

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS NO BLOQUEIO NEUROMUSCULAR DESPOLARIZANTE NA ANESTESIA GERAL

MELO, Maxsuel Borges⁵
PONCES, Michele Yamabayashi⁵
YAMACITA-BORIN, Fabiane Yuri⁶
BRUNIERA, Lenita Brunetto⁶

RESUMO

Com avanço da anestesiologia e da farmacologia, inúmeros fármacos foram elaborados e são utilizados atualmente durante o procedimento anestésico. Atualmente, na anestesia de uma cirurgia de médio porte, são utilizados pelo menos dez fármacos diferentes durante o procedimento, o que fomenta o surgimento de estudos dessas interações medicamentosas. Durante a anestesia geral, necessária para execução de vários procedimentos cirúrgicos, é imprescindível a intubação endotraqueal para manter o paciente em ventilação mecânica. Na prática clínica dos médicos anestesistas é comum, para realização da intubação traqueal do paciente, a administração do suxametônio junto à sedação do paciente, sobretudo nos casos emergências de intubação em sequência rápida, promovendo um bloqueio neuromuscular despolarizante. Neste estudo, através de revisão bibliográfica, são identificadas as principais interações farmacológicas com o suxametônio e as possíveis reações medicamentosas resultantes. Diante das interrelações farmacodinâmicas, fica evidente a necessidade de maiores cuidados na administração desses fármacos.

PALAVRAS-CHAVE: Anestesia geral. Interações medicamentosas. Suxametônio. Bloqueio neuromuscular despolarizante.

ABSTRACT

With advancement of anesthesiology and pharmacology, numerous drugs have been developed and are currently used during the anesthetic procedure. Currently, the anesthesia of a midsize surgery, are used at least ten different drugs during the procedure, which fosters the emergence of studies of these drug interactions. During general anesthesia, required for performing various surgical procedures, endotracheal intubation to maintain the patient on mechanical ventilation is essential. In clinical practice of anesthesiologists is common to perform tracheal intubation of the patient, the administration of succinylcholine with the sedation of the patient, especially in cases of emergencies intubation in rapid succession, providing a depolarizing neuromuscular blockade. In this study, through literature review, the main drug interactions with succinylcholine and potential drug reactions result are identified. On pharmacodynamic interrelationships, it is evident the need for greater care in the administration of these drugs.

KEYWORDS: General anesthesia. Drug interactions. Succinylcholine. Depolarizing neuromuscular blockade.

INTRODUÇÃO

Com o advento da Anestesiologia no século XIX, a dor deixou de ser um empecilho para o avanço na terapêutica cirúrgica, no entanto, o desenvolvimento dessa especialidade médica sempre esteve associado ao conhecimento e domínio dos fármacos envolvidos no processo. Assim, inúmeros fármacos foram elaborados e são utilizados atualmente durante o procedimento anestésico (CANGIANI, L.M et al; 2011).

Atualmente, na anestesia geral de uma cirurgia de médio porte, são utilizados pelo menos dez fármacos diferentes durante o procedimento: anestésicos locais, anestésicos inalatórios, opióides, bloqueadores neuromusculares, hipnóticos, analgésicos, antiinflamatórios, corticóides, antagonistas serotoninérgicos e dopaminérgicos. A

⁵ Discentes do Curso de Pós Graduação em Farmacologia com Tópicos Especiais em Farmacoterapia no Centro Universitário Filadélfia;

⁶ Orientadoras do Curso de Pós Graduação em Farmacologia com Tópicos Especiais em Farmacoterapia no Centro Universitário Filadélfia

segurança dos medicamentos utilizados já é garantida antes de seu uso clínico, no entanto, cabe ao médico anestesista não se ater apenas às características farmacológicas individuais, mas contextualizar as diversas interações medicamentosas com o estado clínico do paciente (CANGIANI, L.M et al; 2011).

Diante disso, não é difícil perceber a necessidade de estudos clínicos que envolvam a interrelação de fármacos. Para realização de uma anestesia geral com segurança, é imprescindível o procedimento de intubação orotraqueal a fim de manter o paciente em ventilação mecânica.

Assim, depois da sedação do paciente, administra-se, por via endovenosa, um bloqueador neuromuscular para permitir a passagem do tubo orotraqueal. Usada durante a intubação endotraqueal em sequência rápida (ISR) nos pacientes com estômagos cheios ou considerados como tal, a succinilcolina (Sch), também denominada suxametônio, é um dos bloqueadores neuromusculares mais disponíveis e utilizados nestes procedimentos (AMERICAN HEART ASSOCIATION, ACLS; 2011). Este fármaco está presente ainda na maioria das unidades médicas brasileiras de atendimento de urgência do sistema único de saúde (SUS), sendo administrado para ISR durante a parada cardiorrespiratória (BRANDÃO, N. et al; 2015).

Diante do uso clínico bastante disseminado do suxametônio, é de grande importância a análise das possíveis interações medicamentosas com esse fármaco. O suxametônio, único bloqueador neuromuscular despolarizante em uso clínico atualmente, ainda se mantém como medicação de escolha quando se prevêem dificuldades na intubação ou se planeja uma intubação orotraqueal em sequência rápida (MACE, S.E; 2008).

O objetivo deste estudo é listar fármacos que possam interferir na ação do suxametônio e alertar sobre os possíveis riscos das interações medicamentosas com o uso deste bloqueador neuromuscular despolarizante.

34

METODOLOGIA

Estudo realizado através de revisão bibliográfica de livros de referências relevantes nas áreas de farmacologia e anestesiologia, revistas, artigos e materiais disponíveis na biblioteca virtual do site da sociedade brasileira de anestesiologia (www.sba.com.br). Diante da escassez do tema na atualidade, foram consultados estudos desde a década de 60 até o ano de 2015.

PROCEDIMENTO ANESTÉSICO

Anestesia geral é definida como um estado reversível de analgesia, hipnose e inconsciência, induzida, sobretudo por fármacos opióides, hipnóticos e bloqueadores neuromusculares. O fentanil é um dos principais opióides utilizados na indução anestésica, utilizado para diminuir resposta simpática durante intubação traqueal. Os fármacos mais utilizados como hipnóticos são propofol, midazolam, cetamina e etomidato (IRWIN, R.S et al; 7° Ed; 2012).

Almejando um melhor condicionamento para intubação traqueal e ventilação mecânica controlada, são administrados bloqueadores neuromusculares. Estes são classificados como despolarizantes, sendo a succinilcolina a única em uso clínico

atualmente, e os não despolarizantes: rocurônio, atracúrio, cisatracúrio, vecurônio, pancurônio (FLOOD, P., 2005; CANGIANI, L.M et al; 2011).

Em anestesia, a classe de drogas mais relacionadas com choque anafilático são os bloqueadores neuromusculares. Em algumas populações, antibióticos e látex são relacionados em segundo lugar. Como o uso de antibióticos é comum entre a população, muitas vezes o paciente vai relatar se tem alergia a determinado antibiótico. Entretanto, nos pacientes sem histórico anestésico, não é possível prever sua reação ao uso de relaxantes musculares (MERTES, P.M et al; 2010).

O suxametônio, ou succinilcolina, está em uso clínico desde 1951 e, a despeito da supremacia de suas reações adversas em relação aos bloqueadores neuromusculares não despolarizantes, continua sendo administrado até os dias atuais (REVISTA BRASILEIRA ANESTESIOLOGIA; 2002). No Brasil, usa-se com frequência a succinilcolina na indução anestésica rápida em crianças e adultos (REVISTA BRASILEIRA ANESTESIOLOGIA; 2004).

Como alternativa do suxametônio, para uso em sequência rápida de intubação, pode ser utilizado, em doses de 1,0 a 1,2 mg por kg, o rocurônio, bloqueador neuromuscular adespolarizante com duração de ação intermediária. Na prática clínica, nas condições de dificuldade de intubação, onde é necessária a pronta recuperação do bloqueio neuromuscular, pode ser utilizado o sugammadex na dose de 16 mg por kg, que promove encapsulamento da molécula de rocurônio e subsequente inativação. No entanto o custo elevado desse antagonista ainda inviabiliza seu uso sobretudo no sistema de saúde pública (CANGIANI, L.M et al; 2011).

Diante do uso ainda frequente do suxametônio, torna-se imperativo o estudo de suas possíveis interações medicamentosas para que possam ser evitados efeitos indesejáveis ao paciente.

35

ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DA SUCCINILCOLINA

A succinilcolina foi introduzida em 1952 por Thesleff e Foldes. É o único bloqueador neuromuscular despolarizante clinicamente utilizado atualmente. É composta de duas moléculas de acetilcolina ligadas através de radical metilacetato; possui início e duração de ação curtos, o que torna essa medicação importante nos casos em que se pressupõe intubação difícil ou indica-se intubação em sequência rápida (KATSUNG, B.G., et al; 2014; FUCHS, F.D et al; 2010).

O bloqueio neuromuscular resulta da ligação da succinilcolina com seus receptores pós-sinápticos mimetizando a ação da acetilcolina, abrindo os canais iônicos e ocasionando a despolarização da membrana pós-juncional. Ela se liga a receptores colinérgicos nicotínicos, ativando-os, e assim, leva à despolarização inicial da placa motora, inibindo a ligação da acetilcolina a seu receptor. Com essa ligação, a placa motora permanece despolarizada por um tempo maior, fazendo com que os canais de sódio se acomodem (dessensibilização dos receptores nicotínicos) e se fechem (inativação dependente de voltagem). Quando o potencial de ação desaparece, a membrana retorna ao repouso e ocorre o relaxamento muscular, bloqueio despolarizante ou de fase I (MORGAN, G.E et al; 1999).

Seu curto período de ação se deve à hidrólise da succinilcolina pela pseudocolinesterase ou butirilcolinesterase, processo que ocorre muito rapidamente e

permite que apenas dez por cento da dose injetada atinja o seu local de ação: a junção neuromuscular. Da hidrólise resulta a succinilmonocolina, que será hidrolisada pela pseudocolinesterase plasmática em succinato e colina. A meia-vida de eliminação da succinilcolina é cerca de 47 segundos. Como a butirilcolinesterase não é encontrada na junção neuromuscular em grandes quantidades, o bloqueio neuromuscular cessa quando o suxametônio se difunde para o líquido extracelular (LAURENCE, L. et al; 2012).

Pode ocorrer aumento na duração do bloqueio neuromuscular pelo suxametônio devido a atividade reduzida da pseudocolinesterase plasmática: causas congênitas ou adquiridas. Estas podem ser subseqüentes à síntese enzimática diminuída, que pode ocorrer na presença de doença hepática, carcinomatose, gestação ou jejum prolongado (estados hipoproteïnêmicos), insuficiência cardíaca, insuficiência renal e queimaduras. Causas hereditárias ocorrem devido à produção de colinesterase plasmática atípica. A estrutura da enzima colinesterase é determinada geneticamente por um gene no cromossomo 3, descrito como o gene normal (94% da população é homocigota). Existem três variantes desse gene que são denominadas: variante atípica, variante silenciosa e gene resistente a fluoretos. Indivíduos com esses genes variantes têm colinesterase plasmática atípica, e apresentam bloqueio neuromuscular prolongado após administração do succinilcolina. A duração do bloqueio varia de 30 minutos nos pacientes heterocigotos para o gene atípico, a várias horas, nos homocigotos para o gene silencioso (APPIAH-ANKAM, D. et al; 2004).

A dose efetiva (DE95) da succinilcolina é 0,5mg/kg a 0,6mg/kg. Após a injeção da dose de 1,5mg/kg, em adulto, o início de ação ocorre em 60 segundos (MILLER, R.D., et al; 2010).

36

A succinilcolina pode apresentar vários efeitos colaterais: bradicardia e hipotensão arterial, seguida de taquicardia e hipertensão, dor muscular devido às fasciculações, aumento das pressões intragástrica, intraocular e intracraniana; e aumento nos níveis de potássio sérico. O efeito colateral mais grave e importante é a hipertermia maligna, que envolve despolarização muscular intensa, aumento de frequência cardíaca, aumento de temperatura e aumento no CO₂ expirado (SCHOENSTADT, D.A et al; 1963; FUCHS, F.D et al; 2010).

A hipertermia maligna, com incidência 1:3.000 a 1:250.000 anestésias, é uma doença farmacogenética em que há alteração do gene da rianodina (enzima produtora de cálcio no retículo sarcoplasmático), marcada pela hipercalcemia intracelular, com alta taxa de mortalidade. O paciente evolue com elevação da temperatura, rigidez da musculatura esquelética e acidose metabólica. Se na administração de suxametônio ocorrer taquicardia ou arritmias mais rigidez do masseter, a hipótese de hipertermia maligna deve ser aventada e o tratamento específico deve ser instalado de imediato (BRITT, B.A et al; 1986).

Em pacientes normais a succinilcolina aumenta os níveis de potássio sérico de 0,5 a 1,0 mEq por litro. Aumentos maiores que 5,0 mEq por litro seguidos de parada cardíaca são raros. O suxametônio é contraindicado nos casos em que os níveis de potássio já estejam elevados, como no paciente grande queimado e traumas maciços, onde ocorre destruição celular e liberação de potássio; nas proliferações de receptores nicotínicos extrajuncionais, como nas lesões de neurônio motor superior e inferior, denervação (paraplegias), acidente vascular encefálico, atrofia muscular e distrofia muscular; nas situações de aumento da pressão intracraniana, como ocorre no trauma cranioencefálico grave e nos traumas oculares, em que o aumento da pressão intraocular é indesejável (MILLER, R.D et al; 2010).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interação medicamentosa ou farmacológica ocorre quando um dos fármacos interfere em ação ou efeito do outro fármaco (LAURENCE, L. et al; 2012). É um evento clínico em que os efeitos de um fármaco são alterados pela presença de outro fármaco, alimento, bebida ou algum agente químico ambiental. Constitui causa comum de efeitos adversos (RENAME, 2010).

A incidência de interações farmacológicas clinicamente importantes em pacientes internados aumenta muito com a quantidade de fármacos administrados: 7% (6 a 10 fármacos) para 40% (10 a 20). Os pacientes com probabilidade de desenvolver interação ficaram internados, em média, por quase o dobro do tempo (8 e 15 dias, respectivamente). Embora os valores reais não sejam conhecidos, sabe-se que há um aumento no custo das internações quando associadas à presença de interações medicamentosas (RENAME, 2010).

Já a incidência de interações farmacológicas em pacientes de ambulatório é desconhecida, mas ocorreram entre 2% e 4% das prescrições atendidas em farmácias comunitárias. As interações farmacológicas são uma das causas de reações adversas a medicamentos – RAM. Embora a incidência de RAM decorrentes de interações farmacológicas não seja estabelecida, as RAM foram responsáveis ou contribuíram por 6,6% das internações em hospitais em estudo brasileiro, e 10% em estudo australiano, das quais 4,4% foram imputadas a interações de medicamentos (RENAME, 2010).

Interação de medicações com a Succinilcolina

As interações relativas aos bloqueadores neuromusculares podem se manifestar de duas formas principais: as que refletem alterações na biotransformação (inibição da colinesterase plasmática prolongando o efeito da succinilcolina) e aquelas que podem interferir no processo de transmissão neuromuscular (drogas que agem na propagação do potencial de ação no terminal nervoso, as que modificam o influxo do cálcio nesse local através do bloqueio dos canais de cálcio ou por interferência com as enzimas envolvidas nesse processo, as que inibem a síntese da acetilcolina (ACh) dificultando a transmissão neuromuscular (TNM), as que interferem com a hidrólise da ACh, e, também as drogas que atuam diretamente na fibra muscular, alterando o processo excitação-contração (PEDERNEIRAS, S.G., 1988).

Há uma infinidade de medicações que podem exercer interação medicamentosa com a succinilcolina resultando em aumento ou diminuição de seu efeito. Assim, podemos avaliar as diversas classes de drogas, avaliando o principal mecanismo da interação e sua importância na prática clínica. A seguir estão explanadas, na forma de tabelas, as principais interações medicamentosas pesquisadas nesse trabalho:

Tabela I: Interações diversas parte 1

	Mecanismo de ação	Interação com Succinilcolina
Anestésicos Locais	Ações pré-sinápticas (inibição da liberação da Ach) e ações pós-sinápticas (estabilização da membrana pós-juncional e interferência no mecanismo de excitação-contracção)	Efeito sinérgico, com potencialização do efeito da SCh
Digitálicos	A inibição do Sistema Na ⁺ K ⁺ ATPase resulta em prejuízo no transporte desses íons, com ↑Na ⁺ e ↓K ⁺ intracelular. Por mecanismo de troca do Ca extracelular pelo Na intracelular, ocorre influxo de cálcio para o sarcolema, com ação sobre as proteínas contráteis das fibras miocárdicas	A SCh pode causar arritmias ventriculares em pacientes digitalizados. Evitar essa associação.

Tabela II: Interações diversas parte 2

38

	Mecanismo de ação	Interação com Succinilcolina
Cetamina	Inibição das colinesterases	Potencialização do bloqueio neuromuscular
Benzodiazepínicos	Efeitos relaxantes musculares provavelmente mediados por receptores de glicina na medula	Resultados controversos na transmissão neuromuscular Efeito benéfico comprovado: redução nas fasciculações provocadas pela SCh (em intensidade e frequência) e a diminuição das mialgias pós-operatórias
Anestésicos Inalatórios	depressão variável na despolarização	necessidade de doses reduzidas de SCh para se obter o relaxamento neuromuscular

R
E
V
I
S
T
A

(CANGIANI, L.M et al; 2011; PEDERNEIRAS, S.G., 1988; WANNAMACHER, L. et al., 2010; MILLER, R.D., et al, 2010; KATSUNG, B.G., et al., 2014).

Tabela III: Interações diversas parte 3

	Mecanismo de ação	Interação com Succinilcolina
Hipotensores	Alterações no fluxo sanguíneo muscular	Aumento na latência e prolongamento do tempo de bloqueio
Quinidina	Desconhecido (atuação em nível pré e pós-juncional. Provável interferência com os movimentos de Na e K através da membrana)	Lentifica a elevação do potencial de ação e a condução, potencializando os efeitos da SCh
Antineoplásicos	Altas doses ou tempo prolongado de uso: ↓↓ importante e irreversível da atividade da colinesterase plasmática.	Reduzir a dose e a velocidade de injeção da SCh.
Inibidores da MAO	Atividade anticolinesterásica prolongada	A duração do bloqueio pela SCh pode estar aumentada

Tabela IV: Interações diversas parte 4

	Mecanismo de ação	Interação com Succinilcolina
Bloqueadores de canal de cálcio	Interferem com o influxo Ca no terminal nervoso e apresentam alta atividade anestésica local (ações pré e pós-juncionais)	Duração do bloqueio pode estar aumentada
Bloqueadores adespolarizantes x despolarizantes	<p>Depende da dose e da ordem de administração</p> <ul style="list-style-type: none"> SCh + BNM adespolarizante: desconhecido (maior susceptibilidade dos receptores da placa motora ao agente adespolarizante, causada pela dessensibilização induzida pela SCh) BNM adespolarizante + SCh: ligação do agente adespolarizante a um determinado número de receptores colinérgicos, impedindo o acesso da SCh. 	<p>SCh seguido de BNM adespolarizante: ↑ grau e a duração do bloqueio</p> <p>Agente adespolarizante seguido de SCh: Efeito antagonista, com necessidade de aumento na dose administrada da SCh</p>

(CREMONESI, E., et al, 1982; PEDERNEIRAS, S.G., 1988; MILLER, R.D., et al, 2010; KATSUNG, B.G., et al., 2014).

Tabela V: Interações diversas parte 5

	Mecanismo de ação	Interação com Succinilcolina
Antibióticos Estreptomicina Lincomicina Clindamicina Polimixina Tetraciclina	A ação pode ocorrer a nível pré-sináptico, pós-sináptico ou combinação destes	Isoladamente os antibióticos causam bloqueio neuromuscular somente em concentrações acima da dose terapêutica. Contudo, durante a anestesia onde ocorre a combinação com BNM os efeitos bloqueadores serão aditivos
Corticóide	Ações variadas (ação direta sobre a JNM, indução enzimática com aumento na biotransformação hepática ou aumento da síntese da ACh em nível pré-sináptico)	A SCh pode ter seu efeito diminuído

Tabela VI: Interações diversas parte 6

	Mecanismo de ação	Interação com Succinilcolina
Diuréticos	Ação pré-sináptica, relacionada com o deslocamento do AMP-cíclico de sítios específicos, com ↓ influxo de Ca no terminal nervoso, reduzindo a liberação da ACh.	Efeitos depressores sobre a TNM, com intensificação dos efeitos da SCh. Uso crônico de furosemida não mostrou aumento no bloqueio neuromuscular
Sais de Lítio	Não totalmente elucidado. Provável substituição do Na a nível celular, podendo levar ↓ potencial de repouso e retardo na repolarização.	Ocorre aumento da latência e a duração do bloqueio da SCh, Se possível, suspender o lítio de um a cinco dias antes da cirurgia e evitar o uso da SCh.
Sulfato de Magnésio	É controversa	Antagoniza o bloqueio produzido pela SCh

(TSAI, S.K., et al, 1994; CREMONESI, E., et al, 1982; MILLER, R.D., et al, 2010; TERRA et al., 1986; PEDERNEIRAS S.G., 1988, KATSUNG et al., 2014).

CONCLUSÕES

A succinilcolina, apesar de estar sendo menos utilizada em centros cirúrgicos devido ao surgimento de drogas mais novas e com menos efeitos colaterais, ainda tem sua indicação na prática clínica, principalmente em prontos socorros do serviço público, onde seu uso se faz necessário visto que, na maioria das vezes, é a única medicação disponível na emergência durante a intubação em sequência rápida.

Com base nos artigos e livros revisados, foi possível verificar que a succinilcolina apresenta inúmeras interações medicamentosas, a maioria levando à potencialização de seu efeito (cetamina, anestésicos locais, anestésicos inalatórios, antibióticos), outras diminuindo seu efeito (uso de corticoides) ou até com risco de efeito colaterais importantes (arritmias durante uso concomitante de digitálicos).

Não é difícil perceber a importância do conhecimento das possíveis interações medicamentosas da succinilcolina com as diversas medicações utilizadas pelos pacientes ou com aquelas utilizadas concomitantemente durante o ato anestésico.

É imprescindível o conhecimento de forma perita de toda a farmacologia envolvida no bloqueio neuromuscular despolarizante para que o médico assistente preste um atendimento sem negligência diante das situações em que a intubação em sequência rápida seja conduta imperativa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN HEART ASSOCIATION, **Advanced Cardiovascular Life Support – ACLS**, 2011;

APPIAH-ANKAM D, HUNTER J, Pharmacology of neuromuscular block. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2004;

BRANDÃO N., RODRIGO A., MARTINS H.S, NETO A.S, VELASCO I.T, **Emergências Clínicas – Abordagem Prática**, 10° Ed, São Paulo; 2015;

BRITT B.A – Hipertermia Maligna, In: ORKIN FN, COOPERMAN LH – **Complicaciones en Anestesiología**. 1° Ed, Barcelona, Salvat, 1986;

CANGIANI L.M., SLULLITEL A., POTÉRIO G.M.B., PIRES O.C. POSSO I.P., NOGUEIRA C.S., FEREZ D., CALLEGARI D.C – **Tratado de Anestesiologia SAESP**, 7°ed, São Paulo, 2011;

CREMONESI E, RODRIGUES IJ. Interação de bloqueadores neuromusculares com hidrocortisona. **Rev Bras Anest**, 1980;

FLOOD P. The importance of myorelaxants in anesthesia. **Curr Opin Pharmacol** 2005;

FUCHS, F.D; WANNMACHER, L. - **Farmacologia Clínica**, 4° ed, Rio de Janeiro, 2010;

IRWIN R.S, RIPPE J.M, **Intensive care medicine**, 7th ed, Philadelphia, 2012;

KATSUNG B.G., MASTERS S.B., TREVOR A.J – **Farmacologia Básica e Clínica**, 12.ed, Porto Alegre, 2014;

LAURENCE L., BRUNTON L.L., CHABNER B.A., KNOLLMANN B.C – **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**, 12.ed, Porto Alegre, 2012;

MACE S.E.: Challenges and advances in intubation: rapid sequence intubation. **Emer Med Clin North Am** 26, 2008;

MERTES P.M., TAJIMA K., REGNIER-KIMMOUN M.A., LAMBERT M., IOHOM G., GUÉANT-RODRIGUEZ R.M., ET AL. Perioperative Anaphylaxis. **Med Clin North Am**. 2010;

MILLER R.D., ERIKSSON L.I., FLEISHER L.A., WIENER-KRONISH J.P., YOUNG W.L – **Miller's Anesthesia**, 7th ed, Philadelphia, 2010;

MORGAN G.E, MIKHAIL M.S – **Anestesiologia clinica**, 2^o ed, México, 1999;

NAKAMURA K, KOIDE M, IMANAGA T, OGASAWARA H, TAKAHASHI M, YOSHIKAWA M – Prolonged neuromuscular blockade following trimetaphan infusion. **Anaesthesia**, 1980;

PEDERNEIRAS S.G – Interação de Drogas com Relaxantes Musculares. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, 1988;

RENAME: Relação Nacional de Medicamentos Essencias. **Ministério da Saúde**. 7th ed Brasília, 2010;

SCAPPATICCI KA, HAM JA, SOHN YJ, ET AL: Effects of furosemide o the neuromuscular junction. **Anesthesiology** 57, 1982;

SCHOENSTADT D.A, WHITCHER C.E: Observations on the mechanism of succinylcholine-induced cardiac arrhythmias. **Anesthesiology** 24, 1963;

TERRA E.S.H, EUGÊNIO A.G.B – Antibióticos e bloqueio neuromuscular. Estudo clínico retrospectivo. **Rev Bras Anest**, 1986;

TSAI SK, HUANG SW, LEE TY: Neuromuscular interactions between suxametonium and magnesium sulfate in the cat. **Br J Anaesth**, 1994;