect of diazepam on succinylcholine induced myalgia, potassium increase, creatinine and relation. Anesth Analg, 1978 58:314-317.
11. Verma R S – Diazepam and suxamethonium muscle pain. Anesthesia, 1982; 37:688-690.
12. Waud BE, Waud D R – Comparison of the effects of general anesthetics on the end-plate of skeletal muscle. Anesthesiology, 1975; 43:540-547.
13. Waud B E, Waud D R – Effects of volatile anesthetics on directly and indirectly stimulated skeletal muscle. Anesthesiology, 1979:50: 103-110.
14. Nocite J R – Uso seqüencial de relaxantes musculares: Interações com anestésicos inalatórios. Rev Bras Anest, 1984; 34:131-135.
15. Miller R D – Neuromuscular blocking agents. In drug interactions in anesthesia, Ty Smith N, Miller RD, Corbascio AN (editors), Lea L. Febiger, Philadelphia, 1981; 249-269.
16. Hilgenberg J C, Stoelting R K – Characteristics of succinylcholine-produced phase II neuromuscular block during enflurane, halothane, and fentanyl anesthesia. Anesth Analg, 1981; 60: 192-196.
17. Donati F, Bevan D R – Effect of enflurane and fentanyl on the clinical characteristics of long-term succinylcholine infusion. Can Anaesth Soc J, 1982; 29:59-64.
18. Waud BE– Decrease in dose requirement of d-tubocurarine by volatile anesthetics. Anesthesiology, 1979; 51:298-302.
19. Rupp S M, Miller R D, Gencarelli P J – The effects of enflurane, halothane and isoflurane on vecuronium neuromuscular blockade in humans. Anesthesiology, 1982; 57: A259.
20. Rupp S M, McChristian J W, Miller R D – Neuromuscular effects of atracurium during halothane-nitrous oxide and enflurane - nitrous oxide anesthesia in humans. Anesthesiology, 1985; 63: 16-19.
21. Rupp S M, Miller R D, Gencarelli P J – Vecuronium-induced neuromuscular blockade during enflurane, isoflurane and halothane anesthesia in humans. Anesthesiology, 1984; 60:102-105.
22. Bairão G S – Relaxantes musculares. Rev Bras Anest, 1952; 2: 13-68.
23. Matsuo S, Rao DBS, Chaudry 1, Foldes FF – Interaction of muscle relaxants and local anesthetics at the neuromuscular junction. Anesth Analg, 1978; 57:580-587.
24. Kelly P J – Atividade neuromuscular da la interección procaina-pancurônio en el hombre. Revista Argentina da Anestesiologia, 1983; 41:361-383.
25. Kelly P J – Influência da procaina en la taquiflaxia y características del bloqueo fase II por succinilcolina. Revista Argentina de Anestesiologia, 1981; 39:263-300.
26. Vigby-Mogensen J – Interaction of other drugs with muscle relaxants. Seminars of Anesthesia, 1985 IV: 52-64.
27. Hoffman B F, Bigger Jr. T – Digitalis and allied cardiac glycosides. In Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 6th Edition, New York, Macmillan Publishing Co., Inc., 1980; 729-760.
28. Perz HR– Cardiac arrhythmias after succinylcholine. Anesth Analg, 1970;48:33-38.
29. Bartolone R S, Rao T L K – Dysrhythmias following muscle relaxant administration in patients receiving digitalis. Anesthesiology, 19-58:567-569.
30. Walls L F, Prescott F S – The effects of gallamine on cardiac rhythm during general anesthesia. Anesth Analg, 1965;44:265-269.
31. Payne JP – Atracurium. Seminars in anesthesia, 1984; III:303-311.
32. Miller R D – Vecuronium. Seminars in Anesthesia, 1984; III: 312-318.
33. Scott R P F, Savarese J J – The cardiovascular and autonomic effects of neuromuscular blocking agents. Seminars in Anesthesia 1984; III:319-334.
34. Jones R E, Deustch S, Turndorf H - Effects of atropine on cardiac rhythm in concious and anesthetized man. Anesthesiology, 1961; 22:67-73.
35. Pratila M G, Pratila V – Anesthetic egrets and cardiac electromechanical activity – Review Article – Anesthesiology, 1978, 49: 338-360.

36. Waud B E – Interaction of muscle relaxants and other drugs. Refresher courses in anesthesiology. The ASA Inc., Philadelphia, 1981; 9:213-224.
37. Harrah M D, Way W L, Katzung B G – The interaction of d-tubocurarine with antiarrhythmic drugs. *Anesthesiology*, 1970; 33: 406-410.
38. Howie M B, Mortimer W, McSeeney T D, Silver M J - Muscle relaxant beta blocker interaction during high dose narcotic induction. *Anesth Analg*, 1986; 65: 573.
39. Sprague D H - Severe bradycardia after neostigmine in a patient taking propranolol to control paroxysmal atrial tachycardia. *Anesthesiology*, 1975; 42:208-210.
40. Reves J G, Kissin I, Lell W A, Tosone S – Calcium entry blockers: Uses and implications for anesthesiologists. *Anesthesiology*, 1982; 57: 504-518.
41. Jones R M, Cashman J M, Casson W R, Broadben T M P - Verapamil potentiation of neuromuscular blockade: failure of reversal with neostigmine but prompt reversal with edrophonium. *Anesth Analg*, 1985; 64: 1021-1025.
42. Zalman F, Perloff J K, Durant N N, Campion D S - Acute respiratory failure following intravenous verapamil in Duchene's muscular dystrophy. *Am Heart J*, 1983; 105: 510-511.
43. Van Poorten J F, Dhasmana K M, Kuypers R S M, Erdmann W - Verapamil and reversal of vecuronium neuromuscular blockade. *Anesth Analg*, 1984; 63: 155-157.
44. Nakamura K, Koide M, Imanaga T, Ogasawara H, Takahashi M, Yoshikawa M – Prolonged neuromuscular blockade following trimetaphan infusion. *Anaesthesia* 1980; 35:1202-1207.
45. Deadcoch A R de C, Davies T D W – The influence of certain ganglionic blocking agents on the neuromuscular transmission. *Br J Anaesth*, 1958; 30: 217-225.
46. Glisson S N, Sanchez M M, El-Etr A A et al. – Nitroglycerin and neuromuscular blockade produced by gallamine, succinylcholine, d-tubocurarine and pancuronium. *Anesth Analg*, 1980; 69: 117-122.
47. Grogono A W – Anaesthesia for atrial defibrillation. Effect of quinidine on muscular relaxation. *Lancet*, 1963; 2: 1039-1040.
48. Nocite J R – Interação de drogas com bloqueadores neuromusculares utilizados em anestesia. *Rev Bras Anest*, 1983; 33: 124-127.
49. Way W L, Katzung B S, Larson C P – Recurarization with quinidina, *JAMA*, 1967; 200: 163-164.
50. Welch G W, Waud B E – Effect of bretylium on neuromuscular transmission. *Anesth Analg*, 1982; 61: 442-444.
51. Sokol M D, Gergis S D – Antibiotics and neuromuscular function *Anesthesiology*. 1981; 59: 148-1 58.
52. Singh Y N, Marshall I G, Harvey A L – Pre and postjunctional blocking effects of the aminoglycoside, polymyxin, tetracycline and lincosamide antibiotics. *Br J Anaesth*, 1982; 54:1295-1306.
53. Marshall I G, Henderson F – Drug interaction at the neuromuscular junction. In clinics in anaesthesiology, 1985; 3: 261-270.
54. Terra. E S H, Eugênio A G B – Antibióticos e bloqueio neuromuscular. Estudo clínico retrospectivo. *Rev Bras Anest*, 1986; 36: 449-457.
55. Miller R D, Savarese J J – Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists, in Miller RD (ed.): *Anesthesia*, 2nd edition, vol. 2, New York, Churchill Livingstone, 1986; .889-943.
56. Booid L H D J, Miller R D, Crul J F – Neostigmine and 4-aminopyridine antagonism of lincomycin-pancuronium blockade in man. *Anesth Analg*, 1978; 57: 316-321.
57. Scappaticci R A, Ham J A, Sohn Y J, Miller R D, Dretchen K L – Effects of furosemide on the neuromuscular junction. *Anesthesiology*, 1982; 57: 381-388.
58. Standaert F G, Dretchen K L - Cyclic nucleotides in the neuromuscular transmission. *Anesth Analg*, 1981; 60: 91-99.
59. Miller R D, Roderick L L – Diuretic-induced hypokalemia, pancuronium neuromuscular blockade and its antagonism by neostigmine. *Br J Anaesth*, 1978, 50: 541-544.
60. Laffin M J – Interaction of pancuronium and corticosteroids. *Anesthesiology*, 1977, 47: 471-472.
61. Mayer E P – Partial recovery from pancuronium neuromuscular blockade following hydrocortisone administration. *Anesthesiology*, 1977; 46: 148-150.
62. Arts W F, Oosterhuis H J - Long-term effect of glucocorticosteroids on neuromuscular block in mice. *Journal of neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1977; 40: 675.
63. Durant N N, Briscoe J R, Lee C, Katz R L – The acute effects of hydrocortisone on neuromuscular transmission. *Anesthesiology*, 1982; 57: A266.
64. Cremonesi E, Rodrigues I J – Interação de bloqueadores neuromusculares com hidrocortisona. *Rev Bras Anest*, 1980; 30: 5,335-337.
65. Cremonesi E, Rodrigues I J - Interação de agentes curarizantes com antineoplásicos. *Rev Bras Anest*, 1982; 32: 5,313-315.
66. Zsigmond E K, Robbins G – The effects of a series of anticancer drugs on plasma cholinesterase activity. *can Anaesth Soc J*, 1972; 19:75-82.
67. Dretchen K L, Morgenroth V H, Standaert F G et al. – Azathioprine. Effects on neuromuscular transmission. *Anesthesiology*, 1976; 45:604-609.
68. Cremonesi E – Interação da drogas e anestesia. Parte II. *Rev Bras Anest*, 1983; 33: 6, 469-480.
69. Ornstein E, Matteo R S, Silverberg P A, Schwartz A E, Young W L - Dose-response relationship for vecuronium in the presence of chronic phenytoin therapy. *Anesth Analg*, 1986; 65: S116.
70. Ornstein E, Matteo R S, Young W L, Diaz J – Resistance to metocurine-induced neuromuscular blockade in patients receiving phenytoin. *Anesthesiology*, 1985; 63: 294-298.
71. Walts L F, Dillon J B – Clinical studies of the interaction between d-tubocurarine and succinylcholine. *Anesthesiology*, 1969; 31:39.
72. Krieg N, Crul J F, Booij L D H – Relative potency of Org NC45, pancuronium, alcuronium and tubocurarine in anesthetized man. *Br J Anaesth*, 1980, 52: 783-788.
73. Krieg N, Hendrickx H H L, Crul J F, – Influence of suxamethonium on the potency of Org NC45 in anaesthetized patients. *Br J Anaesth*, 1981; 53: 259-262.
74. Lebowitz P W, Ramsey F M, Savarese J J, Ali H H – Potentiation of neuromuscular blockade in man produced by combinations of pancuronium and metocurine or pancuronium and d-tubocurarine. *Anesth Analg*, 1980; 59: 604-609.
75. Lebowitz PW, Ramsey FM, Savarese JJ, Ali HH et al. - Combination of pancuronium and metocurine: neuromuscular and hemodynamic advantages over pancuronium alone. *Anesth Analg*, 1981; 60: 12-17.
76. Bowman W C – Prejunctional and postjunctional cholinceptors at the neuromuscular junction. *Anesth Analg*, 1980; 59: 935-943.
77. Martyn J A J, Leibel W S, Matteo R S – Competitive nonspecific binding does not explain the potentiating effects of muscle relaxants combinations. *Anesth Analg*, 1983; 62: 160-163.
78. Foldes F F, Aoki T, Ono K, Duncalf D, Nagashima H – Potentiation of pancuronium and atracurium by d-tubocurarine and metocurine. *Anesth Analg*, 1984; 63: 211.

INTERAÇÃO DE DROGAS COM RELAXANTES NEUROMUSCULARES

79. Borden H, Clarke M T, Katz H - The use of pancuronium bromide in patients receiving lithium carbonate. *Can Anaesth Soc J*, 1974;21:79-82.
80. Hill GE, Wong KC, Hodges M R - Potentiation of succinylcholine neuromuscular blockade by lithium carbonate, *Anesthesiology*, 1976; 44:439-42.
81. Waud B E, Farrel L, Waud J R - Lithium and neuromuscular transmission. *Anesth Analg*, 1982;61:399-402.
82. James M F M, Cork RC, Dennett J E - Succinylcholine pretreatment with Magnesium Sulfate. *Anesth Analg*, 1986;65:373-376.
83. Belani KG, Anderson W W, Buckley J J - Adverse drug interaction involving pancuronium and aminophylline. *Anesth Analg*, 1982; 61:473-474.
84. Beam L R - Pancuronium bromide side effects. *JAMA*, 1973; 223, 1265.
85. Britt B A - Dantrolene. *Can Anaesth Soc J*, 1984; 31:61-75.
86. Durant N N, Lee C, Katz R L - The action of dantrolene on transmitter mobilization at the neuromuscular junction. *Eur J Pharmacol*, 1980, 68: 403-408.
87. Collier C B - Dantrolene and suxamethonium. The effect of preoperative dantrolene on the action of suxamethonium. *Anaesthesia*, 1979, 34:152-158.