

Antibióticos e Bloqueio Neuromuscular Estudo Clínico Retrospectivo

E.S.H. Terra¹ & A.G.B. Eugênio, TSA²

Terra E S H, Eugênio A G B – Neuromuscular Blockade and Antibiotics. Clinical Retrospective Study

The first reference in medical literature about prolonged apnea produced by antibiotic was done in 1956, by Pridgen. From this date, many similar occurrences were described establishing a relationship between respiratory distress and antibiotics, associated or not to anesthetic agents or curare.

The purpose of the present study achieved through the retrospective clinical analysis is to characterize the clinical performance, treatment and prognostic of neuromuscular blockade produced by antibiotic.

Revision was made about the accidents caused by this complication during the period of 1956-1984.

The patients were separated in two groups: first group patients who have had the complication associated to an anesthetic-surgical procedure; second group, patients who have had the complication in absence of an anesthetic-surgical procedure.

Neuromuscular blockade occurred in 122 patients, with aminoglycosides, polymyxins, tetracyclines and lincomycins. In large frequency, developed with aminoglycosides, following intra-peritoneal administration in group I and polymyxins by intramuscular administration in group II.

The most frequent complication was apnea in both groups: much serious and quickly established in group I.

Arterial hypotension was unusual, the antagonists reply was unforeseeable. The prognostic is favorable if artificial ventilation is performed.

Key-Words: ANESTHETICS; ANTIBIOTICS: aminoglycosides, polymyxins; COMPLICATIONS; INTERACTIONS (DRUGS); NEUROMUSCULAR RELAXANTS

O primeiro relato na literatura médica, de paralisia respiratória no pós-operatório imediato associado ao uso de antibióticos, foi feito

por Pridgen¹, em 1956. Relatou quatro casos de pacientes que receberam neomicina na cavidade peritoneal ao término de cirurgias abdominais. Todos os pacientes apresentaram dentro de curto prazo após a administração, parada da respiração espontânea, efeito que se prolongou por várias horas. Apesar da assistência ventilatória, dois pacientes faleceram sem se recuperar. Desde então muitos casos semelhantes têm sido descritos, correlacionando insuficiência respiratória e o uso de antibióticos, associados ou não ao emprego de anestésicos e ou relaxantes musculares. A causa desses acidentes, a ação bloqueadora da transmissão neuromuscular, foi descoberta independentemente por Vital Brazil e Corrado², em 1957 e por Pittinger³ e cols., no ano seguinte.

Quatro grupos diferentes de antibióticos podem, em doses elevadas, exercer esta ação: amino-

Trabalho realizado na Disciplina de Fisiologia, Farmacologia e Fisiopatologia da Junção Neuromuscular e do Músculo Esquelético do Curso de Pós-Graduação da FCM da Unicamp

1 Professor Assistente do Departamento de Anestesiologia da FCM da Unicamp

2 Professor Titular do Departamento de Anestesiologia da FCM da Unicamp

*Correspondência para Eunice Sizue Hirata Terra
Departamento de Anestesiologia da FCM Unicamp
Hospital das Clínicas – Cidade Universitária Zeferino Vaz
13100 - Campinas, SP*

Recebido em 10 de junho de 1986

Aceito para publicação em 10 de agosto de 1986

© 1986, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

glicosídeos, polimixinas, tetraciclina e lincomicina, sendo a polimixina B a de maior potência bloqueadora neuromuscular. Todos esses antibióticos podem apresentar além desta, outras manifestações de toxicidade tais como insuficiência renal, disfunção do labirinto e surdez com os aminoglicosídeos, insuficiência renal com as polimixinas, distúrbios gastrointestinais com as tetraciclina e lincomicina.

O objetivo do presente trabalho é caracterizar as manifestações clínicas do bloqueio neuromuscular produzido pelos antibióticos e procurar detectar possíveis fatores de risco que possam interferir em sua evolução.

METODOLOGIA

Foram revistos 122 casos de complicações neuromusculares produzidas por antibióticos, publicadas na literatura médica mundial no período de 1956 a 1984.

Os pacientes foram separados em dois grupos distintos: GRUPO I: pacientes que apresentaram bloqueio neuromuscular com antibiótico na vigência de ato anestésico-cirúrgico: 83 casos; GRUPO II: pacientes que apresentaram bloqueio neuromuscular com antibiótico na ausência de ato anestésico-cirúrgico: 39 casos.

A distribuição segundo a idade e sexo pode ser vista nas Tabelas I e II, respectivamente.

De cada paciente foi anotado:

- 1 — antibiótico empregado;
- 2 — via de administração;
- 3 — quadro clínico do bloqueio neuromuscular;
- 4 — variação da pressão arterial no decorrer da complicação;
- 5 — resposta aos anticolinesterásicos;
- 6 — resposta ao cálcio;
- 7 — necessidade de assistência ventilatória;
- 8 — recuperação.

Nos pacientes do grupo I também foram anotados os agentes anestésicos e curares utilizados.

RESULTADOS

Oitenta e três pacientes tiveram a complicação durante um ato anestésico-cirúrgico^{1, 3-5, 8} (grupo I). Destes, 63,85% estavam recebendo óxido nítrico e/ou éter como anestésico principal (Tabela III) e em 62,65% d-tubocurarina, galamina ou succinilcolina em infusão venosa gota/gota como relaxante muscular (Tabela IV). Os antibióticos que causaram maior número de acidentes neste

Tabela I — Distribuição de acordo com a faixa etária

Grupo Etário	N.º Casos	%
0 — 9	22	18,03
10 — 19	4	3,28
20 — 29	6	4,92
30 — 39	5	4,10
40 — 49	21	17,21
50 — 59	23	18,85
60 — 69	22	18,03
70 — 79	11	9,01
80 — 89	2	1,64
Não citado	6	4,92
Total	122	100,00

Tabela II — Distribuição de acordo com o sexo

Sexo	N.º Casos	%
Masculino	55	45,08
Feminino	43	35,24
Não citado	24	19,67
Total	122	100,0

Tabela III — Distribuição segundo o agente anestésico empregado

Agente	N.º Casos	%
Éter	10	12,05
N ₂ O	27	32,53
Éter/N ₂ O	16	19,27
Halogenado/N ₂ O	13	15,66
Ciclopropano	6	7,23
Não Citado	5	6,02
Outros	6	7,23
Total	83	100,0

Tabela IV — Distribuição segundo o relaxante muscular utilizado

Relaxante	N.º Casos	%
d-Tubocurarina	30	36,15
Galamina	11	13,25
Succinilcolina	11	13,25
Outros	5	6,02
Não citado	5	6,02
Não utilizado	21	25,30
Total	83	100,00

grupo foram os aminoglicosídeos (neomicina, estreptomicina, diidroestreptomicina, canamicina, gentamicina, tobramicina e soframicina) em 85,54%, seguido das polimixinas (polimixina B, colistina e colistimetato) em 9,64%, associações de aminoglicosídeos e polimixinas em 3,61% e lincomicina (clindamicina) em 1,20% dos pacientes (Tabela V).

A via de administração mais empregada foi a cavidade peritoneal (54,21%) embora outras estivessem envolvidas, como a mucosa do trato gastrointestinal, cálice renal, bexiga, vias aéreas superiores, pleura, assoalho pélvico, pseudocisto de pâncreas, câmara anterior do olho, subcutânea, além da via oral, muscular e venosa (Tabela VI).

A indicação mais freqüente de antibioticoterapia no grupo I foi cirurgia infectada do aparelho digestivo.

Trinta e nove pacientes tiveram complicações na ausência de ato anestésico-cirúrgico^{4,8, 59-92} (grupo II).

Nestes, os antibióticos mais empregados foram do grupo das polimixinas (polimixina B, colistina e colistimetato) em 53,84% dos pacientes, seguido dos aminoglicosídeos (neomicina, estreptomicina, canamicina e gentamicina) em 23,07%, associação

de aminoglicosídeos e polimixinas em 17,95% e tetraciclina (rolitetraciclina) em 5,13% (Tabela V).

A via de administração mais empregada foi a muscular em 58,98%, além da venosa, mucosa das vias aéreas superiores, via urinária, conjuntival e via oral (Tabela VI).

A indicação mais freqüente de antibioticoterapia no grupo foi infecção das vias urinárias.

Trinta e nove pacientes do grupo I respiravam espontaneamente quando receberam o antibiótico, entraram em parada respiratória após sua administração e tiveram que ser mantidos em assistência ventilatória, inclusive, no pós-operatório (Tabela VII).

Vinte e oito (33,73%) apresentaram dificuldade de descurarização, ou não descurarizaram, mesmo empregando-se doses mais elevadas de neostigmina. Dezesesseis pacientes (19,28%), que haviam recebido relaxantes musculares adespolarizantes durante o ato anestésico-cirúrgico, tiveram reversão do bloqueio, porém, apresentaram apnéia no período pós-operatório imediato. Houve três exceções: dois pacientes que apresentaram o quadro, três e seis horas após o final da anestesia^{3,9, 4,9} e um que "recurarizou" no dia seguinte, na enfermaria^{3,8}.

Apnéia, complicação mais grave decorrente do bloqueio neuromuscular produzido por antibiótico, foi a manifestação mais comum no grupo II (66,66%). Frequentemente acompanhou-se de pródromos como ptose palpebral, dislalia, disfa-

Tabela V – Antibióticos empregados

Antibiótico	Grupo I Com Anestesia N.º Casos (%)	Grupo II Sem anestesia N.º Casos (%)
Aminoglicosídeos	71 (85,54)	9 (23,07)
Polimixinas	8 (9,64)	21 (53,84)
Polimixinas + Aminoglicosídeos	3 (3,61)	7 (17,95)
Tetraciclina	0 (0,00)	2 (5,13)
Lincomicina	1 (1,20)	0 (0,00)
Total	83 (99,99)	39 (99,99)

Tabela VI – Vias de administração utilizadas

Vias	Grupo I Com Anestesia N.º Casos (%)	Grupo II Sem anestesia N.º Casos (%)
Muscular	4 (4,82)	23 (58,98)
Venosa	2 (2,41)	6 (15,38)
Oral	4 (4,82)	1 (2,56)
Cavidade peritoneal	45 (54,21)	0 (0,00)
Mais de uma via	12 (14,46)	3 (7,69)
Outras	16 (19,27)	6 (15,38)
Total	83 (99,99)	39 (99,99)

Tabela VII – Manifestações clínicas do bloqueio neuromuscular

Manifestações	Grupo I – Com anestesia	
	N.º Casos	%
Apnéia prolongada	39	46,98
Dificuldade descurarização	28	33,73
"Recurarização"	16	19,28
Total	83	99,99
Manifestações	Grupo II – Sem Anestesia	
	N.º Casos	%
Hipotonia muscular	13	33,33
Hipotonia muscular + apnéia	21	53,84
Apnéia	5	12,82
Total	39	99,99

gia, dispnéia e fraqueza muscular antecedendo a parada respiratória. Em 33,33% dos casos, os sintomas não progrediram até a apnéia, ficando restritos ao quadro descrito acima (Tabela VII).

Em apenas 10 do total de 122 pacientes houve referência à queda de pressão arterial. Em 6 houve parada cardíaca concomitantemente à respiratória, com recuperação completa do quadro (Tabela VIII).

Tabela VIII – Variação da pressão arterial

	Grupo I Com Anestesia N.º Casos (%)	Grupo II Sem Anestesia N.º Casos (%)
Não se alterou	22 (26,51)	1 (2,56)
Diminuiu	7 (8,43)	3 (7,69)
Parada cardíaca	3 (3,61)	3 (7,69)
Não foi citado	51 (61,44)	32 (82,05)
Total	83 (99,99)	39 (99,99)

Pouco mais da metade dos pacientes, 64, receberam anticolinesterásicos e apenas 30, sais de cálcio. A melhor resposta terapêutica ao cálcio ocorreu no grupo I (64,00%) e aos anticolinesterásicos no grupo II (71,42%) (Tabela IX).

Assistência ventilatória feita através de um tubo endotraqueal e ventilação com pressão positiva foi a medida mais empregada: 85,54% e 69,23% no grupo I e II respectivamente. Não foi necessária em 13,25% dos pacientes do grupo I e em 28,20% do grupo II: nos primeiros porque todos se beneficiaram com o uso de anticolinesterásicos e ou cálcio; nos segundos porque nenhum chegou à apnéia. Todos tiveram manifestações menores de bloqueio neuromuscular e melhoraram com a simples suspensão do antibiótico (Tabela X).

Treze pacientes faleceram sem se recuperar do quadro, apesar da assistência ventilatória (Tabela XI).

Cinco pacientes, todos do grupo II, eram portadores de doenças neuromusculares: 4 possuíam Miastenia Grave^{6,8, 72, 76} e 1, botulismo⁸¹. Dos pacientes com Miastenia Grave, dois tiveram a complicação com um antibiótico de pequena potência bloqueadora neuromuscular, a rolitetraciclina^{6,8}. Nos outros dois, o antibiótico empregado foi a colistina^{72, 76}. O paciente portador de botulismo apresentou apnéia, descebração e morte após uma única dose de gentamicina.

Tabela IX – Resposta aos anticolinesterásicos

Resposta	Grupo I Com Anestesia N.º Casos (%)	Grupo II Sem Anestesia N.º Casos (%)
Positiva	24 (48,00)	10 (71,42)
Negativa	26 (52,00)	4 (28,57)
Total	50 (100,00)	14 (99,99)

Resposta ao Cálcio

Resposta	Grupo I Com Anestesia N.º Casos (%)	Grupo II Sem Anestesia N.º Casos (%)
Positiva	16 (64,00)	2 (40,00)
Negativa	9 (36,00)	3 (60,00)
Total	25 (100,00)	5 (100,00)

Tabela X – Necessidade de assistência ventilatória

	Grupo I Com Anestesia N.º Casos (%)	Grupo II Sem Anestesia N.º Casos (%)
Foi necessária	71 (85,54)	27 (69,23)
Não foi necessária	11 (13,25)	11 (28,20)
Não foi citado	1 (1,20)	1 (2,56)
Total	83 (99,99)	39 (99,99)

Tabela XI – Mortalidade associada aos acidentes

	Grupo I Com Anestesia N.º Casos (%)	Grupo II Sem Anestesia N.º Casos (%)
Recuperação	73 (87,95)	36 (92,30)
Óbito	10 (12,04)	3 (7,69)
Total	83 (99,99)	39 (99,99)

DISCUSSÃO

Um número considerável de publicações tem feito referência às propriedades bloqueadoras neuromusculares de alguns antibióticos. A maioria faz observações sobre a potência bloqueadora dessas drogas e estudos sobre os mecanismos envolvidos nesta ação. Pequena parte corresponde a descrições, freqüentemente sucintas, de acidentes ocorridos durante uma terapêutica anti-infecciosa.

Os antibióticos implicados nestes acidentes são vários: neomicina, estreptomina, diidroestreptomina, gentamicina, canamicina, tobramicina, soframycin, clindamicina, rolitetraciclina, polimixi-

na B, colistina e colistimetato. A bacitracina, referida em algumas publicações, não tem isoladamente propriedades bloqueadoras da junção, não sendo por isso considerada como tal⁸³. Todos pertencem a quatro grupos de antibióticos: aminoglicosídeos, polimixinas, tetraciclinas e lincomi-
cinas e os mecanismos de bloqueio envolvidos são semelhantes para os antibióticos que pertencem a um mesmo grupo.

Trabalhos experimentais demonstram que os mecanismos de bloqueio neuromuscular produzido pelos aminoglicosídeos são semelhantes ao do íon magnésio², em seus três componentes: diminuição da sensibilidade da placa terminal à ação despolarizante da acetilcolina^{84, 86, 87}; diminuição da excitabilidade da membrana da fibra muscular⁸⁶; diminuição da liberação de acetilcolina pelas terminações nervosas motoras, sendo este o seu efeito principal^{2, 84, 85, 88}.

Segundo Vital Brazil, os antibióticos competem com o cálcio em receptores existentes na membrana da fibra nervosa. A ligação do cálcio com esses receptores é condição necessária para haver liberação do mediador. Estando esses receptores ocupados pelos aminoglicosídeos, não há influxo de cálcio nas terminações nervosas durante a despolarização, não há liberação de acetilcolina e conseqüentemente não há transmissão neuromuscular⁸⁸. A diminuição da sensibilidade da placa terminal à ação despolarizante da acetilcolina e principalmente a diminuição da excitabilidade da membrana da fibra muscular têm importância menor na gênese do bloqueio.

Além desta, existem outras propriedades farmacológicas comuns a todos os aminoglicosídeos: são mal absorvidos quando administrados por via oral, não atravessam eficazmente a barreira hematoencefálica e são excretados "in natura" em grandes quantidades na urina. Essas semelhanças provêm da estrutura química comum ao grupo: são constituídos basicamente de um ou mais aminoácidos unidos em ligação glicosídica a uma hexose (estreptidina ou desoxiestreptamina) que também tem propriedades bloqueadoras neuromusculares⁸⁹.

Os mecanismos de bloqueio envolvidos nos outros grupos de antibióticos são muito discutidos. Contudo é importante citar alguns resultados obtidos em trabalhos experimentais com as polimixinas.

A polimixina B, a colistina (polimixina E) e o colistimetato (apresentação metanossulfonada da colistina para uso parenteral) são as únicas polimixinas empregadas em clínica. A polimixina

B é o antibiótico de maior potência bloqueadora da junção neuromuscular, embora já se tenha observado complicações com as três.

As características clínicas do bloqueio produzido por esse grupo de drogas são semelhantes às dos aminoglicosídeos e curares, isto é, produzem paralisia flácida dos músculos estriados, sem sinais excitatórios iniciais (fasciculação). Entretanto, estudos eletrofisiológicos e de clampeamento de voltagem têm demonstrado que os mecanismos envolvidos no bloqueio são diferentes. Existe um componente pós-juncional, mais importante, que resulta da ação da droga no canal iônico ou o que é mais provável, da transformação dos receptores para uma forma inativa, semelhante ao que ocorre no fenômeno de dessensibilização. Além destes, contribuem também para o bloqueio, a redução do conteúdo quantal de acetilcolina^{85, 92, 93}, e uma ação anestésica local semelhante à lidocaína⁹¹.

A reversão do bloqueio induzido por antibióticos é variável. Quando ele é produzido pelos aminoglicosídeos, a reversão é completa com o uso de sais de cálcio e parcial com o uso de anticolinesterásicos². Isto pode ser facilmente compreendido se nos lembrarmos dos mecanismos pré e pós-juncionais envolvidos neste tipo de bloqueio. Clinicamente, a reversibilidade tende a ser mais imprevisível porque além da interação com outras drogas (anestésicos, principalmente o éter e relaxantes musculares), existem distúrbios eletrolíticos e ácido-básicos que podem mimetizar o quadro de bloqueio neuromuscular produzido pelos antibióticos, dificultando uma avaliação correta da reversão. Isto poderia explicar a resposta insatisfatória aos anticolinesterásicos e cálcio encontrada em alguns pacientes do grupo I, onde os antibióticos mais empregados foram os aminoglicosídeos.

A reversão do bloqueio produzido pelas polimixinas, tetraciclinas e lincomicina é mais difícil, mesmo quando são utilizadas isoladamente. Experimentalmente, a polimixina B e a colistina podem ter seu efeito agravado na presença de neostigmina⁹⁴. Isto não significa, entretanto, que estejam esgotadas as possibilidades de reversão. A 3-4 e 4 aminopiridina têm se mostrado eficazes na reversão do bloqueio produzido pela polimixina B e lincomicina^{95, 96}, provavelmente porque as aminopiridinas inibem a dessensibilização dos receptores da placa terminal⁹⁷. Como a ação das aminopiridinas não está restrita à junção neuromuscular, estas drogas têm seu uso atualmente limitado à investigação científica. Assim sendo, em situações clínicas de bloqueio neuro-

muscular produzido por antibióticos, à exceção dos aminoglicosídeos, a melhor conduta é a manutenção da ventilação artificial até a recuperação completa da função pulmonar.

A hipotensão arterial produzida pelos aminoglicosídeos foi estudada pela primeira vez por Corrado, em 1957^{9,8}. Nesta pesquisa ficou claro que o bloqueio ganglionar é o fator preponderante na gênese da hipotensão, além de uma ação depressora da musculatura lisa dos vasos e do coração. Também foi constatada a eficácia do cálcio no antagonismo da ação bloqueadora ganglionar e depressora miocárdica^{9,6}.

Nesta revisão foram poucos os casos em que houve referência à queda de pressão arterial, sugerindo que nas doses empregadas seja de pequena magnitude. Vale ressaltar que nos 10 pacientes em que ocorreu, oito foram com aminoglicosídeos. Destes, três faleceram em hipotensão arterial persistente, a despeito da medicação vasopressora^{4, 7, 9}.

Tem sido citado com freqüência, que outros fatores além dos anestésicos e curares podem contribuir para a ocorrência de paralisia induzida por antibióticos: via de administração, doses excessivas, paciente com doença renal concomitante e aqueles portadores de doenças neuromusculares como Miastenia Grave.

A administração de antibiótico por via peritoneal facilita o aparecimento da complicação por fornecer níveis sanguíneos tão altos quanto a

administração venosa^{7,1}. Entretanto, além desta, outras serosas, diferentes mucosas e cavidades orgânicas podem absorver o antibiótico em níveis suficientes para produzir bloqueio neuromuscular. Nesta revisão pudemos constatar que o trato gastrintestinal, em determinadas situações, pode absorver drogas reconhecidamente de pequena absorção, como a neomicina e produzir complicações.

Quatro pacientes apresentaram dificuldade de descurarização ou "recurarizaram" após terem recebido como único antibiótico a neomicina por via oral no período pré-operatório. Dois pacientes apresentavam obstrução intestinal^{2,7}, um, hemorragia por diverticulite^{3,1} e um, tumor de colo^{4,3}. Estes casos sugerem que, embora seja uma ocorrência rara, havendo diminuição da função intestinal, como nas obstruções ou perda da integridade da mucosa, como nos tumores e divertículos que sangram para a luz, pode haver maior absorção do antibiótico e conseqüentemente bloqueio da transmissão neuromuscular.

Aparentemente, ser portador de doença neuromuscular foi fator de maior risco apenas no paciente portador de botulismo. Nos miastênicos, talvez pelo conhecimento prévio da doença de base, a complicação com antibiótico foi sempre tratada com êxito com doses maiores de anticolinesterásicos, suspensão do antibiótico e ventilação artificial, mesmo em um dos pacientes que apresentou parada cardíaca associada à parada respiratória.

Terra E S H, Eugênio A G B — Antibióticos e bloqueio neuromuscular. Estudo Clínico Retrospectivo.

Foram revistas as complicações clínicas decorrentes do bloqueio neuromuscular produzido por antibióticos, publicadas na literatura médica mundial desde 1956.

O estudo compreendeu os antibióticos mais envolvidos nessas complicações, vias de administração mais empregadas, quadros clínicos, tratamentos e prognóstico de cada caso.

A análise dos resultados mostra que os aminoglicosídeos administrados por via peritoneal são os antibióticos mais freqüentemente envolvidos. Apnéia é a complicação mais comum, sendo mais aguda e grave quando ocorre na vigência de um ato anestésico-cirúrgico. A hipotensão arterial é rara, a resposta aos antagonistas, imprevisível e a evolução é boa, desde que se instale ventilação artificial.

Terra E S H, Eugênio A G B — Bloqueo neuromuscular y antibióticos: estudio clínico-retrospectivo.

Fueron revistas las complicaciones clínicas decorrentes del bloqueo neuromuscular producido por antibióticos, publicadas en la literatura mundial desde 1956.

Este estudio comprendió los antibióticos más involucrados en esas complicaciones, las vías de administración más usadas, los cuadros clínicos, tratamientos y pronóstico de cada caso.

El análisis de los resultados muestra que los antibióticos son los que más frecuentemente están involucrados. La complicación más común es la apnea, es más grave y aguda cuando ocurre en la vigencia de un acto anestésico-cirúrgico. Es rara la hipotensión arterial, del momento que se instale la ventilación artificial, imprevisible y buena es la evolución, como también la respuesta a los antagonistas.

Unitermos: ANESTÉSICOS; ANTIBIÓTICOS: aminoglicosídeos, polimixina; COMPLICAÇÕES; INTERAÇÃO (DROGAS); RELAXANTES NEUROMUSCULARES

AGRADECIMENTO: *Ao Professor Doutor Osvaldo Vital Brazil, pelo estímulo e orientação durante a realização deste trabalho. Ao Doutor Luis Roberto Dix Terra pelo incentivo constante e pela ajuda de sempre.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pridgen J E — Respiratory arrest thought to be due intraperitoneal neomycin. *Surgery*, 1956; 40: 571-574.
2. Vital Brazil O, Corrado A P — The curariform action of streptomycin. *J Pharmacol Exp Ther*, 1957; 120: 452-459.
3. Pittinger C B, Long J P, Miller J R — The neuromuscular blocking action of neomycin: a concern for anesthesiologist. *Anesth Analg*, 1958; 37: 276-282.
4. Case report n.º 290 — A.S.A. Newsletter, 1957; 21: 38-40.
5. Engel H L, Denson J S — Respiratory depression due to neomycin. *Surgery*, 1957; 42: 862-864.
6. Ferrara B E, Phillips R D — Respiratory arrest following administration of intraperitoneal neomycin. *Amer Surg*, 1957; 23: 710-712.
7. Middleton W H, Morgan D D, Nayers J — Neostigmine therapy for apnea occurring after administration of neomycin. *JAMA*, 1957; 165: 2186-2187.
8. Webber B M — Respiratory arrest following intraperitoneal administration of neomycin. *Arch Surg*, 1957; 75: 174-176.
9. Case report n.º 203 — A.S.A. Newsletter, 1958; 22: 33-35.
10. McCorke R G — Neomycin toxicity: a case report. *Arch Pediat*, 1958; 75: 439-440.
11. Doremus W P — Respiratory arrest following intraperitoneal use of neomycin. *Ann Surg*, 1959; 149: 546-548.
12. Gevers F — A case of respiratory arrest due to intraperitoneal neomycin. *Arch Chir Neerl*, 1969; 11: 356-358.
13. Jones W P G — Calcium treatment for ineffective respiration resulting from administration of neomycin. *JAMA*, 1959; 170: 943-944.
14. Laporte J, Mignault G, L'Allier R et al — Un cas d'apnea a la neomycin. *Un Med Canada*, 1959; 88: 149-152.
15. Stechisin O, Voloshin P C, Allard C A — Neuromuscular paralysis and respiratory arrest caused by intrapleural neomycin. *Can Med Assoc J*, 1959; 81: 32-33.
16. Kownachi V P, Serlin O — Intraperitoneal neomycin as a cause of apnea. *Arch Surg*, 1960; 81: 838-841.
17. Benz H G, Levin J N, Foldes F F — Recurarization by intraperitoneal antibiotics. *Br Med J*, 1961; 2: 241-242.
18. Bush G H — Prolonged neuromuscular block due to intraperitoneal streptomycin. *Br Med J*, 1961; 1: 557-558.
19. Fisk G G — Respiratory paralysis after a large dose of streptomycin: report a case. *Br Med J*, 1961; 1: 556-557.
20. Misuree R, Pokorny V — A case of apneic pause in general anesthesia caused by neomycin. *Rozhl Chir*, 1961; 40: 241-243.
21. Muller R D, Keats A S — Apnea and respiratory insufficiency after intraperitoneal administration of kanamycin. *Ped Surg*, 1961; 49: 530-535.
22. Schmidlapp C P — Respiratory (cardiac) arrest after retrograde pyelography with neomycin containing medium. *J Urol*, 1961; 85: 993-994.
23. Blignaut C J — The danger of intraperitoneal neomycin. *Cent Afr J Med*, 1961; 8: 346-348.
24. Bodley P O, Brett J E — Postoperative respiratory inadequacy and the played by antibiotics. *Anaesthesia*, 1962; 17: 438-443.
25. Bush G H — Antibiotics paralysis. *Brit Med J*, 1962; 2: 1062-1063.
26. Fekety R F, Norman P S, Cluff L E — The treatment of Gram negative bacillary infections with colistin. *Ann Int Med*, 1962; 57(2): 214-229.
27. Cooper E A, Hanson R G — Oral neomycin and anaesthesia. *Brit Med J*, 1963; 2: 1527-1528.
28. Dalton T T — Anesthesia, antibiotics and apnea. *Missouri Med*, 1963; 60: 857-858.
29. Meirsman-Roobröeck G C, Rolly G et al — Prolonged apnea after intraperitoneal administration of neomycin. *Acta Anaesth Belg*, 1963; 14: 136-140.
30. Ream C R — Respiratory and cardiac arrest after intravenous administration of Kanamycin with reversal of toxic effects by neostigmine. *Ann Int Med*, 1963; 54: 383-387.
31. Ross E D, Settle J A D, Telfer A B M — Oral neomycin: a possible hazard. *Br Med J*, 1963; 2: 1109-1110.
32. Bennetts F E — Muscular paralysis due to streptomycin following inhalation anaesthesia. *Anaesthesia*, 1964; 19: 93-95.
33. Kubawara M — Prolonged respiratory depression caused by antibiotics. *Jap J Anesth*, 1964; 14: 330-336.
34. Pinkerton H H, Munro J R — Respiratory insufficiency associated with the use of streptomycin. *Scot Med J*, 1964; 9: 256-258.
35. Small G A — Report of a case: respiratory paralysis after a large dose of intraperitoneal polymixin B and bacitracin. *Anesth Analg*, 1964; 43: 137-139.
36. Volpi G C — On the subject of curarizing action of antibiotics. Description of a case of synergism of action with tubo-curarine at the level of neuromuscular end-plate. *Minerva Med*, 1964; 55: 2313-2315.
37. Morikawa M — Postoperative apnea through to be due intraperitoneal streptomycin. *Jap J Anesth*, 1965; 14: 238-240.
38. Barlow M B, Groesbuk A — Aparent potentiation of neuromuscular block by antibiotics. *S Afr Med J*, 1966; 40: 135-136.
39. Bell R W, Jenicek J A — Respiratory failure following intramural bowel injection of neomycin. *Med Ann D C*, 1966; 25: 603-605.
40. Davidson E W, Modell J H, Moya F et al — Respiratory depression following use of antibiotic in pleural and pericyst cavities. *JAMA*, 1966; 196: 456-457.
41. Jordal K — Respiratory depression after intraperitoneal injection of neomycin in anesthesia. *Ugeskr Laeg*, 1966; 26: 27-32.

42. Trubutrovich R V – Delayed reversal of dialyl-nortoxiferine after streptomycin. *Brit J Anaesth*, 1966; 38: 843-844.
43. Viljoen L F – Parenteral neomycin and muscle relaxants. *S Afr Med J*, 1966; 40: 963-964.
44. Zauder H L, Barton N, Bennet E J et al – Colistimethate as a cause of tubo-curarine apnea. *Can Anesth Soc J* 1966; 13: 607-610.
45. Case report n^o 309 – A.S.A., newsletter, 1967; 31:9.
46. Emery E R J – Neuromuscular blocking properties as a cause of postoperative apnoea. *Anaesthesia*, 1968; 6: 665-673.
47. Reas H W, Hagejett P R – A technique for tracheal-bronchial lavage under general anesthesia. *Dis Chest*, 1968; 53: 605-612.
48. Weill M, Degenne S, Gauthier-Lafaye P – A propos de quatre cas de curarization par la colimycine. *Cah Anesthesiol*, 1968; 16: 818-840.
49. Davia M J, Siensen A W, Anderson R W – Uremia, deafness and paralysis due to irrigating antibiotic solution. *Arch Int Med*, 1970; 125: 135-139.
50. Pittinger C B, apud New York State of Anesthesiologist, clinical anesthesia conference. *Anesth Analg*, 1970; 49: 487-501.
51. Gebbie D – Colistimethate and curare: a case report. *Anesth Analg*, 1971; 50: 109-111.
52. Fogdall R P, Miller R D – Prolongation of pancuronium induced neuromuscular blockade by polymixin B. *Anesthesiology*, 1974; 40: 84-87.
53. Fogdall R P, Miller R D – Prolongation of a pancuronium induced neuromuscular blockade by clindamycin. *Anesthesiology*, 1974; 41: 407-408.
54. Clark R – Prolonged curarization due to intraocular siframycin. *Anaesth Int Care*, 1975; 3: 79-80.
55. Levanen J, Nordman R – Complete respiratory paralysis caused by a large dose of streptomycin and its treatment with CaCl₂. *Ann Clin Res*, 1975; 7: 47-49.
56. Waterman P M, Smith R B – Tobramycin curare interaction. *Anesth Analg*, 1977; 56: 587-588.
57. Lilly J K – Intraoperative aminoglycoside apnea. *South Med J*, 1978; 71: 979-980.
58. Coleman J W, Yao F, Galandoni S R et al – Neomycin induced neuromuscular blockade. *Urology*, 1981; 17: 265-267.
59. Loder R E, Walker G F – Neuromuscular blocking action of streptomycin. *Lancet*, 1959; 1: 812-813.
60. Ream C R – Respiratory and cardiac arrest after intravenous administration of kanamycin with reversal of toxic effects by neostigmine. *Ann Int Med*, 1963; 59: 383-387.
61. Perkins R L – Apnea with intramuscular colistin therapy. *JAMA*, 1964; 190: 97-100.
62. Gold G N, Richardson A P – Myasthenic reaction to colistimethate. *JAMA* 1965; 194: 249-250.
63. Marx G F, Bennet J, Orkin L R – Oral neomycin and respiratory failure. *Can Anaesth Soc J*, 1965; 12: 415-419.
64. Parisi A F, Kaplan M H – Apnea during treatment with sodium colistimethate. *JAMA*, 1965; 194: 184-185.
65. Antony M A – Apnea due to intramuscular colistin therapy: report a case. *Ohio Med J*, 1966; 62: 333.
66. Gold G, Richardson A P – An unusual case of neuromuscular blockade seen with therapeutic blood level of colistin. *Ann J Med*, 1966; 41: 314-321.
67. Pohlmann G – Respiratory arrest associated with intravenous administration of polymixin B sulphate. *JAMA*, 1966; 196: 167-169.
68. Gibbel E – Further observations on side effects of intravenous administrations of Reveri in Myasthenia Gravis pseudoparalytica. *Deutsch Med Wschr*, 1967; 92: 1153-1154.
69. Percy A K, Saef E C – An unusual complication of retrograde pielografy: neuromuscular blockade. *Pediatrics*, 1967; 39: 603-606.
70. Lindesmith L A, Baines D R, Bigelow D B et al. Reversible respiratory paralysis associated with polymixin therapy. *An Intern Med*, 1968; 65: 318-327.
71. McQuillen M P, Cantor H E, O'Rourke J R – Myasthenic Syndrome associated with antibiotics. *Arch Neurol*, 1968; 18: 402-415.
72. Herisharu Y – The effect of streptomycin and colistin on myasthenic patients. *Confin Neurol*, 1969; 31: 370-373.
73. Levine R A – Polymixin B induced respiratory paralysis reversed by intravenous calcium chloride. *J Mount Sinai Hosp*, 1969; 36: 380-387.
74. Ryam K J, Schainuch L I, Hickman R O et al – Colistimethate toxicity: report a fatal case in a previously healthy child. *JAMA*, 1969; 207: 2099-2101.
75. Triparthi J N P, Stulberger E A, Tabacs F J – Colistimethate overdose. *J Urol*, 1970; 104: 176-178.
76. Decker D A, Fincham R W – Respiratory arrest in Myasthenia gravis with colistimethate therapy. *Arch Neurol*, 1971; 25: 141-144.
77. Marschke G, Sarauw A – Danger of polymixin B inhalation. *Ann Int Med*, 1971; 74: 296-297.
78. Warner W A, Sanders E – Neuromuscular blockade associated with gentamycin therapy. *JAMA*, 1971; 215: 1153-1154.
79. Hall D R, McGibbon D H, Evans C C et al – Gentamycin, d-tubocurarine, lignocaine and neuromuscular blockade: a case report. *Br J Anaesth*, 1972; 44: 1329-1331.
80. Holtzman J L – Gentamycin and neuromuscular blockade. *Ann Int Med*, 1976; 84: 55.
81. Santos J I, Swensen P, Glasgow L A – Potentiation of Clostridium Botulinum toxin by aminoglycoside antibiotics: clinical and laboratory observations. *Pediatrics*, 1981; 68: 50-54.
82. Köening A – Influence of application of Isoptomax eye drops on neuromuscular transmission. *Klin Mbl Aug*, 1981; 179: 109-112.
83. Timmerman J C, Long J P, Pittinger C B – Neuromuscular blocking properties of various antibiotic agents. *Toxic Appl Pharmacol*, 1959; 1: 299-304.
84. Elmqvist D, Josefson J O – The nature of the neuromuscular block produced by neomycin. *Acta Physiol Scand*, 1962; 54: 105-110.
85. Wright J M, Collier B – The effects of neomycin upon transmitter release and action. *J Pharmacol Exp Ther*, 1977; 200: 576-587.
86. Brazil O V – Efeitos da estreptomycina no músculo esquelético desnervado. *Folia Clin Biol*, 1960; 20: 20-27.
87. Brazil O V – Streptomycin effect on the skeletal muscle stimulation produced by acetilcolina. *Arch Int Pharmacodyn*, 1961; 130: 136-140.
88. Brazil O V, Franceschi J P – The nature of neuromuscular block produced by neomycin and gentamycin. *Arch Int Pharmacodyn*, 1969; 179: 78-85.
89. Brazil O V, Corrado A P, Berti F A – Neuromuscular block produced by streptomycin and some of its degradation products. In *Bovet D. Curare and curare-like agents, Amsterdam, Bovet Nitti F, Marini Bettolo G B*, 1959; 415-421.
90. Durant N N, Lambert J J – The action of polymyxin at the frog neuromuscular junction. *Brit J Pharmacol*, 1981; 72: 42-47.

91. Wright J M, Collier B — The site of the neuromuscular block produced by polymyxin B and rolitetracycline. *Can J Physiol Pharmacol*, 1976; 54: 926-936.
92. Singht Y N, Marshall I G, Harvey A L — Post-junctional receptor sensitivity and transmitter release during neuromuscular block produced by antibiotics. *Br J Anaesth*, 1979; 51: 1027-1033.
93. Mechanism of colistin induced neuromuscular depression. *Arch Neurol*, 1975; 32: 235-238.
94. Singht Y N, Harvey A L, Marshall I G — Antibiotic induced paralysis of mouse and reversibility by calcium and by neostigmine. *Anesthesiology*, 1978; 48: 418-424.
95. 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.
96. Singht Y N, Marshall I G, Harvey A L — Reversal of antibiotic induced muscle paralysis by 3,4 diaminopyridine. *JPharmaPharmacol*, 1978; 30: 249-250.
97. Brazil O V, Fontana M D, Pavani N J P — Effect of 4 aminopyridine on end-plate receptor desensitization caused by carbachol. *Eur J Pharmacol* 1982; 86: 199-205.
98. Corrado A P — Considerações sobre os efeitos da estreptomina na pressão arterial. Tese de doutoramento apresentada à FCM — USP, 1957.

EFEITOS SOBRE A PRESSÃO INTRAOCULAR DO ATRACÚRIO DURANTE ANESTESIA E INDUÇÃO RÁPIDA: COMPARAÇÃO COM A SUCCINILCOLINA

Os efeitos do atracúrio ($0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$) ou da succinilcolina (1 mg.kg^{-1}) sobre a pressão intraocular foram estudados em 10 pacientes durante anestesia estabilizada com óxido nitroso-oxigênio e fentanil. A pressão intraocular não se alterou após administração de atracúrio. A pressão intraocular aumentou significativamente ($p < 0,025$) de $5,6 \text{ mmHg}$ ($0,74 \text{ kPa}$) para $13,2 \text{ mmHg}$ ($1,75 \text{ kPa}$) após um minuto da administração de succinilcolina, mantendo-se acima dos valores controles durante três minutos.

Outros vinte pacientes receberam atracúrio ($0,75 \text{ mg.kg}^{-1}$) ou succinilcolina (1 mg.kg^{-1}) como parte de indução seqüencial rápida. O atracúrio foi injetado antes e a succinilcolina imediatamente após o tiopental. As condições de laringoscopia e intubação orotraqueal foram consideradas satisfatórias em ambos os grupos. A administração de tiopental sódico foi acompanhada de diminuição significativa da pressão intraocular ($p < 0,025$).

Nos dois grupos houve aumento da pressão intraocular após a laringoscopia e intubação traqueal. Atracúrio: de 8 mmHg ($1,06 \text{ kPa}$) para $12,1 \text{ mmHg}$ ($1,6 \text{ kPa}$) e, com succinilcolina, de $7,5 \text{ mmHg}$ ($0,99 \text{ kPa}$) a $14,5 \text{ mmHg}$ ($1,9 \text{ kPa}$). A elevação da pressão intraocular com atracúrio não ultrapassou os valores iniciais, enquanto que o aumento provocado pela succinilcolina, excedeu os iniciais, mantendo-se por dois minutos.

Os autores concluíram que o atracúrio na dose de $0,75 \text{ mg.kg}^{-1}$ é um bom relaxante neuromuscular para induções rápidas, com mínimas repercussões para a pressão intraocular, sendo recomendável nas situações em que pressões elevadas sejam indesejáveis.

Lavery GG, McGalliard J N, Mirakhur R K, Shepherd W F I — The effects of atracurium on intraocular pressure during steady state anesthesia and rapid sequence induction: a comparison with succinylcholine. *Can Anaesth Soc J*, 1986; 33: 437-442.

COMENTÁRIOS. Trabalho com metodologia simples, que confirma o aumento da pressão intraocular produzida pela succinilcolina de modo transitório. Tal elevação provocada pelo ato da intubação traqueal, com o olho íntegro, não apresenta nenhum inconveniente. O tempo de retorno aos valores normais é curto e, geralmente utilizado na preparação do campo cirúrgico e dos sofisticados equipamentos empregados em microcirurgia ocular. Dependendo dos valores iniciais da pressão intraocular, resultante da medicação pré-anestésica, indução barbitúrica associado a hipnoanalgésicos e/ou diazepínicos, o aumento da PIO provocado pelo relaxante neuromuscular, laringoscopia e intubação traqueal, não atinge tensões suficientes para prejudicar o ato cirúrgico. Assim, o atracúrio parece ser boa opção para indução das anestésias em oftalmologia, especialmente nos casos em que a ventilação controlada mecânica está indicada (Katayama M).