

Adversidades do bloqueio e da reversão neuromuscular

Adversities related to neuromuscular blockade and reversal

Ananda Ferreira Fialho Alencar¹, Laura Aparecida Lacerda e Louzada¹, Jaci Custódio Jorge², Monique Corrêa e Castro de Sá³

DOI: 10.5935/2238-3182.20160005

RESUMO

Evento adverso relacionado a um fármaco é definido, pela Organização Mundial de Saúde, como uma resposta nociva e não intencional a uma droga que ocorre após o uso de doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de uma doença ou para modificação de uma função fisiológica. Os bloqueadores neuromusculares (BNM) são fármacos capazes de provocar alterações indesejáveis em doses habituais e a interação com outras drogas utilizadas durante a anestesia pode potencializar, prolongar ou reverter precocemente o relaxamento neuromuscular desejado. O processo de reversão do bloqueio não é isento de riscos e complicações. Eventos adversos podem ocorrer desde o momento da administração de drogas reversoras até o período pós-operatório, no qual pode ocorrer paralisia residual. É importante reconhecer os possíveis efeitos adversos associados ao uso dessas drogas, uma vez que a escolha do BNM adequado para cada situação irá afetar diretamente o desfecho do ato anestésico.

Palavras-chave: Bloqueio Neuromuscular/efeitos adversos; Bloqueadores Neuromusculares/efeitos adversos; Interações de Medicamentos.

ABSTRACT

The World Health Organization defines an adverse drug reaction as “a response to a drug which is noxious and unintended, and which occurs at doses normally used in man for the prophylaxis, diagnosis, or therapy of disease, or for the modification of physiological function”. Neuromuscular blocking agents (NBA) are drugs that can cause undesirable alterations in usual doses, and the interaction with other drugs used during anesthesia can enhance, prolong or promote early reversal of the neuromuscular blockade. The blockade reversal process is not free from risks and complications since adverse events can occur from the time of administration of reversal drugs until the postoperative period, when may occur residual paralysis. It is important to recognize the potential adverse effects associated with use of these drugs, since the appropriate choice of NBA for each situation will directly affect the outcome of anesthesia.

Key words: Neuromuscular Blockade/adverse effects; Neuromuscular Blocking Agents/adverse effects; Drug Interactions.

INTRODUÇÃO

Bloqueadores neuromusculares são drogas essenciais na prática anestésica, pois facilitam a intubação orotraqueal e promovem condições cirúrgicas ótimas para uma variedade de procedimentos. Essas drogas possuem papel predomina-

¹ Médica Residente em Anestesiologia do Centro de Ensino e Treinamento – CET. Instituto da Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais – IPSEMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.
² Anestesiologista. Título Superior em Anestesiologia – TSA pela Sociedade Brasileira de Anestesiologia – SBA. Instituto da Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais – IPSEMG e Coordenador do Serviço de Anestesiologia do Hospital Vera Cruz. Belo Horizonte, MG – Brasil.
³ Anestesiologista. Hospital da Polícia Militar e Hospital João XXIII. Belo Horizonte, MG – Brasil.

Instituição:
 Instituto da Previdenciados Servidores do Estado de Minas Gerais – IPSEMG
 Belo Horizonte, MG – Brasil

Autor correspondente:
 Monique Corrêa e Castro de Sá
 E-mail: moniquecorreaecastro@hotmail.com

te na incidência de reações adversas decorrentes do ato anestésico.¹ A revisão a seguir tem por objetivo reunir dados relevantes sobre os principais efeitos indesejáveis relacionados ao uso dos bloqueadores neuromusculares, assim como suas interações medicamentosas e potenciais complicações relacionadas à reversão do bloqueio neuromuscular.

EFEITOS AUTONÔMICOS

Os efeitos autonômicos associados ao uso dos BNMs ocorrem devido à sua interação com receptores nicotínicos extrajuncionais localizados nos gânglios autonômicos, nos quimiorreceptores do corpo carotídeo e nos receptores muscarínicos do coração. Ligando-se a esses receptores, os BNMs geram efeitos adversos que variam com a potência e especificidade pelo receptor colinérgico em questão.^{2,3}

No sistema nervoso central

Em condições normais, os BNMs não são capazes de atravessar a barreira hematoencefálica. No entanto, em situações de hipóxia, trauma cranioencefálico ou edema cerebral, quando há perda da integridade dessa estrutura, existe uma chance de o relaxante penetrar no sistema nervoso central e predispor a convulsões e morte neuronal.^{4,5} O provável mecanismo da neurotoxicidade dos BNMs consiste no aumento da concentração intracelular de cálcio. Esse aumento é proporcionado pela ação agonista dessas drogas em subtipos específicos de receptores nicotínicos centrais, que são sete vezes mais permeáveis ao cálcio que os da junção neuromuscular.⁶

Trato gastrointestinal

Os relaxantes neuromusculares podem ter ação inibitória sobre os receptores nicotínicos pós-sinápticos de acetilcolina localizados no plexo mioentérico. Essas drogas também atuam nos receptores muscarínicos pós-sinápticos tipo M3, localizados em células da musculatura lisa. Tais efeitos resultam em bloqueio da atividade gastrointestinal reflexa, com redução da peristalse. Não há ensaios clínicos, até o momento, que correlacionem o uso dessas drogas com o íleo paralítico pós-operatório.⁴

Sistema respiratório

Os BNMs adespolarizantes têm efeitos antimuscarínicos distintos nos receptores M2 e M3 da musculatura lisa brônquica.⁷ O antagonismo do receptor M3 pós-sináptico é responsável pela broncodilatação. Por outro lado, a inibição do receptor pré-sináptico M2, ao aumentar a liberação de acetilcolina, resulta em broncoconstrição.⁴ O rapacurônio possui 15 vezes mais afinidade pelos receptores M2 quando comparado aos receptores M3 e foi retirado do mercado devido ao seu potencial de provocar, de maneira dose-dependente, broncoespasmo e aumento transitório de pressão nas vias aéreas durante ventilação controlada.^{1, 7-9}

A administração de bloqueadores da classe dos benzilisoquinoleínicos, com exceção do cisatracúrio, é associada à liberação de histamina que resulta em aumento da resistência das vias aéreas e broncoespasmo, principalmente em pacientes com hiperreatividade de vias aéreas.¹⁰

Sistema cardiovascular

Bloqueadores neuromusculares podem ocasionar efeitos hemodinâmicos importantes por meio de suas ações antimuscarínicas diretas e da liberação de histamina.¹¹ Os BNMs com potência antimuscarínica são capazes de suspender a dominância parasimpática na função cardíaca. Essas drogas induzem taquicardia a partir de ação vagolítica e impedem a inibição da liberação de noradrenalina pelo bloqueio de receptores M2 pós-sinápticos e pré-sinápticos, respectivamente.⁴ Níveis médios plasmáticos de histamina de 1.600 pg/mL resultam em aumento na frequência cardíaca, enquanto aumentos em torno de 4.600 ± 2.000 pg/mL resultam em hipotensão.¹¹ BNM de maior potência necessitam de menor número de moléculas para exercer seu efeito e, como consequência, a liberação de histamina tende a ser menor e de pouco significado clínico.¹²

O pancurônio aumenta a frequência cardíaca de maneira dose-dependente.^{2,4,11} Essa droga bloqueia o efeito inibitório na liberação de noradrenalina do terminal nervoso simpático, que é desencadeado pelo estímulo de receptores muscarínicos. Efeitos inotrópicos e cronotrópicos positivos também têm sido relatados após administração de pancurônio, sendo que o efeito inotrópico parece ocorrer com altas doses, com base na estimulação direta de receptores

beta. A liberação de histamina após sua administração é mínima.²

O rocurônio, em doses clínicas habituais, não possui atividade vagolítica ou importante efeito liberador de histamina.^{2,3} Em doses maiores que 5DE95, foi relatado aumento de 13% na frequência cardíaca.^{13,14} Na ausência de estímulo cirúrgico, foi evidenciado que o rocurônio associou-se a reduzidas necessidades de utilização de vasopressores e à atenuação da queda da pressão arterial média.^{15,16} Em outro estudo realizado em pacientes submetidos à revascularização miocárdica, a administração de rocurônio foi associada a aumentos no índice cardíaco e no índice de volume sistólico, sem alteração da frequência cardíaca.¹⁴

O vecurônio possui alta margem de segurança em relação aos seus efeitos autonômicos e liberação histaminérgica. Estudos sobre vecurônio em cirurgia cardíaca demonstram que não há alteração significativa na frequência cardíaca e na pressão arterial após sua administração.¹⁴ No entanto, a ausência de qualquer efeito cronotrópico com o uso do vecurônio predispõe a bradicardias intensas, o que pode ser significativo em pacientes usuários de betabloqueadores e crianças.¹⁷

O mivacúrio tem sido reconhecido como agente indutor de taquicardia transitória e hipotensão com doses de 3DE95.^{2,3,17} Esse efeito torna-se ainda mais significativo se a droga for injetada em menos de 30 segundos. Na dose de 2DE95, o mivacúrio induz liberação relativamente fraca de histamina, com mínimas repercussões hemodinâmicas.³

O atracúrio e o cisatracúrio, em doses habituais, não possuem efeitos autonômicos relevantes.¹⁸ Seu metabólito primário laudanosina, gerado pela eliminação de Hoffman, exerce forte ação liberadora de noradrenalina, podendo induzir taquicardia.^{3,4} O atracúrio pode causar hipotensão arterial importante quando administrado em doses superiores a 2DE95.¹⁰ A intensidade desse efeito depende da dose e da velocidade de injeção.¹² Em estudo comparando uso de atracúrio em doses de 0,5 mg/kg e 0,8 mg/kg, foi possível prevenir o aumento significativo da concentração plasmática de histamina com doses de 0,8 mg/kg de atracúrio injetando-se a droga durante 75 segundos.¹⁷ O cisatracúrio parece oferecer boa estabilidade cardiovascular mesmo em doses superiores a 8DE95.^{12,18} Estudos sugerem que essa droga não causa aumento dos níveis plasmáticos de histamina, independentemente da dose. Além disso, a administração rápida parece não resultar em repercussões cardiovasculares significativas.³

Outros efeitos adversos

Convulsões

A laudanosina é um potente estimulante cerebral e atravessa livremente a barreira hematoencefálica íntegra. Em altas concentrações, tem sido citada como causa provável de convulsões.¹⁹ Sua concentração plasmática é cinco a 10 vezes mais baixa após administração do cisatracúrio quando comparada ao uso de doses equipotentes de atracúrio. Pacientes com alterações de função renal ou hepática podem sofrer acúmulo importante desse metabólito.¹⁸

Dor à injeção

A incidência de movimentos de retirada dos membros com a administração de rocurônio é significativamente alta, podendo levar à perda do acesso venoso periférico. O possível mecanismo que explica esse evento é a liberação de mediadores locais que provocam dor. Lidocaína 10 a 30 mg e fentanil 2 mcg/kg 45 segundos antes da administração do rocurônio reduzem significativamente a incidência e intensidade da dor e os movimentos espontâneos associados.¹⁸

Miopatia do doente crítico

Uma fração de pacientes em ventilação mecânica prolongada pode cursar com fraqueza muscular importante na recuperação do bloqueio neuromuscular. Tal condição é mais frequente quando um BNM aminosteróide é utilizado concomitante a corticoterapias. As causas relacionadas à miopatia podem incluir imobilidade prolongada, distúrbios metabólicos e terapia com múltiplas drogas, o que torna improvável que esse evento adverso ocorra pelo uso de BNM isolado.²⁰

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DOS BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES

Diversas substâncias são capazes de interagir com relaxantes musculares, porém apenas algumas dessas interações são clinicamente relevantes. Esses efeitos se devem, principalmente, a alterações na

magnitude do bloqueio, no seu início de ação, duração clínica e tempo de recuperação²¹ (Tabelas 1, 2).

BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES ADESPOLARIZANTES

Tabela 1 - Bloqueadores neuromusculares adespolarizantes

Após o uso de succinilcolina	Potencialização do bloqueio adespolarizante
Antes do uso de succinilcolina (pré-tratamento de fasciculações)	Resistência ao bloqueio, necessidade de ↑ dose da succinilcolina
Associação entre BNMs adespolarizantes	Duração depende do primeiro BNM injetado

BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES ADESPOLARIZANTES E OUTRAS DROGAS

Tabela 2 - Bloqueadores neuromusculares adespolarizantes e outras drogas

Antiepilépticos (ácido valproico, fenitoína, carbamazepina)	Uso crônico: resistência ao bloqueio neuromuscular Uso agudo: potencialização do bloqueio
Antibióticos (aminoglicosídeos, lincosamidas, polimixinas, tetraciclina)	Potencialização e prolongamento do bloqueio
Anestésicos inalatórios	Potencialização e prolongamento do bloqueio
Agentes hipnóticos	Potencialização do bloqueio (controverso)
Anestésicos locais	Potencialização e prolongamento do bloqueio
Opioides (morfina) e naloxona	Possível potencialização do bloqueio
Alfa-2-agonistas	Possível potencialização do bloqueio
Etol	Resistência ao bloqueio
Tabagismo	Possível resistência ao bloqueio
Antieméticos (exceto ondansetrona)	Prolongamento do bloqueio
Anticolinesterásicos (ecotiofato, ciclofosfamida, tacrina, fenzelina)	Prolongamento do bloqueio do mivacúrio e succinilcolina
Lítio	Discreto prolongamento do bloqueio
Furosemida	Resistência ao bloqueio. Possível potencialização no uso agudo.
Antiarrítmicos	Potencialização do bloqueio
Magnésio	Potencialização e prolongamento do bloqueio
Bicarbonato de sódio	Potencialização e prolongamento do bloqueio
Corticosteroides	Resistência ao bloqueio

Continua...

... continuação

Tabela 2 - Bloqueadores neuromusculares adespolarizantes e outras drogas

Bloqueadores dos canais de cálcio	Possível potencialização do bloqueio
Betabloqueadores	Possível resistência ao bloqueio
Fenotiazinas	Potencialização do bloqueio
Inibidores da fosfodiesterase	Resistência ao bloqueio

BNMs adespolarizantes e succinilcolina

A administração de BNMs adespolarizantes após o uso de succinilcolina resulta em potencialização do bloqueio adespolarizante, uma vez que o relaxante despolarizante bloqueia os receptores nicotínicos pré-sinápticos e leva à diminuição da mobilização e da liberação de acetilcolina na fenda. Ao contrário, o uso de um relaxante despolarizante após um bloqueio adespolarizante resulta na necessidade de aumento da dose do primeiro. É o que ocorre no pré-tratamento com BNMs adespolarizantes para diminuir fasciculações decorrentes do uso da succinilcolina. Essas drogas interagem de forma competitiva, logo, recomenda-se o aumento da dose da succinilcolina para 1,5 mg/kg nessas situações.^{21, 22}

Uso simultâneo de BNMs adespolarizantes

O uso simultâneo de BNMs adespolarizantes da mesma classe tende a promover interação aditiva, enquanto BNMs de diferentes classes interagem de forma sinérgica por afinidades distintas aos receptores pré e pós-sinápticos de acetilcolina.^{21,23-25} A duração do efeito clínico resultante do uso de BNMs diferentes depende da sequência de administração, pois a maioria dos receptores de acetilcolina permanece ligada à primeira droga injetada, predominando suas características no bloqueio.²⁴ Doses *priming* utilizadas para acelerar o início de ação dos BNMs são tão baixas que a interação sinérgica ou aditiva entre as drogas parece tornar-se pouco significativa.²⁵

BNMs adespolarizantes e outras drogas

Antiepilépticos

O uso crônico de antiepilépticos promove resistência aos BNMs por meio de mecanismos de indução enzimática e alteração na expressão de receptores, di-

minuindo a afinidade dessas estruturas pelos bloqueadores.^{26,27} O uso agudo, por outro lado, pode aumentar o nível do bloqueio devido à inibição pré-sináptica da liberação de acetilcolina na fenda.²⁸ Drogas que independem do metabolismo hepático, como o atracúrio e o mivacúrio, parecem não ter sua farmacocinética alterada pelo uso crônico de anticonvulsivantes.^{27,29}

Antibióticos

A maioria dos antibióticos deprime a condução neuromuscular.³⁰ Os aminoglicosídeos, em doses clínicas, potencializam e prolongam o relaxamento neuromuscular adespolarizante. Bloqueiam canais de sódio voltagem-dependentes no nervo motor e possuem efeito pré e pós-sináptico nos canais nicotínicos.²¹ O bloqueio decorrente dessa interação é parcialmente revertido pela neostigmina ou cálcio. O efeito das lincosamidas advém de seu bloqueio pós-sináptico no canal nicotínico aberto. A clindamicina é mais potente do que a lincomicina nessa ação. Seu bloqueio não é revertido por cálcio ou neostigmina.³¹ A polimixina B induz bloqueio neuromuscular pós-sináptico adespolarizante-símile.³² Esse bloqueio parece ser reversível com a administração de cálcio. Penicilinas têm pouca interação com bloqueadores neuromusculares.²¹

Anestésicos inalatórios

Os anestésicos inalatórios potencializam e prolongam o bloqueio neuromuscular.^{21,33} Os possíveis mecanismos envolvidos são o aumento do fluxo sanguíneo muscular, que facilita a chegada dos bloqueadores na junção, a diminuição na liberação de acetilcolina no terminal nervoso e ação na membrana pós-sináptica. De todos os anestésicos inalatórios, foi demonstrado que o xenônio é o único que não influencia o tempo de início de ação, duração e recuperação do bloqueio neuromuscular.³⁴ O uso de BNM reduz a CAM da maioria dos anestésicos voláteis. Exceção a essa regra é o atracúrio, que pode aumentar a CAM devido ao acúmulo de laudanosina.²¹

Agentes hipnóticos venosos

Existem controvérsias a respeito da interação dos agentes venosos com os bloqueadores neuro-

musculares.³⁵ O propofol apresenta curto efeito de arreflexia flácida e aumenta a potência de alguns BNMs de maneira dose-dependente. Estudos recentes indicam que anestesia profunda com propofol induz paralisia de cordas vocais e permite a inserção do tubo orotraqueal sem necessidade da utilização de BNM.³⁶ Parece haver efeito aditivo entre propofol e rocurônio em situações de intubação em sequência rápida.²¹

Anestésicos locais

Os anestésicos locais são capazes de produzir bloqueio neuromuscular isoladamente ou potencializar os relaxantes neuromusculares como resultado de seu efeito nos canais de sódio voltagem-dependentes.^{37,38} Lidocaína e procaína podem produzir fadiga na ausência de bloqueadores neuromusculares, mesmo em baixas doses.²¹ A procaína inibe a colinesterase plasmática.³³

Opioides

Foi demonstrado que a morfina deprime a contração muscular e a facilitação pós-tetânica e que esses efeitos são parcialmente antagonizados pela naloxona. Essa droga, isoladamente, também pode apresentar efeito similar ao da morfina na junção neuromuscular.³⁹ A ação dessas substâncias pode ser explicada pela diminuição da liberação de acetilcolina.³³ Há poucos estudos sobre a interação dos BNMs com os demais opioides utilizados na prática anestésica.⁴⁰

Alfa-2 agonistas

O efeito dos alfa-2 agonistas sobre o bloqueio neuromuscular é controverso e não foi extensivamente estudado até o momento.⁴¹ Foi demonstrado que a dexmedetomidina altera significativamente o tempo do bloqueio induzido pelo vecurônio.⁴⁰ Em apenas um estudo foi verificado o potencial da clonidina de, por via oral, aumentar o relaxamento induzido pelo vecurônio.⁴² Em concentrações maiores que as utilizadas na prática clínica, a dexmedetomidina e a clonidina podem potencializar o relaxamento induzido pelo rocurônio.⁴¹

Etanol

O etanol estimula a liberação de acetilcolina, prolonga o tempo de abertura dos canais nicotínicos e aumenta a resistência desses aos BNMs adespolarizantes. Desse modo, pode afetar a dose necessária para produzir relaxamento muscular adequado.⁴³

Tabaco

Estudos demonstram resultados conflitantes sobre os efeitos do cigarro na ação dos bloqueadores neuromusculares. Alguns estudos indicam que tabagistas tendem a necessitar de altas doses de vecurônio, devido a estímulos na junção neuromuscular e ao aumento na biotransformação do vecurônio decorrente de propriedades indutoras enzimáticas da nicotina.⁴⁴

Antieméticos

O droperidol tem sido implicado como causa de bloqueio neuromuscular prolongado quando em associação com BNMs adespolarizantes, devido a ações pré e pós-sinápticas. A metoclopramida inibe a colinesterase plasmática e pode prolongar o bloqueio por succinilcolina e mivacúrio. Não há interação significativa entre ondansetrona e BNM.^{45,46}

Drogas com atividade anticolinesterásica

Iodeto de ecotiofato – colírio utilizado para tratamento de glaucoma – tem sido implicado como droga capaz de produzir inibição prolongada da colinesterase plasmática. A tacrina, um anticolinesterásico de longa ação, tem sido utilizado para tratamento da doença de Alzheimer e pode prolongar o efeito da succinilcolina. A ciclofosfamida bloqueia a colinesterase plasmática de maneira irreversível, podendo sua atividade permanecer reduzida em torno de 70% por várias semanas. A fenelzina, inibidora da monoamina oxidase, tem sido reconhecida por seu efeito de reduzir os níveis da colinesterase plasmática a 10% do normal após um mês de tratamento.²¹

Lítio

Produz bloqueio neuromuscular semelhante ao sulfato de magnésio. Em altas concentrações, deprime a síntese e liberação de acetilcolina. Contudo, em doses clínicas habituais, gera apenas modesto prolongamento do bloqueio adespolarizante.²¹

Furosemida

A furosemida acelera a recuperação do bloqueio neuromuscular pelo aumento do *clearance* renal e por estimular a atividade do AMP cíclico associado à produção e à liberação de acetilcolina na junção neuromuscular. Entretanto, na administração aguda de altas doses, o desbalanço da concentração de potássio intra e extracelular pode induzir sensibilidade aos BNMs adespolarizantes.²¹

Antiarrítmicos

Procainamida e quinidina causam potencialização clinicamente significativa no efeito de relaxantes adespolarizantes, principalmente por sua atividade bloqueadora do receptor de acetilcolina. A quinidina também causa depressão da liberação de acetilcolina, provocando sintomas miastenia-símiles.²¹

Magnésio

O principal efeito do magnésio na junção neuromuscular é a redução dose-dependente da liberação de acetilcolina no terminal nervoso motor devido à competição com o cálcio na membrana pré-sináptica e no sarcolema do músculo.^{47,48} Ocorre também diminuição do potencial de ação da acetilcolina e depressão da excitabilidade da membrana da fibra muscular.⁴⁹ Rocurônio e mivacúrio são os relaxantes que apresentam maior prolongamento do bloqueio quando administrados em associação com o magnésio.⁴⁸

Bicarbonato de sódio

Associação de bicarbonato de sódio com o rocurônio implica menos dor à injeção, início mais rá-

pido de ação, mais potência e duração do bloqueio. Tal fato pode ser explicado pela elevação do pH, que aumenta a fração não ionizada do rocurônio.⁵⁰

Corticosteroides

Tem sido reportada associação ocasional de resistência à ação dos BNMs adespolarizantes em pacientes recebendo corticoterapia. Os corticoides podem melhorar o transporte de colina e aumentar a disponibilidade de acetilcolina. Esses efeitos podem ser clinicamente importantes com uso de altas doses a longo prazo.²¹

Betabloqueadores e bloqueadores canal de cálcio

Há relatos ocasionais de resistência a BNMs adespolarizantes em pacientes recebendo atenolol e propranolol. Os bloqueadores dos canais de cálcio, em altas doses, têm potencial de induzir sintomas miastenia-símile. O verapamil pode dificultar o antagonismo do bloqueio adespolarizante.⁵¹ Todavia, na prática clínica, a interação entre essas drogas e os BNMs não é clinicamente significativa.²¹

Fenotiazinas

Fenotiazinas (clorpromazina, promazina) em altas doses diminuem a formação de acetilcolina, produzindo sintomas miastenia-símiles, e aumentam a sensibilidade aos relaxantes musculares adespolarizantes.²¹

Inibidores da fosfodiesterase

Os inibidores da fosfodiesterase III aumentam a força de contração e melhoram a transmissão neuromuscular. A milrinona torna a junção neuromuscular mais sensível à ação da acetilcolina, atrasa o início do bloqueio e acelera a recuperação.⁵² A teofilina, inibidor não seletivo da fosfodiesterase, antagoniza o efeito dos BNMs de modo semelhante à milrinona.^{53,54}

REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE AOS BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES

Os bloqueadores neuromusculares são responsáveis por 50 a 70% dos casos de anafilaxia em Anestesiologia, dos quais 15 a 50% ocorrem na ausência de qualquer exposição prévia.^{12,55} Reações de hipersensibilidade aos BNMs têm sido reportadas na literatura desde 1950 e, com a introdução dos novos BNMs, houve aumento do número de casos.³ São usualmente mediadas por IgE, sendo o amônio quaternário o maior epítipo alergênico. Existe risco de sensibilização cruzada devido a esse epítipo, que chega a ser em torno de 63,4% entre um ou mais BNMs em pacientes sensibilizados previamente.^{56,57} Qualquer paciente que sofre reação de hipersensibilidade durante uma anestesia deve investigar para confirmar eventual reação alérgica IgE-dependente.⁵⁸

REAÇÕES ADVERSAS RELACIONADAS AO USO DA SUCCINILCOLINA

A estrutura da succinilcolina consiste na união de duas moléculas similares à acetilcolina. Atua a partir da despolarização da junção neuromuscular, mantendo o receptor inativo até que se difunda para o plasma e seja decomposta pela pseudocolinesterase, processo que ocorre em quatro a cinco minutos. Pacientes com gene anormal para colinesterase podem apresentar paralisia prolongada após dose de succinilcolina, com duração de bloqueio, nas variantes homozigóticas graves, acima de 4h.^{59,60} Seu mecanismo de ação é responsável pelos efeitos adversos associados ao seu uso, que incluem: mialgias, fasciculações, hipercalemia, hipertermia maligna, arritmias, além do aumento das pressões intragástrica, intraocular e intracraniana.⁶¹

Mialgias e fasciculações são eventos adversos frequentes, não ameaçadores à vida, mas que podem gerar desconforto duradouro em diversos pacientes. Metanálise conduzida por Schreiber *et al.*⁶² verificou que até 50% dos pacientes cursam com mialgia nas primeiras 48h após administração de succinilcolina e até um terço destes irá experimentar dor após 72h do procedimento com duração de uma semana. O mecanismo das fasciculações consiste na ativação de receptores nicotínicos pré-sinápticos. Por outro lado, a

origem da mialgia é multifatorial e sua correlação com a fasciculação não é direta.⁶³ Administração de 10% da DE95 de BNM adespolarizantes 2-3 minutos antes do uso da succinilcolina demonstrou reduzir fasciculações e a gravidade da mialgia, sendo que o rocurônio e o pancurônio foram os mais eficazes, com NNT de seis e três, respectivamente.^{62,64,65} Já o pré-tratamento com anti-inflamatório não esteroideal, lidocaína, gabapentina e pregabalina foram capazes de reduzir significativamente a mialgia em ensaios recentes.⁶³

Durante a instalação do bloqueio despolarizante, há aumento de 0,5 a 1 mEq/L da concentração plasmática de potássio com pico em três a quatro minutos. Em situações de denervação ou imobilização prolongada, a proliferação de receptores extrajuncionais do tipo $\alpha 7$ promove efluxo acentuado de potássio, que pode atingir níveis séricos imprevisíveis e ameaçadores à vida.^{66,67} A proliferação de receptores extrajuncionais inicia 6 a 12h da imobilização ou denervação, porém se torna clinicamente relevante após 48 a 72h. Disfunção muscular e hipercalemia foram verificadas após oito semanas de recuperação de acidentes vasculares encefálicos e um a dois anos após queimaduras graves. Logo, é recomendado evitar succinilcolina nesses pacientes. Esse efeito não é atenuado pela pré-curarização.⁶⁷

A incidência de hipertermia maligna induzida por succinilcolina e anestésico inalatório pode chegar a um em 62.000 casos, porém hoje a mortalidade é inferior a 10% pela introdução do dantrolene.¹⁰ Arritmias graves podem ocorrer após doses altas ou subsequentes de succinilcolina. Seu efeito em receptores muscarínicos parece ser o responsável por bradiarritmias, todavia, taquiarritmias que podem ocorrer ocasionalmente ainda não possuem o mecanismo elucidado.^{68,69} O uso de atropina para prevenção de bradicardia ainda é controverso.⁷⁰ A succinilcolina pode provocar aumento na pressão intraocular em 10 mmHg pelo período de 10min. Associada à laringoscopia, esse aumento pode exceder 20 mmHg o que, na lesão ocular aberta, pode levar à expulsão dos conteúdos do globo ocular. Estudos demonstram que indução com plano anestésico adequado, pré-curarização e uso de adjuvantes como alfa-2 agonistas pode permitir o uso do bloqueio despolarizante em traumas oculares com certa segurança.^{71,72} Pode ocorrer também aumento da pressão intracraniana e da pressão intragástrica, sem relevância clínica verificada por estudos até o momento. Essas complicações podem ser prevenidas com o uso prévio de um bloqueador adespolarizante.⁷³

ADVERSIDADES DA REVERSÃO DO BLOQUEIO NEUROMUSCULAR

Desde sua introdução, relaciona-se o BNM ao aumento da mortalidade em anestesia geral, por complicações respiratórias associadas à paralisia residual, que é definida por uma relação no TOF de T4/T1 < 0,9. A estratégia de administrar anticolinesterásicos ao final dos procedimentos reduziu de 62% para 3% esse tipo de complicação. Para evitar efeitos muscarínicos, como bradicardia e hipotensão, é utilizado concomitantemente um antagonista muscarínico, como a atropina e o glicopirrolato. Tal associação, porém, expõe o paciente ao risco de taquicardia, xerostomia e visão turva.⁷⁴

A neostigmina é limitada para reversão do bloqueio neuromuscular. Possui efeito-teto com dose máxima recomendada de 0,07 mg/kg. Sua capacidade de reverter o bloqueio depende do início de recuperação espontânea. Estima-se que o tempo médio de recuperação após duas respostas no TOF é de 18,5min, porém esse tempo é de grande variabilidade individual.⁷⁴ Estudos demonstram que apenas 16% dos pacientes entre três e quatro respostas no TOF alcançam relação T4/T1 >0,9 em 10 minutos.⁷⁵

Efeitos cardiovasculares

A administração de anticolinesterásicos é seguida por pronunciados efeitos vagais como bradiarritmias – bradicardia sinusal, ritmos juncionais, extrassístoles ventriculares, bloqueio atrioventricular total –, podendo levar à assistolia. A gênese desses ritmos relaciona-se ao início de ação dos anticolinesterásicos, sendo mais rápido com o edrofônio, seguido por neostigmina e, mais lentamente, piridostigmina. Atropina e glicopirrolato contrabalanceiam os efeitos cardíacos, porém a taquicardia resultante pode ser indesejável em cardiopatas.¹⁰

Efeitos respiratórios

Anticolinesterásicos agem sob receptores muscarínicos da musculatura lisa das vias aéreas, provocando broncoconstrição, que é inibida pela atropina. Todavia, há relatos de broncoespasmo em pacientes asmáticos, principalmente na doen-

ça renal, quando a neostigmina tem duração que supera o agente vagolítico.⁷⁶ Estudo recente expõe a associação entre doses de neostigmine > 0,06 mg/kg com atelectasias e maior permanência na SRPA. Foram demonstrados também colapso de via aérea superior e fraqueza muscular naqueles pacientes que receberam, inadvertidamente, neostigmina com TOF > 0,9. Mecanismos possíveis seriam bloqueio de canal aberto pela neostigmina e dessensibilização dos receptores nicotínicos da junção.⁷⁷

Efeitos no trato gastrointestinal

O uso intravenoso de anticolinesterásicos associados a antagonistas muscarínicos não parece elevar o risco de NVPO, segundo revisão sistemática recente.⁷⁸ Não há qualquer evidência, até o momento, de que neostigmina comprometa anastomoses intestinais.⁷⁹

Sugammadex: seu uso reduz efeitos adversos?

O sugammadex é uma gamaciclodextrina formulada para encapsular a molécula do rocurônio e de outros aminoesteroides, como o vecurônio. No plasma, ele se liga ao rocurônio e diminui rapidamente sua concentração. Esse gradiente é responsável pelo deslocamento do aminoesteróide do tecido para o sangue e o complexo sugammadex-rocurônio será filtrado pelo glomérulo e eliminado pelos rins. Em situações de doença renal, a reversão do bloqueio se processa mais lentamente e o complexo permanece por mais tempo circulando, porém não há evidências de recurarização. Ainda não há estudos que garantam a segurança do uso nessa população.^{74,80-82}

Experimentos demonstraram associação entre altas doses de sugammadex e prolongamento do tempo de tromboplastina parcial ativado (PTT_a) e tempo de protrombina (TP), possivelmente por ação da droga na formação e ativação do fator Xa. Ensaios clínicos demonstraram aumento do PTT_a e TP em pacientes que utilizaram sugammadex, todavia, esse aumento não aparenta relevância clínica no sangramento pós-operatório.⁸³ Na dose habitual de 4 mg/kg, verificou-se que não interfere na agregação plaquetária mesmo em pacientes em uso de aspirina.⁸⁴

Bloqueadores neuromusculares são a maior causa de anafilaxia entre o arsenal anestésico, sendo o rocurônio o mais importante entre os adespolarizantes.⁸⁵

Supõe-se que o sugammadex, ao encapsular o rocurônio (alérgeno), seria relevante em reações graves, mas estudos falharam em demonstrar tal eficácia. Sua própria molécula tem sido reconhecida como causadora de reações anafiláticas principalmente em doses altas.⁸⁶

Efeitos em pacientes pediátricos são incertos e seu uso foi aprovado apenas para crianças maiores de dois anos. Em idosos, o tempo de recuperação está pouco aumentado, porém com a mesma eficácia. Obesos necessitam de doses mais altas de sugammadex, adicionando-se 40% a mais ao cálculo do peso ideal.⁸⁰ O bloqueio neuromuscular pode persistir com uso de doses inadequadas e ausência de avaliação do efeito com monitorização do TOF *ratio*. Revisão sistemática recente demonstrou que o sugammadex reduziu os efeitos colaterais relacionados ao uso de anticolinesterásicos, mas concluiu não haver evidências até o momento de que esse seja superior à neostigmina em reduzir eventos respiratórios críticos.⁷⁸

REFERÊNCIAS

1. Mertes PM, Laxenaire MC. Adverse reactions to neuromuscular blocking agents. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2004;4(1):7-16.
2. Gursoy S, Bagcivan I, Durmus N, Kaygusuz K, Kol IO, Duger C, et al. Investigation of the cardiac effects of pancuronium, rocuronium, vecuronium, and mivacurium on the isolated rat atrium. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2011;72(5):195-203.
3. Claudius C, Garvey LH, Viby-Mogensen J. The undesirable effects of neuromuscular blocking drugs. *Anaesthesia.* 2009;64 Suppl 1:10-21.
4. Vizi ES, Lendvai B. Side effects of nondepolarizing muscle relaxants: relationship to their antinicotinic and antimuscarinic actions. *Pharmacol Ther.* 1997; 73(2):75-89.
5. Szenohradszky J, Trevor AJ, Bickler P, Caldwell JE, Sharma ML, Rampil IJ, et al. Central nervous system effects of intrathecal muscle relaxants in rats. *Anesth Analg.* 1993;76(6):1304-9.
6. Cardone C, Szenohradszky J, Yost S, Bickler PE. Activation of brain acetylcholine receptors by neuromuscular blocking drugs. A possible mechanism of neurotoxicity. *Anesthesiology.* 1994;80(5):1155-61; discussion 1129A.
7. Jooste E, Klafter F, Hirshman CA, Emala CW. A mechanism for rapacuronium-induced bronchospasm: M2 muscarinic receptor antagonism. *Anesthesiology.* 2003;98(4):906-11.
8. Blobner M, Mirakhor RK, Wierda JM, Wright PM, Olkkola KT, Debaene B, et al. Rapacuronium 2.0 or 2.5 mg kg⁻¹ for rapid-sequence induction: comparison with succinylcholine 1.0 mg kg⁻¹. *Br J Anaesth.* 2000;85(5):724-31.
9. Sparr HJ, Mellinghoff H, Blobner M, Noldge-Schomburg G. Comparison of intubating conditions after rapacuronium (Org 9487) and succinylcholine following rapid sequence induction in adult patients. *Br J Anaesth.* 1999;82(4):537-41.

10. Naguib M, Lien C, Meistelman C. Pharmacology of Neuromuscular Blocking Drugs. In: Miller RD. Miller's Anesthesia. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2014. Cap. 39.
11. Denman WT, Goudsouzian NG, Gelb C. Comparison of neuromuscular, cardiovascular, and histamine-releasing properties of doxacurium and pipecurium. *J Clin Anesth.* 1996;8(2):113-8.
12. Correa CM, Sudo GZ, Sudo RT. Hemodynamic effects of atracurium and cisatracurium and the use of diphenhydramine and cimetidine. *Rev Bras Anesthesiol.* 2010;60(1):52-63.
13. Cooper RA, Mirakhur RK, Maddineni VR. Neuromuscular effects of rocuronium bromide (Org 9426) during fentanyl and halothane anaesthesia. *Anaesthesia.* 1993;48(2):103-5.
14. McCoy EP, Maddineni VR, Elliott P, Mirakhur RK, Carson IW, Cooper RA. Haemodynamic effects of rocuronium during fentanyl anaesthesia: comparison with vecuronium. *Can J Anaesth.* 1993;40(8):703-8.
15. Smith CE, Botero C, Holbrook C, Pinchak AC, Hagen JF. Rocuronium versus vecuronium during fentanyl induction in patients undergoing coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1999;13(5):567-73.
16. Stevens JB, Hecker RB, Talbot JC, Walker SC. The haemodynamic effects of rocuronium and vecuronium are different under balanced anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1997;41(4):502-5.
17. Flynn PJ, Goldhill DR. Hemodynamic effects of neuromuscular blocking agents. *J Cardiothorac Anesthesia.* 1990;4(Suppl 4):31-7.
18. Sparr HJ, Beaufort TM, Fuchs-Buder T. Newer neuromuscular blocking agents: how do they compare with established agents? *Drugs.* 2001;61(7):919-42.
19. Beemer GH, Dawson PJ, Bjorksten AR, Edwards NE. Early postoperative seizures in neurosurgical patients administered atracurium and isoflurane. *Anaesth Intensive Care.* 1989;17(4):504-9.
20. Hunter JM. New neuromuscular blocking drugs. *N Engl J Med.* 1995;332(25):1691-9.
21. Feldman S, Karaliedde L. Drug interactions with neuromuscular blockers. *Drug Saf.* 1996;15(4):261-73.
22. Fatemeh H, Mojgan R. Comparison of atracurium and "mini-dose" succinylcholine for preventing succinylcholine-induced muscle fasciculations: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Acta Anaesthesiol Taiwan.* 2010;48(1):28-32.
23. Kim KS, Chun YS, Chon SU, Suh JK. Neuromuscular interaction between cisatracurium and mivacurium, atracurium, vecuronium or rocuronium administered in combination. *Anaesthesia.* 1998;53(9):872-8.
24. Kim DW, Joshi GP, White PF, Johnson ER. Interactions between mivacurium, rocuronium, and vecuronium during general anesthesia. *Anesth Analg.* 1996;83(4):818-22.
25. Jung KT, Kim JW, Kim TK, An TH. A comparison of the clinical duration and recovery characteristics of cisatracurium after priming using rocuronium or cisatracurium: preliminary study. *Korean J Anesthesiol.* 2014;66(1):18-22.
26. Kim MH, Hwang JW, Jeon YT, Do SH. Effects of valproic acid and magnesium sulphate on rocuronium requirement in patients undergoing craniotomy for cerebrovascular surgery. *Br J Anaesth.* 2012;109(3):407-12.
27. Soriano SG, Martyn JA. Antiepileptic-induced resistance to neuromuscular blockers: mechanisms and clinical significance. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(2):71-81.
28. Spacek A, Nickl S, Neiger FX, Nigrovic V, Ullrich OW, Weindmayer-Goettel M, et al. Augmentation of the rocuronium-induced neuromuscular block by the acutely administered phenytoin. *Anesthesiology.* 1999;90(6):1551-5.
29. Spacek A, Neiger FX, Spiss CK, Kress HG. Atracurium-induced neuromuscular block is not affected by chronic anticonvulsant therapy with carbamazepine. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1997;41(10):1308-11.
30. Lee JH, Lee SI, Chung CJ, Lee JH, Lee SC, Choi SR, et al. The synergistic effect of gentamicin and clindamycin on rocuronium-induced neuromuscular blockade. *Korean J Anesthesiol.* 2013;64(2):143-51.
31. al Ahdal O, Bevan DR. Clindamycin-induced neuromuscular blockade. *Can J Anaesth.* 1995;42(7):614-7.
32. Lee C, Chen D, Nagel EL. Neuromuscular block by antibiotics: polymyxin B. *Anesth Analg.* 1977;56(3):373-7.
33. Pollard BJ. Interactions involving relaxants. *Baillière's Clin Anaesthesiol.* 1998;12(2):283-300.
34. Kunitz O, Baumert JH, Hecker K, Beeker T, Coburn M, Zuhlsdorff A, et al. Xenon does not prolong neuromuscular block of rocuronium. *Anesth Analg.* 2004;99(5):1398-401; table of contents.
35. Fuchs-Buder T, Sparr HJ, Ziegenfuss T. Thiopental or etomidate for rapid sequence induction with rocuronium. *Br J Anaesth.* 1998;80(4):504-6.
36. Hemmerling TM, Le N, Decarie P, Cousineau J, Bracco D. Total intravenous anesthesia with propofol augments the potency of mivacurium. *Can J Anaesth.* 2008;55(6):351-7.
37. Sahin SH, Colak A, Sezer A, Arar C, Sevdı S, Gunday I, et al. Effect of epidural levobupivacaine on recovery from vecuronium-induced neuromuscular block in patients undergoing lower abdominal surgery. *Anaesth Intensive Care.* 2011;39(4):607-10.
38. Suzuki T, Mizutani H, Ishikawa K, Miyake E, Saeki S, Ogawa S. Epidurally administered mepivacaine delays recovery of train-of-four ratio from vecuronium-induced neuromuscular block. *Br J Anaesth.* 2007;99(5):721-5.
39. Soteropoulos GC, Standaert FG. Neuromuscular effects of morphine and naloxone. *J Pharmacol Exp Ther.* 1973;184(1):136-42.
40. Ozcan A, Ozcan N, Gulec H, Yalcin F, Basar H. Comparison of the effects of fentanyl, remifentanyl, and dexmedetomidine on neuromuscular blockade. *J Anesth.* 2012;26(2):196-9.
41. Narimatsu E, Niiya T, Kawamata M, Namiki A. Lack in effects of the therapeutic concentrations of dexmedetomidine and clonidine on the neuromuscular blocking action of rocuronium in isolated rat diaphragms. *Anesth Analg.* 2007;104(5):1116-20, tables of contents.
42. Koo MS, Kim NY, Lee HJ, Yoon SW, Kim KS. Rocuronium-induced neuromuscular block after long pretreatment of clonidine in rabbits. *Korean J Anesthesiol.* 2010;59(3):190-5.
43. Searl TJ, Silinsky EM. Post-junctional interactions between neuromuscular blocking agents and ethanol at the mouse neuromuscular junction. *Br J Pharmacol.* 2010;161(3):659-67.

44. Latorre F, de Almeida MC, Stanek A, Kleemann PP [The interaction between rocuronium and smoking. The effect of smoking on neuromuscular transmission after rocuronium]. *Anaesthesist*. 1997;46(6):493-5.
45. Motamed C, Kirov K, Combes X, Dhonneur G, Duvaldestin P. Effect of metoclopramide on mivacurium-induced neuromuscular block. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002;46(2):214-6.
46. Lien CA, Gadalla F, Kudlak TT, Embree PB, Sharp GJ, Savarese JJ. The effect of ondansetron on atracurium-induced neuromuscular blockade. *J Clin Anesth*. 1993;5(5):399-403.
47. Fuchs-Buder T, Wilder-Smith OH, Borgate A, Tassonyi E. Interaction of magnesium sulphate with vecuronium-induced neuromuscular block. *Br J Anaesth*. 1995;74(4):405-9.
48. Pinard AM, Donati F, Martineau R, Denault AY, Taillefer J, Carrier M. Magnesium potentiates neuromuscular blockade with cisatracurium during cardiac surgery. *Can J Anaesth*. 2003;50(2):172-8.
49. Ghodrati MR, Saif AA, Kholdebarin AR, Rokhtabnak F, Pournajafian AR, Nikzad-Jammani AR, et al. The effects of magnesium sulfate on neuromuscular blockade by cisatracurium during induction of anesthesia. *J Anesth*. 2012;26(6):858-63.
50. Lee HJ, Kim KS, Yeon JT, Suh JK, Sung IH, Shin IC. Potency and recovery characteristics of rocuronium mixed with sodium bicarbonate. *Anaesthesia*. 2010;65(9):899-903.
51. Loan PB, Connolly FM, Mirakhur RK, Kumar N, Farling P. Neuromuscular effects of rocuronium in patients receiving beta-adrenergic receptor blocking, calcium entry blocking and anticonvulsant drugs. *Br J Anaesth*. 1997;78(1):90-1.
52. Nakajima H, Hattori H, Aoki K, Katayama T, Saitoh Y, Murakawa M. Effect of milrinone on vecuronium-induced neuromuscular block. *Anaesthesia*. 2003;58(7):643-6.
53. Doll DC, Rosenberg H. Antagonism of neuromuscular blockage by theophylline. *Anesth Analg*. 1979;58(2):139-40.
54. Azar I, Kumar D, Betcher AM. Resistance to pancuronium in an asthmatic patient treated with aminophylline and steroids. *Can Anaesth Soc J*. 1982;29(3):280-2.
55. Mertes PM, Laxenaire MC. Allergic reactions occurring during anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*. 2002;19(4):240-62.
56. Mertes PM, Laxenaire MC, Gerap. [Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anaesthesia in France. Seventh epidemiologic survey (January 2001-December 2002)]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2004;23(12):1133-43.
57. Fisher M, Baldo BA. Anaphylaxis during anaesthesia: current aspects of diagnosis and prevention. *Eur J Anaesthesiol*. 1994;11(4):263-84.
58. Societe Francaises d'Anesthesie et de R. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia. *Abbreviated text. Ann Fr Anesth Reanim*. 2002;21(Suppl 1):7s-23s.
59. Brown TC. Aspects of depolarizing neuromuscular blockers: decamethonium and suxamethonium. *Paediatr Anaesth*. 2013;23(9):868-70.
60. Soliday FK, Conley YP, Henker R. Pseudocholinesterase deficiency: a comprehensive review of genetic, acquired, and drug influences. *AANA J*. 2010;78(4):313-20.
61. Stollings JL, Diedrich DA, Oyen LJ, Brown DR. Rapid-sequence intubation: a review of the process and considerations when choosing medications. *Ann Pharmacother*. 2014;48(1):62-76.
62. Schreiber JU, Lysakowski C, Fuchs-Buder T, Tramer MR. Prevention of succinylcholine-induced fasciculation and myalgia: a meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology*. 2005;103(4):877-84.
63. Srivastava VK, Agrawal S, Nimbhorkar VK, Mishra A, Sharma S, Panda PK. [Prophylactic use of pregabalin for prevention of succinylcholine-induced fasciculation and myalgia: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study]. *Rev Bras Anesthesiol*. 2016;66(2):165-70.
64. Motamed C, Philippe D. The effect of defasciculating doses of pancuronium and atracurium on succinylcholine neuromuscular blockade. *Anesth Pain Med*. 2014;4(4):e18488.
65. Kim KN, Kim KS, Choi HI, Jeong JS, Lee HJ. Optimal precurarizing dose of rocuronium to decrease fasciculation and myalgia following succinylcholine administration. *Korean J Anesthesiol*. 2014;66(6):451-6.
66. Blanie A, Ract C, Leblanc PE, Cheisson G, Huet O, Laplace C, et al. The limits of succinylcholine for critically ill patients. *Anesth Analg*. 2012;115(4):873-9.
67. Martyn JA, Richtsfeld M. Succinylcholine-induced hyperkalemia in acquired pathologic states: etiologic factors and molecular mechanisms. *Anesthesiology*. 2006;104(1):158-69.
68. Jonsson M, Dabrowski M, Gurley DA, Larsson O, Johnson EC, Fredholm BB, et al. Activation and inhibition of human muscular and neuronal nicotinic acetylcholine receptors by succinylcholine. *Anesthesiology*. 2006;104(4):724-33.
69. Martyn J, Durieux ME. Succinylcholine: new insights into mechanisms of action of an old drug. *Anesthesiology*. 2006;104(4):633-4.
70. Fleming B, McCollough M, Henderson HO. Myth: Atropine should be administered before succinylcholine for neonatal and pediatric intubation. *CJEM*. 2005;7(2):114-7.
71. Vinik HR. Intraocular pressure changes during rapid sequence induction and intubation: a comparison of rocuronium, atracurium, and succinylcholine. *J Clin Anesth*. 1999;11(2):95-100.
72. Rajan S, Krishnankutty SV, Nair HM. Efficacy of alpha2 agonists in obtunding rise in intraocular pressure after succinylcholine and that following laryngoscopy and intubation. *Anesth Essays Res*. 2015;9(2):219-24.
73. Orebaugh SL. Succinylcholine: adverse effects and alternatives in emergency medicine. *Am J Emerg Med*. 1999;17(7):715-21.
74. Fuchs-Buder T, Meistelman C, Raft J. Sugammadex: clinical development and practical use. *Korean J Anesthesiol*. 2013;65(6):495-500.
75. Song IA, Seo KS, Oh AY, No HJ, Hwang JW, Jeon YT, et al. Timing of reversal with respect to three nerve stimulator end-points from cisatracurium-induced neuromuscular block. *Anaesthesia*. 2015;70(7):797-802.
76. Woods BD, Sladen RN. Perioperative considerations for the patient with asthma and bronchospasm. *Br J Anaesth*. 2009;103(Suppl 1):i57-65.

77. Sasaki N, Meyer MJ, Malviya SA, Stanislaus AB, MacDonald T, Doran ME, et al. Effects of neostigmine reversal of nondepolarizing neuromuscular blocking agents on postoperative respiratory outcomes: a prospective study. *Anesthesiology*. 2014;121(5):959-68.
 78. Abad-Gurumeta A, Ripolles-Melchor J, Casans-Frances R, Espinosa A, Martinez-Hurtado E, Fernandez-Perez C, et al. A systematic review of sugammadex vs neostigmine for reversal of neuromuscular blockade. *Anaesthesia*. 2015;70(12):1441-52.
 79. Garcia-Olmo DC, Garcia-Rivas M, Garcia-Olmo D. Does neostigmine have a deleterious effect on the resistance of colonic anastomoses? *Eur J Anaesthesiol*. 1998;15(1):38-43.
 80. Schaller SJ, Fink H. Sugammadex as a reversal agent for neuromuscular block: an evidence-based review. *Core Evid*. 2013;8:57-67.
 81. de Souza CM, Tardelli MA, Tedesco H, Garcia NN, Caparros MP, Alvarez-Gomez JA, et al. Efficacy and safety of sugammadex in the reversal of deep neuromuscular blockade induced by rocuronium in patients with end-stage renal disease: A comparative prospective clinical trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2015;32(10):681-6.
 82. Staals LM, Snoeck MM, Driessen JJ, van Hamersvelt HW, Flockton EA, van den Heuvel MW, et al. Reduced clearance of rocuronium and sugammadex in patients with severe to end-stage renal failure: a pharmacokinetic study. *Br J Anaesth*. 2010;104(1):31-9.
 83. De Kam PJ, Grobara P, Prohn M, Hoppener F, Kluft C, Burggraaf J, et al. Effects of sugammadex on activated partial thromboplastin time and prothrombin time in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2014;52(3):227-36.
 84. de Kam PJ, El Galta R, Kruithof AC, Fennema H, van Lierop MJ, Mihara K, et al. No clinically relevant interaction between sugammadex and aspirin on platelet aggregation and coagulation parameters. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2013;51(12):976-85.
 85. Reddy JI, Cooke PJ, van Schalkwyk JM, Hannam JA, Fitzharris P, Mitchell SJ. Anaphylaxis is more common with rocuronium and succinylcholine than with atracurium. *Anesthesiology*. 2015;122(1):39-45.
 86. Conte B, Zoric L, Bonada G, Debaene B, Ripart J. Reversal of a rocuronium-induced grade IV anaphylaxis via early injection of a large dose of sugammadex. *Can J Anaesth*. 2014;61(6):558-62.
-