

**BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES:
FARMACOCINÉTICA E LOCAL DE AÇÃO (*)**

DR. JOSÉ ROBERTO NOCITE, E.A. ()**

A intensidade e a duração do bloqueio da transmissão neuromuscular, bem como outras características do uso clínico dos bloqueadores neuromusculares, podem ser explicadas com base na farmacocinética destas drogas.

É feita uma revisão sobre a captação e a distribuição dos bloqueadores neuromusculares no organismo, a importância das funções renal e hepática para sua eliminação, o local onde exercem sua ação característica e sua possível ação indireta sobre o SNC.

É analisada de modo particular a farmacocinética da succinilcolina, na qual desempenha papel de primeira ordem a distribuição do débito cardíaco aos vários territórios corporais, entre eles a musculatura esquelética.

São consideradas algumas implicações práticas decorrentes do conhecimento da farmacocinética destes agentes.

CONSIDERAÇÕES GERAIS

A intensidade da resposta farmacológica à administração de uma dose de determinada droga depende fundamentalmente da concentração efetiva desta droga no seu local de ação (9). A velocidade com que esta concentração efetiva é alcançada e o período de tempo durante o qual ela é mantida são influenciados por fatores que se interrelacionam e que afetam a captação e a distribuição da droga no organismo. Entre eles, podemos citar: a) via de administração; b) trans-

(*) Conferência pronunciada por ocasião do X.º Curso de Extensão Universitária "Fundamentos Científicos da Anestesiologia", realizado em Brasília-DF de 28 de Julho a 4 de Agosto de 1978.

(**) Responsável pelo CET-SBA da Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto. Assistente do Departamento de Fisiologia da Faculdade de Medicina de Catanduva-SP.

Recebido para publicação em 25/7/78

Aprovado para publicação em 18/9/78

porte ao local de ação; c) ligação com proteínas plasmáticas; d) passagem através de membranas celulares; e) redistribuição para depósitos orgânicos; f) biotransformação; g) eliminação do organismo (5,9,12,18,30).

A via de administração dos bloqueadores neuromusculares é geralmente a venosa. Logo que suas moléculas caem no sangue, elas se ligam a proteínas plasmáticas, e esta ligação constitui fator muito importante para a intensidade e a duração dos efeitos farmacológicos destas drogas. A fração não-ligada é farmacologicamente ativa e a intensidade do efeito farmacológico depende da concentração de moléculas não-ligadas no local de ação. Quanto maior for a ligação com proteínas, maiores serão as doses do bloqueador neuromuscular necessárias para a obtenção do efeito farmacológico (2,18). A d-tubocurarina, por exemplo, liga-se a globulinas plasmáticas, principalmente à gama-globulina (15). Quando a concentração de gama-globulina eleva-se no sangue, como ocorre na esquistossomose, diminui a intensidade da ação deste bloqueador (15). Já a galamina e o alcurônio ligam-se à albumina. Em situações onde ocorre hipo-albuminemia (carcinoma de ovário, por exemplo), as necessidades de alcurônio e de galamina para se obter relaxamento diminuem. O pancurônio não se liga a proteínas plasmáticas (15,25,30). A succinilcolina liga-se pouco e não se sabe exatamente qual a fração protéica implicada (15).

A passagem destas drogas através de membranas celulares é outro fator da maior importância. Esta passagem depende de características fisicoquímicas tais como tamanho molecular, solubilidade na água, solubilidade em lipídios e constante de ionização. Quanto maior for a solubilidade em lipídios e menor for a ionização da droga, mais facilmente ela atravessará membranas celulares. Embora haja diferenças individuais entre os vários bloqueadores neuromusculares quanto a mecanismo de ação, duração da resposta, efeitos colaterais, a maioria deles tem certas características comuns. Assim, são geralmente aminas quaternárias de alto peso molecular, com alto grau de ionização e baixa solubilidade em lipídios (9,26). Estas características são responsáveis pela baixa capacidade de atravessar membranas celulares e por isto estas drogas têm um volume limitado de distribuição nos compartimentos corporais (26). Este volume varia de 80 a 140 ml/kg e não é muito maior do que o volume sanguíneo do indivíduo (29,30).

Se o volume no qual a droga se distribui fica reduzido (hipovolemia), é óbvio que a potência de determinada dose do bloqueador neuromuscular aumenta, pois ficam disponí-

veis maior número de moléculas para a junção neuromuscular. Neste particular, os bloqueadores neuromusculares contrastam com os barbitúricos, os anestésicos locais e os agentes inalatórios, os quais atravessam livremente as membranas celulares e possuem assim um volume de distribuição bem maior no organismo ⁽¹²⁾.

A excreção renal destas drogas é influenciada pela sua ligação com proteínas. Assim, os rins eliminam d-tubocurarina por filtração glomerular. As proteínas não são filtradas nos glomérulos, de modo que quanto maior for a fração do bloqueador a elas ligada, menor será sua excreção renal. Isto já não ocorre com o pancurônio, por não apresentar ligação protéica.

A insuficiência renal afeta profundamente a farmacocinética dos bloqueadores neuromusculares. Assim, a galamina, a dimetiltubocurarina e o decametônio dependem inteiramente da excreção renal para sua eliminação do organismo. O pancurônio e a d-tubocurarina dependem parcialmente da excreção renal para sua eliminação, sendo que o pancurônio depende mais do que a d-tubocurarina ^(25,30,31). O pancurônio desaparece mais lentamente do plasma do que a d-tubocurarina na presença de insuficiência renal ⁽²⁹⁾. Provavelmente 80% da dose injetada de pancurônio é eliminada pela urina, comparada com apenas 40% da dose injetada de d-tubocurarina. Assim, a d-tubocurarina constitui o bloqueador neuromuscular melhor indicado para uso em pacientes com insuficiência renal grave ⁽³⁰⁾.

A queda dos níveis plasmáticos de um bloqueador neuromuscular após injeção por via venosa assemelha-se superficialmente à que ocorre com os barbitúricos: há uma queda inicial rápida seguida por uma queda lenta ⁽¹²⁾. Tanto para os bloqueadores neuromusculares como para os barbitúricos, a causa da queda inicial rápida é a distribuição aos tecidos corporais e a da queda lenta é constituída por redistribuição e eliminação da droga (intacta ou sob a forma de metabólitos). Entretanto, esta semelhança é apenas superficial. Os tempos em que ocorrem estes fenômenos diferem bastante dos barbitúricos para os bloqueadores neuromusculares. Ao contrário do que acontece com os barbitúricos, a distribuição e a redistribuição dos bloqueadores estão completas dentro de cinco a quinze minutos ⁽¹²⁾. Após quinze minutos, a queda da concentração sanguínea do bloqueador é devida exclusivamente à sua eliminação. O que explica esta progressão de fenômenos mais rápida com os bloqueadores neuromusculares é essencialmente o volume total em que eles se distribuem. Como já vimos, devido ao fato de estes fármacos não atraves-

sarem livremente membranas biológicas, o volume em que suas moléculas se distribuem é muito menor do que o volume onde as moléculas de barbitúricos o fazem. Assim, quinze minutos após a injeção, a distribuição e a redistribuição dos bloqueadores está terminada e os níveis sanguíneos destas drogas são comparativamente mais elevados do que os níveis dos barbitúricos ⁽¹²⁾. Este pequeno volume de distribuição tem analogia com um baixo coeficiente de partilha tecido/sangue para um anestésico inalatório: os níveis sanguíneos da droga permanecem mais elevados e isto explica o rápido início do efeito farmacológico apesar do fluxo sanguíneo relativamente pequeno para o tecido muscular, que é o local de ação característico dos bloqueadores neuromusculares.

CAPTAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO

Após injeção via venosa, o bloqueador fixa-se temporariamente nos pulmões, onde 20% da dose injetada pode ficar seqüestrada. Parece que a droga liga-se a elementos das células pulmonares, talvez da membrana celular. Isto parece particularmente verídico para a d-tubocurarina, ocorrendo em menor escala com a galamina e o decametônio ^(8,12).

A partir dos pulmões, o bloqueador é encaminhado aos tecidos corporais, de acordo com a fração do débito cardíaco para cada tecido. Nestas condições, da mesma maneira que ocorre com os barbitúricos ou com qualquer outra droga, o primeiro pico de concentração tecidual é obtido nos tecidos com grande irrigação sanguínea. A seguir, vem o pico de concentração no tecido muscular e por último, o pico nos tecidos com pequena irrigação sanguínea, gordura e pele.

A grande diferença entre os bloqueadores neuromusculares e os barbitúricos sob este aspecto reside na rapidez com que a seqüência destes picos de concentração ocorre. Esta seqüência é muito mais rápida com os bloqueadores do que com os barbitúricos. Assim, o pico de concentração no tecido muscular é obtido cinco minutos após a injeção da dose do bloqueador neuromuscular e não antes de vinte minutos após a injeção da dose do barbitúrico. Esta diferença é devida aos baixos coeficientes de partilha tecido/sangue para os bloqueadores, do que resultam menores constantes de tempo para estas substâncias em relação aos barbitúricos ^(8,12).

Cerca de cinco a seis minutos após a injeção, ocorre redistribuição também no tecido muscular e a partir daí começa a desempenhar papel importante para o decaimento da concentração sanguínea da droga a eliminação através dos rins e, para certos bloqueadores, através do fígado. A remoção da

droga da circulação por estes órgãos é suficiente para diminuir rapidamente os níveis sangüíneos da mesma. Enquanto para os barbitúricos a queda tardia da concentração sangüínea ocorre à velocidade de 10-20%/hora, para os bloqueadores neuromusculares esta velocidade é da ordem de 60%/hora (12).

ELIMINAÇÃO RENAL E HEPÁTICA

Vários trabalhos têm evidenciado a importância da função renal para a eliminação dos bloqueadores neuromusculares d-tubocurarina (7), galamina (16), pancurônio (25,29).

Fleischli e Cohen (17) demonstraram que, três horas após a injeção, 35% da dose injetada de d-tubocurarina por via venosa está presente na urina e que, vinte e quatro horas após a injeção, 75% da dose injetada é recuperada intacta na urina. Estudos sobre o "clearance" da droga no cão indicam que ele é da ordem de 2,74 ml/min/kg, valor comparável ao "clearance" da uréia (9).

A excreção rápida e eficiente dos bloqueadores neuromusculares pelos rins é garantida por dois fatores. Em primeiro lugar, a distribuição limitada destas substâncias no organismo permite que elas se acumulem em maior concentração no sangue que passa pelos glomérulos renais, oferecendo quantidades apreciáveis para filtração. Em segundo lugar, a alta taxa de ionização e a baixa lipossolubilidade impedem a reabsorção tubular renal destas drogas após sua filtração pelos glomérulos (9,12).

A quantidade do bloqueador neuromuscular presente no filtrado glomerular e, portanto, excretada na urina é função direta da concentração plasmática da droga e função inversa da sua taxa de ligação a proteínas plasmáticas. As proteínas não são filtradas nos glomérulos. Assim, quando a capacidade de ligação a proteínas é muito elevada, diminui o "clearance" renal do bloqueador, o que tende a prolongar seus efeitos. Por outro lado, quando o bloqueador neuromuscular se liga facilmente a proteínas plasmáticas, há diminuição dos coeficientes de partilha tecido/sangue da droga: o volume total de distribuição diminui, permanecem maiores quantidades do bloqueador (ainda que na forma ligada) no sangue, o que favorece a eliminação global do mesmo.

Do balanço destes dois fatores, resulta uma taxa de eliminação renal mais baixa para os bloqueadores neuromusculares que se ligam muito às proteínas do que para aqueles que se ligam pouco, mas não tão baixa como seria de se esperar caso se analisasse a influência da ligação protéica sobre o "clearance" isoladamente.

No caso da d-tubocurarina, cerca de 30% da dose injetada o "clearance" isoladamente.

Vários fatores contribuem para aumentar a eliminação renal de bloqueadores neuromusculares. A administração de grandes volumes de líquidos aumenta, no indivíduo com função renal normal, a taxa de filtração glomerular, além de diluir as proteínas que "aprisionam" as moléculas do bloqueador e dificultam sua filtração (12). A hipoproteinemia pode determinar maior "clearance" do bloqueador (30). A diminuição do pH sanguíneo diminui a capacidade de ligação a proteínas plasmáticas, o que determina não só maior "clearance" da droga como aumento de sua atividade, traduzido por maior intensidade de bloqueio neuromuscular (23).

Cohen (7) observou que, mesmo em animais nefrectomizados, os níveis plasmáticos de d-tubocurarina diminuem gradualmente. Esta diminuição é menos intensa do que a observada em animais com função renal intacta porém é suficiente para reduzir, três horas após a injeção, os níveis plasmáticos do bloqueador para valores subparalisantes.

Isto traduz a existência de uma via alternativa de eliminação, que é a hepática. Ela foi demonstrada para a d-tubocurarina (7), para o pancurônio (1), mas não para a galamina (16). A grande importância da excreção biliar de bloqueadores neuromusculares reside no fato de que ela pode substituir a excreção renal na ausência desta. Em condições normais, a excreção biliar é baixa: ela responde pela eliminação de 10 a 20% da dose de d-tubocurarina no período de 24 horas após a injeção (9). O processo depende da lipossolubilidade da droga e de algum mecanismo ativo de transporte ainda não bem conhecido (9,12). Como estas drogas são pouco solúveis em lipídios, o processo não é de importância primária para a eliminação dos bloqueadores. Entretanto, pode assumir papel fundamental quando a função renal está comprometida. Em animais nefrectomizados, a bile pode excretar mais de 40% da dose injetada de d-tubocurarina num período de 24 horas, e que é seguramente devido à manutenção de níveis plasmáticos elevados nestes animais (7). Da mesma maneira, quando se administram grandes doses de d-tubocurarina (1,0 mg/kg ou mais), a excreção biliar aumenta e o fígado passa a atuar como um reservatório da droga até que se processe sua eliminação renal (9).

Seja na urina seja na bile, a d-tubocurarina é recuperada na forma inalterada, o que quer dizer que a biotransformação não desempenha papel importante na eliminação desta droga (9). O mesmo se pode dizer em relação à galamina e ao alcurônio, cuja eliminação é exclusivamente renal (15). No caso

do pancurônio, cerca de 10% da dose injetada é eliminada pela bile no período de trinta horas e há indícios de que ocorre pequeno grau de biotransformação no fígado (15,25). Não obstante, a grande via de eliminação desta droga é a renal.

ASPECTOS PECULIARES A SUCCINILCOLINA

Na ausência de pseudocolinesterase plasmática, a distribuição e a excreção da succinilcolina seguem as linhas gerais do que ocorre para os outros bloqueadores neuromusculares. Tanto o volume de distribuição como a taxa de eliminação urinária são semelhantes aos de outros bloqueadores. Em animais pré-tratados com hexafluorênio para impedir a hidrólise plasmática da succinilcolina, 60% da dose injetada é eliminada pela urina em uma hora (11). Esta rápida eliminação por via renal pode estar relacionada, pelo menos parcialmente, à baixa capacidade de ligação da droga a proteínas plasmáticas (12).

É óbvio que isto só ocorre na ausência de hidrólise pela pseudocolinesterase plasmática. Esta é muito rápida e completa, de modo que normalmente menos de 2% da dose injetada aparece na urina (9,11). Estudos realizados em animais com material radiativo indicam que, cinco minutos após a injeção, apenas 20% da radiatividade total permanece no plasma (11). Eger (12) considera que a velocidade de destruição da succinilcolina, in vivo, é proporcional à quantidade de substrato presente, obedecendo a uma cinética de primeira ordem. Assim, se 40 mg de uma dose de 80 mg da droga são destruídos no primeiro minuto, 20 mg serão destruídos no segundo minuto, 10 mg serão destruídos no terceiro minuto, e assim por diante. Este autor calculou em torno de 6 mg/litro de plasma/minuto a velocidade máxima de hidrólise plasmática da succinilcolina, desde que se mantenha infusão venosa constante da droga à razão de 4 mg/minuto. Alterando-se a velocidade de infusão, altera-se a concentração de substrato presente no plasma, modificando-se também a velocidade de hidrólise. Eger considera que esta cinética explica melhor os fatos observados clinicamente do que uma cinética de ordem zero, proposta por outros autores (22), segundo a qual a velocidade de destruição da droga pelo plasma seria constante e independente da concentração do substrato: 27 a 35 mg/litro de plasma/minuto, no indivíduo normal.

Uma dose inicial de succinilcolina é distribuída aos tecidos na proporção da fração do débito cardíaco dirigida a cada um deles. Assim, a distribuição inicial é muito mais importante do que a recirculação, para o efeito bloqueador neuromus-

cular. Esta é uma diferença fundamental entre a succinilcolina e outros bloqueadores, cujos níveis sanguíneos podem ser mantidos pela recirculação.

Alterações da fração do débito cardíaco dirigida aos músculos resultam em alterações da quantidade de succinilcolina entregue à junção neuromuscular. O estado de choque reduz seletivamente o fluxo sanguíneo muscular, reduzindo assim o efeito de determinada dose de succinilcolina. Pelo contrário, a atividade muscular faz aumentar o fluxo sanguíneo muscular, com conseqüente aumento da oferta de succinilcolina à junção neuromuscular. Eger (12) relata que, sempre que deseja relaxamento completo e rápido da mandíbula, solicita ao paciente que mastigue antes de uma indução rápida combinando tiopental sódico e succinilcolina por via venosa.

Alguns fatores podem modificar a recirculação da succinilcolina, alterando seu efeito sobre a junção neuromuscular. Assim, aumentam a recirculação e potencializam o efeito da droga: a) anestésicos capazes de aumentar o débito cardíaco, como o éter etílico (13); b) estimulação cirúrgica e elevação da PaCO₂, que também elevam o débito cardíaco (12); c) destruição deficiente da succinilcolina em pacientes heterozigotos para pseudocolinesterase atípica ou destruição nula em pacientes homozigotos (41); d) hepatopatias que reduzem a quantidade de pseudocolinesterase circulante e conseqüentemente a velocidade da hidrólise (22); e) inibição da atividade da pseudocolinesterase plasmática por substâncias citotóxicas utilizadas no tratamento do câncer (42), por hipotermia (12) ou por drogas anestésicas como a ketamina (32,37).

No lado oposto, a recirculação da succinilcolina pode estar diminuída, o que antagoniza seu efeito, quando há redução do débito cardíaco provocada por determinados agentes anestésicos como halotano e metoxifluorano (13) ou nos estados de choque (12).

A recuperação da atividade muscular a partir de doses únicas de várias magnitudes de succinilcolina foi estudada clinicamente por Walts e Dillon (43). Observaram que, numa escala logarítmica de doses (0,5 mg/kg, 1,0 mg/kg, 2,0 mg/kg, 4,0 mg/kg), o tempo necessário à recuperação da atividade muscular é diretamente proporcional à magnitude da dose.

Eger (12) considera que o tempo de recuperação da atividade muscular após administração da succinilcolina depende fundamentalmente de três fatores: a) magnitude da dose que se distribui inicialmente pelas junções neuromusculares; b) velocidade de difusão da succinilcolina da placa terminal para o plasma, ou de destruição local da droga nos capilares que

perfundem a placa; c) remoção da droga pelo fluxo sanguíneo muscular.

LOCAL DE AÇÃO

Os bloqueadores neuromusculares são substâncias com alto grau de ionização e baixa solubilidade em lipídios, propriedades que tornam difícil sua passagem através da barreira hemato-encefálica (12,15). Assim, embora a aplicação local destas drogas produza depressão da atividade cortical, observa-se que a administração de doses clínicas por via sistêmica não se acompanha de ação direta sobre o SNC.

Não obstante, os bloqueadores neuromusculares parecem exercer uma ação indireta sobre o SNC. Paton, em 1958, sugeriu que estas substâncias podem alterar o funcionamento do sistema fusiforme motor (34). Em doses subapnéicas, os bloqueadores neuromusculares são capazes de diminuir o tono das fibras intrafusais, o qual é normalmente determinado por fibras nervosas eferentes do tipo A-gama. Estas fibras são colinérgicas e, assim, sua função pode ser alterada pelos bloqueadores neuromusculares. A redução do tono intrafusar resulta em diminuição das descargas aferentes que, através do sistema ativador reticular, mantêm uma atividade basal cerebral (15). Experimentos sobre reflexos condicionados em animais mostraram que estes, sob a ação de bloqueadores neuromusculares em dose subapnéicas, mostram uma alteração do sensorio e tornam-se desorientados, comportando-se como se estivessem no escuro e fora da ação da gravidade (14). Observações similares realizadas no homem mostraram que este, submetido às mesmas condições, inicialmente torna-se excitado e logo em seguida dorme. Estes fatos podem fornecer uma tentativa de explicação para a propriedade dos bloqueadores neuromusculares de potencializarem os efeitos hipnóticos e anestésicos de outras drogas, ainda que não possuam efeito direto sobre o SNC (15).

A ação característica destas drogas é periférica, ao nível da junção neuromuscular. Permanecem algumas controvérsias, entretanto, sobre o local exato e o modo de ação dos bloqueadores a este nível. Para alguns autores, estas substâncias têm como principal local de ação a membrana pré-sináptica e para outros, a membrana pós-sináptica.

Há trabalhos demonstrando a existência de receptores colinérgicos pré-sinápticos (4,6,28,33,36,38), além dos receptores colinérgicos pós-sinápticos (10,38). Tanto os bloqueadores não-despolarizantes como os despolarizantes possuem efeitos pré-sinápticos (19). A d-tubocurarina reduz a quantidade de ace-

tilcolina liberada nas terminações pré-sinápticas após estimulação do nervo motor (24). Esta ação pré-sináptica da d-tubocurarina seria explicada através da estabilização da membrana pré-sináptica pela droga ou da inibição da utilização de colina na formação do neurotransmissor (3,19,35).

A galamina pode liberar acetilcolina nas terminações pré-sinápticas (40). A succinilcolina inicialmente provoca liberação de acetilcolina nestas terminações, efeito que é seguido por incapacidade de síntese ou de liberação do neurotransmissor (20).

Embora não haja dúvida quanto à ação dos bloqueadores neuromusculares sobre as terminações pré-sinápticas, é difícil precisar a importância quantitativa desta ação no bloqueio da transmissão neuromuscular por estas drogas (15,21). De qualquer modo, a alteração da despolarização da membrana pós-sináptica é um fato bem estabelecido. Os bloqueadores neuromusculares são geralmente divididos em duas categorias de acordo com seu comportamento frente à acetilcolina na membrana pós-juncional. A acetilcolina pode ser adicionada à região da placa terminal por aplicação iontoforética através de micropipetas (12). A administração de d-tubocurarina aumenta a quantidade de acetilcolina necessária para o aparecimento de algum grau de atividade muscular, mas esta aparece à medida que se eleva a dose de acetilcolina aplicada: isto quer dizer que a d-tubocurarina compete com a acetilcolina por receptores da placa terminal. Todos os bloqueadores chamados não-despolarizantes (galamina, pancurônio, alcurônio) atuam desta maneira, isto é, competitivamente. Já a ação da succinilcolina e do decametônio não é revertida pela adição de acetilcolina e, pelo contrário, é às vezes aumentada: o bloqueio é dito não-competitivo. Todos os bloqueadores chamados despolarizantes atuam desta maneira.

Estudos realizados com técnicas autorradiográficas levaram Waser (41) a postular que, embora a d-tubocurarina e acetilcolina atuem competitivamente, estas duas drogas não competem pelo mesmo local do receptor. As moléculas de d-tubocurarina, maiores, ocupam determinado local do receptor fechando os poros que permitem o fluxo de íons K^+ e Na^+ necessário para a despolarização (39). As moléculas de acetilcolina, menores e em maior número, ocupam locais vizinhos e abrem os poros acima referidos.

Já o bloqueio não-competitivo é de explicação um pouco mais difícil. Ainda de acordo com os trabalhos de Waser, os bloqueadores despolarizantes como o decametônio, ocupam uma área mais ampla e difusa na placa terminal do que a d-tubocurarina. Inicialmente, eles provocam despolarização

da membrana pós-sináptica suficiente para originar contração muscular. A seguir, o potencial de membrana retorna ao normal apesar da estimulação da membrana pela acetilcolina que está sendo liberada. Katz (27) admite que a exposição prolongada a estas drogas modifica a conformação e torna o receptor da membrana pós-sináptica insensível à acetilcolina ou aos próprios bloqueadores.

De qualquer modo, não há dúvida de que o local de ação dos bloqueadores neuromusculares tanto despolarizantes como não-despolarizantes é periférico, ao nível da junção neuromuscular. As possíveis ações sobre o funcionamento do SNC são indiretas, proporcionadas por menor atividade do sistema motor fusiforme.

SUMMARY

NEUROMUSCULAR BLOCKING AGENTS: PHARMACOKINETICS AND SITE OF ACTION

An understanding of the pharmacokinetics of neuromuscular blocking agents will help to explain intensity and duration of action of these drugs as well as other clinical features of their use in anesthesia.

This paper reviews the uptake and distribution of neuromuscular blocking agents, their renal and hepatic excretion, site of action and possible indirect action on the CNS.

Distribution of cardiac output to muscle is emphasized in the pharmacokinetics of succinylcholine as it plays a role of major importance with regard to the effects of this drug on neuromuscular junction.

Some clinical implications of the reviewed concepts are pointed out.

REFERÊNCIAS

1. Adler L & Pilon R N — The duration of neuromuscular blockade with pancuronium in anephric cats. Abstracts of Scientific Papers. ASA Annual Meeting, 1972.
2. Baraka A & Gabali F — Correlation between tubocurarine requirements and plasma protein pattern. *Br J Anaesth* 40:89, 1968.
3. Bhatnagar S P & MacIntosh F C — Effects of quaternary bases and inorganic cations on acetylcholine synthesis in nervous tissue. *Can J Physiol Pharmacol* 45:249, 1967.
4. Bender A N, Ringel S P & Engel W K — Immunoperoxidase localization of alpha-bungarotoxin: a new approach to myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 274:20, 1974.
5. Binns T B — Absorption and Distribution of Drugs. The Williams & Wilkins Co, Baltimore, 1964, p 17.
6. Chang C C, Chen T F & Lee C Y — Studies of the presynaptic effect of beta-bungarotoxin in neuromuscular transmission. *J Pharmacol Exp Ther* 184:339, 1973.
7. Cohen E N, Brewer H W, Smith D — The metabolism and elimination of d-tubocurarine-H³. *Anesthesiology* 28:309, 1967.
8. Cohen E N, Hood N & Golling R — Use of whole-body autoradiography for determination of uptake and distribution of labeled muscle relaxants in the rat. *Anesthesiology* 29:987, 1968.

9. Cohen E N — Uptake, distribution and elimination of the muscle relaxants. In: *Scientific Foundations of Anaesthesia*, ed by C. Scurr and S. Feldman, ch 4 pp 350-356, Heinemann Med Books Ltd, London, 1970.
10. Crema A, Scognamiglio W & Bovet D — Action of some pachycurares and leptocurares on the neuromuscular transmission in the chicken. *Arch Int Pharmacodyn* 122:152, 1959.
11. Dal Santo G — Kinetics of distribution of radioactive labelled muscle relaxants. III: Investigations with ¹⁴C-succinylcholine and ¹⁴C-succinylmonocholine during controlled conditions. *Anesthesiology* 29:435, 1969.
12. Eger E I, II — *Anesthetic Uptake and Action*. The Williams & Wilkins Co, Baltimore, 1974, pp 285-322.
12. Eger E I, II, Smith N T & Cullen D J — A comparison of the cardiovascular effects of halothane, fluroxene, ether and cyclopropane in man. *Anesthesiology* 34:2, 1971.
14. Feldman S A — Effect of decamethonium upon conditioned reflexes of rats. *Anaesthesia* 15:55, 1960.
15. Feldman S A — *Muscle Relaxants*. W B Saunders Co Ltd., London, 1973, pp 43-52, 109-116, 163-183.
16. Feldman S A, Cohen E N & Golling R C — The excretion of gallamine in the dog. *Anesthesiology* 30:593, 1969.
17. Fleischli G & Cohen E N — An analog computer simulation for the distribution of d-tubocurarine. *Anesthesiology* 27:64, 1966.
18. Galla S J & Wingard L B — Alguns princípios farmacológicos básicos. *Rev Bras Anest* 24:613, 1974.
19. Galindo A — Local de ação dos relaxantes musculares. *Rev Bras Anest* 21:296, 1971.
20. Galindo A — Depolarizing neuromuscular block. *J Pharmacol Exp Ther* 178:339, 1971.
21. Galindo A — The role of prejunctional effects in myoneural transmission. *Anesthesiology* 36:598, 1972.
22. Hobbiger F & Peck A W — Hydrolysis of suxamethonium by different types of plasma. *Br J Pharmacol* 37:258, 1969.
23. Hughes R — The influence of changes in acid-base balance on neuromuscular blockade in cats. *Br J Anaesth* 42:658, 1970.
24. Hubbard J I, Wilson D F & Miyamoto M — Reduction of transmitter release by d-tubocurarine. *Nature* 223:531, 1969.
25. Hollander A A, Camu F & Sanders M — Comparative evaluation of neuromuscular blockade after pancuronium administration in patients with and without renal failure. *Acta Anaesth Scand* 22:21, 1978.
26. Kalow W — The distribution, destruction and elimination of muscle relaxants. *Anesthesiology* 20:505, 1959.
27. Katz B & Thesleff S — A study of the "desensitization" produced by acetylcholine at the motor end plate. *J Physiol* 138:6380, 1957.
28. Lee C, Yang E & Katz R L — Interactions of neuromuscular effects of edrophonium, alpha-bungarotoxin and beta-bungarotoxin. *Anesthesiology* 48:311, 1978.
29. McLeod K, Watson M J & Rawlins M D — Pharmacokinetics of pancuronium in patients with normal and impaired renal function. *Br J Anaesth* 48:341, 1976.
30. Miller R D — Reversal of neuromuscular blockade. *Refresher Courses in Anesthesiology*, The ASA Inc, :125, 1977.
31. Meijer D & Weitering J — Curare-like agents relation between lipid solubility and transport into bile in perfused rat liver. *Europ J Pharmacol* 10:283, 1970.
32. Nocite J R, Zuccolotto S N, Vasconcelos R A & Pereira I T — Influência da ketamina sobre a duração da ação da succinilcolina. *Rev Bras Anest* 27:619, 1977.
33. Okamoto M, Longnecker H E, J R & Ricker W F — Destruction of mammalian motor nerve terminals by black widow spider venom. *Science* 172:733, 1971.

34. Paton W D M — Possible causes of prolonged apnea. *Anaesthesia* 13:253, 1958.
35. Ricker W F, Jr & Okamoto M — Pharmacology of motor nerve terminals. *Ann Rev Pharmacol* 9:173, 1969.
36. Ricker W F, Roberts J, Standaert F G & Fujimari H — The motor nerve terminal as the primary focus for drug-induced facilitation of neuromuscular transmission. *J Pharmacol Exp Ther* 121:286, 1957.
37. Schuh F T — Influence of ketamine on human plasma cholinesterase. *Br J Anaesth* 47:1315, 1975.
38. Standart F G & Ricker F R, Jr — The consequences of cholinergic drug actions on motor nerve terminals. *Ann N Y Acad Sci* 2:517, 1967.
39. Sokoll M D & Gergis S D — Neuromuscular Transmission: anatomy, physiology and pharmacology. *Refresher Courses in Anesthesiology*, The ASA Inc, Philadelphia, 5:179, 1977.
40. Sokoll M D, Dretchen K L, Gergis S D & Long J P — The effects of gallamine on nerve terminals and endplates. *Anesthesiology* 38:157, 1973.
41. Waser P G — On receptors in the postsynaptic membrane of the motor end plate. In: *Ciba Foundation Symposium on Molecular Properties of Drug Receptors*, ed by R Porter and M O'Connor, J & A Churchill, London, 1970, pp 59-79.
42. Wang R I H & Ross C A — Prolonged apnea following succinylcholine in cancer patients receiving AB-132. *Anesthesiology* 24:363, 1963.
43. Walts L F & Dillon J B — Clinical studies on succinylcholine chloride. *Anesthesiology* 28:372, 1967.
44. Wylie W D & Churchill-Davidson H C — *Anestesiologia*, 3.^a ed, Guanabara Koogan S A, Rio de Janeiro, 1974, pp 566-599.

A SOCIEDADE DE ANESTESIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO, visando o VIII CONGRESSO MUNDIAL DE ANESTESIOLOGIA, a ser realizado em Hamburgo, Alemanha Ocidental, em setembro de 1980, está organizando uma excursão que se estende para o Oriente.

O roteiro básico consiste em saída de SÃO PAULO até HAMBURGO, em vôo direto. Após o Congresso, a excursão seguirá para MOSCOU, TÓKIO, KYOTO, HONG-KONG, BANGKOK, TEL-AVIV; FRANKFURT e retorno a SÃO PAULO.

Outros roteiros serão estudados oportunamente para uma viagem mais econômica, pois a excursão básica compreende uma viagem de 30 (trinta) dias aproximadamente.

INSCRIÇÕES LIMITADAS (face as reservas de hotéis), COM PAGAMENTO DAS PASSAGENS AÉREAS ADIANTADAS, EM PRESTAÇÕES MENSAIS, COM SALDO DEVEDOR (face as imprevisíveis alterações de preço nos próximos meses) FINANCIÁVEL EM 10 (DEZ) MESES.

DETALHES E INFORMAÇÕES:

DR. MASAMI KATAYAMA
INSTITUTO PENIDO BURNIER
AV. ANDRADE NEVES, 611
13.100 — CAMPINAS, SP.