

Uso de Bloqueadores Neuromusculares em Pacientes com Miastenia Gravis. Relato de Dois Casos *

Neuromuscular Blockers in Myasthenia Gravis Patients. Report of Two Cases

Maria Cristina Simões de Almeida, TSA¹

RESUMO

Almeida MCS - Uso de Bloqueadores Neuromusculares em Pacientes com Miastenia Gravis. Relato de Dois Casos

Justificativa e Objetivos - Existe uma grande diversidade na gravidade da Miastenia Gravis, assim como na dose e resposta aos bloqueadores neuromusculares (BNM). O objetivo deste relato é apresentar dois casos de bloqueio neuromuscular prolongado com cisatracúrio e mivacúrio, em pacientes com Miastenia Gravis.

Relato dos Casos - Caso nº 1 - Paciente masculino, 55 anos, 82 kg, com história de Miastenia Gravis submetido a timectomia por via transesternal, sob anestesia geral com propofol, alfentanil, isoflurano e óxido nítrico. Para intubação traqueal foi utilizado cisatracúrio (1,2 mg). Após 3:45 h de cirurgia, a reversão com neostigmina foi considerada insatisfatória e o paciente teve que permanecer intubado por duas horas. Somente após este período a decurarização foi considerada satisfatória (T4/T1 em 0,9) e o paciente foi extubado. Caso nº 2 - Paciente do sexo feminino, 42 anos, 59 kg, submetida à histerectomia por via vaginal sob anestesia combinada (peridural e geral). Foi feita monitorização da transmissão neuromuscular antes da injeção de mivacúrio (0,2 mg.kg⁻¹) e notou-se intensa fadiga. Após 3:30 h a relação T4/T1 estava 0,15, havendo resposta a injeção de neostigmina (0,05 µg.kg⁻¹). Posteriormente foi diagnosticada Miastenia Gravis.

Conclusões - O uso de monitores de transmissão neuromuscular não deve ficar restrito aos pacientes miastênicos, pois a diversidade das respostas aos BNM é comum nos pacientes normais.

UNITERMOS - BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES, Não-despolarizante: cisatracúrio, mivacúrio; DOENÇA: Miastenia Gravis

INTRODUÇÃO

A Miastenia Gravis é uma doença autoimune em que há produção de anticorpos do tipo IgG contra os receptores nicotínicos pós-sinápticos da placa motora¹. O número de receptores diminuído reduz a "margem de segurança" e o paciente reage com resistência à succinilcolina² e grande sensibilidade aos bloqueadores neuromusculares (BNM) adespolarizantes³⁻⁶.

* Recebido do (Received from) Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), CET/SBA Integrado de Anestesiologia da SES-SC, Florianópolis, SC

1. Professora Adjunta de Anestesiologia da UFSC e Instrutora do CET/SBA

Apresentado (Submitted) em 14 de julho de 2000
Aceito (Accepted) para publicação em 25 de setembro de 2000

Correspondência para (Mail to):
Dra. Maria Cristina Simões de Almeida
Rua Bocaiúva, 2040/401
88015-530 Florianópolis, SC

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2001

SUMMARY

Almeida MCS - Neuromuscular Blockers in Myasthenia Gravis Patients. Report of Two Cases

Background and Objectives - Myasthenia Gravis may present a great diversity of degrees of severity, neuromuscular blocker (NMB) dose requirements and responses. This report aimed at presenting two cases of prolonged neuromuscular block with cisatracurium and mivacurium in Myasthenia Gravis patients.

Case Reports - Case 1 - Male patient, 55 years old, 82 kg, with history of Myasthenia Gravis and submitted to transternal thymectomy under general anesthesia with propofol, alfentanil, isoflurane and nitrous oxide. Cisatracurium (1.2 mg) was used for tracheal intubation. After 3:45 h of surgery, reversion with neostigmine was considered unsatisfactory and patient had to remain intubated for two more hours, when decurarization was considered satisfactory (T4/T1 in 0.9) and the extubation performed. Case 2 - Female patient, 42 years old, 59 kg, submitted to vaginal hysterectomy under combined anesthesia (epidural and general). Neuromuscular transmission was monitored before mivacurium injection (0.2 mg.kg⁻¹) and an intense fatigue was noticed. At the end of the surgery (3:30 h) T4/T1 ratio was in 0.15. There was a satisfactory response to neostigmine injection (0.05 µg.kg⁻¹). Myasthenia Gravis was diagnosed in the postoperative period.

Conclusions - The use of neuromuscular transmission monitors should not be limited to myasthenic patients because the diversity of NMB responses is common in normal patients.

KEY WORDS - DISEASE: Myasthenia Gravis; NEUROMUSCULAR BLOCKERS, Nondepolarizing: cisatracurium, mivacurium

Há uma grande diversidade na gravidade da doença e, assim, a dose e a resposta dos BNM são extremamente variáveis⁷.

O presente relato refere-se a dois pacientes com Miastenia Gravis que receberam o cisatracúrio e o mivacúrio, para a realização de cirurgias torácica e abdominal, respectivamente.

RELATO DOS CASOS

Caso 1

Paciente masculino, 55 anos, 82 kg e 167 cm de altura, foi internado com história de Miastenia Gravis para ser submetido a timectomia por via transesternal.

Relatava uso crônico de prednisona (60 mg/dia) e de piridostigmina (180 mg/dia), que melhoravam sensivelmente o seu quadro clínico. Não apresentava doenças associadas e nem infecções clinicamente caracterizadas. Os exames laboratoriais, bem como o ECG, eram normais. A radiografia e a tomografia do tórax acusaram imagem compatível com aumento do timo.

O paciente não recebeu medicação pré-anestésica e foi encaminhado ao centro cirúrgico na manhã da operação, sem interrupção das medicações de uso rotineiro.

Na sala de operação foi monitorizado com ECG em D_{II}, pressão arterial não invasiva com aferição automática e oximetria de pulso. Após administração de oxigênio (100%) por máscara facial, recebeu propofol (150 mg) e alfentanil (1500 µg). Quando perdeu o reflexo palpebral, foi analisado a P_{ET}CO₂ e foi registrada a contração do músculo adutor do polegar através de eletromiografia (Figura 1). Os eletrodos estimuladores foram colocados no trajeto do nervo ulnar no punho e foi estimulado com impulsos supra-máximos a cada 20 segundos, com frequência de 2 Hz, à seqüência de 4 estímulos (SQE). O traçado eletromiográfico está demonstrado na figura 1. Após curto período de estabilização do traçado, foi injetado cisatracúrio na dose de 0,8 mg, havendo diminuição expressiva da contração muscular. Duas doses adicionais de 0,4 mg foram administradas, quando se considerou então um grau satisfatório para intubação traqueal.

A anestesia foi mantida com isoflurano, óxido nitroso e fentanil, e no final do procedimento que durou 3:45 horas, a relação T₄/T₁ era de 0,75. Optou-se por tentar a reversão farmacológica com neostigmina (0,05 mg.kg⁻¹), que foi considerada insatisfatória, apesar de haver excelente padrão de ventilação. O paciente foi encaminhado à Unidade de Tratamento Intensivo com intubação traqueal e ventilação espontânea, onde permaneceu por duas horas em assistência ventilatória. Ao final desse tempo e com padrões considerados satisfatórios de descurarização (T₄/T₁ em 0,9) o paciente foi extubado. Evoluiu satisfatoriamente e teve alta no 6º dia de pós-operatório.

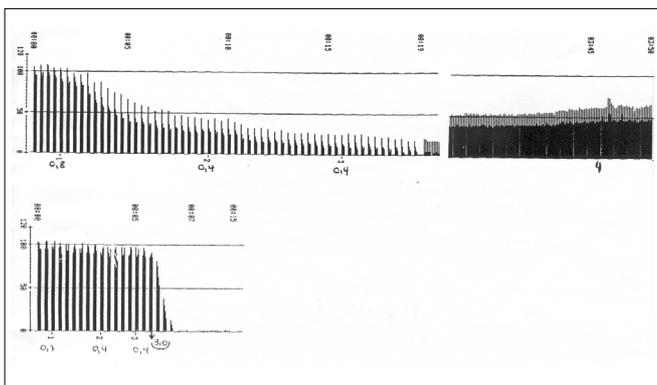


Figura 1 - Traçado eletromiográfico em paciente com Miastenia Gravis que recebeu doses fracionadas de cisatracúrio. O traçado inferior mostra a resposta de um paciente normal às mesmas doses fracionadas de cisatracúrio

Caso 2

Paciente do sexo feminino, 42 anos, 59 kg e 161 cm, estado físico ASA II, internou para ser submetida à histerectomia por via vaginal e correção de incontinência urinária.

Na avaliação pré-operatória relatou história de tratamento psiquiátrico há 6 anos sem melhora da sintomatologia. O exame físico e os exames complementares foram considerados normais. A anestesia proposta foi uma técnica combinada, com anestesia peridural contínua com bupivacaína e fentanil e anestesia geral inalatória com isoflurano.

A monitorização foi realizada com ECG em D_{II}, pressão arterial não invasiva aferida automaticamente e oximetria de pulso. A punção peridural foi feita no espaço L₁ e L₂ e a instalação do cateter transcorreu sem anormalidades. Pelo cateter foram injetados bupivacaína (50 mg) com adrenalina, fentanil (100 µg) e morfina (1,5 mg). A indução, realizada após a inalação de oxigênio a 100% por máscara facial por três minutos, constou de tiopental sódico (3 mg.kg⁻¹) e fentanil (50 µg). A contração do músculo adutor do polegar foi então aferida através de eletromiografia (EMG) do músculo adutor do polegar, com os eletrodos estimuladores instalados no trajeto do nervo ulnar no punho. O nervo ulnar foi estimulado com impulsos supra-máximos a cada 20 segundos, com frequência de 2 Hz, com a SQE. Simultaneamente foi registrada a força muscular de forma indireta, com transdutor de aceleração instalado no polegar contralateral ao que estava sendo registrado com EMG. O nervo ulnar foi estimulado da mesma forma que para a EMG.

Após o funcionamento dos monitores da transmissão neuromuscular e com sucesso na pesquisa da resposta supra-máxima, notou-se intensa fadiga no traçado controle (Figura 2), na eletromiografia. Enquanto se fazia uma curta análise do traçado, foi injetado mivacúrio na dose de 0,2 mg.kg⁻¹. A resposta foi uma instalação em 40 segundos (tempo entre o início da injeção até 95% de abolição da 1ª resposta da SQE). A paciente evoluiu de forma estável durante todo o procedimento e, após 3:30 horas da injeção do mivacúrio, a relação

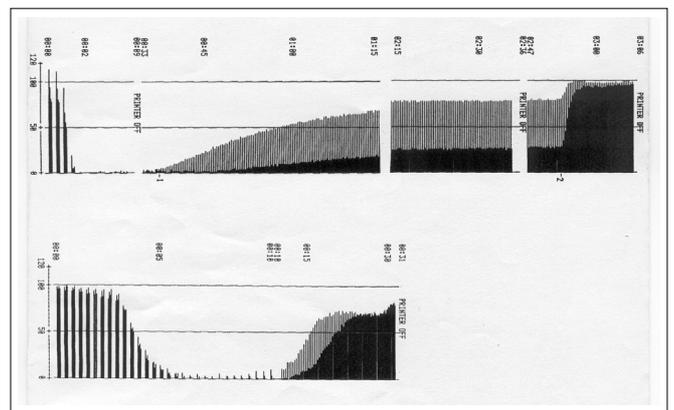


Figura 2 - Traçado eletromiográfico em paciente com Miastenia Gravis que recebeu 0,2 mg.kg⁻¹ de mivacúrio. O traçado inferior mostra a resposta de um paciente normal à mesma dose de mivacúrio

T4/T1 estava em 0,15. Foi tentada a reversão farmacológica com neostigmina $0,05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, obtendo-se sucesso imediato, com valores da mesma relação em 0,9 após aproximadamente cinco minutos do início da injeção do anticolinesterásico. A paciente foi extubada ainda na sala de cirurgia, ventilando livremente e não acusando dor cirúrgica.

No pós-operatório pesquisou-se sua história clínica com detalhes e caracterizou-se uma sintomatologia de fraqueza muscular extrema com disfonia, ptose e disfagia que pioravam no decorrer do dia. Essa rica sintomatologia já lhe acompanhava por 8 anos, quando, por inúmeras vezes procurou médicos que lhe indicaram sempre tratamento psiquiátrico. Pesquisou-se e diagnosticou-se Miastenia Gravis. Evoluiu satisfatoriamente e no segundo dia após o início do tratamento com anticolinesterásico, quando foi por nós visitada, mostrava-se extremamente contente e com força muscular normal. O pós-operatório transcorreu sem anormalidades e a paciente teve alta no 20º dia após a sua cirurgia, recebendo prednisona (60 mg/dia) e piridostigmina (240 mg/dia).

DISCUSSÃO

Os dois casos apresentados mostram a extrema sensibilidade dos pacientes miastênicos aos BNM adespolarizantes. A Miastenia Gravis é uma doença crônica que cursa com crises e com remissões da sintomatologia e que é caracterizada pela presença de anticorpos do tipo IgG contra receptores nicotínicos da placa motora. Em um percentual expressivo (20%) esses anticorpos não são detectados⁸.

Em condições normais, somente 25-30% dos receptores da placa motora são necessários para manter a transmissão neuromuscular efetiva. O restante dos receptores (70-75%) constituem a denominada "margem de segurança"⁹. Na Miastenia Gravis, o resultado da autoagressão, seja por lise do receptor ou por bloqueio funcional, é a diminuição do número de receptores¹⁰. A consequência é a diminuição da margem de segurança, com a manifestação clínica de fraqueza focal ou generalizada¹¹.

Stanley e col¹² firmaram o conceito que, em condições normais, há dois tipos de receptores nicotínicos na placa motora: a grande maioria é estável e tem uma vida média de 12 dias; mas outros (20%), são destruídos em cerca de 24 horas. Parece que esses últimos seriam os precursores dos receptores de longa vida. Na Miastenia Gravis, os anticorpos provavelmente destroem os receptores estáveis e também os de vida curta¹³. Quando os anticorpos são removidos com plasmáfese, a ressíntese dos receptores de curta vida são os responsáveis pela imediata melhora clínica dos pacientes⁷.

A terapia da Miastenia Gravis objetiva a melhora da função motora, a supressão do sistema imunológico e a diminuição dos anticorpos circulantes. O enfoque do manuseio pré-anestésico deve estar em diminuir a terapia com anticolinesterásicos sem que haja piora dos sintomas, em assegurar níveis normais de eletrólitos, principalmente o potássio, e em manter o paciente livre de infecção pulmonar¹⁴. A diminuição dos níveis de corticosteróides deve ser aventada, no

sentido de também diminuir a incidência de quadros infecciosos no pós-operatório¹¹. Em casos refratários a tratamentos convencionais e com grave disfunção ventilatória está indicada a plasmaferese^{11,14}. Após esse tratamento, devem ser tomadas precauções se forem utilizados a succinilcolina, o mivacúrio ou o remifentanil durante a anestesia, pois esse procedimento diminui o nível de colinesterase plasmática¹¹. A avaliação pré-anestésica desses pacientes deve ser minuciosa, pois essa doença comumente cursa com outras doenças autoimunes associadas. Entre elas pode-se citar o hipotireoidismo, a artrite reumatóide e o lúpus eritematoso sistêmico¹¹. A função ventilatória deve ser criteriosamente estudada, com ênfase na detecção de quadros infecciosos dos pulmões. Igualmente importantes são as anormalidades cardíacas, principalmente as que cursam com bloqueios atrio-ventriculares.

O paciente do caso 1 usava anticolinesterásico e prednisona no pré-operatório, que não foram suspensos antes da operação.

A ação dos corticosteróides, particularmente da metilprednisona e da hidrocortisona sobre a transmissão neuromuscular, foi recentemente estudada em modelo experimental com receptores nicotínicos clonados em oócitos de "Xenopus". A técnica inclui a estimulação de receptores nicotínicos maduros e fetais com a acetilcolina e posteriormente a avaliação da resposta desses receptores na presença de corticosteróides através da técnica de micro pinçamento de voltagem. Os resultados demonstram que os corticosteróides produzem, por si só, uma inibição concentração-dependente das correntes evocadas com a acetilcolina¹⁵. Estudo também experimental da década de 70¹⁶, que avaliou a ação dos corticosteróides na Miastenia Gravis, mostrou que essa classe de droga melhora a contração muscular. No entanto, pesquisas mais recentes¹⁷, estudando o comportamento de receptores mutantes associados a Miastenia Gravis, mostrou que os corticóides agem como inibidores não competitivos dos receptores nicotínicos tanto fetais (sub unidade χ) como nos do tipo adulto (sub unidade ϵ).

No planejamento anestésico deve ser também levado em conta que o uso crônico de corticosteróides pode induzir uma supressão adrenal¹⁸.

A continuidade da terapia com anticolinesterásicos antes da cirurgia é assunto controverso¹⁹, mas a opinião predominante é que em pacientes que apresentam apenas sintomas leves, deve-se interromper o uso na véspera, especialmente se a operação está marcada para a manhã seguinte da interrupção^{19,20}. Os pacientes que são fortemente dependentes de anticolinesterásico para manterem uma atividade motora satisfatória, ou que tenham outras formas de Miastenia Gravis que não somente a com sintomas oculares, devem ser tratados ininterruptamente até a hora da cirurgia. Nesses casos não se recomenda o uso de mivacúrio para relaxamento per-operatório, pois a recuperação será prolongada²¹.

A piridostigmina inibe a atividade da colinesterase plasmática e pode reduzir a sensibilidade dos BNM adespolarizantes⁷, como observado em pacientes que receberam o cisatracúrio e o vecurônio; nesses casos a dose de BNM costuma ser

igual àquelas dos pacientes normais^{19,22,23}. No primeiro caso descrito, o paciente apesar de usar cronicamente anti-colinesterásico mostrou uma resposta caracterizada por grande sensibilidade ao cisatracúrio. Porém, no final do procedimento, a terapia prévia pode ter sido a causa da resistência à descurarização com neostigmina (Figura 1). A dificuldade de reversão farmacológica já é fato conhecido e não se encontrou até hoje explicação convincente para o fenômeno¹⁹.

Um caso interessante em uma paciente soro negativa para Miastenia Gravis foi descrito por Kim e Margold⁸. Após administração de vecurônio e completa remissão espontânea do relaxamento, foi injetado neostigmina. Observou-se, em seguida, volta ao estágio de bloqueio neuromuscular, com abolição da ventilação espontânea. A esse fato foi atribuída a crise colinérgica, que foi manifestada porque, apesar de a paciente ser soro negativa para Miastenia Gravis, comportou-se como portadora da doença, ou seja, com uma redução do número de receptores da placa motora. O excesso de acetilcolina provocado pela neostigmina agindo nos poucos receptores funcionantes atuou como um BNM.

Nos pacientes com diagnóstico definitivo de Miastenia Gravis, deve-se evitar o uso de tranqüilizantes como medicação pré-anestésica pela pobre reserva ventilatória desses pacientes¹¹. Nos casos apresentados, apenas a paciente recebeu midazolam por via oral, que deveria ter sido evitado se houvesse o diagnóstico de Miastenia Gravis.

Recomenda-se que a dose de BNM nos pacientes com Miastenia Gravis deva ser reduzida para 1/10 da convencional e que a resposta muscular seja continuamente aferida¹¹. No caso 1, a dose injetada foi diminuída conforme o recomendado, mas a resposta não foi de relaxamento total, por isso foram administradas doses suplementares.

No caso 2, onde não se tinha previamente o diagnóstico de Miastenia Gravis, a paciente apresentou intensa fadiga no traçado controle (representada pela relação T4/T1 de 0,7) (Figura 2).

A fadiga à estimulação com alta frequência é uma característica dos pacientes miastênicos²⁴ e o fenômeno ainda carece de explicações convincentes. Apesar de estudos eletrofisiológicos indicarem uma alteração pós-sináptica, os anticorpos também devem alterar a resposta pré-sináptica que facilitaria a liberação de acetilcolina⁷, pois classicamente a fadiga é atribuída a uma disfunção dos receptores pré-sinápticos facilitatórios²⁵.

O início de ação dos BNM na Miastenia Gravis está acelerado^{21,26}. Como há diminuição da "margem de segurança", esses pacientes reagem como aqueles normais quando se emprega a técnica de dose preparatória²¹. A paciente do caso 2 apresentou instalação extremamente rápida com doses convencionais de mivacúrio (40 segundos). Com essas mesmas doses, pacientes normais exibiriam tempo de 3 a 4 minutos. A sensibilidade aos BNM em pacientes com Miastenia Gravis é bastante conhecida^{21,27-29}, e no caso apresentado, a dose injetada foi então excessiva.

A técnica anestésica com agentes inalatórios pode estar associada a algum grau de redução da transmissão neuromuscular em pacientes com Miastenia Gravis¹¹. Todos os pacientes que recebem sevoflurano, isoflurano e halotano tiveram redução da transmissão neuromuscular em torno de 50%. Técnicas venosas com propofol têm sido empregadas com sucesso, obtendo-se anestésias estáveis e com rápida recuperação³⁰.

Em ambos os pacientes estudados foi utilizado o isoflurano, que certamente contribuiu para a longa recuperação do relaxamento.

A resposta dos pacientes miastênicos em remissão aos BNM é motivo de grande discussão. Autores postulam que esses respondem de forma normal²⁰, mas há casos descritos de grande sensibilidade aos relaxantes, a despeito dos pacientes já terem sido considerados "curados"^{28,31}.

No período pós-operatório, a ventilação deve ser cuidadosamente monitorizada. Alguns pacientes com Miastenia Gravis são considerados de risco para desenvolvimento de insuficiência ventilatória pós-operatória e conseqüentemente candidatos à assistência ventilatória. Dentre esses riscos pode-se considerar:

- 1) Miastenia Gravis diagnosticada por mais de 6 anos;
- 2) Doença pulmonar associada;
- 3) Dose de piridostigmina acima de 750 mg/dia, até 48 horas antes da operação;
- 4) Capacidade vital pré-operatória menor do que 2 litros⁷.

O paciente do caso 1 necessitou de assistência ventilatória no pós-operatório, pois apresentou sinais compatíveis com resíduo de curarização, apesar de haver clinicamente excelente padrão ventilatório.

O efeito dos BNM nos pacientes com Miastenia Gravis depende de terapias prévias, bem como da gravidade e da duração da doença¹⁸. Assim, a grande variabilidade das respostas aos BNM torna importante o uso de monitores da função mioneural, para que se possa oferecer um relaxamento estável e adequado no período per-operatório e assegurar reversão plena ao final da operação^{27,29}.

O uso de monitores da transmissão neuromuscular não deve estar restrito aos pacientes miastênicos, pois a ampla diversidade das respostas aos BNM também é comum nos pacientes normais. Esse fato por si só justifica o uso rotineiro desses monitores. No caso 2, a paciente foi particularmente beneficiada com essa rotina, pois sua doença foi diagnosticada graças ao uso de monitores. Com esse caso comprovou-se, mais uma vez, que o anestesiológico é, na verdade, o clínico das salas de operação.

Neuromuscular Blockers in Myasthenia Gravis Patients. Report of Two Cases

Maria Cristina Simões de Almeida, M.D.

INTRODUCTION

Myasthenia gravis is an autoimmune disease where IgG antibodies against endplate post-synaptic nicotinic receptors are produced¹. The decreased number of receptors reduces the "margin of safety" and patients react with resistance to succinylcholine² and major sensitivity to nondepolarizing neuromuscular blockers (NMB)³⁻⁶.

Since the severity of the disease may vary, NMB doses and responses are extremely variable⁷.

This is a report on two myasthenia gravis patients receiving cisatracurium and mivacurium for thoracic and abdominal surgeries, respectively.

CASE REPORTS

Case 1

Male patient, 55 years old, 82 kg and 167 cm height, admitted with a history of myasthenia gravis to be submitted to trans-sternal thymectomy.

He reported a chronic use of prednisone (60 mg/day) and pyridostigmine (180 mg/day), which would substantially improve his clinical status. There were no associated diseases or clinically diagnosed infections. Laboratory tests and ECG were normal. Chest radiography and tomography were compatible with thymus enlargement.

Patient was not premedicated and was sent to the operating room without interruption of his routine medication.

Monitoring in the operating room was performed with ECG in D_{II}, non-invasive blood pressure with automatic readings and pulse oximetry. After oxygen administration (100%) under facial mask, he received propofol (150 mg) and alfentanil (1500 µg). After loss of eyelid reflex, P_{ET}CO₂ was analyzed and adductor pollicis brevis contraction was recorded through electromyography (Figure 1). Stimulating electrodes were placed on the ulnar nerve path of the fist, which were stimulated with 2 Hz supra-maximal impulses at every 2 seconds, with TOF stimulation. Electromyography results are shown in figure 1. After a short stabilization period, 0.8 mg cisatracurium was injected with an expressive decrease in muscle contraction. Two additional 0.4 mg doses were administered to establish a satisfactory degree for tracheal intubation.

Anesthesia was maintained with sevoflurane, nitrous oxide and fentanyl and, at the end of the procedure which lasted 3:45 hours, T₄/T₁ ratio was 0.75. Pharmacological reversion with neostigmine (0.05 mg.kg⁻¹) was attempted and considered unsatisfactory, in spite of the excellent ventilation pattern. Patient was sent to ICU intubated and with spontaneous

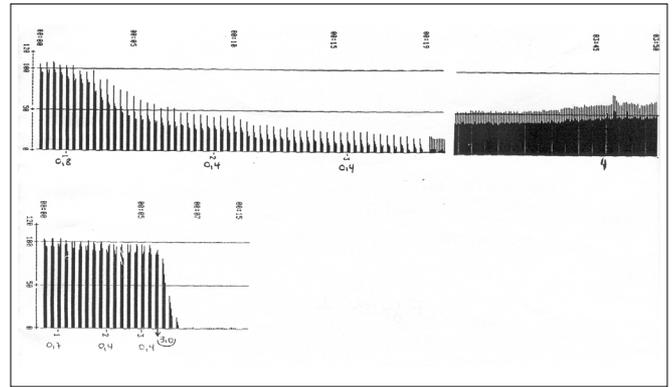


Figure 1 - Electromyographic trace in myasthenia gravis patient receiving fractionated cisatracurium doses. The lower tracing shows the response of a normal patient to the same fractionated cisatracurium doses

ventilation and remained there for two hours under assisted ventilation. After this period, and with satisfactory decararization patterns (T₄/T₁ in 0.9), patient was extubated. Patient evolved satisfactorily and was discharged on the 6th postoperative day.

Case 2

Female patient, 42 years old, 59 kg, 161 cm height, physical status ASA II, admitted for vaginal hysterectomy and urinary incontinence correction.

During preoperative evaluation she reported a history of psychiatric treatment 6 years ago without improvement. Physical and complementary exams were considered normal. The anesthetic procedure proposed was a combined technique with continuous epidural anesthesia with bupivacaine and fentanyl and general inhalational anesthesia with sevoflurane.

Monitoring was performed with ECG in D_{II}, non-invasive blood pressure with automatic readings and pulse oximetry. Epidural puncture was performed at L₁-L₂ interspace and the catheter was inserted without abnormalities. Bupivacaine (50 mg) with epinephrine, fentanyl (100 µg) and morphine (1.5 mg) were injected via catheter. Induction, performed after 100% oxygen inhalation under facial mask for 3 minutes, consisted of sodium thiopental (3 mg.kg⁻¹) and fentanyl (50 µg). Adductor pollicis brevis contraction was then electromyographically evaluated (EMG) with stimulating electrodes placed on the ulnar nerve path of the fist. Ulnar nerve was stimulated with 2 Hz supramaximal impulses at every 20 seconds, with TOF. Simultaneously, muscular strength was indirectly recorded, with an acceleration transducer installed on the contralateral thumb. Ulnar nerve was stimulated using the same method.

After the functioning of neuromuscular transmission monitors and with a successful supramaximal response, an intense fatigue was noticed on the electromyography control trace (Figure 2). While a brief analysis of the trace was being performed, 0.2 mg.kg⁻¹ mivacurium was injected. The response

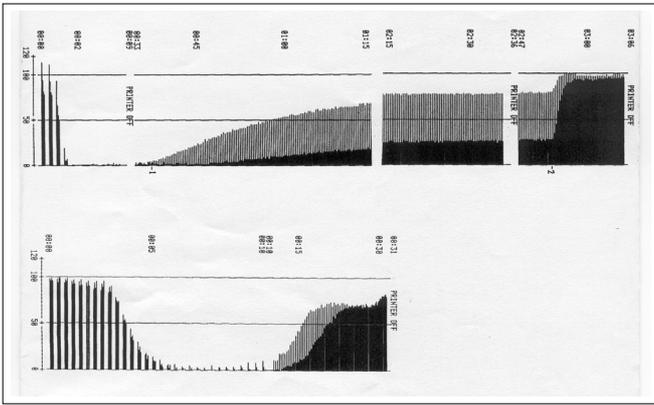


Figure 2 - Electromyographic trace in myasthenia gravis patient receiving 0.2 mg.kg^{-1} mivacurium. The lower tracing shows the response of a normal patient to the same mivacurium dose

was a 40 second installation (time between beginning of injection and 95% abolishment of the first TOF response). Patient was stable throughout the procedure and 3:30 hours after mivacurium injection, T4/T1 ratio was 0.15. Pharmacological regression was attempted with 0.05 mg.kg^{-1} neostigmine with immediate success, with values of the same ratio in 0.9 approximately 5 minutes after the beginning of the injection. Patient was extubated in the operating room with spontaneous ventilation and no surgical pain.

Clinical history was postoperatively studied in detail and an extreme muscular weakness with dysphonia, ptosis and dysphagia which would worsen throughout the day was diagnosed. These symptoms were lasting for 8 years during which she looked for medical treatment but was always referred to psychiatric treatment. Myasthenia gravis was looked for and diagnosed. She evolved satisfactorily and on the second day after the beginning of the anticholinesterase treatment was extremely happy with total muscular strength. Postoperative period was normal and patient was discharged 20 days after surgery receiving prednisone (60 mg/day) and piridostigmine (240 mg/day).

DISCUSSION

Both cases show the extreme sensitivity of myasthenia patients to nondepolarizing NMB.

Myasthenia gravis is a chronic disease with crises and symptoms remission, characterized by the presence of IgG antibodies against end plate nicotinic receptors. In a large number of patients (20%), such antibodies are not detected⁸. In normal conditions, only 25-30% of end plate receptors are necessary to maintain an effective neuromuscular transmission. The remaining receptors (70-75%) represent the so-called "margin of safety"⁹. In myasthenia gravis, the auto-aggression result, be it by receptor lysis or by functional block, is a decrease in the number of receptors¹⁰. The consequence is a decrease in safety margin with clinical manifestation of focal or generalized weakness¹¹.

Stanley et al¹² established the concept that in normal conditions there are two types of end plate nicotinic receptors: the

vast majority is stable with a mean life of 12 days; but others (20%) are destroyed in approximately 24 hours. It seems that the latter would be the precursors of long life receptors. In myasthenia gravis, it is possible that antibodies could destroy both stable and short life receptors¹³. When antibodies are removed by plasmapheresis, the re-synthesis of short life receptors is responsible for the immediate clinical improvement of patients⁷.

Myasthenia gravis treatment aims at motor function improvement, immune system suppression and circulating antibodies reduction. The objective of the preanesthetic treatment must be to decrease anticholinesterase therapy without worsening the symptoms, to assure normal electrolyte levels, especially potassium, and to maintain the patient free from pulmonary infection¹⁴. Steroid levels decrease should also be considered to reduce the incidence of postoperative infections¹¹. Plasmapheresis is indicated in cases of non-response to conventional treatments and with severe ventilatory dysfunction^{11,14}. After this treatment, care must be taken if succinylcholine, mivacurium or remifentanyl are to be used during surgery, because such procedure decreases the levels of plasma cholinesterasis¹¹.

Preanesthetic evaluation of those patients has to be thorough because this disease is commonly associated to other autoimmune diseases, among them, hypothyroidism, rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus¹¹. Ventilatory function must be carefully studied, with emphasis in lung infections. Equally important are cardiac abnormalities, especially those associated to atrio-ventricular blocks.

Case 1 patient was in use of anticholinesterasics and prednisone which were not interrupted before surgery.

Steroids action, especially methylprednisone and hydrocortisone, on neuromuscular transmission has been recently studied in an experimental model with nicotinic receptors cloned in "Xenopus" oocytes. The technique includes the stimulation of mature and fetal nicotinic receptors with acetylcholine and evaluation of those receptors response in the presence of steroids through the voltage clamp technique. Results have shown that steroids produce by themselves a concentration-dependent inhibition of currents evoked with acetylcholine¹⁵. Another experimental study performed in the 70's¹⁶ to evaluate steroids action on myasthenia gravis has shown that this class of drugs improves muscle contraction. However, recent studies on the behavior of mutant receptors associated to myasthenia gravis have shown that steroids act as non competitive inhibitors of nicotinic receptors both fetal (sub-unit δ) and adults (sub-unit ϵ).

The anesthetic planning must also take into consideration that the chronic use of steroids may induce adrenal suppression¹⁸.

Anticholinesterase therapy maintenance before surgery is controversial¹⁹, but the predominant opinion is that in patients with mild symptoms therapy should be interrupted the day before surgery, especially if the surgery is scheduled for the next morning after interruption^{19,20}. Patients highly dependent on anticholinesterase drugs to maintain satisfac-

tory motor activity, or with myasthenia gravis different from eye symptoms only, should continue to be treated until surgery. In these cases, mivacurium for preoperative relaxation is not recommended because recovery time will be longer²¹. Piridostigmine inhibits plasma cholinesterase activity and may decrease nondepolarizing NMB sensitivity⁷, as it has been observed in patients receiving cisatracurium and vecuronium; in those cases, NMB dose is in general equal to those for normal patients^{19,22,23}.

In our first case, although in chronic anticholinesterasic drug use, the patient had a response characterized by major atracurium sensitivity. However, at the end of the procedure, previous therapy might have been the cause for neostigmine decurarization resistance (Figure 1). Difficult pharmacological reversion is a well-known fact and there is still no convincing explanation for such phenomenon¹⁹.

Kim and Margold⁸ have described an interesting case of a patient serum-negative for myasthenia gravis. After vecuronium administration and total spontaneous remission of relaxation, neostigmine was injected and a return to neuromuscular block with interruption of spontaneous ventilation was observed. This fact was attributed to a cholinergic crisis manifested because, although serum-negative for myasthenia gravis, the patient behaved as if having the disease, that is, with a reduction in the number of end plate receptors. Excessive acetylcholine caused by neostigmine acting on the few functioning receptors has mimicked NMB.

In patients with proven myasthenia gravis, the use of tranquilizers should be avoided due to the poor ventilatory reserve of such patients¹¹. In our cases, only the female patient received oral midazolam, which should have been avoided in the presence of a diagnosis of myasthenia gravis.

It is recommended that NMB doses for myasthenia gravis patients should be decreased to 1/10 of the conventional dose and that muscle response be continuously measured¹¹. In Case 1 the injected dose was decreased as recommended, but there was no total relaxation response and this was the reason why supplementary doses were injected.

In Case 2, where there was no previous myasthenia gravis diagnosis, patient showed intense fatigue in the control trace (represented by T4/T1 ratio of 0.7) (Figure 2).

Fatigue to high frequency stimulation is typical of myasthenia patients²⁴ and there are still no convincing explanations for the fact. Although electrophysiological studies indicate a post-synaptic change, antibodies might also change pre-synaptic response, thus facilitating acetylcholine release⁷, because classically fatigue is attributed to a dysfunction of facilitating pre-synaptic receptors²⁵.

NMB onset in myasthenia gravis is accelerated^{21,26}. Since there is a decrease in "margin of safety", such patients react as normal patients when the priming dose technique is used²¹. Case 2 patient presented an extremely fast relaxation with conventional mivacurium doses (40 seconds). With the same doses, normal patients would take 3 to 4 minutes. Myasthenia patients sensitivity to NMB is well known^{21,27-29} then, in our case, the dose was excessive.

Inhalational anesthesia might be associated to some degree of muscular transmission decrease in myasthenia gravis patients¹¹. All patients receiving sevoflurane, isoflurane and halothane had approximately 50% neuromuscular transmission decrease. Intravenous techniques with propofol have been successfully used, with stable anesthesia and fast recovery³⁰.

Sevoflurane was used in our two patients and may have certainly contributed for a long relaxation recovery.

Response of myasthenia patients in remission to NMB is a topic of major discussions. Some authors state that they respond normally²⁰, but there are cases described of major sensitivity to relaxants although patients being already considered "cured"^{28,31}.

Ventilation must be carefully monitored in the postoperative period. Some myasthenia gravis patients are considered at risk to develop postoperative ventilatory failure and require ventilatory assistance. Some risks are:

1. Myasthenia gravis diagnosed for more than 6 years;
2. Associated pulmonary disease;
3. Piridostigmine dose above 750 mg/day up to 48 hours before surgery;
4. Preoperative vital capacity below 2 liters⁷.

Case 1 patient needed postoperative ventilatory assistance due to signs of curarization residues, although with an excellent clinical ventilatory pattern.

NMB effects on myasthenia gravis patients depend on previous therapies as well as on the disease severity and duration¹⁸. So, major NMB response variabilities make important the use of mioneural function monitors to offer a stable and adequate perioperative relaxation and assure total reversion at the end of the surgery^{27,29}.

The use of neuromuscular transmission monitors should not be limited to myasthenia patients because the wide diversity of NMB responses is also common in normal patients. This fact alone is enough to justify the routine use of such monitors. Case 2 patient was especially benefited from this routine, because her disease was only diagnosed thanks to the use of monitors. With this case it has been once more proved that the anesthesiologist is, in fact, the operating room clinician.

REFERÊNCIAS - REFERENCES

01. Loh L - Neurological and neuromuscular disease. *Br J Anaesth*, 1986;58:190-200.
02. Eisenkraft JB, Book WJ, Mann SM et al - Resistance to succinylcholine in myasthenia gravis: a dose-response study. *Anesthesiology*, 1988;69:760-763.
03. Hunter JM, Bell CF, Florence AM et al - Vecuronium in the myasthenic patient. *Anaesthesia*, 1985;40:848-853.
04. Eisenkraft JB, Book WJ, Papatestas AE - Sensitivity to vecuronium in Myasthenia Gravis: a dose-response study. *Can J Anaesth*, 1990;37:301-306.

05. Buzello W, Noeldge G, Krieg N et al - Vecuronium for muscle relaxation in patients with Myasthenia Gravis. *Anesthesiology*, 1986;64:507-509.
06. Baraka A, Tabboush Z - Neuromuscular response to succinylcholine-vecuronium sequence in three myasthenic patients undergoing thymectomy. *Anesth Analg*, 1991;72:827-830
07. Baraka A - Anaesthesia and Myasthenia Gravis. *Can J Anaesth*, 1992;39:476-486.
08. Kim JM, Mangold J - Sensitivity to both vecuronium and neostigmine in a sero-negative myasthenic patient. *Br J Anaesth*, 1989;63:497-500.
09. Paton WD, Waud DR -The margin of safety of neuromuscular transmission. *J Physiol*, 1967; 191:59-90.
10. Drachman DB, de Silva S, Ramsay D et al - Humoral pathogenesis of Myasthenia Gravis. *Ann NY Acad Sci*, 1987; 505:90-105.
11. Krucylak PE, Naunheim KS - Preoperative preparation and anesthetic management of patients with Myasthenia Gravis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 1999;11:47-53.
12. Stanley EF, Drachman DB - Stabilization of acetylcholine receptors at neuromuscular junctions: analysis by specific antibodies. *Ann NY Acad Sci*, 1987;505:121-132.
13. Woolf AL - Morphology of the myasthenic neuromuscular junction. *Ann NY Acad Sci*, 1966;135:35-59.
14. Spence PA, Morin JE, Katz M - Role of plasmapheresis in preparing myasthenic patients for thymectomy: initial results. *Can J Surg*, 1984;27:303-305.
15. Kindler CH, Verotta D, Gray AT et al - Additive inhibition of nicotinic acetylcholine receptors by corticosteroids and the neuromuscular blocking drug vecuronium. *Anesthesiology*, 2000;92:821-832.
16. Veldsema-Currie RD, Wolters E, Leeuwijn RS - The effect of corticosteroids and hemicholinium-3 on choline uptake and incorporation into acetylcholine in rat diaphragm. *Eur J Pharmacol*, 1976;35:399-402.
17. Bouzat C, Barrantes FJ - Modulation of muscle nicotinic acetylcholine receptors by the glucocorticoid hydrocortisone. Possible allosteric mechanism of channel blockade. *J Biol Chem*, 1996;271:25835-25841.
18. Harper N - Relaxants in Specific Clinical Situations, em Harper NJN - *Muscle Relaxants in Anaesthesia*. Londres, Edward Arnold, 1995:156-176.
19. Baraka A, Siddik S, Kawkabani N - Cisatracurium in a myasthenic patient undergoing thymectomy. *Can J Anaesth*, 1999;46:779-782.
20. Azar I - The response of patients with neuromuscular disorders to muscle relaxants: a review. *Anesthesiology*, 1984;61: 173-187.
21. Paterson IG, Hood JR, Russell SH et al - Mivacurium in the myasthenic patient. *Br J Anaesth*, 1994;73:494-498.
22. Baraka A, Taha S, Yazbeck V et al - Vecuronium block in the myasthenic patient. Influence of anticholinesterase therapy. *Anaesthesia*, 1993;48:588-590.
23. Adams DC HE - Problems of anesthesia in patients with neuromuscular disease. *Anesthesiology Clinics of North America*, 1997;15:676-689.
24. Russell SH, Hood JR, Campkin NT et al - Neuromuscular effects of enflurane in myasthenic patients. *Br J Anaesth*, 1993;71:766.
25. Bowman WC - Prejunctional and postjunctional cholinergic receptors at the neuromuscular junction. *Anesth Analg*, 1980;59:935-943.
26. Baraka A - Onset of neuromuscular block in myasthenic patients. *Br J Anaesth*, 1992;69:227-228.
27. Baraka A, Haroun-Bizri S, Kawas N et al - Rocuronium in the myasthenic patient. *Anaesthesia*, 1995;50:1007.
28. Mehta A, Morris S - Myasthenia gravis and sensitivity to muscle relaxants. *Anaesthesia*, 1995;50:574.
29. Seigne RD, Scott RP- Mivacurium chloride and Myasthenia Gravis. *Br J Anaesth*, 1994;72: 468-469.
30. O'Flaherty D, Pennant JH, Rao K et al - Total intravenous anesthesia with propofol for transsternal thymectomy in Myasthenia Gravis. *J Clin Anesth*, 1992;4:241-244.
31. Lumb AB, Calder I - 'Cured' Myasthenia Gravis and neuromuscular blockade. *Anaesthesia*, 1989;44:828-830.

RESUMEN

Almeida MCS - Uso de Bloqueadores Neuromusculares en Pacientes con Miastenia Gravis. Relato de Dos Casos

Justificativa y Objetivos - Existe una gran diversidad en la gravedad de la Miastenia Gravis, así como en la dosis y respuesta a los bloqueadores neuromusculares (BNM). El objetivo de este relato es presentar dos casos de bloqueo neuromuscular prolongado con cisatracúrio y mivacúrio, en pacientes con Miastenia Gravis.

Relato de los Casos - Caso nº 1 - Paciente masculino, 55 años, 82 kg, con historia de Miastenia Gravis sometido a timectomía por vía transesternal, bajo anestesia general con propofol, alfentanil, isoflurano y óxido nítrico. Para intubación traqueal fue utilizado cisatracúrio (1,2 mg). Después 3:45 h de cirugía, la reversión con neostigmina fue considerada insatisfactoria y el paciente tuvo que permanecer entubado por dos horas. Solamente después de este período la descurarización fue considerada satisfactoria (T4/T1 en 0,9) y el paciente fue extubado. Caso nº 2 - Paciente del sexo femenino, 42 años, 59 kg, sometida a histerectomía por vía vaginal bajo anestesia combinada (peridural y general). Fue hecha monitorización de la transmisión neuromuscular antes de la inyección de mivacúrio (0,2 mg.kg⁻¹) y se notó intensa fatiga. Después 3:30 h la relación T4/T1 estaba 0,15, habiendo respuesta a la inyección de neostigmina (0,05 µg.kg⁻¹). Posteriormente fue diagnosticada Miastenia Gravis.

Conclusiones - El uso de monitores de transmisión neuromuscular no debe quedar restringido a los pacientes miasténicos, pues la diversidad de las respuestas a los BNM é común en los pacientes normales.