

***DERLI CONCEIÇÃO MUNHOZ***

Este exemplar corresponde à versão final da Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas, Área de Concentração em Medicina Interna do(a) aluno(a) **Derli C. Munhoz**.  
Campinas, 14 de abril de 2003.

x   
Prof(a). Dr(a). Angélica de Fátima A. Braga  
Orientador(a)

***INFLUÊNCIA DA FREQUÊNCIA DE ESTÍMULOS SOBRE  
O BLOQUEIO NEUROMUSCULAR PRODUZIDO PELO  
PANCURÔNIO E PELO ROCURÔNIO.  
UM ESTUDO CLÍNICO E EXPERIMENTAL.***

***CAMPINAS***

***2003***

**UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL  
SEÇÃO CIRCULANTE**

**DERLI CONCEIÇÃO MUNHOZ**

***INFLUÊNCIA DA FREQUÊNCIA DE ESTÍMULOS SOBRE  
O BLOQUEIO NEUROMUSCULAR PRODUZIDO PELO  
PANCURÔNIO E PELO ROCURÔNIO.  
UM ESTUDO CLÍNICO E EXPERIMENTAL.***

*Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da  
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade  
Estadual de Campinas para a obtenção do título de  
Doutor em Ciências Médicas, área de Medicina Interna.*

***ORIENTADORA: PROFA. DRA. ANGÉLICA DE F. ASSUNÇÃO BRAGA***

***CO - ORIENTADORA: PROFA. DRA. GLÓRIA M. BRAGA POTÉRIO***

***CAMPINAS***

***2003***

|            |                                     |
|------------|-------------------------------------|
| UNIDADE    | BC                                  |
| Nº CHAMADA | T/UNICAMP                           |
|            | M925i                               |
| V          | EX                                  |
| TOMBO BCI  | 55726                               |
| PROC.      | 16-124103                           |
| C          | <input type="checkbox"/>            |
| D          | <input checked="" type="checkbox"/> |
| PREÇO      | R\$ 11,00                           |
| DATA       | 17/09/03                            |
| Nº CPD     |                                     |

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
UNICAMP**

CM00188145-9

BI BID.300879

M925i

Munhoz, Derli Conceição

Influência da frequência de estímulos sobre o bloqueio neuromuscular produzido pelo pancurônio e pelo rocurônio. Um estudo clínico e experimental / Derli Conceição Munhoz. Campinas, SP : [s.n.], 2003.

Orientador : Angélica de Fátima Assunção Braga, Glória Maria Braga Potério

Tese ( Doutorado ) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Bloqueadores neuromusculares. 2. Junção neuromuscular. 3. Transmissão neuromuscular. I. Angélica de Fátima Assunção Braga. II. Glória Maria Braga Potério. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

---

**Banca Examinadora da Tese de Doutorado**

---

**ORIENTADORA:** Profa. Dra. Angélica de Fátima de Assunção Braga

**CO – ORIENTADORA:** Profa. Dra. Glória Maria Braga Potério

---

**MEMBROS:**

---

---

**1. Angélica de Fátima de Assunção Braga**

---

---

**2. Eugesse Cremonese**

---

---

**3. Norma Sueli Pinheiro Modolo**

---

---

**4. Marcos Dias Fontana**

---

---

**5. Rosa Inês da Costa Pereira**

---

Curso de Pós-graduação em Ciências Médicas, área de concentração –  
Medicina Interna, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade  
Estadual de Campinas

---

**DATA: 14/04/2003**

---



*Aos meus pais*

*Antonio Munhoz e Zenaide da Silva Munhoz,  
pelo exemplo de dignidade e retidão de caráter,  
pelo muito amor e desvelo em aprimorar minha formação, por me  
ensinarem a acreditar que é possível realizar  
os sonhos desde que se disponha das  
ferramentas ideais:  
trabalho, perseverança e honestidade.*

À DEUS por ter permitido trilhar este caminho, proporcionando força para vencer os obstáculos e atingir os meus objetivos.

À Prof<sup>a</sup> Dra. Angélica de Fátima de Assunção Braga, pela orientação precisa, pela bondade e afetividade, pelo apoio e incentivos constantes, pela confiança em mim depositada, pela amizade e companheirismo.

À Prof<sup>a</sup> Dra. Glória Maria Braga Potério, pelo apoio incondicional, pela paciência, compreensão e amizade, pelos repasses de conhecimentos, pela participação no meu crescimento profissional e acadêmico.

Ao Prof. Dr. Marcos Dias Fontana pelo apoio e ensinamentos importantes para a realização da parte experimental desse estudo.

À Prof<sup>a</sup> Dra. Eugesse Cremonesi pelo exemplo de dedicação ao ensino e a pesquisa e pela valiosa colaboração na revisão deste trabalho.

Às minhas amigas, confidentes, companheiras, colegas de trabalho, Lícia M. Lima e Teresinha M. de Azevedo, pelo apoio, incentivo e colaboração, pela paciência, pela tolerância, pela presença sempre constante.

Aos meus mestres do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP pela participação na minha formação acadêmica.

À Prof<sup>a</sup> Dra. Cristina Arrivabene Caruy, ao Prof. Adilson Roberto Cardoso, à Prof<sup>a</sup> Dra. Neusa Julia Pansardi Pavani, pelo incentivo, pelo apoio, pela confiança, pela amizade.

Aos meus amigos e colegas de trabalho que de maneira direta ou indireta contribuíram para a realização deste trabalho. Peço desculpas por não citar nomes, pois é difícil agradecer a todos sem esquecer inevitavelmente alguém.

Ao Prof. Dr. João Potério, pelo carinho, paciência, incentivo e hospitalidade.

À Arneth Rodrigues Ribeiro pela ajuda na fase final deste trabalho.

Ao Sílvia Lima, pela pronta colaboração.

Ao Sr. Antonio dos Santos, pela ajuda na parte experimental deste trabalho.

Aos pacientes, meu respeito e carinho sinceros.

## ***A GENTE SE ACOSTUMA***

*A gente se acostuma a acordar de manhã, sobressaltado porque está na hora.*

*A tomar café correndo porque está atrasado.*

*A ler jornal no ônibus porque não pode perder o tempo da viagem.*

*A comer sanduíches porque já é noite.*

*A cochilar no ônibus porque está cansado.*

*A deitar cedo e a dormir pesado sem Ter vivido o dia.*

*A gente se acostuma a abrir a janela e a ler sobre a guerra.*

*E aceitando a guerra, aceita os mortos e que haja números para os mortos.*

*A gente se acostuma à poluição.*

*A luz artificial de ligeiro tremor.*

*Ao choque que os olhos levam na luz natural.*

*A contaminação da luz natural.*

*A lenta morte dos rios.*

*E se acostuma a não ouvir passarinhos, a não colher frutas do pé, a não ter sequer uma planta.*

*A gente se acostuma a coisas demais, para não sofrer.*

*Em doses pequenas, tentando não perceber.*

*Vai afastando uma dor aqui, um ressentimento ali, uma revolta acolá.*

*A gente se acostuma para poupar a vida.*

*Que aos poucos se gasta, e que, de tanto acostumar, se perde de si mesma.*

*A vida é uma oportunidade, agarre-a;*

*A vida é uma beleza, admire-a;*

*A vida é um desafio, enfrente-o;*

*A vida é um hino, cante-o;*

*A vida é a vida, defenda-a.*

***(Madre Teresa de Calcutá)***

|                                                                                                        | <b>PÁG.</b>   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| <b>RESUMO</b> .....                                                                                    | <i>xxxiii</i> |
| <b>ABSTRACT</b> .....                                                                                  | <i>xxxvii</i> |
| <b>1- INTRODUÇÃO</b> .....                                                                             | 41            |
| 1.1- O contexto histórico: introdução dos bloqueadores neuromusculares na prática clínica.....         | 43            |
| 1.2- Classificação dos bloqueadores neuromusculares segundo o mecanismo, início e duração de ação..... | 45            |
| 1.3- Fatores que influenciam o início de ação dos bloqueadores neuromusculares.....                    | 46            |
| 1.4- A monitorização do bloqueio neuromuscular .....                                                   | 49            |
| 1.4.1- Por que monitorizar a função neuromuscular?.....                                                | 52            |
| <b>2- JUSTIFICATIVA</b> .....                                                                          | 55            |
| <b>3- OBJETIVOS</b> .....                                                                              | 59            |
| 3.1- Objetivo geral.....                                                                               | 61            |
| 3.2- Objetivos específicos.....                                                                        | 61            |
| <b>4- MÉTODOS</b> .....                                                                                | 63            |
| 4.1- Estudo clínico.....                                                                               | 65            |
| 4.1.1- Desenho do estudo e casuística.....                                                             | 65            |
| 4.1.2- Cálculo do tamanho amostral.....                                                                | 65            |
| 4.1.3- Critérios e procedimentos para seleção dos sujeitos.....                                        | 65            |
| 4.1.3.1- Critérios de Inclusão.....                                                                    | 66            |

|                                                                                                                                   |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.1.3.2- Critérios de exclusão.....                                                                                               | 66        |
| 4.1.4- Formação dos grupos.....                                                                                                   | 66        |
| 4.1.5- Técnica anestésica.....                                                                                                    | 67        |
| 4.1.6- Avaliação da instalação do bloqueio neuromuscular.....                                                                     | 67        |
| 4.1.6.1- Monitorização do músculo adutor do polegar.....                                                                          | 67        |
| 4.1.6.2- Análise dos traçados das respostas contráteis.....                                                                       | 68        |
| 4.2- Estudo Experimental.....                                                                                                     | 68        |
| 4.2.1- Número de experimentos e formação dos grupos.....                                                                          | 68        |
| 4.2.2- Preparação nervo frênico-hemidiafragma de rato.....                                                                        | 69        |
| 4.2.3- Estimulação.....                                                                                                           | 69        |
| 4.3- Definição das variáveis.....                                                                                                 | 70        |
| 4.3.1- Variável independente nas duas etapas do estudo.....                                                                       | 70        |
| 4.3.2- Variáveis de controle – estudo clínico.....                                                                                | 70        |
| 4.3.3- Variáveis dependentes.....                                                                                                 | 71        |
| 4.4- Coleta, processamento e análise estatística dos dados.....                                                                   | 73        |
| 4.4.1- Coleta dos dados.....                                                                                                      | 73        |
| 4.4.2- Processamento dos dados.....                                                                                               | 73        |
| 4.4.3- Análise estatística dos resultados.....                                                                                    | 73        |
| 4.5- Aspectos éticos.....                                                                                                         | 74        |
| <b>5- RESULTADOS.....</b>                                                                                                         | <b>77</b> |
| 5.1- No estudo clínico.....                                                                                                       | 79        |
| 5.1.1- Das características físicas dos pacientes em relação às variáveis de controle: idade, peso, sexo, estado físico (ASA)..... | 79        |
| 5.1.2- Tempo de início de ação (TI).....                                                                                          | 81        |

|                                                          |            |
|----------------------------------------------------------|------------|
| 5.1.3- Tempo para bloqueio neuromuscular total (TT)..... | 83         |
| 5.1.4- Condições clínicas de intubação traqueal.....     | 84         |
| 5.1.5- Pressão arterial média.....                       | 85         |
| 5.1.6- Frequência cardíaca.....                          | 87         |
| 5.2- No estudo experimental.....                         | 90         |
| <b>6- DISCUSSÃO.....</b>                                 | <b>93</b>  |
| <b>7- CONCLUSÕES.....</b>                                | <b>109</b> |
| <b>8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>                | <b>113</b> |
| <b>9- ANEXOS.....</b>                                    | <b>127</b> |
| Anexo 1 - Termo de consentimento.....                    | 129        |
| Anexo 2 - Instrumento de coleta dos dados.....           | 131        |
| Anexo 3 – Resolução Nº 592/92.....                       | 133        |

|                                                                                                                                                                  | <b>PÁG.</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>Tabela 1-</b> Características físicas dos pacientes. Valores médios, máximo, mínimo e desvios-padrão da idade e peso nos grupos e subgrupos.....              | 79          |
| <b>Tabela 2-</b> Distribuição dos pacientes de acordo com o sexo e estado físico nos grupos I (0,1Hz)eII (1Hz)–Subgrupo P.....                                   | 80          |
| <b>Tabela 3-</b> Distribuição dos pacientes de acordo com o sexo e estado físico nos grupos I (0,1 Hz) e II (1Hz) - Subgrupo R.....                              | 80          |
| <b>Tabela 4-</b> Tempo de início de ação (segundos): valores mínimo, máximo, médios e desvios-padrão.....                                                        | 81          |
| <b>Tabela 5-</b> Tempo para bloqueio neuromuscular total (segundos): valores mínimo, máximo, médios e desvios padrão.....                                        | 84          |
| <b>Tabela 6-</b> Distribuição dos pacientes nos grupos e subgrupos de acordo com as condições de intubação traqueal.....                                         | 85          |
| <b>Tabela 7-</b> Valores médios e desvios-padrão da pressão arterial média (mmHg) nos diferentes tempos estudados - Grupos I e II (Subgrupo P).....              | 86          |
| <b>Tabela 8-</b> Valores médios e desvios-padrão da pressão arterial média (mmHg) nos diferentes tempos estudados - Grupos I e II (Subgrupo R).....              | 87          |
| <b>Tabela 9-</b> Valores médios e desvios-padrão da frequência cardíaca (batimento por minuto) nos diferentes tempos estudados - Grupos I e II (Subgrupo P)..... | 89          |



|                   |                                                                                                                                                                                                                     |     |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Tabela 10-</b> | Valores médios e desvios-padrão da frequência cardíaca (batimento por minuto) nos diferentes tempos estudados - grupos I e II (Subgrupo R).....                                                                     | 89  |
| <b>Tabela 11-</b> | Grau de bloqueio (%) das respostas no diafragma à estimulação indireta nos Grupos I (0,1 Hz) e II (1Hz) nos diferentes tempos estudados - Subgrupos PE (pancurônio) e RE (rocurônio).....                           | 92  |
| <b>Tabela 12-</b> | Valores individuais das variáveis: idade, peso, sexo e estado físico (ASA) dos pacientes do Grupo I (0,1Hz) - Subgrupo R (rocurônio).....                                                                           | 140 |
| <b>Tabela 13-</b> | Valores individuais das variáveis: idade, peso, sexo e estado físico (ASA) dos pacientes do Grupo I (0,1Hz) - Subgrupo P (pancurônio).....                                                                          | 141 |
| <b>Tabela 14-</b> | Valores individuais das variáveis: idade, peso, sexo e estado físico (ASA) dos pacientes do Grupo II (1Hz) - Subgrupo R (rocurônio).....                                                                            | 142 |
| <b>Tabela 15-</b> | Valores individuais das variáveis idade, peso, sexo e estado físico (ASA) dos Pacientes do Grupo II (1Hz) - Subgrupo P (pancurônio).....                                                                            | 143 |
| <b>Tabela 16-</b> | Tempos (segundos) para a obtenção de bloqueio neuromuscular igual ou maior que 75% (Início de Ação) e de bloqueio neuromuscular total no músculo adutor do polegar - Grupo I (0,1Hz) - Subgrupo R (rocurônio).....  | 144 |
| <b>Tabela 17-</b> | Tempos (segundos) para a obtenção de bloqueio neuromuscular igual ou maior que 75% (Início de Ação) e de bloqueio neuromuscular total no músculo adutor do polegar - Grupo I (0,1Hz) - Subgrupo P (pancurônio)..... | 145 |

|                   |                                                                                                                                                                                                                    |     |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Tabela 18-</b> | Tempos (segundos) para a obtenção de bloqueio neuromuscular igual ou maior que 75% (Início de Ação) e de bloqueio neuromuscular total no músculo adutor do polegar - Grupo II (1Hz) - Subgrupo R (rocurônio).....  | 146 |
| <b>Tabela 19-</b> | Tempos (segundos) para a obtenção de bloqueio neuromuscular igual ou maior que 75% (Início de Ação) e de bloqueio neuromuscular total no músculo adutor do polegar - Grupo II (1Hz) - Subgrupo P (pancurônio)..... | 147 |
| <b>Tabela 20-</b> | Distribuição dos pacientes do Grupo I (0,1Hz) - Subgrupo R (rocurônio) de acordo com a pontuação atribuída aos critérios para avaliação das condições de intubação traqueal.....                                   | 148 |
| <b>Tabela 21-</b> | Distribuição dos pacientes do Grupo I (0,1Hz) - Subgrupo P (pancurônio) de acordo com a pontuação atribuída aos critérios para avaliação das condições de intubação traqueal.....                                  | 149 |
| <b>Tabela 22-</b> | Distribuição dos pacientes do Grupo II (1Hz) - subgrupo R (rocurônio) de acordo com a pontuação atribuída aos critérios para avaliação das condições de intubação traqueal.....                                    | 150 |
| <b>Tabela 23-</b> | Distribuição dos pacientes do Grupo II (1Hz) - Subgrupo P (pancurônio) de acordo com a pontuação atribuída aos critérios para avaliação das condições de intubação traqueal.....                                   | 151 |
| <b>Tabela 24-</b> | Valores da pressão arterial média (mmHg) nos diferentes tempos estudados - Grupo I (0,1Hz) - Subgrupo R (rocurônio).....                                                                                           | 152 |
| <b>Tabela 25-</b> | Valores da pressão arterial média (mmHg) nos diferentes tempos estudados - Grupo I (0,1Hz) - Subgrupo P (pancurônio).....                                                                                          | 153 |
| <b>Tabela 26-</b> | Valores da pressão arterial média (mmHg) nos diferentes tempos estudados - Grupo II (1Hz) - Subgrupo R (rocurônio).....                                                                                            | 154 |
| <b>Tabela 27-</b> | Valores da pressão arterial média (mmHg) nos diferentes tempos estudados - Grupo II (1Hz) - Subgrupo P (pancurônio).....                                                                                           | 155 |

|                   |                                                                                                                                                                       |     |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Tabela 28-</b> | Valores da frequência cardíaca (batimentos por minuto) nos diferentes tempos estudados - Grupo I (0,1Hz) - Subgrupo R (rocurônio).....                                | 156 |
| <b>Tabela 29-</b> | Valores da frequência cardíaca (batimentos por minuto) nos diferentes tempos estudados - Grupo I (0,1Hz)- Subgrupo P (pancurônio).....                                | 157 |
| <b>Tabela 30-</b> | Valores da frequência cardíaca (batimentos por minuto) nos diferentes tempos estudados - Grupo II (1Hz) - Subgrupo R (rocurônio).....                                 | 158 |
| <b>Tabela 31-</b> | Valores da frequência cardíaca (batimentos por minuto) nos diferentes tempos estudados - Grupo II (1 Hz) - Subgrupo P (pancurônio).....                               | 159 |
| <b>Tabela 32-</b> | Percentuais de redução (%) das respostas do músculo diafragma à estimulação indireta nos diferentes tempos estudados - Grupo I (0,1Hz) - Subgrupo R (rocurônio).....  | 160 |
| <b>Tabela 33-</b> | Percentuais de redução (%) das respostas do músculo diafragma à estimulação indireta nos diferentes tempos estudados - Grupo II (1Hz) - Subgrupo R (rocurônio).....   | 160 |
| <b>Tabela 34-</b> | Percentuais de redução (%) das respostas do músculo diafragma à estimulação indireta nos diferentes tempos estudados - Grupo I (0,1Hz) - Subgrupo P (pancurônio)..... | 161 |
| <b>Tabela 35-</b> | Percentuais de redução (%) das respostas do músculo diafragma à estimulação indireta nos diferentes tempos estudados - Grupo II (1Hz) - Subgrupo P (pancurônio).....  | 161 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>PÁG.</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>Figura 1-</b> Fatores que modificam a magnitude da resposta final de um fármaco.....                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 47          |
| <b>Figura 2-</b> Monitorização do músculo adutor do polegar com “TOF-GUARD” (método acelerográfico). Eletrodos de superfície posicionados no trajeto do nervo ulnar e transdutor de aceleração na falange distal do polegar.....                                                                                                                                                      | 135         |
| <b>Figura 3-</b> Registros das respostas do músculo adutor do polegar à estimulação indireta, com estímulos isolados correspondentes a um paciente do grupo I (acima – frequência de 0,1Hz) e um do grupo II (abaixo – frequência de 1Hz). Os algarismos indicam o momento: 1) injeção do propofol; 2) injeção do pancurônio; 3) início de ação; 4) bloqueio neuromuscular total..... | 136         |
| <b>Figura 4-</b> Registros das respostas do músculo adutor do polegar à estimulação indireta, com estímulos isolados correspondentes a um paciente do grupo I (acima – frequência de 0,1Hz) e um do grupo II (abaixo – frequência de 1Hz). Os algarismos indicam o momento: 1) injeção do propofol; 2) injeção do rocurônio; 3) início de ação; 4) bloqueio neuromuscular total.....  | 137         |
| <b>Figura 5-</b> Equipamento empregado modelo experimental: 1) banho-maria; 2) fisiógrafo Gould RS3400; 3) estimulador Grass S48.....                                                                                                                                                                                                                                                 | 138         |
| <b>Figura 6-</b> Detalhe do modelo mostrando a cuba com a preparação.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 138         |
| <b>Figura 7-</b> Curvas de distribuição acumulada construídas com os valores individuais do tempo para início de ação do pancurônio nos Grupos I - frequência de estímulo = 0,1Hz e II - frequência de estímulo = 1Hz.....                                                                                                                                                            | 82          |

|                   |                                                                                                                                                                                                      |     |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Figura 8-</b>  | Curvas de distribuição acumulada construídas com os valores individuais do tempo para início de ação do rocurônio nos Grupos I - frequência de estímulo 0,1Hz e II frequência de estímulo = 1Hz..... | 83  |
| <b>Figura 9-</b>  | Respostas à estimulação indireta, com frequências de 0,1Hz (grupo I) nas preparações curarizadas com rocurônio (4µg/ml).....                                                                         | 90  |
| <b>Figura 10-</b> | Respostas à estimulação indireta, com frequências de 1Hz (grupo II) nas preparações curarizadas com rocurônio (4µg/ml).....                                                                          | 90  |
| <b>Figura 11-</b> | Respostas à estimulação indireta, com frequências de 0,1Hz (grupo I) nas preparações curarizadas com pancurônio (2µg/ml)...                                                                          | 91  |
| <b>Figura 12-</b> | Respostas à estimulação indireta, com frequências de 1Hz (grupo II) nas preparações curarizadas com pancurônio (2µg/ml).....                                                                         | 91  |
| <b>Figura 13-</b> | Gráfico de curva representativa do perfil de instalação do bloqueio neuromuscular produzido pelo rocurônio.....                                                                                      | 139 |



## ***RESUMO***

Além dos fatores relacionados ao paciente, ao bloqueador neuromuscular, fatores técnicos relacionados com a monitorização da função neuromuscular podem influenciar a instalação do bloqueio neuromuscular. O objetivo do presente estudo foi avaliar a influência de duas diferentes frequências de estímulos sobre o tempo de instalação do bloqueio neuromuscular produzido pelo Pancurônio e pelo Rocurônio. Este estudo foi desenvolvido em duas etapas: uma etapa clínica e uma experimental. No estudo clínico foram incluídos 120 pacientes, estado ASA I e II, submetidos a cirurgias eletivas sob anestesia geral, distribuídos aleatoriamente em dois grupos de acordo com a frequência de estímulos empregada: Grupo I - 0,1Hz (n=60) e Grupo II - 1Hz (n=60). Em cada grupo formaram-se dois subgrupos (n=30) de acordo com o bloqueador neuromuscular empregado: Subgrupo P (pancurônio - 0,1mg.kg<sup>-1</sup>) e Subgrupo R (rocurônio - 0,6mg.kg<sup>-1</sup>). Após indução anestésica e injeção do bloqueador neuromuscular, os pacientes foram ventilados sob máscara com oxigênio a 100% até a obtenção de redução de 75% ou mais na amplitude da resposta do músculo adutor do polegar, quando foram realizadas as manobras de laringoscopia e intubação traqueal. A função neuromuscular foi monitorizada com aceleromiografia. Avaliaram-se: parâmetros neuromusculares (tempo de início de ação do bloqueador neuromuscular e tempo para bloqueio neuromuscular total) através da análise dos registros das respostas do músculo adutor do polegar obtidas por estimulação do nervo ulnar, com auxílio de estimulador de nervo periférico (TOF-GUARD); condições de intubação traqueal; pressão arterial média e frequência cardíaca. No grupo I, subgrupos P e R, os tempos para início de ação foram, respectivamente, 159,33 ± 35,22 e 83,0 ± 17,25 segundos. No grupo II, subgrupos P e R, foram 77,83 ± 9,52 e 48,96 ± 10,16 segundos, respectivamente. Os tempos para obtenção de bloqueio neuromuscular total foram 222,0 ± 46,56 e 125,33 ± 20,12, no Grupo I, subgrupos P e R, respectivamente. No grupo II, foram de 105,96 ± 18,58 e 59,83 ± 10,36 segundos nos subgrupos P e R respectivamente. Nos dois subgrupos, os tempos de início de ação e para bloqueio neuromuscular total foram significativamente menores no Grupo II em relação ao Grupo I. As condições de intubação traqueal foram satisfatórias em 117 pacientes (97,5%) e insatisfatórias em 3 (2,5%). No estudo experimental foram utilizados ratos machos da linhagem Wistar, com peso entre 250 e 300g. As preparações foram montadas de acordo com a técnica descrita por BULBRING (1946). O diafragma foi submetido à estimulação indireta de 0,1 e 1Hz de frequência

(Grupos I e II, respectivamente) e as variações de tensão produzidas pelas contrações do diafragma foram registradas em fisiógrafo Gould RS 3400. Formaram-se subgrupos (n=5) PE e RE de acordo com o bloqueador neuromuscular empregado (pancurônio-2µg/ml e rocurônio-4µg/ml, respectivamente). O grau de bloqueio das respostas do músculo diafragma foi avaliado em 5, 15 e 30 minutos após a adição do bloqueador neuromuscular. Nos dois grupos (Grupo I - 0,1Hz e Grupo II - 1Hz) e subgrupos PE (pancurônio) e RE (rocurônio), observou-se um aumento cumulativo nos graus de bloqueio das respostas musculares com diferença significativa entre os diferentes tempos estudados em relação à resposta muscular controle. Nos dois subgrupos, a comparação dos valores médios dos graus de bloqueio nos diferentes tempos estudados entre os dois grupos também mostrou diferença estatisticamente significativa. Para as duas drogas, os graus de bloqueio neuromuscular para o Grupo II foram maiores do que para o Grupo I, em todos os instantes ( $p < 0,01$ ). Concluímos que, tanto no estudo clínico como no experimental, a frequência de estímulo empregada interfere no tempo de instalação do bloqueio neuromuscular: tempo de início de ação e de bloqueio neuromuscular total menores com a maior frequência nos dois subgrupos.





## *ABSTRACT*

In addition to factors related to patient and neuromuscular blocker, technical factors related to neuromuscular monitoring may also influence the onset of neuromuscular blockade. The aim of the present study was to evaluate the influence of two different stimulation frequencies on onset time of the neuromuscular blockade produced by Pancuronium and Rocuronium. This study was conducted in two stages: clinical and experimental. The clinical study included 120 patients, ASA I and II physical status, submitted to elective surgery under general anesthesia, randomly distributed into two groups according to the stimulation frequency used: Group I-0.1 Hz (n=60) and Group II-1 Hz (n=60). In each group two subgroups were formed (n=30), according to the neuromuscular blocker used: Subgroup P (pancuronium-0.1 mg.kg<sup>-1</sup>) and Subgroup R (rocuronium-0.6 mg.kg<sup>-1</sup>). After induction of anesthesia and injection of the neuromuscular blocker, the patients were ventilated by mask with 100% oxygen until achieving a 75% or more reduction in the amplitude of the abductor pollicis muscle response. That was the moment laryngoscopy and tracheal intubation were performed. Neuromuscular function was monitored by acceleromyography. Neuromuscular parameters were evaluated (the onset time of NMB action and time to maximal neuromuscular blockade) analyzing recordings of adductor pollicis muscle response, obtained by stimulating the ulnar nerve with a neuromuscular transmission monitor (TOF-GUARD). Tracheal intubating conditions, mean arterial pressure and heart rate were also evaluated. In Group I, onset times for subgroups P and R were 159.33 ± 35.22 and 83.0 ± 17.25 seconds, respectively. In Group II, onset times for subgroups P and R were 77.83 ± 9.52 and 48.96 ± 10.16 seconds, respectively. Times to maximal neuromuscular blockade in Group I, subgroups P and R were 222.0 ± 46.56 and 125.33 ± 20.12 seconds, respectively. In Group II, times to maximal neuromuscular block were 105.96 ± 15.58 and 59.83 ± 10.36 for subgroups P and R, respectively. In both subgroups, onset times of action and times to maximal neuromuscular block were significantly shorter in Group II than in Group I. Tracheal intubating conditions were suitable in 117 (97.5%) and unsuitable in 3 (2.5%) patients. In the experimental study, Wistar male rats, weighing between 250 and 300g were used. Microscope preparation was mounted according to the technique described by BULBRING (1946). An indirect stimulation of 0.1 to 1 Hz was applied to the diaphragm (Groups I and II, respectively) and tension variations produced by diaphragmatic contractions were recorded by a Gould RS

3400 physiographer. Subgroups PE and RA (n=5) were formed, according to the neuromuscular blocker used (pancuronium-2 µg/ml and rocuronium-4 µg/ml, respectively). The degree of diaphragmatic blockade was evaluated at 5, 15 and 30 minutes after adding the neuromuscular blocker. In both groups (Group I-0.1 Hz and Group II-1 Hz) and subgroups RE (rocuronium) and PE (pancuronium), a cumulative increase in the degree of muscle blockade was observed. There was a significant difference between different times studied compared to control muscle response. In both subgroups, there was also a statistically significant difference when comparing the mean values of degrees of blockade between both groups at different times studied. For both drugs, the degree of neuromuscular block for Group II is greater than for Group I, at all moments ( $p<0.01$ ). We conclude that both in the clinical and experimental study the stimulation frequency applied interfere with the onset time of neuromuscular blockade.



## *1. INTRODUÇÃO*

## 1.1- O CONTEXTO HISTÓRICO: INTRODUÇÃO DOS BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES NA PRÁTICA CLÍNICA

Com a exploração do novo mundo durante o século XVI, os europeus descobriram que os índios da Amazônia e da bacia do rio Orinoco usavam flechas envenenadas que provocavam a morte rápida de suas vítimas por paralisia dos músculos esqueléticos, sem no entanto contaminar a carne que era utilizada como alimento. A técnica de preparação deste “veneno” foi por muito tempo mantida em segredo. Este veneno letal aplicado em quantidades mínimas na extremidade das flechas dos caçadores, mais tarde recebeu o nome de “curare”, relaxante muscular de grande uso na prática da anestesia. Logo depois da descoberta do continente americano, Sir Walter Raleigh e outros exploradores e botânicos tornaram-se interessados no curare, e, posteriormente, amostras das preparações nativas foram levadas ao velho continente para exame e investigação, tornando-se objeto de vasto campo de pesquisa (FELDMAN, 1973).

O uso clínico moderno do curare provavelmente data de 1932, quando WEST empregou frações altamente purificadas de d-tubocurarina (dTc) no tratamento de pacientes com tétano e distúrbios espásticos. Em 1940, BENNETT e colaboradores introduziram a droga como adjuvante do eletrochoque, no tratamento de pacientes com distúrbios psiquiátricos. A primeira experiência do curare em anestesia geral foi relatada por GRIFFITH e JOHNSON em 1942, que utilizaram o Intocostrin, um curare purificado obtido da planta *Chondodendrum tomentosum*, para obter relaxamento muscular em paciente submetido a apendicectomia sob anestesia geral com ciclopropano. De acordo com WYLIE e CHURCHILL-DAVIDSON (1972) o primeiro estudo com a succinilcolina foi realizado por HUNT e TAVEAU em 1906. No entanto eles não observaram o efeito bloqueador neuromuscular da droga, pois, realizaram experimentos com animais previamente curarizados. As propriedades desta droga como agente bloqueador neuromuscular somente foram reconhecidas depois de 40 anos, quando passou a ser usada em humanos (STOELTING, 1999). Foi introduzida na Europa em 1951 por BRÜCKE, e nos Estados Unidos em 1952 por FOLDES e colaboradores. No entanto, complicações associadas ao seu uso foram relatadas após curto tempo (HUNTER, 1987).

Como relatado por GRIFFITH e JOHNSON (1942), é importante compreender que os bloqueadores neuromusculares produzem paralisia, não anestesia. Em outras palavras, os relaxantes musculares pela propriedade de baixa lipossolubilidade não atravessam a barreira hematoencefálica, não promovem inconsciência, amnésia ou analgesia, não devendo, portanto, serem usados como substitutos dos anestésicos gerais (STOELTING, 1999).

Embora os anestésicos inalatórios possam contribuir para a obtenção do relaxamento muscular necessário para a realização da maioria dos procedimentos cirúrgicos, adequado relaxamento só é normalmente obtido com a administração de dose apropriada de agente bloqueador neuromuscular.

Durante muitos anos o éter dietílico foi utilizado como agente anestésico único. Entretanto, somente em níveis profundos de anestesia, se obtinha relaxamento muscular abdominal adequado para a realização de uma laparotomia exploradora. Com o aparecimento da d-tubocurarina usada em doses tão pequenas quanto 6mg, foi possível obter maior relaxamento muscular durante a anestesia com concentrações menores de éter, prescindindo assim de níveis profundos de anestesia. A depressão respiratória prolongada e a maior morbi-mortalidade, relatadas como mais freqüentes após o uso de bloqueadores neuromusculares do que em anestésias realizadas sem o emprego destes agentes, foram determinantes para a rejeição do emprego da d-tubocurarina por muitos anestesiológicos (GRIFFITH e JOHNSON, 1942; BEECHER e TODD, 1954).

Com a substituição do éter dietílico pelos agentes halogenados, surgiu a necessidade de se adquirir maior experiência e segurança no emprego dos bloqueadores neuromusculares, visto que o uso daqueles anestésicos como agentes únicos não permite a obtenção de grau de relaxamento adequado para a realização de cirurgias intra-abdominais, salvo quando do emprego de concentrações elevadas e tóxicas (LEBOWITZ e RAMSEY, 1993).

A vantagem de se obter o grau desejado de relaxamento muscular sem o uso de concentrações perigosamente elevadas de anestésicos voláteis, tornou-se reconhecida na década de cinquenta. A obtenção do relaxamento muscular durante a cirurgia abdominal ou para intubação traqueal assim emergiu como o principal uso terapêutico do curare.

A introdução dos bloqueadores neuromusculares na prática clínica, em 1942, marcou uma nova era na prática anestésica e cirúrgica. Tornou-se possível a manutenção de suporte respiratório durante longos períodos permitindo ao cirurgião acessar as cavidades cirúrgicas sem o inconveniente movimento muscular voluntário ou reflexo do paciente (MOORE e HUNTER, 2001). Para os anesthesiologistas, os bloqueadores neuromusculares vieram permitir a obtenção de relaxamento muscular adequado para a realização de laringoscopia fácil e intubação traqueal atraumática.

O conhecimento mais profundo da ação dos relaxantes musculares e do uso de drogas anticolinesterásicas para antagonizar o bloqueio neuromuscular persistente ao final da cirurgia, foram incorporadas à prática anestésica com maior segurança para o paciente.

## **1.2- CLASSIFICAÇÃO DOS BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES SEGUNDO O MECANISMO, INÍCIO E DURAÇÃO DE AÇÃO**

A ação principal dos bloqueadores neuromusculares é a interrupção da transmissão do impulso nervoso na junção neuromuscular. Com base em diferenças eletrofisiológicas no seu mecanismo de ação e duração, eles são classificados como agentes adespolarizantes (competitivos) ou agentes despolarizantes, os quais podem ter duração de ação longa, intermediária, curta ou ultracurta (STOELTING, 1999). Esta divisão reflete diferenças distintas no mecanismo de ação, resposta à estimulação periférica e reversão do bloqueio.

Estas drogas apresentam semelhança estrutural com a acetilcolina, o que lhes permite interagir no receptor colinérgico. Os bloqueadores adespolarizantes basicamente impedem a ativação do receptor pela acetilcolina enquanto que os despolarizantes ativam estes receptores, o que resulta na passagem de sódio e cálcio para dentro da célula e saída de potássio; o relaxamento resulta da acomodação que se instala a seguir.

Entre os bloqueadores despolarizantes, o único de uso clínico atual é a succinilcolina, composta por duas moléculas de acetilcolina unidas por seus radicais quaternários. Por apresentar um rápido início de ação proporcionando condições

satisfatórias de intubação traqueal, em torno de 60 a 90 segundos, ela foi, nos últimos 35 anos, o bloqueador neuromuscular de escolha para atenuar os fatores de risco para aspiração pulmonar e hipóxia. No entanto, devido aos seus efeitos colaterais indesejáveis, tem seu uso limitado ou contra-indicado em algumas situações clínicas (DURANT e KATZ, 1982).

Novas drogas foram sintetizadas em busca da obtenção de agente com latência semelhante à da succinilcolina, porém sem seus efeitos adversos (KOPMAN et al., 2001). O pancurônio, aminoesteróide bisquaternário, é o bloqueador neuromuscular adespolarizante de longa duração de ação, mais comumente empregado na prática clínica. Apresenta grande potência, o que pode justificar seu longo início de ação, cerca de 3 a 5 minutos (HUNTER, 1995). Baseado em observações de BOWMAN et al. (1988), de que a velocidade de instalação do bloqueio neuromuscular está inversamente relacionada à potência do bloqueador neuromuscular, foi sintetizado o rocurônio, aminoesteróide de duração de ação intermediária, com início de ação rápido, característica aceitável para substituir a succinilcolina em situações nas quais há indicação para indução anestésica e intubação traqueal em seqüência rápida.

### **1.3- FATORES QUE INFLUENCIAM NO INÍCIO DE AÇÃO DOS BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES**

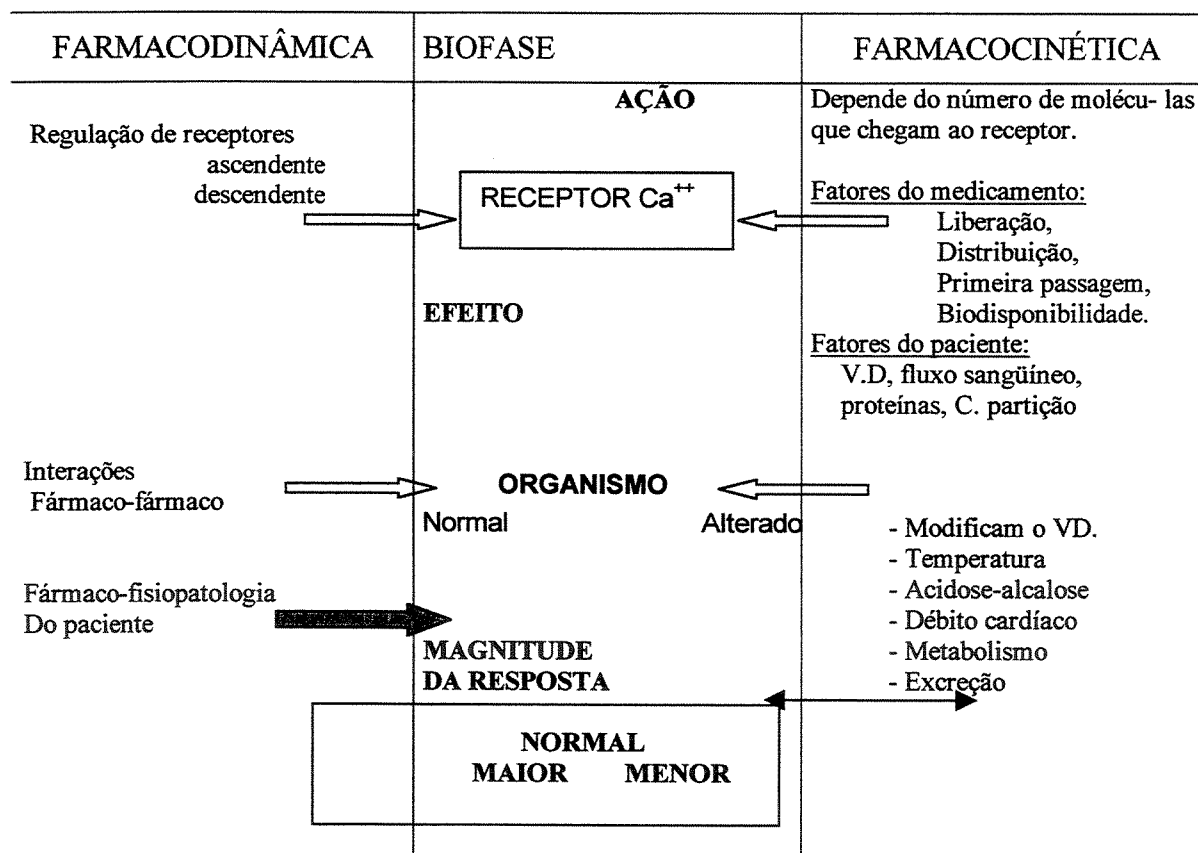
O tempo de início de ação do bloqueador neuromuscular administrado por via endovenosa é definido como o intervalo de tempo entre o final da injeção e o seu pico de efeito. Para cada bloqueador neuromuscular este período é diferenciado e pode sofrer a influência de inúmeros fatores. O ideal seria ter início de ação o mais curto possível, a fim de se reduzir o tempo entre a indução da anestesia e a intubação traqueal e, por consequência, os riscos de aspiração de conteúdo gástrico e hipóxia.

Basicamente, o início de ação de um bloqueador neuromuscular depende da chegada na placa motora de um número suficiente de moléculas para bloquear a transmissão neuromuscular. O número de moléculas que chegam ao receptor e a velocidade



de início de ação dos bloqueadores neuromusculares dependem de fatores que podem estar relacionados ao paciente ou a própria droga, como: volume de distribuição, velocidade de injeção, ligação proteica, relação pK/pH, potência, temperatura e de variáveis hemodinâmicas como débito cardíaco, pressão de perfusão do músculo e resistência periférica (DONATI, 1988; HANS et al., 1997).

Esses fatores foram agrupados por PALADINO e NIGRO (2000) e constam da Figura 1. Variações em qualquer um destes fatores vão influenciar na quantidade de moléculas que chegam ao receptor e na magnitude do efeito (DONATI, 1988; IWASAKI et al., 1995; AUDIBERT e DONATI, 1996).



**Figura 1-** Fatores que modificam a magnitude da resposta final de um fármaco

A afinidade pelo receptor depende da concentração de equilíbrio do bloqueador neuromuscular entre o órgão e o sangue. A associação entre a potência do bloqueador neuromuscular e a velocidade de instalação do bloqueio foi descrita por BOWMAN et al. (1988). Estes autores numa série de estudos experimentais, em gatos, com bloqueadores adespolarizantes, observaram que a velocidade de instalação do bloqueio estava inversamente relacionada à potência da droga. DONATI (1988), em trabalho de revisão, sugeriu que os bloqueadores mais potentes têm início de ação mais lento que os menos potentes.

Considerando que a potência do bloqueador exprime a magnitude da  $DE_{95}$  (dose que promove 95% de bloqueio no músculo adutor do polegar) e a sua afinidade pelos receptores colinérgicos, entende-se que, quanto menor a potência de um bloqueador neuromuscular maior a  $DE_{95}$ , conseqüentemente maior a quantidade de moléculas disponíveis para interagir com os receptores e portanto mais rápido é o início de ação.

Este fato também foi constatado em humanos por KOPMAN (1989), o qual verificou que a instalação do bloqueio obtido com doses equipotentes de galamina, d-tubocurarina e pancurônio ocorre mais rapidamente com drogas menos potentes, no caso a galamina, d-tubocurarina e pancurônio, respectivamente. O alto clearance está associado com a rápida diminuição na concentração plasmática; então, o pico da concentração da droga no local de efeito ocorre mais precocemente, resultando num rápido início de ação.

Quanto à dose, o intervalo de tempo entre a injeção de uma dose paralisante e o pico da concentração no local de ação não muda, mas a concentração na junção neuromuscular necessária para abolir a transmissão é alcançada. Portanto, o tempo de início de ação diminui com aumento da dose do relaxante muscular (DONATI, 1988).

Idealmente, o tempo de início de ação deveria ser o mais curto possível, evitando-se que doses adicionais sejam desnecessariamente administradas, para obtenção do efeito desejado, com conseqüente exposição do paciente a doses excessivas e risco maior de curarização residual no período pós-operatório. Adicionalmente seria possível reduzir o intervalo de tempo entre a indução da anestesia e a intubação traqueal (DONATI, 1988).

Ao lado das características do paciente e das propriedades das drogas, o início de ação dos bloqueadores neuromusculares pode também ser afetado por fatores técnicos relacionados com a monitorização da junção neuromuscular, os quais incluem: o método de avaliar a resposta muscular evocada, o padrão de estimulação, a duração do estímulo prévio à administração do bloqueador muscular (BLACKMAN, 1963; ALI et al., 1970; ALI e SAVARESE, 1980; HUGHES e PAYNE, 1983; CURRAN et al., 1987; FELDMAN e KHAW, 1995; McCOY et al., 1995).

#### **1.4- A MONITORIZAÇÃO DO BLOQUEIO NEUROMUSCULAR**

As primeiras tentativas de utilização da estimulação de um nervo motor para a monitorização da função neuromuscular data de 1941, quando HARVLEY e MASLAND compreenderam a importância de se aplicar a um nervo motor periférico um estímulo elétrico de intensidade suficiente para causar a resposta de todas as fibras nervosas, mas não forte o suficiente para lesar o nervo. A intensidade do estímulo foi aumentada gradualmente até o registro do potencial de ação do músculo (adutor do dedo mínimo) alcançar a amplitude máxima. Intensidades de corrente cerca de 10 a 15% superiores à necessária para gerar estímulo maximal garantem a estimulação supramaximal.

Um estímulo simples supramaximal aplicado a um nervo motor provoca uma contração muscular simples no músculo suprido por este nervo. O registro da resposta é a manifestação mecânica ou elétrica da atividade contrátil.

O princípio básico da monitorização é assegurar a resposta de um músculo à estimulação do nervo correspondente, através da transmissão do impulso pela junção neuromuscular. Os testes com estimulador de nervos periféricos são os mais recomendados para avaliar a recuperação da força muscular. Não dependem da cooperação do paciente, como os testes clínicos, nem sofrem a influência de outros fármacos, como os testes ventilatórios (VIBY-MOGENSEN, 1982; PAVLIN e HOLLE, 1989).

De acordo com VIBY-MOGENSEN (1982) foram CHRISTIE e CHURCHILL-DAVIDSON que, em 1958, descreveram a importância da estimulação do nervo periférico e avaliação da resposta evocada, como monitorização da junção neuromuscular durante anestesia. Entretanto, por muitos anos, poucos anestesiológicos usaram rotineiramente o estimulador de nervo periférico. Estes autores acreditam entretanto, que o interesse em monitorizar a função neuromuscular durante a anestesia tem crescido nos últimos anos. Em primeiro lugar, novas drogas de ação curta, como bloqueadores neuromusculares adespolarizantes se tornaram disponíveis. Também o conhecimento e os relatos de problemas ocasionados pelo bloqueio neuromuscular residual têm aumentado (VIBY-MOGENSEN et al., 1979; LENNMARKEN e LÖFSTRÖM, 1984).

A avaliação da resposta evocada ao estímulo de nervo periférico permite:

- a) ajustar a dose mais adequada de bloqueador neuromuscular para cada paciente, evitando doses excessivas;
- b) determinar o momento de administrar uma dose suplementar;
- c) ajustar a dose nos casos de infusão contínua;
- d) determinar o momento adequado para a intubação traqueal, reversão do bloqueio neuromuscular; dose e eficácia do anticolinesterásico;
- e) avaliar a recuperação do bloqueio neuromuscular em associação a critérios clínicos.

A resposta motora ao estímulo elétrico depende de: 1) estado contrátil do músculo, 2) estado funcional da junção neuromuscular, 3) local de estimulação, 4) características do estímulo elétrico (duração, intensidade e forma da onda) e 5) padrão e frequência de estimulação (estímulo simples, tétano, seqüência de quatro estímulos, “double burst”, contagem pós-tetânica). A avaliação direta da transmissão neuromuscular envolve conhecimento básico sobre a escolha e posicionamento dos eletrodos, os padrões de estimulação e a mensuração das respostas (BEEMER et al., 1990).

Na monitorização da junção neuromuscular, o potencial de ação é gerado mediante a aplicação de um estímulo elétrico e, através de diferentes métodos, é registrada a magnitude da resposta muscular evocada. O estímulo deve ter certas características: 1) forma retangular; 2) duração inferior ao período refratário; 3) ser de intensidade supramáxima, ou seja, 10 a 20% maior do que a intensidade necessária para promover contração de todas as fibras de um determinado músculo. Pode ser aplicado no nervo através de eletrodos de superfície com corrente entre 30 e 70 mA ou agulhas subcutâneas

(<10 mA). As agulhas subcutâneas só são usadas nos casos em que a resposta supramáxima não é obtida com os eletrodos de superfície (ALI e SAVARESE, 1976).

A avaliação do bloqueio neuromuscular pode ser feita através de critérios clínicos ou mensuração da resposta evocada obtida com o auxílio de estimuladores de nervos periféricos. A resposta muscular pode ser avaliada sem a utilização de aparelhos de medição (método visual ou tátil) ou com o auxílio destes, através da mecanomiografia, aceleromiografia ou eletromiografia, que medem a resposta evocada mecânica, a aceleração e a atividade elétrica do músculo, respectivamente (KATZ, 1973; DONLON et al., 1979; VIBY-MONGENSEN et al., 1985; JENSEN et al., 1988; DRENCH, et al., 1989; GILL et al., 1990).

Na teoria, qualquer nervo superficial é susceptível de ser estimulado para a monitorização do bloqueio neuromuscular. Entretanto, não se pode esquecer que os músculos possuem diferentes sensibilidades aos bloqueadores neuromusculares. As causas são multifatoriais: 1) diferenças no fluxo sanguíneo dos músculos; 2) temperaturas musculares que variam de músculo para músculo; 3) densidade de receptores variável; 4) diferentes margens de segurança (MARIN et al., 2000).

Em pacientes acordados, a força muscular pode ser avaliada por testes de força voluntária máxima. Os testes clínicos necessitam da cooperação do paciente, como a capacidade de abrir os olhos ou a boca, protrair a língua, apertar a mão, segurar a cabeça erguida por 5 segundos, sendo portanto de difícil realização por pacientes que estão acordando da anestesia (FOLDES et al., 1961).

Entretanto, estes são testes muito sensíveis. Segurar a cabeça por 5 segundos é um dos melhores testes de recuperação do bloqueio, já que os músculos do pescoço são os primeiros a sofrer a ação paralisante dos bloqueadores neuromusculares antes que algum efeito possa ser detectado nos músculos respiratórios (DAM e GULDMANN, 1961).

VIBY-MOGENSEN (1982) demonstrou, porém, que 28% dos pacientes avaliados na recuperação pós-anestésica, que eram capazes de sustentar a cabeça por 5 segundos, ainda mostravam evidências de bloqueio residual quando era utilizada a seqüência de quatro estímulos na monitorização da junção neuromuscular.

Métodos adicionais incluem medidas de variáveis respiratórias como o volume minuto e a capacidade vital (UNNA e PELIKAN, 1951; FOLDES et al., 1961) ou a inspiração máxima (BODMAN, 1953). BENDIXEN e colaboradores, em 1959, mediram a força inspiratória e mostraram presença de fraqueza devido ao bloqueio neuromuscular residual. Volume corrente normal, capacidade vital maior que 15ml/kg e força inspiratória que exceda -25cm de H<sub>2</sub>O são dados mais objetivos para a avaliação da recuperação do bloqueio. Porém, estes valores podem estar alterados muito mais pela ação central dos anestésicos do que pela ação de bloqueadores neuromusculares.

Desta forma, o método mais eficaz para avaliar a função neuromuscular é a medida das respostas motoras resultantes da estimulação elétrica de um nervo motor periférico e a observação ou a medida da resposta do músculo esquelético suprido por este nervo (ALI e SAVARESE, 1976).

#### **1.4.1- Por que monitorizar a função neuromuscular?**

Os agentes bloqueadores neuromusculares têm pequena margem de segurança por interferirem, entre outras, com a função dos músculos envolvidos na respiração. Desta maneira não é surpresa que a depressão pós-operatória seja uma importante causa de morbidade e mortalidade em anestesia (TIRET et al., 1986; COOPER et al., 1989). A margem de segurança é também pequena por duas outras razões: o relaxamento muscular ocorre mesmo com a ocupação de um pequeno número de receptores (PATON e WAUD, 1967) e a sensibilidade aos bloqueadores neuromusculares é muito variável de um indivíduo para outro (KATZ, 1967; KATZ et al., 1982). Muitas vezes uma dose para produzir relaxamento em um paciente pode ser inadequada para outro.

A necessidade de avaliação clínica do grau de bloqueio neuromuscular parece óbvia. É necessário especialmente para determinar o momento ideal para realização das manobras de laringoscopia e intubação traqueal; para a manutenção de relaxamento cirúrgico e para a avaliação da regressão do bloqueio. Os sinais clínicos ajudam, mas há a necessidade de se avaliar o grau de relaxamento sem confundir a influência dos anestésicos

voláteis e opióides. Esta avaliação é especialmente importante considerando-se que uma mudança relativamente rápida pode ocorrer quando drogas de ação intermediária ou curta são usadas.

Desde 1954, portanto 12 anos após a introdução dos bloqueadores neuromusculares na clínica, BEECHER e TODD já relataram que a mortalidade em pacientes cirúrgicos que receberam curare era 6 vezes maior do que nos pacientes que não recebiam este tipo de droga e que em 2/3 destes pacientes a mortalidade estava associada a depressão ventilatória. LUNN et al. (1983) mostraram que 1/5 das mortes no pós-operatório estavam associadas ao bloqueio neuromuscular residual.

BENDIXEN e colaboradores (1959) e posteriormente COOPER e colaboradores (1989) relataram que aproximadamente 50% dos pacientes cirúrgicos admitidos na UTI apresentavam depressão respiratória associada a bloqueio residual. Recentemente, ERIKSSON et al. (1992), em trabalho que aborda a influência dos bloqueadores neuromusculares na ventilação, relataram que a ventilação é afetada de maneira complexa e que, infelizmente, a depressão respiratória decorrente de bloqueio neuromuscular residual ainda é um dos fatores mais importantes na morbidade e mortalidade relacionadas com anestesia.

A administração de bloqueadores neuromusculares deve ser individualizada porque o bloqueio começa a ocorrer com a ocupação de 75% dos receptores colinérgicos, além do que existe uma grande variabilidade individual nas respostas dos pacientes a uma mesma dose de bloqueadores neuromusculares (KATZ, 1967; KATZ et al., 1982). Desta forma o uso de doses preestabelecidas para a obtenção de bloqueio neuromuscular, levando-se em consideração apenas o peso do paciente, ou o bloqueador neuromuscular empregado, a duração e o tipo da cirurgia ou a solicitação do cirurgião, não pode ser considerado um critério adequado.

Isto ainda se torna mais importante em presença de determinadas situações clínicas como: hipotermia, doenças neuromusculares, distúrbios metabólicos e ácido-básicos, deficiências enzimáticas, doenças hepática e renal, interação com drogas, cardiopatas graves e asmáticos nos quais o uso de anticolinesterásicos (para a reversão do

bloqueio) pode ser problemático, cirurgias prolongadas (>3-4 horas), grandes obesos, uso de bloqueadores neuromusculares em infusão contínua. Deste modo, a monitorização é importante para que o clínico tenha acesso ao efeito dos bloqueadores neuromusculares sem se confundir com a influência dos agentes voláteis, anestésicos endovenosos e opióides.

Além disto, a utilização da monitorização do bloqueio neuromuscular vem ganhando maior espaço provavelmente devido à introdução de novos bloqueadores neuromusculares de rápido início e curta duração de ação, como rocurônio, rapacurônio, mivacúrio, os quais apresentam alto índice de recuperação, muitas vezes dispensam o antagonismo farmacológico, e podem ainda permitir uma intubação mais precoce, reduzindo assim o risco de exposição das vias aéreas. Outra razão é a possibilidade de se administrarem doses repetidas dos bloqueadores neuromusculares para a manutenção do bloqueio, somente quando realmente necessário.

Fica claro, então, que todos os pacientes sob anestesia geral e uso de bloqueadores neuromusculares deveriam ser monitorizados. Não existe dúvida que a segurança dos pacientes é consideravelmente aumentada se a função neuromuscular é monitorizada na indução anestésica, no intra-operatório e na recuperação pós-anestésica.





## ***2. JUSTIFICATIVA***

A monitorização da junção neuromuscular através de um estimulador de nervo periférico mostrou-se útil durante a anestesia que envolve a utilização de agentes bloqueadores neuromusculares. Estes dispositivos permitem avaliar adequadamente o tempo de início e a recuperação do bloqueio neuromuscular; orientam quanto à administração de relaxantes musculares para a obtenção de relaxamento cirúrgico adequado; de doses suplementares desses agentes, necessárias para a manutenção do relaxamento muscular intra-operatório; permitem a identificação da recuperação espontânea e do momento adequado para a reversão farmacológica do bloqueio. A dose do bloqueador neuromuscular pode ser titulada de acordo com a resposta evocada à estimulação nervosa. Isto é particularmente importante devido à enorme variabilidade na resposta de cada paciente aos relaxantes musculares.

Antes do advento dos estimuladores de nervo periférico, os anestesiológicos usavam critérios clínicos para avaliação da força muscular esquelética, sendo que a maioria destes exige um paciente cooperativo. Portanto, torna-se inadequado durante o ato cirúrgico.

Os diversos grupos musculares não respondem de forma uniforme aos bloqueadores neuromusculares competitivos. Depois da administração do bloqueador neuromuscular são observadas diferenças quanto ao seu início de ação, duração e bloqueio máximo. Sabe-se que o início de ação é mais rápido em todos os músculos que estão próximos da circulação central, por receberem maior aporte sangüíneo. Entre estes músculos situam-se o diafragma, e, especialmente, os músculos adutores da laringe. Entretanto, estes mesmos músculos são mais resistentes aos agentes adespolarizantes. Fato inverso ocorre com os músculos localizados mais distantes da circulação central, como os músculos da mão.

Do ponto de vista prático, quando se estuda o início de ação de um bloqueador neuromuscular competitivo, o ideal seria que fossem monitorizados os músculos das vias aéreas e os envolvidos nas manobras de laringoscopia e intubação traqueal. Como isto nem sempre é viável, uma aproximação é a escolha de um local que tenha resposta similar ao músculo de interesse. Por exemplo, a estimulação do nervo facial e a monitorização da resposta do músculo orbicular dos olhos é um bom indicador das condições de intubação.

Na teoria, qualquer nervo superficial é susceptível de ser estimulado para a monitorização do bloqueio neuromuscular. Entretanto, tanto na prática clínica como em trabalhos de investigação, mais freqüentemente se utiliza a monitorização do nervo ulnar. As razões são várias: é um nervo acessível desde o cotovelo; inerva tanto os músculos da eminência hipotenar como os interósseos e o adutor do polegar. Este último é sem dúvida alguma o mais utilizado. A força de contração deste músculo reflete o estado de relaxamento de outros músculos periféricos.

Como os fatores relacionados com a monitorização da função neuromuscular podem influenciar na instalação do bloqueio, no presente estudo buscou-se avaliar, através da resposta do adutor do polegar, a influência de duas diferentes freqüências de estímulos no tempo de início de ação do pancurônio e do rocurônio.

Este estudo foi realizado em duas etapas: uma clínica e uma experimental a qual foi feita com a finalidade de se excluírem outros fatores não relacionados à monitorização que possam influenciar a instalação do bloqueio neuromuscular.



### ***3. OBJETIVOS***

### **3.1- GERAL**

Avaliar a influência da frequência de estímulos sobre o tempo de instalação do bloqueio neuromuscular produzido pelo pancurônio e rocurônio.

### **3.2- ESPECÍFICOS**

Avaliar, a influência da frequência de estimulação sobre o bloqueio induzido pelo pancurônio e pelo rocurônio quanto ao:

3.2.1. tempo de início de ação;

3.2.2. tempo para obtenção de bloqueio neuromuscular total.

Avaliar:

3.2.3. as condições clínicas de intubação traqueal;

3.2.4. as repercussões das manobras de laringoscopia e intubação sobre a pressão arterial média e frequência cardíaca.

3.2.5. Verificar a influência da frequência de estímulos sobre a contração muscular em preparações isoladas (hemidiafragma de ratos), curarizadas.



## *4. MÉTODOS*

O estudo foi desenvolvido em duas etapas. Uma delas realizada em seres humanos, durante anestésias. A segunda, em condições experimentais, empregando-se preparações isoladas nervo frênico–hemidiafragmas de rato.

## **4.1- ESTUDO CLÍNICO**

### **4.1.1- Desenho do estudo e casuística**

Ensaio clínico prospectivo, randomizado e controlado. Foram, incluídos 120 pacientes, de ambos os sexos, considerados estado físico I e II, pela classificação da ASA (American Society of Anesthesiologists), programados para cirurgias eletivas sob anestesia geral com ventilação controlada mecânica e relaxamento muscular. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos de acordo com a frequência de estímulos utilizada: Grupo I (0,1Hz) e Grupo II (1Hz). Formaram-se dois subgrupos de acordo com os bloqueadores neuromusculares competitivos: subgrupo P (pancurônio) e subgrupo R (rocurônio).

### **4.1.2- Cálculo do tamanho amostral**

O tamanho da amostra foi selecionado pela fórmula para cálculo de tamanho amostral de ensaios clínicos (Pocock, 1983). Utilizaram-se os dados de HANS et al. (1997) para a variável dependente (tempo de início de ação) e, determinando-se o valor de  $\alpha = 0,05$  e  $\beta = 0,05$ , calculou-se um tamanho amostral de 60 pacientes para cada grupo, distribuídos em dois subgrupos de 30, com um total de 120 pacientes.

### **4.1.3- Critérios e procedimentos para a seleção dos sujeitos**

Foram admitidos no estudo pacientes atendidos nos Centros Cirúrgicos do Hospital das Clínicas e do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher - UNICAMP, que aceitaram voluntariamente participar da pesquisa.

#### **4.1.3.1- Critérios de inclusão**

- cirurgias eletivas sob anestesia geral
- necessidade de emprego de bloqueador neuromuscular
- estado físico I e II da ASA
- Mallampati I e II

#### **4.1.3.2- Critérios de exclusão**

- doenças neuromusculares
- doenças renais
- alterações hidroeletrolíticas e do equilíbrio ácido-básico
- sinais indicativos de dificuldades para a realização das manobras de laringoscopia e intubação traqueal (Mallampati III e IV)
- pacientes em uso de drogas que atuam na junção neuromuscular
- história de hipersensibilidade às drogas empregadas

#### **4.1.4- Formação dos grupos**

Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos de 60 pacientes de acordo com a frequência de estímulo empregada. Para a monitorização do bloqueio neuromuscular no grupo I foi empregado frequência de 0,1Hz e no grupo II frequência de 1Hz. Em cada grupo, os pacientes foram distribuídos em dois subgrupos de 30 pacientes cada, de acordo com o bloqueador neuromuscular empregado: subgrupo P (pancurônio) na dose de  $0,1\text{mg.kg}^{-1}$  e subgrupo R (rocurônio) na dose de  $0,6\text{mg.kg}^{-1}$ .



#### **4.1.5- Técnica anestésica**

Na sala cirúrgica, os pacientes foram monitorizados com cardioscópio, oxímetro de pulso e monitor não invasivo de pressão arterial para a obtenção de dados vitais. Seguiu-se venóclise com cânula intravenosa nº 18, para hidratação e administração de drogas.

Todos os pacientes receberam como medicação pré-anestésica midazolam ( $0,05\text{mg.kg}^{-1}$ ), administrado por via endovenosa, antes de serem conduzidos à sala cirúrgica. Na indução anestésica foi empregado alfentanil na dose de  $50\mu\text{g.kg}^{-1}$ . No momento da instalação do estimulador de nervo periférico, para a obtenção da resposta muscular considerada “controle”, foi administrado 1/3 desta dose e os 2/3 restantes imediatamente antes da injeção do propofol ( $2,5\text{mg.kg}^{-1}$ ). Em seguida foi administrado o bloqueador neuromuscular de acordo com o subgrupo estudado: pancurônio na dose de  $0,1\text{mg.kg}^{-1}$ , ou rocurônio na dose de  $0,6\text{mg.kg}^{-1}$ , injetada em 5 segundos. Antes da realização das manobras de laringoscopia e intubação traqueal, os pacientes foram mantidos ventilados sob máscara com oxigênio a 100%.

#### **4.1.6- Avaliação da instalação do bloqueio neuromuscular**

##### **4.1.6.1- Monitorização do músculo adutor do polegar**

Foram empregados estímulos simples supramaximais, com frequência de 0,1Hz ou 1Hz, nos Grupos I e II, respectivamente, emitidos por um monitor de transmissão neuromuscular (TOF-GUARD – ACELEROMIÓGRAFO, Figura 2 no Anexo). Foram utilizados eletrodos de superfície instalados no trajeto do nervo ulnar, na altura do punho, no lado não dominante, posicionando-se o eletrodo negativo (cátodo) distalmente ao eletrodo positivo (ânodo). Um pequeno transdutor, "piezoelétrico", de aceleração foi fixado na falange distal do polegar do membro em estudo. O braço e a mão foram fixados a um suporte, deixando-se o polegar livre e em condições de movimentar-se em resposta à estimulação nervosa (Figura 2 – Anexo).

A exposição do transdutor de aceleração à força de contração do músculo adutor do polegar, provocada pelos estímulos isolados, gera uma voltagem elétrica proporcional à aceleração do polegar. Este sinal elétrico produzido pela movimentação do polegar é analisado. Os resultados são mostrados em gráficos de barras e em números digitais, armazenados em um cartão-memória e posteriormente reproduzidos através de interface em computador compatível, programado para tal. Um “software” desenhado para este fim faz a leitura do cartão, permitindo a impressão para posterior análise dos resultados (Figuras 3 e 4 – Anexo).

De acordo com o grupo ao qual pertence o paciente, empregaram-se estímulos com frequências de 0,1Hz ou 1Hz, com duração de 0,2mseg, e intensidade de corrente de 60mA. Padronizou-se o tempo de 2 minutos para a obtenção da resposta-controle. A função neuromuscular foi monitorizada continuamente até a obtenção do completo bloqueio da transmissão.

#### **4.1.6.2- Análise dos traçados das respostas contráteis**

Nos traçados foram determinados: a) tempo para obtenção de pelo menos 75% de bloqueio neuromuscular, momento em que foram realizadas as manobras de laringoscopia e intubação traqueal (tempo de início de ação – momento da intubação); b) tempo para a obtenção de bloqueio neuromuscular total.

## **4.2- ESTUDO EXPERIMENTAL**

### **4.2.1- Número de experimentos e formação dos grupos**

Foram constituídos dois grupos de 10 experimentos de acordo com a frequência de estímulos (GE I = 0,1Hz e GE II = 1Hz). Em cada grupo os experimentos foram distribuídos em dois subgrupos de 5, de acordo com o bloqueador neuromuscular empregado, a saber (subgrupo PE - pancurônio 2µg/ml, e subgrupo RE - rocurônio

4µg/ml). A escolha da dose de cada curare foi estabelecida em projeto piloto, ajustando-se a quantidade de curare adicionada ao banho até a obtenção de um bloqueio que se instalava progressivamente durante 30 minutos. Padronizou-se que ao final deste período a amplitude da reposta contrátil deveria ser passível de mensuração, nos registros.

#### **4.2.2- Preparação nervo frênico – hemidiafragma de rato**

Foram utilizados ratos machos da linhagem Wistar, com peso entre 250 a 300g. Os animais foram anestesiados com hidrato de cloral a 10% (250mg.kg<sup>-1</sup> por via intraperitoneal) e, após sangria obtida pela secção dos vasos do pescoço, procedeu-se à retirada dos hemidiafragmas com o nervo frênico correspondente. As preparações foram montadas de acordo com a técnica descrita por BÜLBRING (1946), para ratos.

O músculo foi colocado numa cuba contendo 40ml da solução nutritiva de Tyrode com a seguinte composição mM: NaCl 137; KCl 2,7; CaCl<sub>2</sub> 1,8; NaHCO<sub>3</sub> 11,9; MgCl<sub>2</sub> 0,25; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,3; glicose 11. A oxigenação foi obtida por borbulhamento contínuo de carbogênio (95% de O<sub>2</sub> mais 5% de CO<sub>2</sub>). A temperatura do banho foi mantida em 37°C. O nervo frênico foi colocado sobre um eletrodo bipolar ligado a um estimulador Grass S 48. O diafragma foi mantido por sua porção tendinosa sob uma tensão constante (5g) através de um fio ligado a um transdutor isométrico Load Cell BG 50 GMS. As contrações foram registradas em fisiógrafo Gould RS 3400 (Figuras 5 e 6 – Anexos).

#### **4.2.3- Estimulação**

Em todos os experimentos antes da adição do bloqueador neuromuscular em estudo procedeu-se à estabilização da preparação por 10 minutos. Os estímulos aplicados no nervo foram supramaximais (2 a 4V) com duração de 0,2ms e frequência de 0,1Hz no Grupo experimental I (GEI) e 1Hz no Grupo experimental II (GEII).

Em cada registro das experiências nos dois grupos (GE I e GE II) as respostas do diafragma foram medidas nos seguintes tempos:

- Período de estabilização (controle) - antes da adição do bloqueador neuromuscular;
- 5 (T5); 15 (T15); 30 (T30) minutos após a adição do bloqueador neuromuscular em estudo.

## **4.3- DEFINIÇÃO DAS VARIÁVEIS**

### **4.3.1- Variável independente nas duas etapas do estudo:**

#### **4.3.1.1- Associação frequência/bloqueador neuromuscular**

##### **Grupo I**

Frequência de 0,1Hz - pancurônio

Frequência de 0,1Hz - rocurônio

##### **Grupo II**

Frequência de 1Hz - pancurônio

Frequência de 1Hz - rocurônio

### **4.3.2- Variáveis de controle - estudo clínico**

**4.3.2.1- Idade:** idade em número de anos completos.

**4.3.2.2- Peso:** peso em kg, avaliado durante a visita pré-anestésica.

**4.3.2.3- ASA:** estado físico segundo critérios da American Society of Anesthesiologists, no momento da visita pré-anestésica.

**4.3.2.4- Sexo.**

### **4.3.3- Variáveis dependentes**

#### **4.3.3.1- Para o estudo clínico**

**4.3.3.1.1-** Tempo de início de ação: intervalo de tempo em segundos, decorrido entre o final da injeção do bloqueador neuromuscular e a obtenção da redução de pelo menos 75% da amplitude das respostas contráteis do músculo adutor do polegar.

**4.3.3.1.2-** Tempo para Bloqueio Neuromuscular Total: intervalo de tempo em segundos, decorrido entre o final da injeção do bloqueador neuromuscular e a obtenção de 100% de bloqueio no músculo adutor do polegar.

**4.3.3.1.3-** Condições Clínicas de Intubação Traqueal: avaliadas empregando-se a metodologia proposta por HELBO-HANSEN et al. (1988), considerando o grau de dificuldade à laringoscopia, a presença e intensidade de tosse, a posição e movimento das cordas vocais, sendo atribuídos valores de 1 a 4 a cada um destes parâmetros:

- 1 - laringoscopia fácil, ausência de tosse, cordas vocais abertas;
- 2- laringoscopia razoável, tosse leve, movimento das cordas vocais;
- 3- laringoscopia difícil, tosse moderada, cordas vocais fechando ao contato com o tubo;
- 4 - laringoscopia impossível, tosse grave, cordas vocais fechadas.

Foram consideradas condições satisfatórias de intubação traqueal quando se atribuiu pontuação menor ou igual a 2 aos três parâmetros, e insatisfatórias quando se atribuiu pontuações acima de 2 a pelo menos um dos parâmetros.

Programou-se, para a eventualidade de laringoscopia impossível, manter-se o paciente ventilado sob máscara até a obtenção de condições de intubação traqueal.

**4.3.3.1.4-** Pressão Arterial Média: valores em mmHg da pressão arterial média obtidos empregando-se monitor não invasivo de pressão arterial (DX – DIXTAL 2710), nos seguintes tempos: imediatamente antes da indução anestésica ("controle"); após a indução anestésica e antes das manobras de laringoscopia e intubação traqueal (T1) e um minuto após a intubação traqueal (T2).

**4.3.3.1.5-** Frequência Cardíaca: valores em batimentos por minuto, obtidos com auxílio de cardioscópio em derivação DII, nos mesmos tempos da pressão arterial média.

#### **4.3.3.2- Na etapa experimental**

**4.3.3.2.1-** Grau de bloqueio neuromuscular correspondente à redução percentual da amplitude da resposta de contração das preparações isoladas, avaliada em relação à resposta-controle (imediatamente após o período de estabilização das preparações e antes da adição do bloqueador neuromuscular ao banho).

## **4.4- COLETA, PROCESSAMENTO E ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS**

### **4.4.1- Coleta de dados**

Os pacientes e os experimentos foram identificados por números, e os dados foram registrados nas fichas de protocolo (Anexo 2).

### **4.4.2- Processamento dos dados**

As informações contidas nas fichas foram digitadas e armazenadas em banco de dados do programa EPI-INFO 6.0.

### **4.4.3- Análise estatística dos resultados**

#### **4.4.3.1- Para o estudo clínico**

Foram empregadas provas estatísticas, adotando-se o nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ) para a tomada das decisões, usando-se o programa SAS versão 8.2.

As variáveis de controle, idade e peso, por serem contínuas, foram descritas conforme suas médias, desvios-padrão e valores mínimos e máximos. O teste t de Student foi utilizado para comparar as médias destas variáveis segundo as frequências do estímulo, para verificar se a aleatorização compôs grupos homogêneos quanto à idade e ao peso. As variáveis de controle sexo e estado físico, sendo categóricas, foram comparadas segundo as frequências pelo teste exato de Fisher, com o mesmo objetivo.

Os tempos de início de ação foram comparados entre os grupos de frequências de estímulo pelo teste não paramétrico de Wilcoxon. Estes tempos foram descritos segundo curvas de distribuição acumulada.

As condições clínicas de intubação traqueal foram comparadas entre os grupos de acordo com a frequência de estímulos, pelo teste exato de Fisher.

As médias da pressão arterial e frequência cardíaca foram comparadas entre os grupos de acordo com a frequência de estímulo, através do teste t de Student dentro de cada instante de tempo, assim denominados: controle, T1 e T2. Para a comparação das médias ao longo destes instantes utilizou-se uma MANOVA (análise de variância multivariada) adequada às medidas repetidas. Esta ferramenta estatística testa se existe uma significativa diferença destas médias ao longo do tempo e se os grupos de frequências de estímulo exerce algum efeito longitudinal nestas diferenças.

Os métodos estatísticos foram utilizados de forma independente para os subgrupos formados pela intervenção segundo o pancurônio ou segundo o rocurônio.

#### **4.4.3.2- Na etapa experimental**

Para análise estatística foi utilizado um método multivariado de análise de variância (MANOVA) para medidas repetidas. O pressuposto de normalidade exigido pelo método foi alcançado por transformação do tipo Box-Cox. O modelo comparou os graus de bloqueio neuromuscular entre os grupos I e II (0,1Hz e 1Hz) e ao longo dos instantes de tempo, nos dois subgrupos (subgrupo RE - rocurônio e subgrupo PE - pancurônio), adotando-se o nível de significância de 1% ( $p < 0,01$ ).

### **4.5- ASPECTOS ÉTICOS**

A monitorização da transmissão neuromuscular durante os procedimentos anestésicos, embora não seja uma prática rotineira, possibilita maior vigilância e segurança aos pacientes.

Por se tratar de pesquisa envolvendo seres humanos, foram seguidas as diretrizes e normas contidas na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e cumpridos os princípios éticos enunciados na Declaração de Helsinke III (Declaração de Helsinke, 2000). Todos os indivíduos selecionados para o estudo foram informados da pesquisa e do método de monitorização a que seriam submetidos. Só participaram da



mesma aqueles que deram consentimento verbal e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 1). O sigilo das informações foi mantido. Antes do início da pesquisa, o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

No estudo experimental o manuseio dos animais para a retirada dos diafragmas com o nervo frênico correspondente obedeceu as normas para o uso de animais em experimentos científicos, estipuladas pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) – (Anexo 3). O protocolo deste estudo foi previamente aprovado pelo Conselho de Ética do Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental da UNICAMP.



## ***5. RESULTADOS***

## 5.1- NO ESTUDO CLÍNICO

### 5.1.1- Das características físicas dos pacientes em relação às variáveis de controle: idade, peso, sexo e estado físico (ASA)

Os valores individuais das características físicas dos pacientes nos grupos I e II e subgrupos P e R, encontram-se nas Tabelas 12 a 15 (Anexo).

**Tabela 1-** Características Físicas dos Pacientes. Valores Médios, Máximo, Mínimo e Desvios-Padrão da Idade e Peso nos Grupos e Subgrupos.

| Subgrupo   | Grupo | Variável | Média | DP    | Mínimo | Máximo | p valor <sup>(*)</sup> |
|------------|-------|----------|-------|-------|--------|--------|------------------------|
| Pancurônio | I     | Idade    | 33,83 | 10,48 | 18,00  | 55,00  | 0,46                   |
|            | II    |          | 35,93 | 11,48 | 18,00  | 54,00  |                        |
|            | I     | Peso     | 65,93 | 9,04  | 45,00  | 80,00  | 0,60                   |
|            | II    |          | 64,67 | 9,31  | 49,00  | 80,00  |                        |
| Rocurônio  | I     | Idade    | 35,10 | 9,95  | 18,00  | 52,00  | 0,10                   |
|            | II    |          | 39,43 | 10,20 | 22,00  | 57,00  |                        |
|            | I     | Peso     | 63,57 | 8,03  | 50,00  | 80,00  | 0,86                   |
|            | II    |          | 64,03 | 11,43 | 45,00  | 88,00  |                        |

(\*) Teste *t* de Student

A análise comparativa entre os grupos e subgrupos quanto ao peso e a idade mostrou homogeneidade não havendo diferença entre eles pelo teste *t* de Student (Tabela 1).

Quanto ao sexo e ao estado físico, a análise estatística não mostrou diferença significativa entre os grupos e subgrupos, pelo teste exato de Fisher (Tabelas 2 e 3).

**Tabela 2-** Distribuição dos Pacientes de acordo com o Sexo e Estado Físico nos Grupos I (0,1Hz) e II (1Hz) - Subgrupo P

|               | Subgrupo P (pancurônio) |      |          |      | p valor <sup>(*)</sup> |
|---------------|-------------------------|------|----------|------|------------------------|
|               | Grupo I                 |      | Grupo II |      |                        |
|               | N                       | (%)  | N        | (%)  |                        |
| Sexo          |                         |      |          |      | 0,80                   |
| Masculino     | 16                      | (53) | 14       | (47) |                        |
| Feminino      | 14                      | (47) | 16       | (53) |                        |
| Estado físico |                         |      |          |      | 1,00                   |
| I             | 19                      | (63) | 19       | (63) |                        |
| II            | 11                      | (37) | 11       | (37) |                        |

(\*) Teste exato de Fisher

**Tabela 3-** Distribuição dos Pacientes de acordo com o Sexo e Estado Físico nos Grupos I (0,1Hz) e II (1Hz) - Subgrupo R

|               | Subgrupo R (rocurônio) |      |          |      | p valor <sup>(*)</sup> |
|---------------|------------------------|------|----------|------|------------------------|
|               | Grupo I                |      | Grupo II |      |                        |
|               | N                      | (%)  | N        | (%)  |                        |
| Sexo          |                        |      |          |      | 1,00                   |
| Masculino     | 14                     | (47) | 14       | (47) |                        |
| Feminino      | 16                     | (53) | 16       | (53) |                        |
| Estado físico |                        |      |          |      | 1,00                   |
| I             | 19                     | (63) | 18       | (60) |                        |
| II            | 11                     | (37) | 12       | (40) |                        |

(\*) Teste exato de Fisher

### 5.1.2- Tempo de início de ação (momento da intubação)

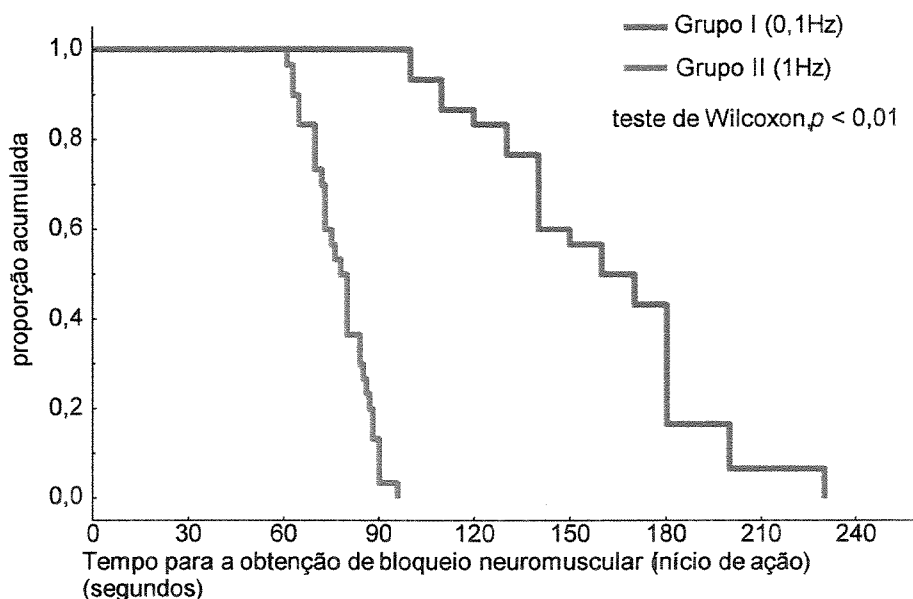
Os valores individuais do tempo de início de ação (momento da intubação), observados nos grupos I e II e nos subgrupos P e R, encontram-se nas Tabelas 16 a 19 (Anexo).

Os tempos médios e desvios-padrão de início de ação (TI) no subgrupo do pancurônio foram de  $159,33 \pm 35,22$  segundos no Grupo I e de  $77,83 \pm 9,52$  segundos no Grupo II. No subgrupo do rocurônio estes valores foram de  $83,0 \pm 17,25$  no Grupo I e de  $48,96 \pm 10,16$  segundos no Grupo II. Os valores máximo, mínimo, médio e desvios-padrão do tempo de início de ação nos grupos e subgrupos encontram-se na Tabela 4.

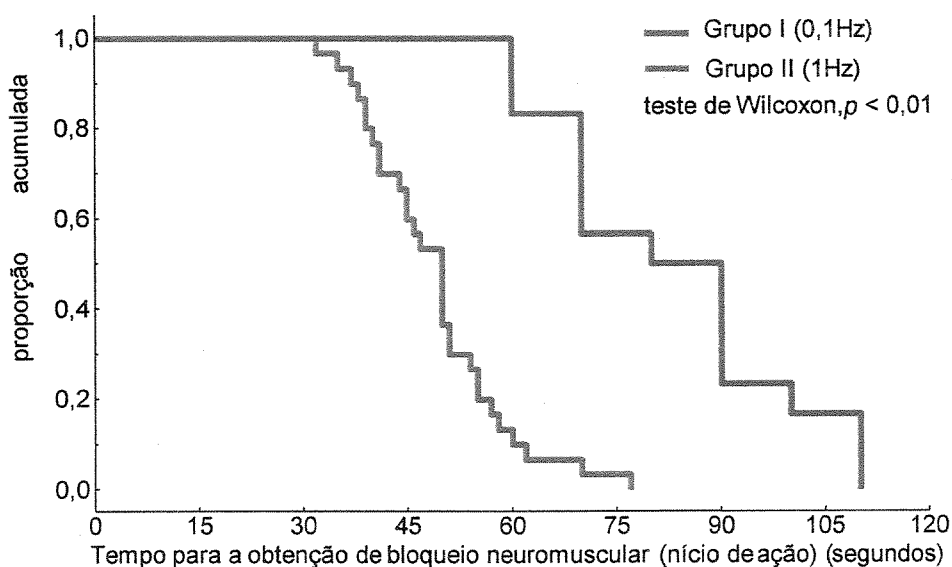
**Tabela 4-** Tempo de Início de Ação (segundos): Valores Mínimo, Máximo, Médio e Desvios-Padrão.

| Subgrupo   | Grupo | Média  | DP    | Mínimo | Máximo | p valor <sup>(*)</sup> |
|------------|-------|--------|-------|--------|--------|------------------------|
| Pancurônio | I     | 159,33 | 35,22 | 100,0  | 230,0  | < 0,01                 |
|            | II    | 77,83  | 9,52  | 61,0   | 96,0   |                        |
| Rocurônio  | I     | 83,0   | 17,25 | 60,0   | 110,0  | < 0,01                 |
|            | II    | 48,96  | 10,16 | 32,0   | 77,0   |                        |

As Figuras 7 e 8 mostram as curvas de distribuição acumulada obtidos com os valores dos tempos para a obtenção de pelo menos 75% de redução das respostas de contração do músculo adutor do polegar (início de ação) nos dois grupos e subgrupos. O Teste de Wilcoxon mostrou que o início de ação no Grupo II foi significativamente menor do que no Grupo I, tanto no subgrupo P como no R.



**Figura 7-** Curvas de distribuição acumulada construídas com os valores individuais do tempo para início de ação do pancurônio nos Grupos I - frequência de estímulo = 0,1Hz e II - frequência de estímulo = 1Hz.



**Figura 8:** Curvas de distribuição acumulada construídas com os valores individuais do tempo para início de ação do rocurônio nos Grupos I - frequência de estímulo = 0,1Hz e II - frequência de estímulo = 1Hz.

### 5.1.3- Tempo para bloqueio neuromuscular total (TT)

Os valores individuais do tempo para bloqueio neuromuscular total, observados nos grupos I e II e nos subgrupos P e R, encontram-se nas Tabelas 16 a 19 (Anexo).

Os tempos médios e desvios-padrão do tempo para bloqueio neuromuscular total (TT) no subgrupo do pancurônio foram  $222,0 \pm 46,56$  segundos no Grupo I e  $105,96 \pm 15,58$  segundos no Grupo II. No subgrupo do rocurônio estes valores foram de  $125,33 \pm 20,12$  no Grupo I e de  $59,83 \pm 10,36$  segundos no Grupo II. A análise estatística mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos nos dois subgrupos. Os valores máximo, mínimo, médio e desvios-padrão do tempo para bloqueio neuromuscular total nos grupos e subgrupos encontram-se na Tabela 5.

**Tabela 5-** Tempo para Bloqueio Neuromuscular Total (segundos): Valores Mínimo, Máximo, Médio e Desvios-Padrão.

| Subgrupo   | Grupo | Média  | DP    | Mínimo | Máximo | p valor <sup>(*)</sup> |
|------------|-------|--------|-------|--------|--------|------------------------|
| Pancurônio | I     | 222,0  | 46,56 | 160,0  | 300,0  | < 0,01                 |
|            | II    | 105,96 | 15,58 | 81,0   | 140,0  |                        |
| Rocurônio  | I     | 125,33 | 20,12 | 90,0   | 160,0  | < 0,01                 |
|            | II    | 59,83  | 10,36 | 42,0   | 86,0   |                        |

#### 5.1.4- Condições clínicas de intubação traqueal

Quanto às condições de intubação traqueal, a pontuação atribuída aos pacientes, nos dois grupos e subgrupos, encontram-se nas Tabelas 20 a 23 (Anexo).

Nos dois grupos e subgrupos atribuiu-se pontuação 1 aos parâmetros laringoscopia (laringoscopia fácil) e posição e movimento das cordas vocais (abertas) a todos os pacientes.

Em relação à intensidade de tosse: no Grupo I (subgrupo P), 28 pacientes (93,33%) receberam pontuação 1 (ausência de tosse) e 2 pacientes (6,67%) receberam pontuação 2 (tosse leve); no Grupo II, 21 pacientes (70%) receberam pontuação 1 (ausência de tosse), 6 pacientes (20%), pontuação 2 (tosse leve) e 3 pacientes (10%), pontuação 3 (tosse moderada). Nos pacientes que receberam pancurônio (subgrupo P), as condições gerais de intubação foram consideradas satisfatórias em 57 pacientes (95%) e insatisfatórias em 3 pacientes (5%), sendo estes do Grupo II (1Hz).

No Grupo I (subgrupo R), os 30 pacientes (100%) receberam pontuação 1 para o parâmetro presença e intensidade de tosse (ausência de tosse), e no Grupo II, 28 pacientes (93,33%) apresentaram pontuação 1 (ausência de tosse) e 2 (6,67%) pontuação 2 (tosse leve). As condições de intubação traqueal foram satisfatórias em todos os pacientes que receberam rocurônio. O teste exato de Fisher, empregado para comparação entre os grupos e subgrupos, não mostrou diferença significativa.



A distribuição dos pacientes nos dois grupos e subgrupos de acordo com as condições de intubação traqueal consta da Tabela 6.

**Tabela 6-** Distribuição dos pacientes nos grupos e subgrupos de acordo com as condições de intubação traqueal

| Subgrupo   | Grupo | Satisfatórias | Insatisfatórias | p valor <sup>(*)</sup> | n  |
|------------|-------|---------------|-----------------|------------------------|----|
| Pancurônio | I     | 30            | 0               | NS                     | 30 |
|            | II    | 27            | 3               |                        | 30 |
| Rocurônio  | I     | 30            | 0               | NS                     | 30 |
|            | II    | 30            | 0               |                        | 30 |

(\*) Teste exato de Fisher

#### 5.1.5- Pressão arterial

Os valores individuais da pressão arterial média, dos pacientes nos grupos I e II (subgrupos P e R), estão relacionados nas Tabelas 24 a 27 (Anexo).

Nos pacientes do Grupo I (0,1Hz) que receberam pancurônio (subgrupo P), verificou-se diminuição dos valores da pressão arterial média entre os tempos “controle” e T1 em 23 casos (76,6%); nos casos 14, 20, 21 (10%) houve aumento, e nos casos 07, 13, 17, 29 (13,3%) a pressão permaneceu constante. A comparação entre os valores individuais correspondentes aos tempos T1 e T2 mostrou aumento em 12 pacientes (40%), diminuição em 6 pacientes (20%), e em 12 (40%) estes valores não se alteraram. No Grupo II (1Hz), verificou-se entre os momentos “controle” e T1, diminuição da pressão arterial média em 26 pacientes (86,6%); nos casos 04, 09, 22, 30 (13,3%) estes valores permaneceram constantes. Entre T1 e T2, observou-se aumento da pressão arterial média em 12 pacientes (40%); nos casos 09, 11, 18, 23 (13,3%) ocorreu diminuição, e em 14 pacientes (46,6%) os valores não se alteraram.

Nos pacientes do Grupo I (0,1Hz) que receberam rocurônio (subgrupo R), verificou-se diminuição dos valores da pressão arterial média entre os tempos “controle” e

T1 em 19 casos (63,3%); nos casos 03, 15, 23 (10%) houve aumento e em 08 casos (26,6%) a pressão permaneceu constante. A comparação entre os valores individuais correspondentes aos tempos T1 e T2 mostrou aumento em 17 pacientes (56,6%), diminuição em 05 (16,6%) e em 08 (26,6%) estes valores não se alteraram. No Grupo II (1Hz), verificou-se, entre o momento “controle” e T1, diminuição da pressão arterial média em 25 pacientes (83,3%); nos casos 01, 10, 21 (10%) estes valores elevaram-se, e nos casos 03, 30 (6,66%) permaneceram constantes. Entre T1 e T2, observou-se aumento da pressão arterial média em 16 pacientes (53,3%); em 11 (36,6%) ocorreu diminuição e nos casos 03, 14, 20 (10%) os valores permaneceram constantes.

A análise estatística entre os grupos e subgrupos mostrou comportamento semelhante. Os valores médios de pressão arterial média correspondentes a cada instante de tempo (controle, T1 e T2), comparados entre os grupos I e II (frequência de estímulos de 1Hz e 0,1Hz) pelo teste t de Student não mostraram diferença estatisticamente significativa. No entanto, a análise de variância multivariada (MANOVA) empregada para a comparação das médias ao longo destes instantes mostrou diferença estatisticamente significativa tanto para a frequência de 1Hz como para a de 0,1Hz. Os valores médios de pressão arterial média e desvios-padrão calculados para cada tempo estudado e a análise estatística, nos grupos e subgrupos, encontram-se nas Tabelas 7 e 8.

**Tabela 7-** Valores Médios e Desvios-Padrão da Pressão Arterial Média (mmHg) nos Diferentes Tempos Estudados - Grupos I e II (Subgrupo P).

| Subgrupo   | Grupo | Tempo    | n  | Média | DP    | Mínimo | Máximo | p valor(*) |
|------------|-------|----------|----|-------|-------|--------|--------|------------|
| Pancurônio | I     | controle | 30 | 90,50 | 9,97  | 70,00  | 110,00 | 0,22       |
|            | II    |          | 30 | 87,27 | 10,11 | 70,00  | 100,00 |            |
|            | I     | T1       | 30 | 78,77 | 8,29  | 60,00  | 96,00  | 0,74       |
|            | II    |          | 30 | 78,00 | 9,45  | 60,00  | 90,00  |            |
|            | I     | T2       | 30 | 80,67 | 8,81  | 60,00  | 100,00 | 0,96       |
|            | II    |          | 30 | 80,80 | 10,57 | 60,00  | 100,00 |            |

(\*) Teste t de Student

comparação entre os tempos “controle” x T1 x T2,  $p < 0,01$  (MANOVA)

**Tabela 8-** Valores Médios e Desvios-Padrão da Pressão Arterial Média (mmHg) nos Diferentes Tempos Estudados - Grupos I e II (Subgrupo R).

| Subgrupo  | Grupo | Tempo    | n  | Média | DP    | Mínimo | Máximo | p valor(*) |
|-----------|-------|----------|----|-------|-------|--------|--------|------------|
| Rocurônio | I     | Controle | 30 | 88,17 | 9,76  | 70,00  | 106,00 | 0,11       |
|           | II    |          | 30 | 93,60 | 15,25 | 62,00  | 128,00 |            |
|           | I     | T1       | 30 | 79,63 | 10,43 | 60,00  | 100,00 | 0,77       |
|           | II    |          | 30 | 78,80 | 11,87 | 60,00  | 103,00 |            |
|           | I     | T2       | 30 | 82,77 | 10,62 | 60,00  | 104,00 | 0,87       |
|           | II    |          | 30 | 83,37 | 17,47 | 59,00  | 134,00 |            |

(\*) Teste *t* de Student

comparação entre os tempos controle x T1 x T2,  $p < 0,01$  (MANOVA)

#### 5.1.6- Frequência cardíaca

Os valores individuais da frequência cardíaca dos pacientes dos grupos I e II, nos subgrupos P e R, estão relacionados nas Tabelas 28 a 31 (Anexo).

Nos pacientes do Grupo I (0,1Hz) que receberam pancurônio (subgrupo P), verificou-se aumento dos valores da frequência cardíaca entre os tempos “controle” e T1 em 16 casos (53,3%); diminuição em 10 casos (33,3%), e nos casos 01, 14, 23, 27 (13,3%) os valores permaneceram constantes. A comparação entre os valores individuais correspondentes aos tempos T1 e T2 mostrou aumento em 18 pacientes (60%), diminuição em 6 pacientes (20%), e em 6 (20%) estes valores não se alteraram. No Grupo II (1Hz), verificou-se entre os momentos “controle” e T1 aumento da frequência cardíaca em 14 pacientes (46,6%); diminuição em 13 casos (43,3%) e nos casos 13, 18, 24 (10%) estes valores permaneceram constantes. Entre T1 e T2, observou-se aumento da frequência cardíaca em 14 pacientes (46,6%), diminuição em 9 pacientes (30%), e em 7 casos (23,3%) os valores permaneceram constantes.

Nos pacientes do Grupo I (0,1Hz), que receberam rocurônio (subgrupo R), verificou-se diminuição dos valores da frequência cardíaca entre os tempos “controle” e T1 em 15 casos (50%); aumento em 11 casos (36,6%), e nos casos 13, 23, 24, 25 (13,3%) a frequência cardíaca permaneceu constante. A comparação entre os valores individuais correspondentes aos tempos T1 e T2 mostrou aumento em 19 pacientes (63,3%), diminuição em 8 pacientes (26,6%) e nos casos 01, 05, 22 (10%) estes valores permaneceram constantes. No Grupo II (1Hz), verificou-se entre os momentos “controle” e T1 diminuição da frequência cardíaca em 21 pacientes (70%); aumento em 5 casos (16,6%), e nos casos 21, 25, 28, 29 (13,3%) os valores permaneceram constantes. A comparação entre os valores individuais correspondentes aos tempos T1 e T2 mostrou aumento em 23 pacientes (76,6%), diminuição nos casos 05, 14 (6,66%) e se mantiveram constantes em 5 casos.

Os valores médios da frequência cardíaca comparados entre os grupos (frequência de 1Hz e 0,1Hz), nos dois subgrupos, pelo teste t de Student dentro de cada instante (controle, T1 e T2) não mostraram diferença estatisticamente significativa. Em ambos os subgrupos P e R, a comparação destas médias ao longo destes instantes através da análise de variância multivariada (MANOVA) mostrou diferença estatisticamente significativa. Os valores médios de frequência cardíaca e desvios-padrão calculados para cada tempo estudado e a análise estatística, nos grupos e subgrupos encontram-se nas Tabelas 9 e 10.

**Tabela 9-** Valores Médios e Desvios-Padrão da Frequência Cardíaca (batimento por minuto) nos Diferentes Tempos Estudados - Grupos I e II (Subgrupo P).

| Subgrupo   | Grupo | Tempo    | n  | Média | DP    | Mínimo | Máximo | p valor(*) |
|------------|-------|----------|----|-------|-------|--------|--------|------------|
| Pancurônio | I     | controle | 30 | 79,37 | 16,38 | 52,00  | 125,00 | 0,84       |
|            | II    |          | 30 | 78,60 | 12,93 | 58,00  | 115,00 |            |
|            | I     | T1       | 30 | 79,37 | 14,26 | 54,00  | 122,00 | 0,91       |
|            | II    |          | 30 | 78,93 | 16,39 | 55,00  | 120,00 |            |
|            | I     | T2       | 30 | 84,80 | 14,47 | 61,00  | 122,00 | 0,34       |
|            | II    |          | 30 | 80,90 | 17,01 | 56,00  | 126,00 |            |

(\*) Teste *t* de Student

comparação entre os tempos controle x T1 x T2,  $p < 0,01$  (MANOVA)

**Tabela 10-** Valores Médios e Desvios-Padrão da Frequência Cardíaca (batimento por minuto) nos Diferentes Tempos Estudados - Grupos I e II (Subgrupo R).

| Subgrupo  | Grupo | Tempo    | n  | Média | DP    | Mínimo | Máximo | p valor(*) |
|-----------|-------|----------|----|-------|-------|--------|--------|------------|
| Rocurônio | I     | Controle | 30 | 72,77 | 15,34 | 52,00  | 110,00 | 0,16       |
|           | II    |          | 30 | 78,33 | 15,05 | 48,00  | 113,00 |            |
|           | I     | T1       | 30 | 70,93 | 12,92 | 54,00  | 102,00 | 0,63       |
|           | II    |          | 30 | 72,50 | 12,20 | 51,00  | 100,00 |            |
|           | I     | T2       | 30 | 74,13 | 12,41 | 52,00  | 98,00  | 0,13       |
|           | II    |          | 30 | 79,63 | 14,91 | 52,00  | 111,00 |            |

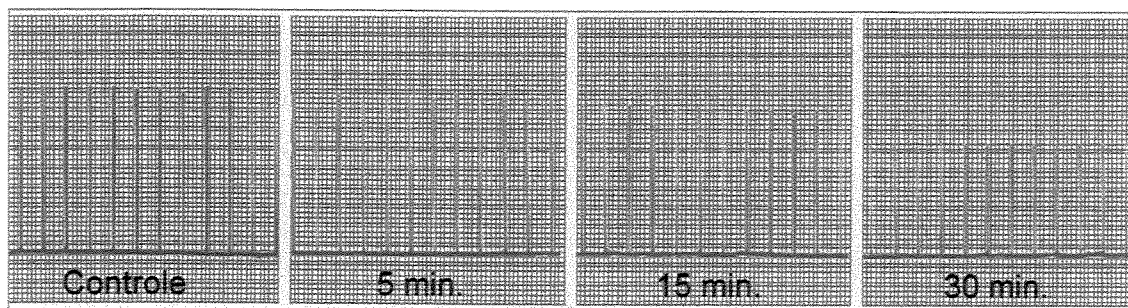
(\*) Teste *t* de Student

comparação entre os tempos controle x T1 x T2,  $p < 0,01$  (MANOVA)

## 5.2- NO ESTUDO EXPERIMENTAL

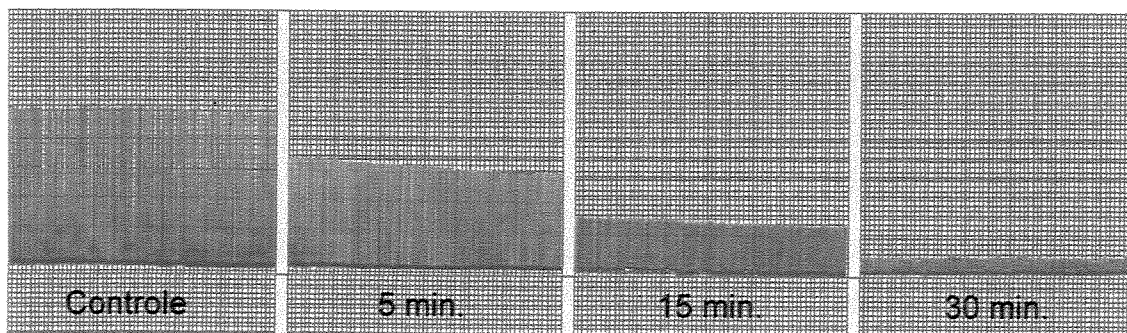
Os valores dos graus de bloqueio neuromuscular nos diferentes tempos estudados, em cada experimento, observados nos grupos I e II e nos subgrupos PE e RE, encontram-se nas Tabelas 32 a 35 (Anexo).

Nos dois grupos (Grupo I - 0,1Hz e Grupo II - 1Hz) e subgrupos RE (rocurônio) e PE (pancurônio), observou-se aumento cumulativo nos graus de bloqueio das respostas musculares (Figuras 9 a 12).



Controle = amplitude máxima de resposta contrátil; 5', 15', 30' – após a adição do curare ao banho.

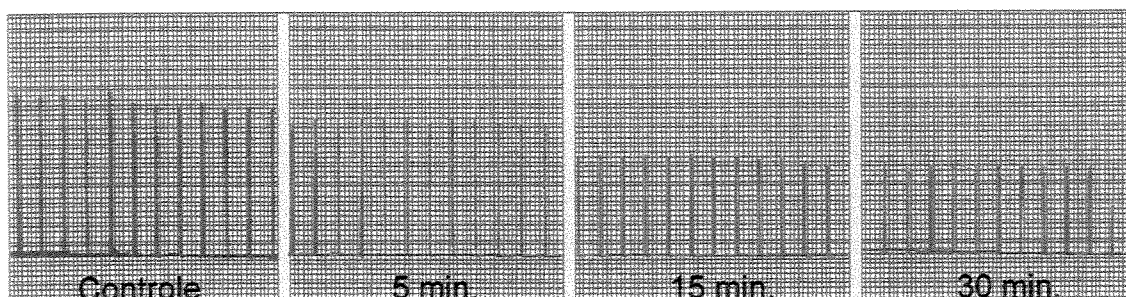
**Figura 9** – Respostas à estimulação indireta, com freqüências de 0,1Hz (grupo I) nas preparações curarizadas com rocurônio (4µg/ml)



Controle = amplitude máxima de resposta contrátil; 5', 15', 30' – após a adição do curare ao banho.

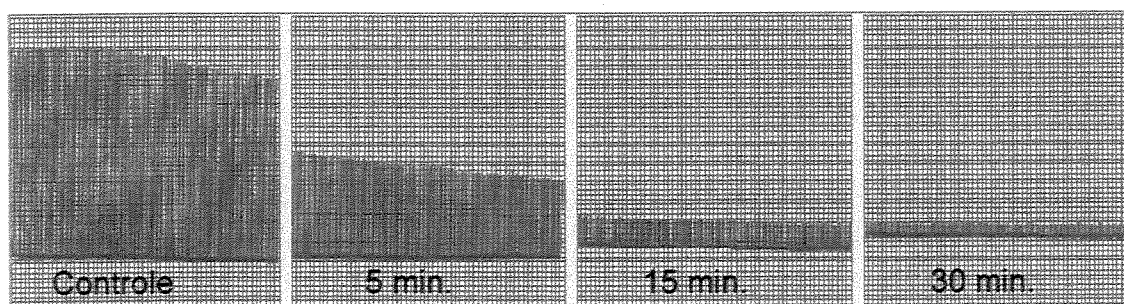
**Figura 10** – Respostas à estimulação indireta, com freqüências de 1Hz (grupo II) nas preparações curarizadas com rocurônio (4µg/ml)

Houve diferença significativa entre os diferentes tempos estudados, em relação à resposta muscular controle. O efeito do aumento da frequência de estímulos na instalação do bloqueio neuromuscular foi estatisticamente significante nos dois subgrupos.



Controle = amplitude máxima de resposta contrátil; 5', 15', 30' – após a adição do curare ao banho.

**Figura 11** – Respostas à estimulação indireta, com frequências de 0,1Hz (grupo I) nas preparações curarizadas com pancurônio (2 $\mu$ g/ml)



Controle = amplitude máxima de resposta contrátil; 5', 15', 30' – após a adição do curare ao banho.

**Figura 12** – Respostas à estimulação indireta, com frequências de 1Hz (grupo II) nas preparações curarizadas com pancurônio (2 $\mu$ g/ml)

A comparação dos valores médios dos graus de bloqueio nos diferentes tempos estudados, nos dois subgrupos, mostrou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (0,1Hz e 1Hz).

Em todos os momentos estudados, nos dois subgrupos do Grupo II (1Hz), os graus de bloqueio neuromuscular foram significativamente ( $p < 0,01$ ) maiores do que no Grupo I. A MANOVA fornece evidências de que há diferenças entre os grupos ( $p < 0,01$ ) e indica um aumento significativo do grau de bloqueio ao longo do tempo ( $p < 0,01$ ). Os valores médios e desvios-padrão do grau de bloqueio neuromuscular, aos 5, 15 e 30 minutos, após a adição dos dois agentes com as duas frequências de estímulos, encontram-se na Tabela 11.

**Tabela 11-** Grau de bloqueio (%) das respostas no diafragma à estimulação indireta nos Grupos I (0,1Hz) e II (1Hz) nos diferentes tempos estudados - Subgrupos PE (pancurônio) e RE (rocurônio)

| Subgrupo   | Grupo | 5 minutos    | 15 minutos   | 30 minutos  | p valor <sup>(*)</sup> |
|------------|-------|--------------|--------------|-------------|------------------------|
| Pancurônio | I     | 8,37 ± 0,63  | 33,95 ± 4,09 | 43,8 ± 1,07 | < 0,01                 |
|            | II    | 56,86 ± 4,50 | 81,03 ± 4,21 | 96,3 ± 1,51 |                        |
| Rocurônio  | I     | 4,66 ± 0,71  | 15,4 ± 0,96  | 33,5 ± 1,13 | < 0,01                 |
|            | II    | 40,14 ± 2,27 | 68,7 ± 3,31  | 81,0 ± 7,17 |                        |





## ***6. DISCUSSÃO***

Na prática clínica, como a monitorização do bloqueio neuromuscular é rotineiramente feita empregando-se estimulação de um nervo periférico é de se esperar que não haja coincidência com a avaliação das condições clínicas de intubação traqueal efetuadas com o auxílio de escalas que se baseiam em critérios exclusivamente clínicos para qualificar a intubação traqueal.

A medida e a monitorização do grau de bloqueio neuromuscular podem ser obtidas na clínica usando a combinação de diferentes tipos de estimulação, como estímulos isolados de baixa frequência, sequência de quatro estímulos e outros, para avaliar a força de contração do adutor do polegar. Em função desta diversidade, alguns aspectos são importantes, quando se considera a multiplicidade de locais de ação dos agentes bloqueadores neuromusculares. Em 1980, BOWMAN sugeriu que os bloqueadores neuromusculares podem atuar em sítios específicos pré e pós-sinápticos, e a diferença de afinidade por estes sítios de ação pode explicar a disparidade de propriedades que existem entre estas drogas, exteriorizadas por fadiga e/ou potencialização pós-tetânica ou pós sequência de quatro estímulos.

O bloqueio dos receptores nicotínicos pode ser detectado “in vitro”, pela avaliação da liberação de acetilcolina em resposta à estimulação de um nervo motor. Usando esta técnica, WESSLER et al. (1986) e VIZI et al. (1987) demonstraram que o pancurônio é capaz de inibir a liberação de acetilcolina em preparação nervo frênico-diafragma de rato. De acordo com GALLACCI e OLIVEIRA (1994), esta diminuição deve-se à alteração tanto no tamanho como no conteúdo quantal, e conseqüente comprometimento da amplitude e da frequência dos potenciais em miniatura da placa terminal.

Em relação ao rocurônio, seus efeitos pré-sinápticos foram bem avaliados por ENGLAND et al. (1997). Estes autores avaliaram os efeitos de pequenas doses de rocurônio em preparações nervo frênico-diafragma de rato submetidas a diferentes frequências de estímulos e observaram aumento no grau de bloqueio neuromuscular quando a frequência de estimulação foi aumentada. Após um período de estabilização da preparação sob estimulação com 0,1Hz de frequência, foram adicionadas ao banho doses de diferentes bloqueadores neuromusculares (vecurônio, mivacúrio, tubocurarina,

hexametônio e rocurônio) suficientes para produzir 20% de bloqueio. Cada preparação foi estimulada por períodos correspondentes a 200 estímulos com uma sequência de frequências escolhida aleatoriamente que incluía 0,2, 0,5, 1 ou 2Hz. Entre cada sessão de estimulação, a preparação foi estimulada com frequência de 0,1Hz.

Estes autores observaram que o bloqueio produzido pelo rocurônio era intensificado com o emprego das maiores frequências, de forma e intensidade semelhantes ao que ocorreu com hexametônio, uma droga cujo sítio de ação é predominantemente pré-sináptico. Em função destes resultados, puderam inferir que o rocurônio quando usado em pequenas doses apresenta alta afinidade por receptores nicotínicos pré-sinápticos.

Neste estudo foram utilizadas doses de rocurônio e de pancurônio consideradas subparalisantes. Adotou-se uma dose capaz de tornar o líquido do banho uma solução  $0,65\mu\text{M}$  de rocurônio, uma concentração menor do que aquela descrita por LAW MIN et al. (1992) como capaz de produzir redução de 50% da resposta contrátil de diafragmas de ratos ( $0,71\mu\text{M}$ ). Essa dose pode ser considerada pequena, no entanto, a evolução lenta da instalação do bloqueio sugere que a ação pré-juncional do rocurônio foi sobrepujada pela sua ação pós-sináptica. Resultados semelhantes quanto à não preponderância de efeitos pré-sinápticos do rocurônio foram relatados por MARSHALL et al. (1994), que usaram altas doses do rocurônio. Embora não tenham conseguido demonstrar o efeito seletivo pelos receptores pré-sinápticos, relataram a ocorrência de intensa fadiga pós-tetânica.

Na fase experimental deste estudo, a evolução do bloqueio ocorreu de forma diferenciada para os dois bloqueadores, observando-se, em todos os tempos do estudo, maior grau de bloqueio nas preparações tratadas com pancurônio, uma droga mais potente do que o rocurônio.

A associação entre potência de bloqueadores neuromusculares e início de ação, numa relação inversa, foi descrita na década de 80 e, a partir de então, foi bastante avaliada por diversos autores (BOWMAN et al., 1988; DONATI, 1988, KOPMAN, 1989; DONATI et al., 1991a; LAW MIN et al., 1992; KOPMAN et al., 1999).

No estudo experimental, a preocupação fundamental quanto à escolha da dose associou-se à evolução do bloqueio. No projeto piloto constatou-se que, quando se mantinham doses que guardavam uma proporção relativa à potência dos dois agentes, o bloqueio produzido pelo rocurônio instalava-se de forma abrupta, impedindo a avaliação da influência da frequência de estimulação. Deve-se considerar que a dose de pancurônio estabelecida (capaz de proporcionar concentração  $0,27\mu\text{M}$  no banho) foi a mínima suficiente para promover o bloqueio num tempo hábil para o estudo. Essa dose pode ser considerada relativamente alta, se comparada com aquela descrita por LAW MIN et al. (1992), uma concentração de  $0,18\mu\text{M}$ . para produzir 50% de inibição da contração. A progressão mais lenta da instalação do bloqueio com o rocurônio confirma a hipótese da ação pós-juncional do rocurônio, nesta condição experimental.

Um outro fator que certamente contribuiu para a instalação diferenciada pode estar associado à maior ou menor dificuldade das moléculas dos diferentes bloqueadores atingirem o seu sítio de ação. A velocidade de instalação e de regressão do bloqueio neuromuscular em preparações isoladas nervo frênico-hemidiafragma de rato foram estudadas por BROOKES e MACKAY (1971). Estes autores avaliaram a influência da difusibilidade da galamina e da d-tubocurarina e compararam com a sacarose marcada. Eles identificaram alguns fatores que interferem na instalação do bloqueio, como a localização da junção neuromuscular do diafragma de rato numa profundidade de  $50\mu\text{m}$  e a distribuição irregular de partículas do bloqueador neuromuscular na superfície do músculo. A exemplo do que tinha sido relatado anteriormente por WAUD (1967), concluíram que tanto o início como a regressão do bloqueio neuromuscular são controlados pela difusão.

A hipótese de que o rocurônio tem marcante afinidade com receptores pré-sinápticos, assim como ação em sítios nicotínicos pós-sinápticos, pode explicar, em parte, características únicas desta droga, como rápido início de ação e a relação inversa entre potência e início de ação de diferentes bloqueadores neuromusculares (ENGLAND, 1995; FELDMAN et al., 1995; ENGLAND et al., 1996).

Mais recentemente, LAW MIN et al. (1992) demonstraram que, quando o bloqueador neuromuscular é aplicado diretamente na placa terminal, o início de ação e a recuperação do bloqueio dependem da droga em si. Estes autores estudaram, comparativamente, bloqueadores de potências diferenciadas em experimento desenhado para que o bloqueador fosse colocado o mais próximo possível da placa terminal. Com a aplicação das drogas através de eletrodos eles conseguiram afastar fatores que interferem com a instalação do bloqueio, tais como tempo circulatório, ligação protéica, eliminação, distribuição e interação com outras drogas, que estão presentes em organismos intactos.

O início de ação foi relacionado com a potência da droga e obedeceu à mesma seqüência relatada para humanos, galamina < rocurônio < d-tubocurarinva < atracúrio < pancurônio < doxacúrio (LAW MIN et al., 1992). Estes autores admitiram que a relação potência-início de ação parece ser devido à interação da droga com a placa motora em função da hipótese descrita a seguir. Assim que a adição da droga na placa é interrompida, há uma distribuição a partir do local num sentido favorável ao gradiente de concentração. Quando a concentração da droga diminui na área perijuncional, algumas moléculas do bloqueador podem se desligar dos receptores, deixar a área juncional ou ligarem-se novamente ao mesmo ou a um outro receptor. Esta última probabilidade é maior se a droga em estudo tem alta afinidade pelos receptores. Por este motivo, drogas mais potentes teriam menor chance de deixar a junção e conseqüentemente o bloqueio seria postergado e mais prolongado.

Além dos fatores já citados, a relação entre o início de ação e a potência depende de outros mecanismos, entre eles o processo de ocupação dos receptores nicotínicos pós-juncionais. Este processo relaciona-se com o gradiente de concentração entre a região perissináptica e a fenda sináptica e a ligação da droga com o receptor. É necessário que haja maior gradiente de concentração com as drogas menos potentes porque, para produzir seu efeito, necessitam de altas concentrações. Por outro lado as drogas menos potentes apresentam menor potencial de ligação aos receptores. Ambos os fatores fazem com que as drogas menos potentes proporcionem bloqueio de instalação mais rápida (LAW MIN et al., 1992).

A aparente discrepância verificada no estudo experimental em relação à instalação do bloqueio pode estar associada ao uso de doses não equipotentes dos bloqueadores estudados, tendo em vista que não foi possível manter a proporção dose–potência. Assim, o estudo estatístico analisou as variações decorrentes das frequências de estímulos dentro de cada grupo.

De acordo com BOWMAN (1988), nos estudos “in vivo” a maior determinante da velocidade de instalação do bloqueio parece ser a potência molar. Com as drogas menos potentes um número maior de moléculas é administrado. Então o gradiente de concentração entre o plasma e a placa terminal fica aumentado, o que facilita o aporte de moléculas aos receptores (DONATI, 1988; KOPMAN, 1989; LAW MIN et al., 1992).

Quando em estudos comparativos são utilizadas doses eqüipotentes de bloqueadores neuromusculares, a droga mais potente gera concentrações plasmáticas mais baixas e um número menor de moléculas é transportado em volumes maiores de sangue. Conseqüentemente este maior volume necessita de um tempo maior para liberar as moléculas para o músculo, retardando a instalação do bloqueio (DONATI, 1988).

Uma explicação mais complexa foi proposta por DONATI e MEISTELMAN (1991). Eles levaram em conta a alta densidade de receptores na placa e a necessidade de que 75% destes sejam bloqueados para que o bloqueio se manifeste. Assim sendo, consideraram a junção neuromuscular como um “dreno” para moléculas de drogas mais potentes, justificando a relação inversa entre a velocidade de instalação e a potência.

Neste estudo os possíveis efeitos da variação da frequência de estímulos na instalação do bloqueio neuromuscular também foram avaliados em humanos, empregando-se frequências de 0,1 e 1Hz. A estimulação do nervo ulnar e a avaliação da resposta evocada do músculo adutor do polegar foram escolhidas em função da inervação única deste músculo e da semelhança do conjunto nervo ulnar–músculo adutor do polegar com as preparações isoladas nervo frênico–diafragma de rato, freqüentemente empregadas em estudos experimentais (ALI e SAVARESE, 1976).

Estudos anteriores demonstraram que tanto o grau de bloqueio como o início de ação dos bloqueadores neuromusculares podem ser influenciados pelo modo de estimulação empregado, sendo as variações mais evidentes com o emprego de frequências mais altas (CURRAN et al., 1987; BELL et al., 1988; ALI et al., 1990; COOPER et al., 1992; MADDINENI et al., 1993; VIBY-MOGENSEN et al., 1996; MUNHOZ et al., 2001; BRAGA et al., 2002).

FELDMAN e KHAW (1995) estudaram os efeitos da frequência de estimulação aplicada no nervo ulnar em relação à instalação do bloqueio produzido por diferentes doses de rocurônio, e observaram redução de cerca de 50% no tempo de latência quando aumentaram a frequência de 0,1Hz para 1Hz. Os tempos médios relatados para o rocurônio quando empregado na dose de  $0,6\text{mg.kg}^{-1}$ , uma dose igual a adotada neste estudo, variaram de 96seg., obtido com a frequência de 0,1Hz, para 31seg., obtido com a frequência de 1Hz. Os valores desses tempos são muito próximos aos verificados no estudo clínico, no qual foram empregadas as mesmas frequências de estimulação ( $t_{(1\text{Hz})} = 48,96\text{seg.}$  e  $t_{(0,1\text{Hz})} = 83\text{seg.}$ ).

A explicação aventada por FELDMAN e KHAW (1995) para o encurtamento do tempo para o início de ação foi o provável efeito pré-sináptico do rocurônio. Com a ocupação precoce dos receptores colinérgicos pré-juncionais há interferência na mobilização da acetilcolina dos depósitos de reserva para os depósitos prontamente liberáveis e conseqüente diminuição na liberação do neurotransmissor.

Resultados semelhantes foram relatados por HANS et al. (1997), que avaliaram os efeitos de diferentes padrões de estimulação sobre a instalação do bloqueio produzido pelo rocurônio. Estudaram comparativamente os efeitos de estímulos isolados (0,1Hz, 1Hz e 2Hz a cada 15 segundos, numa seqüência de quatro estímulos), aplicados no nervo ulnar. Concluíram que a latência do rocurônio no adutor do polegar é afetada pelo padrão de estimulação, tornando-se mais curta com as frequências mais altas, inviabilizando o uso dessas frequências nos modelos de monitorização.

Dessa forma a monitorização do conjunto nervo ulnar–adutor do polegar passou a ser considerada inadequada como guia de condições de relaxamento para efetuar-se a intubação traqueal. Essa tendência foi reforçada pelo fato de que, quando são empregados estímulos de 0,1Hz de frequência, a exteriorização do bloqueio é detectada mais tardiamente e não corresponde à evolução do bloqueio nos músculos envolvidos nas manobras de laringoscopia e intubação traqueal.

De MEY e De LAAT (1997) estudaram a instalação do bloqueio neuromuscular no masseter e no adutor do polegar, empregando estímulos de frequências diferenciadas. Na monitorização do músculo da mandíbula utilizaram frequência de 0,1Hz, e, no nervo ulnar, 1Hz. Constataram que não houve diferença significativa entre os tempos médios de latência do bloqueio nos dois músculos. Por este motivo recomendaram a estimulação do nervo ulnar com frequência de 1Hz, quando se quer determinar correspondência entre a latência no adutor do polegar e a obtenção de ótimas condições de intubação traqueal. Essa frequência de estimulação foi também estudada por GOAT et al. (1976) e por GRIFFITH et al. (1997), que recomendaram sua utilização para monitorização no período que antecede a intubação traqueal.

Os estudos de HANS et al. (1997) e De MEY e De LAAT (1997) apontam para a necessidade de prudência em se comparar início de ação e grau de bloqueio neuromuscular em estudos com diferentes frequências e modos de estimulação. Um efeito não evidente quando o nervo motor é estimulado com frequência de 0,1Hz pode ser parcialmente revelado com frequências de 2Hz e totalmente revelado quando do emprego de frequências mais altas (FELDMAN e KHAW, 1995).

O presente estudo demonstrou que o início de ação e o tempo para obtenção do bloqueio neuromuscular total produzidos pelos dois bloqueadores neuromusculares são significativamente menores quando do emprego de 1Hz.

Uma provável explicação para a instalação mais rápida do bloqueio, quando do emprego de frequências mais altas, é que a sucessão de contrações provocadas pela estimulação do nervo, com estímulos de alta frequência, aumenta a atividade metabólica e o fluxo sanguíneo muscular, resultando em maior aporte de droga para o músculo estimulado.



SAXENA et al. (1983) demonstraram, em experiências com o tibial anterior de gatos, que o aumento do fluxo sanguíneo no músculo estimulado era de até 6 vezes o valor inicial, quando compararam com o músculo contra-lateral não estimulado (GOAT et al., 1976; McCOY et al., 1995).

A contribuição desse fator isoladamente para o encurtamento do tempo de instalação do bloqueio neuromuscular foi estimada por EIKERMANN e PETERS (2000) como sendo correspondente a 1/3 da variação desse parâmetro. Esses autores estudaram a influência de pequenas variações de frequências de estímulos (0,1Hz e 0,15Hz) na instalação do bloqueio produzido pelo rocurônio. Eles constataram que o encurtamento da latência resultava do somatório de variações na primeira e na segunda fase da curva de instalação do bloqueio. Como a primeira fase, a mais curta, é correspondente ao aporte do bloqueador neuromuscular até o seu local de ação, eles admitiram que o encurtamento desta fase era devido ao aumento do fluxo sanguíneo.

Para GIRLING e MAHAJAN (1996), uma outra explicação é que, mantendo-se a estimulação por períodos relativamente prolongados, pode haver depleção do neurotransmissor e, em conseqüência, o encurtamento da latência e o aumento do grau de bloqueio neuromuscular. Eles também sugeriram que a maior liberação de acetilcolina provocada pela estimulação repetitiva pode levar à dessensibilização dos receptores colinérgicos e, portanto, ao encurtamento do tempo de latência.

Durante as últimas duas décadas, a importância do tempo de latência, medido pela resposta do adutor do polegar à estimulação do nervo ulnar, teve seu valor superestimado como parâmetro preditivo da obtenção de condições ideais de intubação traqueal. A maioria dos trabalhos refere-se à latência avaliada no adutor do polegar como um sinônimo do tempo de intubação, que, no entanto, é definido como o tempo transcorrido entre o final da injeção do bloqueador neuromuscular e o momento em que se pode efetuar a intubação traqueal, com facilidade e sem traumas (AGOSTON, 1995).

A diversidade de terminologia e de técnicas empregadas nas pesquisas com bloqueadores neuromusculares torna inviável a comparação entre resultados obtidos por diferentes grupos de pesquisadores. Graças à Conferência de Consenso Internacional,

realizada em Copenhague (1994), esses parâmetros foram padronizados. Nesse Consenso ficou determinado que o tempo para o início de ação (“onset time”) de um bloqueador neuromuscular é o intervalo de tempo entre o início da injeção da droga e o momento em que a amplitude da contração resultante da estimulação de um nervo periférico ou a primeira das quatro respostas da seqüência de quatro estímulos seja equivalente a 95% da resposta controle. Assim ficou estabelecido que os pontos de referência adotados como início e fim do período de latência devem ter amplitudes mensuráveis (VIBY-MOGENSEN et al.,1996).

Neste estudo adotou-se 75% de bloqueio como ponto adequado para a realização das manobras de laringoscopia e intubação traqueal. Esse nível de bloqueio foi escolhido tomando-se por base o trabalho de De MEY e De LAAT (1997).

Estes autores descreveram o perfil de instalação do bloqueio neuromuscular após o uso de doses de rocurônio consideradas adequadas para a intubação. Eles descreveram três fases distintas, que podem ser bem identificadas na curva de instalação do bloqueio (figura 13 – Anexo). A primeira fase termina com o aparecimento de sinais de declínio da força muscular (“lag time”). É definida como o intervalo de tempo entre o início da injeção do bloqueador neuromuscular até a primeira depressão mensurável da resposta contrátil. Ela é seguida por uma fase de rápido declínio da força muscular que se estende até aproximadamente 70 a 80% de bloqueio. Na terceira fase ocorre diminuição muito lenta da força muscular. Esta última fase termina com a instalação do bloqueio máximo ou total.

A partir da curva que representa o perfil de instalação do bloqueio neuromuscular é possível calcular o ponto de transição entre a segunda e a terceira fase. No estudo de De MEY e De LAAT (1997) realizado em humanos, no qual o rocurônio foi empregado em dose semelhante à adotada neste estudo ( $0,6\text{mg.kg}^{-1}$ ), o tempo para alcançar ponto de transição (70 a 80% de bloqueio) foi equivalente ao tempo considerado adequado para que a intubação pudesse ser realizada em ótimas condições. Assim, foi possível adotar o nível de 75% de bloqueio como determinante do momento para o início das manobras de laringoscopia e intubação.

Um outro aspecto que se levou em conta está igualmente baseado no estudo de De MEY e De LAAT (1997). Eles verificaram que a instalação do bloqueio no masseter era mais rápida do que no adutor do polegar quando o nervo correspondente era estimulado com frequência de 0,1Hz. Naquelas condições de estudo, durante a estimulação simultânea dos dois músculos, o tempo médio de latência no masseter foi sempre menor do que o tempo para alcançar o ponto de transição da curva de instalação do bloqueio no adutor do polegar.

Em relação ao pancurônio, que no estudo clínico foi usado em dose equipotente à do rocurônio, admitiu-se o mesmo padrão de avaliação em função do estudo de SMITH et al. (1989). Estes autores investigaram a sensibilidade do masseter ao pancurônio e compararam com a sensibilidade do adutor do polegar. Concluíram que o bloqueio no masseter se instala mais precocemente do que no adutor do polegar. O tempo de latência no masseter (95% de bloqueio) foi de  $3,2 \pm 0,2$  minutos enquanto no adutor do polegar foi de  $3,8 \pm 0,2$  minutos, uma diferença considerada significativa. Como neste estudo o nível de bloqueio no adutor do polegar, adotado como gatilho para a intubação foi de 75%, admitiu-se que no masseter e nos músculos laríngeos, simultaneamente, já se teria nível igual ou superior a este.

Neste estudo foi possível a intubação em todos os pacientes, em condições ideais no grupo I (0,1Hz de frequência de estimulação). Neste grupo os tempos médios foram de 83,00 segundos no subgrupo do rocurônio e 159,33 segundos no subgrupo do pancurônio, tempos discretamente menores do que os observados por De MEY e De LAAT (1997). No grupo II (1Hz de frequência de estimulação) também foram obtidas condições satisfatórias de intubação traqueal. Neste grupo os tempos médios para a obtenção de pelo menos 75% de redução da amplitude da resposta contrátil foram significativamente menores do que os verificados no grupo I, para ambas as drogas (48,96 segundos no subgrupo do rocurônio e 77,83 segundos no subgrupo do pancurônio).

Estudos anteriores resultaram em condições satisfatórias de intubação traqueal, sem que houvesse abolição completa das respostas do adutor do polegar (CARNIE et al., 1986; DONATI, 1988). A possibilidade de efetuar-se a intubação traqueal quando do

emprego de rocurônio, em dose equivalente a duas vezes a DE<sub>95</sub>, sem que fosse necessária a constatação de bloqueio máximo no adutor do polegar, já havia sido relatada por HUIZINGA et al. (1992).

Neste estudo, as condições de intubação traqueal consideradas satisfatórias na maioria dos pacientes podem ser justificadas pelo bloqueio concomitante dos músculos responsáveis pela força da mandíbula e dos músculos laríngenos, em grau suficiente para a intubação.

A relativa estabilidade dos parâmetros cardiocirculatórios, verificada neste estudo, é um dado que sugere que, durante estas manobras, havia grau de bloqueio neuromuscular suficiente para impedir a estimulação exacerbada da atividade reflexa autonômica.

Outra possibilidade deve-se à técnica de indução da anestesia, com um hipnótico, o propofol, e um opióide, o alfentanil.

Na indução da anestesia o uso de opióides tem um papel coadjuvante e visa diminuir os efeitos da estimulação autonômica em função da obtenção de melhores condições de intubação. Não há comprovação científica da influência dos opióides na qualidade do bloqueio produzido por drogas curarizantes, mas vários autores avaliaram as condições de intubação realizadas com técnicas de indução anestésica que empregam associação opióide-hipnótico-bloqueador neuromuscular (SAARNIVAARA e KLEMOLA, 1991; SCHELLER et al., 1992; OLKOLLA e TAMMISTO, 1994; SPARR et al., 1996; MUNHOZ et al., 2002).

Em relação ao alfentanil, o opióide empregado neste estudo, esses efeitos foram bem avaliados por SPARR et al. (1996). Esses autores utilizaram um modelo de indução associando tiopental ou propofol como hipnótico ao alfentanil e observaram que o rocurônio proporcionou condições consideradas excelentes e boas, em mais de 96% dos pacientes estudados.

Adicionalmente, dois mecanismos relacionados ao uso do propofol podem ter colaborado para a obtenção das boas condições de intubação verificadas neste estudo. O primeiro, a provável depressão de reflexos laríngenos e faríngeos, e o segundo, a eventual potencialização dos efeitos dos bloqueadores neuromusculares. Em virtude desses efeitos o

propofol permite que a intubação traqueal seja realizada mesmo sem o uso de bloqueador neuromuscular .

A avaliação de condições de intubação durante anestésias nas quais se empregou o propofol, acompanhado ou não do uso de bloqueadores neuromusculares, foi efetuada por diversos autores (BRAGA et al., 1991; SCHELLER, et al., 1992; BRAGA, 1995; FUCHS-BUDER et al., 1998; McCOURT et al., 1998; SKINNER et al., 1998; DOBSON et al., 1999; BRAGA et al., 2001; MUNHOZ et al., 2002).

Neste estudo a escolha pelo propofol deveu-se à busca de um modelo comparável ao de outros autores que também estudaram a influência de várias frequências de estimulação sobre a instalação do bloqueio neuromuscular num músculo periférico (SCHELLER et al., 1992; BRAGA, 1995; De MEY e De LAAT, 1997; HANS et al., 1997; FUCHS-BUDER et al., 1998; McCOURT et al., 1998; SKINNER et al., 1998; De MEY et al., 1999; DOBSON et al., 1999; EIKERMANN e PETERS, 2000; BRAGA et al., 2001; MUNHOZ et al., 2002).

O tempo necessário para a obtenção de ótimas condições de intubação traqueal após o emprego de bloqueadores neuromusculares é diferente daquele necessário para instalação do bloqueio total nos músculos periféricos e é função da maior sensibilidade dos músculos envolvidos nas manobras de laringoscopia e intubação traqueal aos diferentes bloqueadores, dentre outros fatores.

Os resultados verificados neste estudo quanto às condições de intubação traqueal diferem dos obtidos por CRULL et al. (1995), que também empregaram 2DE<sub>95</sub> de rocurônio durante anestésias com propofol. Eles relataram cerca de 40% de tosse quando avaliaram as condições de intubação traqueal aos 45 e aos 60 segundos. Neste estudo as manobras de intubação traqueal foram realizadas aos 48,96 segundos e 83 segundos (1Hz e 0,1Hz, respectivamente) e somente em 6,67% dos casos foi observado tosse leve, no grupo de 1Hz.

Dentre os pacientes que receberam pancurônio, a ocorrência de tosse (10% dos pacientes com pontuação 3 – tosse moderada – e 20% dos pacientes com tosse leve – pontuação 2) foi maior no grupo II (estimulação do n. ulnar com 1Hz) do que no grupo I

(6,67% dos pacientes com tosse leve). Esses resultados podem ser decorrentes da interferência da estimulação com 1Hz que acelerou a instalação do bloqueio produzido pelo pancurônio no adutor do polegar. Assim, o tempo detectado para a intubação traqueal (159,33seg. no grupo I e 77,83 no grupo II) pode não ter sido suficiente para que houvesse grau de bloqueio adequado nos músculos do laringe.

A menor incidência de tosse nos pacientes curarizados com rocurônio pode ser resultante de uma característica própria dessa droga, ou seja, início de ação mais rápido nos músculos adutores da laringe do que no adutor do polegar. Assim sendo, no grupo no qual a frequência de estimulação foi de 1Hz, embora a estimulação aplicada no nervo ulnar tenha encurtado o início de ação, essa diferença não foi suficiente para sobrepujar o tempo necessário para a instalação do bloqueio nos músculos da laringe (MEISTELMAN et al., 1994; WRIGHT et al., 1994; PLAUD et al., 1995; DHONNEUR et al., 1999).

Considerando que a intubação traqueal foi realizada em condições satisfatórias em todos os pacientes curarizados com o rocurônio e na grande maioria daqueles curarizados com o pancurônio (95% dos casos), pode se admitir que a estimulação com 1Hz é útil quando empregada neste modelo de monitorização da junção neuromuscular.

Por outro lado, a monitorização da instalação do bloqueio no adutor do polegar empregando a frequência de 1Hz permitiu que se realizassem as manobras de laringoscopia e intubação num tempo significativamente menor do que aquele verificado com a frequência de 0,1Hz, tanto para o pancurônio como para o rocurônio.

Em função da grande sensibilidade do masseter e em maior ou menor escala de músculos da laringe, deve-se pensar na possibilidade de que até mesmo as pequenas doses de bloqueadores neuromusculares adespolarizantes podem comprometer a patência da via aérea e, portanto, quanto mais precocemente for possível realizar a intubação traqueal, maior será a margem de segurança para o risco de aspiração de conteúdo gástrico (DONATI et al., 1991b; MEISTELMAN et al., 1992).

Considerando que o período entre a injeção do bloqueador neuromuscular e a intubação traqueal é a fase de maior risco de hipóxia e de aspiração, a redução desse tempo proporcionada pelo padrão mais alto de frequência de estimulação representa maior segurança para os pacientes durante a indução anestésica.



## ***7. CONCLUSÕES***

Os resultados deste estudo permitem concluir que nas condições adotadas na fase clínica:

- 7.1- a frequência do estímulo empregado para a monitorização da junção neuromuscular interferiu na instalação do bloqueio neuromuscular produzido pelo pancurônio e pelo rocurônio, seja no tempo de início de bloqueio como no tempo para o bloqueio total.
- 7.2- A estimulação com a frequência de 1Hz encurtou o tempo de início para a instalação do bloqueio neuromuscular e para o bloqueio neuromuscular total, produzido pelo pancurônio e pelo rocurônio, em comparação com a frequência de 0,1Hz.
- 7.3- A monitorização da instalação do bloqueio neuromuscular com a frequência de 1Hz pode ser empregada como um guia para a avaliação do grau de relaxamento adequado para a realização das manobras de laringoscopia e intubação.
- 7.4- As condições de intubação traqueal foram consideradas satisfatórias, independentemente do bloqueador neuromuscular e da frequência de estímulos empregados.
- 7.5- As repercussões sobre os parâmetros hemodinâmicos foram atribuídas aos efeitos colaterais dos bloqueadores neuromusculares empregados e não se relacionaram com a estimulação reflexa própria das manobras de laringoscopia e intubação orotraqueal.

Os resultados deste estudo permitem concluir que nas condições adotadas na fase experimental:

- 7.6- A frequência de estimulação interfere na evolução do grau de bloqueio neuromuscular produzido pelo pancurônio e pelo rocurônio, visto que a redução da amplitude das respostas do diafragma de rato foi maior para a frequência de 1Hz, em todos os tempos estudados.





## **8. *REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS***

AGOSTON, S. Onset time and evaluation of intubating conditions: rocuronium in perspective. **Eur J Anaesth**, 12(Suppl.11):31-7, 1995.

ALI, H.H.; UTTING, J.E.; GRAY, T.C. Stimulus frequency in the detection of neuromuscular block in humans. **Br J Anaesth**, 42:967-78, 1970.

ALI, H.H.; SAVARESE, J.J. Monitoring of neuromuscular function. **Anesthesiology**, 45:216-49, 1976.

ALI, H.H.; SAVARESE, J.J. Stimulus frequency and dose-response curve to d-tubocurarine in man. **Anesthesiology**, 52:36-9, 1980.

ALI, H.H.; SAVARESE, J.J.; CROWLEY, M.P. Monitoring the neuromuscular junction. In: BLITT, C.D. **Monitoring in anesthesia e critical care medicine**. New York: Churchill Livingstone, 1990. p. 635-50.

AUDIBERT, G.; DONATI, F. The onset of rocuronium, but not of vecuronium, is modified by tourniquet inflation. **Anesth Analg**, 82:848-53, 1996.

BEECHER, H.K.; TODD, D.P. A study of deaths with anaesthesia and surgery. **Ann Surg**, 140:2-10, 1954.

BEEMER, G.H.; REEVES, J.H.; BJORKSTEN, A.R. Accurate monitoring of neuromuscular blockade using a peripheral nerve stimulator – A review. **Anaesth Intens Care**, 18:490-6, 1990.

BELL, P.F.; GIBSON, F.M.; MIRAKHUR, R.K.; et al. Comparison of single twitch and train-of-four modes of stimulation for measurement of non-depolarizing neuromuscular block. **Br J Anaesth**, 60:343P, 1988.

BENDIXEN, H.H.; SURTEES, A.D.; OYAMA, T. Postoperative disturbances in ventilation following the use of muscle relaxants in anesthesia. **Anesthesiology**, 20:121-2, 1959.

BENNETT, A.E.; McINTYRE, A.R.; BENNETT, A.L. Pharmacologic and clinical investigations with crude curare. **J Am Med Assoc**, 114:79-82, 1940.

BEVAN, D.R.; DONATI, F. Muscle relaxants. In BARASH, P.G.; CULLEN, B.F.; STOELTING, R.K. **Clinical anesthesia**, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001, p.419-47.

BLACKMAN, J.G. Stimulus frequency and neuromuscular block. **Br J Pharmacol**, 20:5-16, 1963.

BODMAN, R.I. Some observations on assaying of muscle relaxants in conscious volunteers. **Anesth Analg**, 9:5-13, 1953.

BOWMAN, W. Prejunctional and postjunctional cholinceptors at the neuromuscular junction. **Anesth Analg**, 59:935-43, 1980.

BOWMAN, W.C.; RODGER, I.W.; HOUSTON, J.; MARSHALL, R.S; McINDEWAR, I. Structure: action relationships among some desacetoxo analogues of pancuronium and vecuronium in the anesthetized cat. **Anesthesiology**, 69:57-62, 1988.

BRAGA, A.F.A.; POTÉRIO, G M.B.; BRAGA, F.S.S.; RAMALHO P.; VALEJO, M. A.; MELO, M.S. Intubação traqueal sem relaxantes musculares, utilizando propofol como agente de indução. **Rev Bras Anesthesiol**, 41 (Supl. 13):CBA130, 1991.

BRAGA, F.S.S. Intubação traqueal com propofol: uma técnica sem a utilização de bloqueadores neuromusculares. Campinas, 1995. (Tese – Doutorado – Universidade Estadual de Campinas).

BRAGA, A.F.A.; POTÉRIO, G.M.B.; BRAGA, F.S.S.; FILIER, P.R.; CREMONESI, E. The effect of different doses of propofol on tracheal intubating conditions without muscle relaxant in children. **Eur J Anaesthesiol**, 18:384-8, 2001.

BRAGA, A.F.A.; POTÉRIO, G.M.B.; FONTANA, M.D.; MUNHOZ, D.C. Influência da frequência de estímulos no bloqueio neuromuscular produzido pelo pancurônio e rocurônio. Estudo em preparação nervo frênico-diafragma de rato. **Rev Bras Anesthesiol**, 52:CBA109, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 196/96. Sobre pesquisa envolvendo seres humanos. **Bioética**, 4:15-25, 1996.

BROOKES, N.; MACKAY, D. Rate of onset and offset of neuromuscular block in the isolated rat diaphragm. **Br J Pharmacol**, 41: 339-43, 1971.

BÜLBRING, E. Observations on the isolated phrenic nerve diaphragm on the rat. **Br J Pharmacol**, 1: 38-40, 1946.

CARNIE, J.C.; STREET, M.K.; KUMAR, B. Emergency intubation of the trachea facilitated by suxamethonium. **Br J Anaesth**, 58:498-501, 1986.

COOPER, A.L.; LEIGH, J.M.; TRING, I.C. Admissions to the intensive care unit after complications of anaesthetic techniques over 10 years. 1. The first 5 years. **Anaesthesia**, 44:953-8, 1989.

COOPER, R.A.; MIRAKHUR, R.K.; ELLIOTT, P.; MCCARTHY, G.J. Estimation of the potency ORG 9426 using two different modes of nerve stimulation. **Can J Anaesth**, 39(Suppl.2):139-42, 1992.

CRULL, J.; VANBELLEGHEN, V.; BUYSE, L.; HEYLER, R.; van EGMOND, J. Rocuronium with alfentanil and propofol allows intubation within 45 seconds. **Eur J Anaesthesiol**, 12 (suppl 11): 111-2, 1995.

CURRAN, M.J.; DONATI, F.; BEVAN, D.R. Onset and recovery of atracurium and suxamethonium- induced neuromuscular blockade with simultaneous train-of-four and single twitch stimulation. **Br J Anaesth**, 59:989-94, 1987.

DAM, W.H.; GULDMANN, N. Inadequate post-anaesthetic ventilation. **Anesthesiology**, 22:699-707, 1961.

DECLARAÇÃO DE HELSINKE III Sobre os princípios éticos para pesquisas em seres humanos (on line) - Edimburg, Escócia, 2000 (citada em 07 de outubro de 2001). Disponível em <URL: <http://www.ibemol.com.Br/declarações/helsink>>

De MEY, J.C.; De LAAT, M. Factors influencing the profile of onset of relaxation. **Acta Anaesth Belg**, 48:7-10, 1997.

De MEY, J.C.; De BAERDEMAEKER, L.; De LAAT, M.; ROLLY, G. The onset of neuromuscular block at the masseter muscle as a predictor of optimal intubating conditions with rocuronium. **Eur J Anaesth**, 16: 387-9, 1999.

DOBSON, A.P.; McCLUSKEY, A.; MEAKIN, G.; BAKER, D. -Effective time to satisfactory intubation conditions after administration of rocuronium in adults. Comparison of propofol and thiopentone for rapid sequence induction of anaesthesia. **Anaesthesia**, 54:172-97, 1999.

DHONNEUR, M.D.; KIROV, K.; SLAVOV, V.; DUVALDESTIN, P. Effects of an intubating dose of succinylcholine and rocuronium on the larynx and diaphragm. **Anesthesiology**, 90:951-5, 1999.

DONATI, F. Onset of action of relaxants. **Can J Anaesth**, 35: S52-S58, 1988.

DONATI, F.; MEISTELMAN, C. A kinetic-dynamic model to explain the relationship between high potency and slow onset time for neuromuscular blocking drugs. **J Pharmacokinet Biopharm**, 19:537-52, 1991.

DONATI, F.; MEISTELMANN, C.; PLAUD, B. -Vecuronium neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis. **Anesthesiology**, 74:833-7, 1991a.

DONATI, F.; PLAUD, B.; MEISTELMAN, C. A method to measure elicited contraction of laryngeal adductor muscles during anesthesia. **Anesthesiology**, 74:827-32, 1991b.

DONATI, F. Monitoring of neuromuscular blockade. In: SAIDAN, L.J.; SMITH, N.T. **Monitoring in anaesthesia**. Boston: Butterworth-Heinemann, 1993. p.157-68.

DONLON, J.V.; SAVARESE, J.J.; ALI, H.H. Cumulative dose-response curves for gallamine: effect of altered resting thumb tension and mode of stimulation. **Anesth Analg**, 58:377-81, 1979.

DRENCH, N.E.; UEDA, N.; OLSEN, N.V.; ENGBAEK, J.; JENSEN, E.; SKOVGAARD, L.T. et al. Manual evaluation of residual curarization using double-burst stimulation: a comparison with train-of-four. **Anesthesiology**, 70:579-81, 1989.

DURANT, N. N.; KATZ, R. L. Suxamethonium. **Br J Anaesth**, 54:195-208, 1982.

EIKERMANN, M.S.; PETERS, J. Nerve stimulation at 0,15Hz when compared to 0,1Hz speeds the onset of action of cisatracurium and rocuronium. **Acta Anaesthesiol Scand**, 44:170-4, 2000.

ENGLAND, A.J. Rocuronium and the onset – offset paradox. **Anaesthetic Pharmacol Rev**, 3:212-7, 1995.

ENGLAND, A.J.; PANIKKAR, K.; REDAI, I.; HAXBY, E.; GOPINATH, S.; FELDMAN, S.A. Is rocuronium an exception to the relation between onset and offset? A comparison with pipecuronium. **Eur J Anaesthesiol**, 13:385-8, 1996.

ENGLAND, A.J.; RICHARDS, K.M.; FELDMAN, S. A. The effect of rate of stimulation on force of contraction in a partially paralyzed rat phrenic nerve hemidiaphragm preparation. **Anesth Analg**, 84:882-5, 1997

ERIKSSON, L.; LENNMARKEN, C.; JOHNSON, A. Attenuated ventilatory response to hypoxaemia at vecuronium induced partial neuromuscular block. **Acta Anaesthesiol Scand**, 36:710-5, 1992.

FELDMAN, S.A. History. In: FELDMAN, S.A. **Muscle Relaxants**. London: W.B. Saunders Company Ltda, 1973. p.1-9.

FELDMAN, S.A.; KHAW, K. The effect of dose and the rate of stimulation on the action of rocuronium. **Eur J Anaesth**, 12:15-7, 1995.

- FELDMAN, A.S.; WU, X.; ENGLAND, A. Rate of onset and offset of four non-depolarizing neuromuscular blocking drugs. **Anaesthesia**, 50:510-13, 1995.
- FOLDES, G.G.; McNALL, P.G.; BORREGO-HINOJOSA, J.M. Succinylcholine: a new approach to muscular relaxation in anesthesiology. **N Engl J Med**, 247:596-60, 1952.
- FOLDES, F.F.; MONTE, A.P.; BRUNN, H.M. Studies with muscle relaxants in unanesthetized subjects. **Anesthesiology**, 22:230-5, 1961.
- FUCHS-BUDER, T.; SPARR, H. J.; ZIEGENFUß, T. Thiopental or etomidate for rapid sequence induction with rocuronium. **Br J Anaesth**, 80:504-6, 1998.
- GALLACCI, M.; OLIVEIRA, A.C. Pre and postsynaptic mechanisms involved in tetanic fade induced by pancuronium in the isolated rat muscle. **Pharmacology**, 49:265-70, 1994.
- GILL, S.S.; DONATI, F.; BEVAN, D.R. Clinical evaluation of double burst stimulation: Its relationship to train-of-four stimulation. **Anaesthesia**, 45:543-8, 1990.
- GIRLING, K. J.; MAHAJAN, R.P. The effect of stabilization on the onset of neuromuscular block when assessed using accelerometry. **Anesth Analg**, 82:1257-60, 1996.
- GOAT, V. A.; YEUNG, M. L; BLAKENEY, C.; FELDMAN, S. A. The effect of blood flow upon the activity of gallamine triethiodide. **Br J Anaesth**, 48:69-73, 1976.
- GRIFFITH, H.R.; JOHNSON, G.E. - The use of curare in general anesthesia. **Anesthesiology**, 3:418-20, 1942.
- GRIFFITH, H.R.; JOSH, G.P.; WHITMAN, P.F.; GARG, S.A. Priming with rocuronium accelerates the onset of neuromuscular blockade. **J Clin Anesthesia**, 9:204-7, 1997.
- HANS, P.; DEWÉ, W.; ALBERT, A. Onset time of neuromuscular block and intubating conditions: influence of different stimulation patterns. **Acta Anaesth Belg**, 48:15-21, 1997.
- HARVLEY, A.H.; MASLAND, R.D. A method for study of neuromuscular transmission in humans. **Bull Johns Hopkins Hosp**, 68:81-93, 1941.

HELBO-HANSEN, S.; RAVLO, O.; TRAP-ANDERSEN, S. The influence of alfentanil on the intubating conditions after priming with vecuronium. **Acta Anaesthesiol Scand**, 32:41-4, 1988.

HUGHES, R.; PAYNE, P.P. Clinical assessment of atracurium using single twitch and titanic responses of the adductor pollicis muscles. **Br J Anaesth**, 55:475-525, 1983.

HUIZINGA, A.C.; VANDENBROM, R.H.; WIERDA, J.M.; HOMMES, F.D.M.; HENNIS, P.J. Intubating conditions and onset time of neuromuscular block of ORG 9426 (rocuronium), a new nondepolarizing neuromuscular blocking agent: a comparison with suxamethonium. **Acta Anaesthesiol Scand**, 36:463-8, 1992.

HUNTER, J.M. Adverse effects of neuromuscular blocking drugs. **Br J Anaesth**, 59:46-52, 1987.

HUNTER, J.M. New neuromuscular blocking drugs. **N Engl J Med**, 332:1691-9, 1995.

IWASAKI, H.; IGARASHI, M.; YAMAUCHI, M.; NAMIKI, A. The effect of cardiac output on the onset of neuromuscular block by vecuronium. **Anaesthesia**, 50:361-2, 1995.

JENSEN, E.; VIBY-MOGENSEN, J.; BANG, J. The accelograph: A new neuromuscular transmission monitor. **Acta Anaesthesiol Scand**, 32:49-54, 1988.

KATZ, R.L. Neuromuscular effects of d-tubocurarine, edrophonium and neostigmine in man. **Anesthesiology**, 28:327-36, 1967.

KATZ, R.L. Electromyographic and mechanical effects of suxamethonium and tubocurarine on twitch, tetanic and posttetanic responses. **Br J Anaesth**, 45:849-59, 1973.

KATZ, R.L.; STIRT, J.; MURRAY, A.L.; LEE, C. Neuromuscular effects of atracurium in man. **Anesth Analg**, 61:730-4, 1982.

KOPMAN, A.F. Pancuronium, gallamine and d-tubocurarine compared: is speed of onset inversely related to drug potency? **Anesthesiology**, 70:915-20, 1989.



KOPMAN, A.F.; KLEWICKA, M.M.; KOPMAN, D.J.; NEUMAN, G.G. Molar potency is predictive of the speed of onset neuromuscular block for agents of intermediate, short and ultrashort duration. **Anesthesiology**, 90:425-31, 1999.

KOPMAN, A.F.; KLEWICKA, M.M.; NEUMAN, G.G. Reexamined: the recommended endotracheal intubating dose for nondepolarizing neuromuscular blockers of rapid onset. **Anesth Analg**, 93:954-9, 2001.

LAW MIN, J.C.; BEKAVAC, I.; GLAVINOVIC, M.I.; DONATI, F.; BEVAN, D. R. Iontophoretic study of speed of action of various muscle relaxants. **Anesthesiology**, 77:351-6, 1992.

LEBOWITZ, P.W.; RAMSEY, F.M. Os relaxants musculares. In BARASH, P.G.; CULLEN, B.F.; STOELTING, R.K. **Tratado de anestesiologia clínica**. São Paulo: Manole Ltda, 1993. p. 409-46.

LENNMARKEN, C.; LÖFSTRÖM, J.B. Partial curarization in the post- operative period. **Acta Anaesthesiol Scand**, 28:260-5, 1984.

LUNN, J.N.; HUNTER, A.R.; SCOTT, D.E. Anaesthesia related surgical mortality. **Anaesthesia**, 38:1090-6, 1983.

MADDINENI, V.R.; MIRAKHUR, R.K.; COOPER, R.; McCOY, E. Potency estimation of mivacurium: comparison of two different modes of nerve stimulation. **Br J Anaesth**, 70: 694-5, 1993.

MALLAMPATI, S.R.; GATT, S.P.; GUGINO, L.D.; DESAI, S.P.; WARAKSA, B.; FREIBERGER, D. et al. A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. **Can J Anaesth**, 32: 429-34, 1985.

MARIN, J.S.; ARÑÓ, J.A.; MIRANDA, F.G. Monitorización del bloqueo neuromuscular. In: GÓMEZ, J.A.A.; GONZÁLEZ-MIRANDA, F. **Relajantes musculares en anestesia y terapia intensiva**. Madrid: ELA Editorial Libro Del Año S. L., 2000. p.107-20.

MARSHALL, R.J.; MUIR, A.W. ; SLEIGH, T.; SAVAGE, D.S. An overview of the pharmacology of rocuronium bromide in experimental animals. **Eur J Anaesth**, 11(Suppl.9):9-15, 1994.

McCOURT, K.C.; SALMELA, L.; MIRAKHUR, R.K.; CARROLL, M.; MÄKINEN, M.T.; KANSANAHO, M. et al. Comparison of rocuronium and suxamethonium for use during rapid sequence induction of anaesthesia. **Anaesthesia**, 53:867-71, 1998.

McCOY, E.P.; MIRAKHUR, R.K.; CONNOLLY, F.; LOAN, P.B. The influence of the duration of control stimulation on the onset and recovery of neuromuscular block. **Anesth Analg**, 80:364-7, 1995.

MEISTELMAN, C.; PLAUD, B.; DONATI, F. Rocuronium (ORG 9426) neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis in humans. **Can J Anaesth**, 39:665-9, 1992.

MEISTELMAN, C.; PLAUD, B.; DONATI, F. A comparison of neuromuscular blocking effects of rocuronium bromide at the adductor pollicis and laryngeal adductor muscles. **Eur J Anaesth**, 11(suppl.9):33-6, 1994.

MOORE, E.W.; HUNTER, J.M. The new neuromuscular blocking agents: do they offer any advantages? **Br J Anaesth**, 87:912-25, 2001.

MUNHOZ, D.C.; BRAGA, A.F.A.; POTÉRIO, G.M.B. Influência da frequência de estímulos no bloqueio neuromuscular produzido pelo pancurônio e rocurônio. **Rev Bras Anesthesiol**, 51:CBA127, 2001.

MUNHOZ, D.C.; BRAGA, A.F.A.; POTÉRIO, G.M.B. Influência do propofol e do etomidato no bloqueio neuromuscular produzido pelo rocurônio. Avaliação pela aceleromiografia. **Rev Bras Anesthesiol**, 52:673-80, 2002.

OLKKOLA, K.T.; TAMMISTO, T. - Quantifying the interaction of rocuronium (ORG 9426) with etomidate, fentanyl, midazolam, propofol, thiopental, and isoflurane using closed-loop feedback control of rocuronium infusion. **Anesth Analg**, 78: 691-6, 1994.

- PALADINO, M.A.; NIGRO, M. Clasificación química y funcional de los relajantes musculares. In: GÓMEZ, J.A.A.; GONZÁLEZ-MIRANDA, F. **Relajantes musculares en anestesia y terapia intensiva**. Madrid: ELA Editorial Libro Del Ano S. L. 2000. p.245-59,.
- PATON, W.D.M.; WAUD, D.R. The margin of safety of neuromuscular transmission. **J. Physiol**, 191:59-90, 1967.
- PAVLIN, E.G.; HOLLE, R.H. Recovery of airway protection compared with ventilation in humans after paralysis with curare. **Anesthesiology**, 70:381-5, 1989.
- PLAUD, B.; PROOST, J.H.; WIERDA, M.K.H.; BARRE, J.; DEBAENE, B.; MEISTELMAN, C. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium at the vocal cords and adductor pollicis in humans. **Clin Pharmacol Ther**, 58:185-91, 1995.
- POCOCK, S. J. - Blinding and placebos. In: POCOCK, S. J. - **Clinical trials: a practical approach**. Baltimore, John Willie; Sons Ltd, p.90-9, 1983.
- SAXENA, P. R.; DHASMANA, K. M.; PRAKASH, O. A comparison of systemic and regional haemodynamic effects of d-tubocurarine, pancuronium and vecuronium. **Anesthesiology**, 59:102-8, 1983.
- SAARNIVAARA, L. & KLEMOLA, U.M. - Injection pain, intubating conditions and cardiovascular changes following induction of anaesthesia with propofol alone or in combination with alfentanil. **Acta Anaesthesiol Scand**, 35:19-23, 1991.
- SHELLER, M.S.; ZORNOW, M.H.; SAIDMAN, L.J. - Tracheal intubation without the use of muscle relaxants: A technique using propofol and varying doses of alfentanil. **Anesth Analg**, 75:788-93, 1992.
- SKINNER, H.J.; BISWAS, A.; MAHAJAN, R.P. Evaluation of intubating conditions with rocuronium and either propofol or etomidate for rapid sequence induction. **Anaesthesia**, 53:702-10, 1998.
- SMITH, C.E.; DONATI, F.; BEVAN, D.R. Differential effects of pancuronium on masseter and adductor pollicis muscles in humans. **Anesthesiology**, 71:57-61, 1989.

SPARR, H.J.; LUGER, T.J.; HEIDEGGER, T.; PUTENSEN-HIMMER, G. - Comparison of intubating conditions after rocuronium and suxamethonium following "rapid-sequence induction" with thiopentone in elective cases. **Acta Anaesthesiol Scand**, 40:425-30, 1996.

STOELTING, R.K. Neuromuscular-blocking drugs. In: STOELTING, R.K. **Pharmacology & physiology in anesthetic practice**. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 1999. p.182-223.

TIRET, L.; DESMONTS, J.M.; HATTON, F.; VOURE'H, G. Complications associated with anaesthesia – a prospective study in France. **Can Anaesth Soc J**, 33:336-44, 1986.

UNNA, K.R.; PELIKAN, E.W. Evaluation of curarizing drugs in man. Critique of experiments on unanesthetized subjects. **Ann NY Acad Sci**, 54:480-490, 1951.

VIBY-MOGENSEN, J.; CHAEMMER-JORGENSEN, B.; ORDING, H. Residual curarization in the recovery room. **Anesthesiology**, 50:539-41, 1979.

VIBY-MOGENSEN, J. Clinical assessment of neuromuscular transmission. **Br J Anaesth**, 54:209-23, 1982.

VIBY-MOGENSEN, J.; KLEWICKA, M.M.; JENSEN, N.H.; ENGBAECK, J.; ORDING, H.; SVKOVGAARD, L.T.; CHRAEMMER-JORGENSEN, B. -Tactile and visual evaluation of the response to train-of-four nerve stimulation. **Anesthesiology**, 63:440-3, 1985.

VIBY-MOGENSEN, J.; KLEWICKA, M.M.; NEUMAN, G.G ENGBAEK, J.; ERIKSSON, L. I.; GRAMSTDAD, L.; JENSEN, E.; JENSEN, F. S. et al. Good clinical research practice (GCRP) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents. **Acta Anaesthesiol Scand**, 40: 59-74, 1996.

VIZI, E. S.; SOMOGYI, G.T.; NAGASHIMA, H.; DUCALF, D.; CHAUDHRY, I. A.; KOBAYASHI, O. et al. Tubocurarine and pancuronium inhibit evoked release of acetylcholine from the mouse hemidiaphragm preparation. **Br J Anaesth**, 59:226-31, 1987.

WAUD, D.R. The rate of action of competitive neuromuscular blocking agents. **J Pharm Exp Ther**, 158:99-114, 1967.

WESSLER, I. HALANK M, RASBACH J, KILBINGER H. Presynaptic nicotine receptors mediating a positive feed-back on transmitter release from the rat phrenic nerve. **Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol**, 334:365-72, 1986.

WRIGHT, P.M.C.; CALDWELL, J.E.; MILLER, R.D. Onset and duration of rocuronium and succinylcholine at the adductor pollicis anesthetized humans. **Anesthesiology**, 81: 1110-5, 1994

WYLIE, W.D.; CHURCHILL-DAVIDSON, H.C. Bloqueadores neuromusculares. In: WYLIE, W.D.; CHURCHILL-DAVIDSON, H.C. **Anestesiologia**. São Paulo: Guanabara Koogan, 1972. p.566-99.

## **BIBLIOGRAFIA DE NORMATIZAÇÕES**

FRANÇA, J.L.; BORGES, S.M.; VASCONCELLOS, A.C.; MAGALHÃES, M.H.A. - Manual para normatização de publicações técnico-científicas. 4ª ed., Editora UFMG, Belo Horizonte, 1998. 213p.

Normas e procedimentos para publicação de dissertações e tese. Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD – Deliberação CCPG-001/98 (alterada 2002)



## ***9. ANEXOS***

**Anexo 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGIA**

**Pesquisa: Influência Da Frequência De Estímulos Sobre O Bloqueio Neuromuscular  
Produzido Pelo Pancurônio E Pelo Rocurônio. Um Estudo Clínico E Experimental.**

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Eu,

abaixo assinado, concordo em participar voluntariamente deste estudo. Fui informado sobre a pesquisa onde serão empregadas drogas usadas rotineiramente em anestesia geral, como hipnóticos (propofol) e um relaxante muscular competitivo (pancurônio ou rocurônio). Serão registrados os valores de pressão arterial sistólica, média e diastólica empregando-se monitor não invasivo de pressão arterial; frequência cardíaca através de cardioscópio; avaliação da transmissão neuromuscular através das respostas do músculo adutor do polegar obtidas pela estimulação do nervo ulnar; serão utilizados eletrodos de superfície colocados no trajeto do nervo à altura do punho. Declaro estar ciente de que terei a oportunidade de esclarecer sobre todas as dúvidas a respeito da pesquisa e caso não queira participar do estudo, terei meu atendimento assegurado. Ninguém saberá das informações e dados pessoais desta pesquisa, mesmo que os resultados sejam publicados.

Campinas, de de 200\_\_.

Assinatura do Paciente

Responsável pela Pesquisa

## Anexo 2 – Instrumento de coleta de dados

### Influência Da Frequência De Estímulos Sobre O Bloqueio Neuromuscular Produzido Pelo Pancurônio E Pelo Rocurônio. Um Estudo Clínico E Experimental.

|         |  |        |  |           |  |
|---------|--|--------|--|-----------|--|
| Caso nº |  | Grupo: |  | Subgrupo: |  |
|---------|--|--------|--|-----------|--|

|       |  |      |        |       |      |
|-------|--|------|--------|-------|------|
| Nome: |  | peso | idade: | sexo: | ASA: |
|-------|--|------|--------|-------|------|

#### PARÂMETROS AVALIADOS

Tempo de Início de Ação (seg.): tempo decorrido entre a injeção do bloqueador neuromuscular (pancurônio ou rocurônio) e a obtenção de redução  $\geq 75\%$  da resposta do m. adutor do polegar \_\_\_\_\_.

Tempo para Bloqueio Neuromuscular Total (segundos): tempo entre a injeção do bloqueador neuromuscular (pancurônio ou rocurônio) e a obtenção de bloqueio total \_\_\_\_\_.

Condições de Intubação Traqueal (Helbo-Hansen et al., 1988).

| Pontuação | Laringoscopia | Cordas Vocais             | Tosse    |
|-----------|---------------|---------------------------|----------|
| 1         | Fácil         | Abertas                   | Ausente  |
| 2         | Razoável      | Movimento                 | Leve     |
| 3         | Difícil       | Fechando ao toque c/ tubo | Moderada |
| 4         | Impossível    | Fechadas                  | Grave    |

Satisfatórias: pontuação  $\leq 2$  para os 3 parâmetros; Insatisfatórias: pontuação  $> 2$  a pelo menos 1 dos 3 parâmetros;

#### Parâmetros Cardiocirculatórios

| Parâmetros  | Tempos de Avaliação |    |    |
|-------------|---------------------|----|----|
|             | “controle”          | T1 | T2 |
| PAM (mmHg)  |                     |    |    |
| FC (b.p.m.) |                     |    |    |

“controle” = antes da indução anestésica; T1= após a indução anestésica e antes das manobras de laringoscopia e intubação traqueal; T2= após a intubação traqueal



RESOLUÇÃO Nº 592, DE 26 DE JUNHO DE 1992

- Enquadra as Entidades obrigadas a registro na Autarquia: CFMV-CRMVs, dá outras providências, e revoga as Resoluções nºs 80/72; 182/76; 248/79 e 580/91.

**Princípios éticos na experimentação animal**

A evolução contínua das áreas de conhecimento humano, com especial ênfase àquelas de biologia, medicina humana e veterinária, e a obtenção de recursos de origem animal para atender necessidades humanas básicas, como nutrição, trabalho e vestuário, repercutem no desenvolvimento de ações de experimentação animal, razão pela qual se preconizam posturas éticas concernentes aos diferentes momentos de desenvolvimento de estudos com animais de experimentação.

*Postula-se:*

**Artigo I** - É primordial manter posturas de respeito ao animal, como ser vivo e pela contribuição científica que ele proporciona.

**Artigo II** - Ter consciência de que a sensibilidade do animal é similar à humana no que se refere a dor, memória, angústia, instinto de sobrevivência, apenas lhe sendo impostas limitações para se salvaguardar das manobras experimentais e da dor que possam causar.

**Artigo III** - É de responsabilidade moral do experimentador a escolha de métodos e ações de experimentação animal

**Artigo IV** - É relevante considerar a importância dos estudos realizados através de experimentação animal quanto a sua contribuição para a saúde humana em animal, o desenvolvimento do conhecimento e o bem da sociedade.

**Artigo V** - Utilizar apenas animais em bom estado de saúde.

**Artigo VI** - Considerar a possibilidade de desenvolvimento de métodos alternativos, como modelos matemáticos, simulações computadorizadas, sistemas biológicos "in vitro", utilizando-se o menor número possível de espécimes animais, se caracterizada como única alternativa plausível.

**Artigo VII** - Utilizar animais através de métodos que previnam desconforto, angústia e dor, considerando que determinariam os mesmos quadros em seres humanos, salvo se demonstrados, cientificamente, resultados contrários.

**Artigo VIII** - Desenvolver procedimentos com animais, assegurando-lhes sedação, analgesia ou anestesia quando se configurar o desencadeamento de dor ou angústia, rejeitando, sob qualquer argumento ou justificativa, o uso de agentes químicos e/ou físicos paralizantes e não anestésicos.

**Artigo IX** - Se os procedimentos experimentais determinarem dor ou angústia nos animais, após o uso da pesquisa desenvolvida, aplicar método indolor para sacrifício imediato.

**Artigo X** - Dispor de alojamentos que propiciem condições adequadas de saúde e conforto, conforme as necessidades das espécies animais mantidas para experimentação ou docência.

**Artigo XI** - Oferecer assistência de profissional qualificado para orientar e desenvolver atividades de transportes, acomodação, alimentação e atendimento de animais destinados a fins biomédicos.

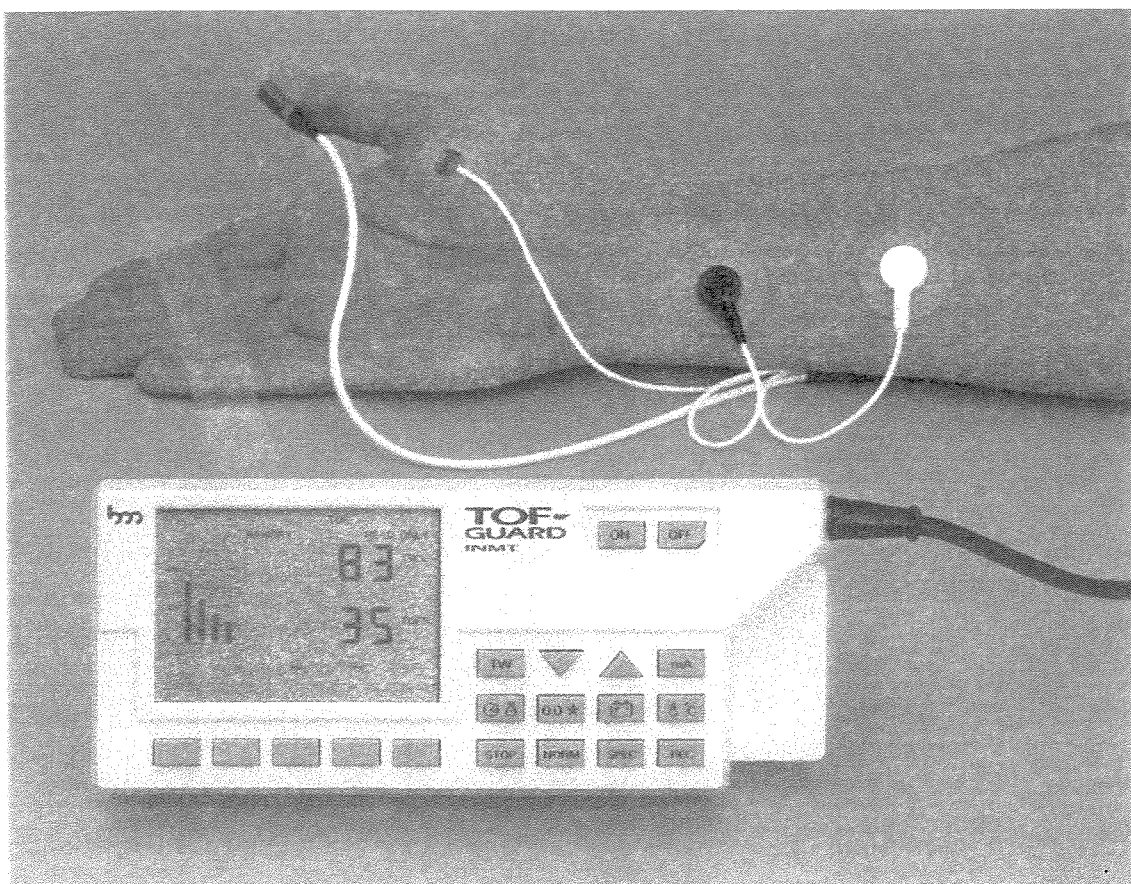
**Artigo XII** - Desenvolver trabalhos de capacitação específica de pesquisadores e funcionários envolvidos nos procedimentos com animais de experimentação, salientando aspectos de trato e uso humanitário com animais de laboratório.

COBEA - Colégio Brasileiro de Experimentação Animal

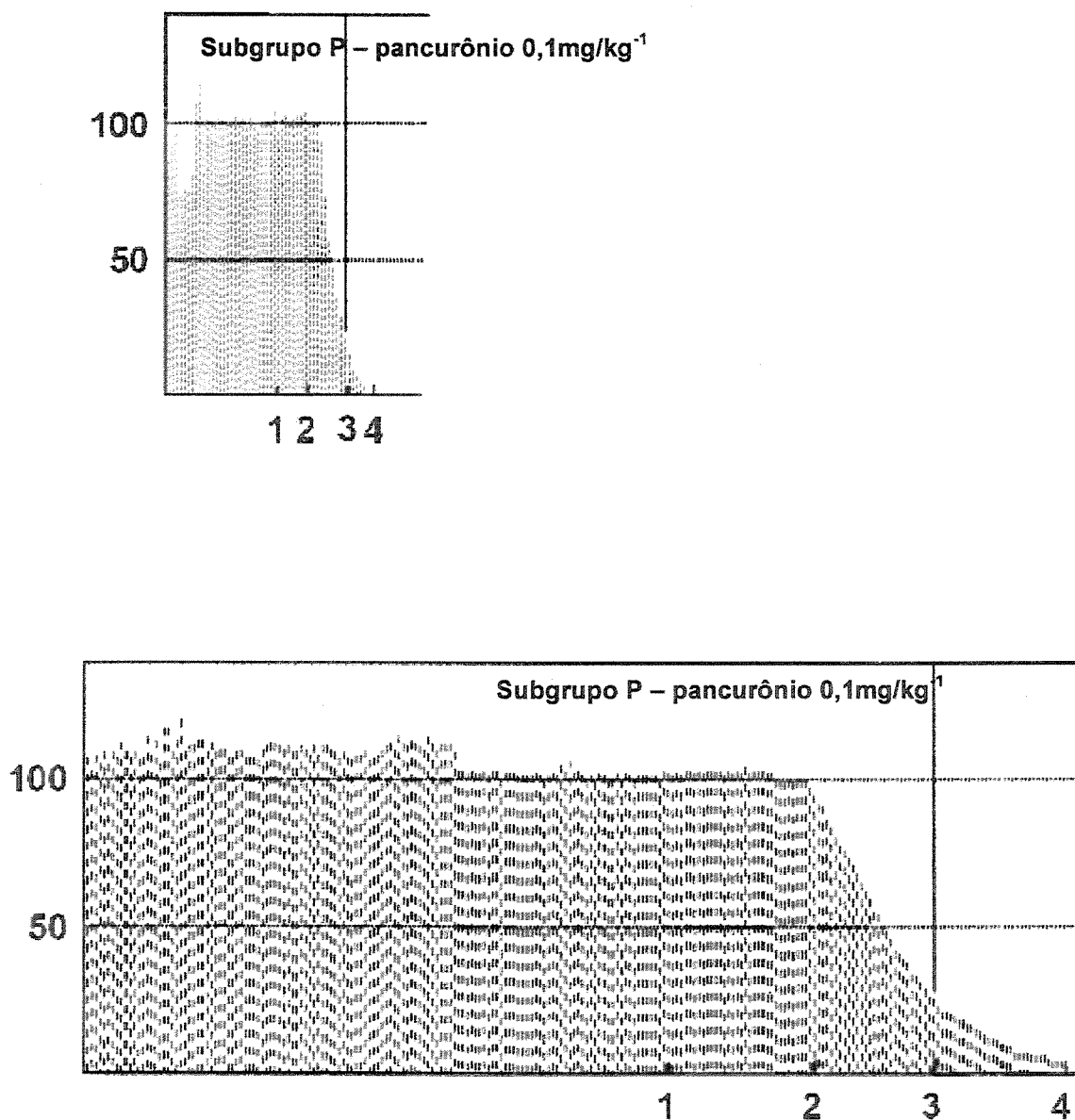
Fazenda Lagoa Bonita, Chácara 13CP. 08287 - CEP. 73.301-970 - Planaltina-DF

Tel./Fax.(061) 488-1018

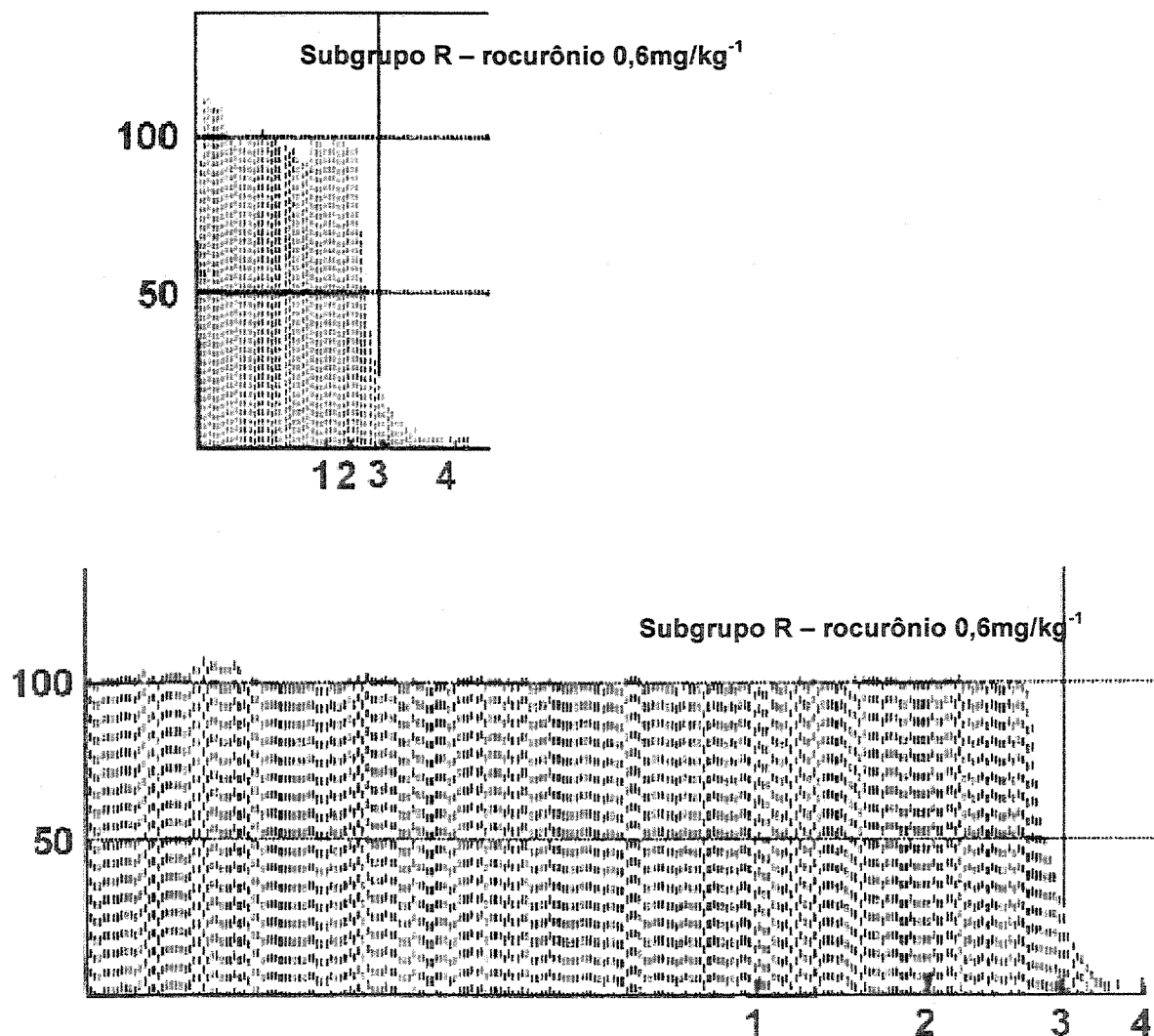
[cobea@uol.com.br](mailto:cobea@uol.com.br)



**Figura 2** - Monitorização do músculo adutor do polegar com “TOF-GUARD” (método acelerográfico). Eletrodos de superfície posicionados no trajeto do nervo ulnar e transdutor de aceleração na falange distal do polegar.

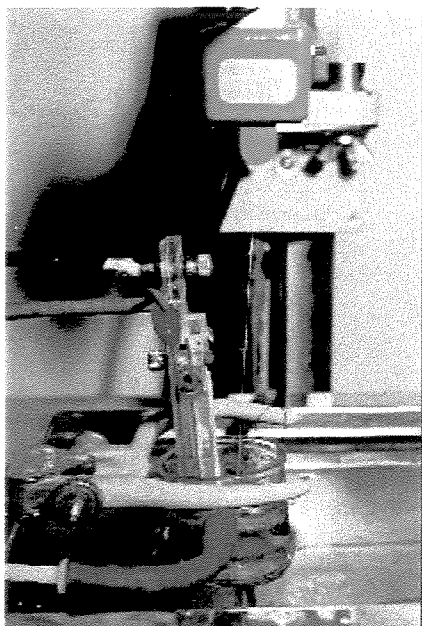
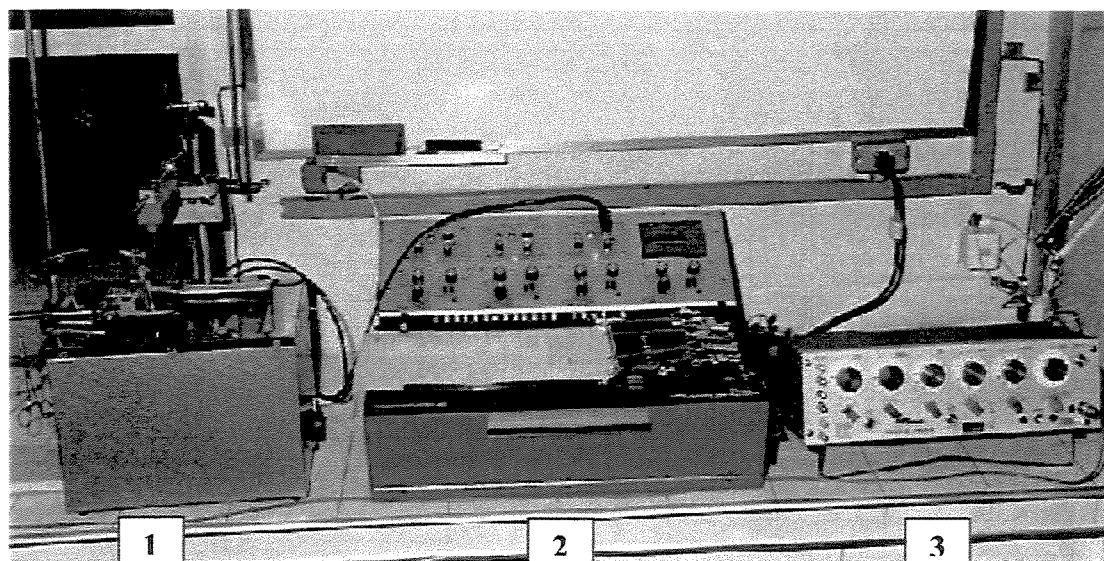


**Figura 3** – Registros das respostas do músculo adutor do polegar à estimulação indireta, com estímulos isolados correspondentes a um paciente do grupo I (acima – frequência de 0,1Hz) e um do grupo II (abaixo – frequência de 1Hz). Os algarismos indicam o momento: 1) injeção do propofol; 2) injeção do pancurônio; 3) início de ação; 4) bloqueio neuromuscular total.



**Figura 4** – Registros das respostas do músculo adutor do polegar à estimulação indireta, com estímulos isolados correspondentes a um paciente do grupo I (acima – frequência de 0,1Hz) e um do grupo II (abaixo – frequência de 1Hz). Os algarismos indicam o momento: 1) injeção do propofol; 2) injeção do rocurônio; 3) início de ação; 4) bloqueio neuromuscular total.

**Figura 5** – Foto do equipamento empregado no modelo experimental: 1) banho-maria; 2) fisiógrafo Gould RS3400; 3) estimulador Grass S48;



**Figura 6** – Detalhe do modelo mostrando a cuba com a preparação

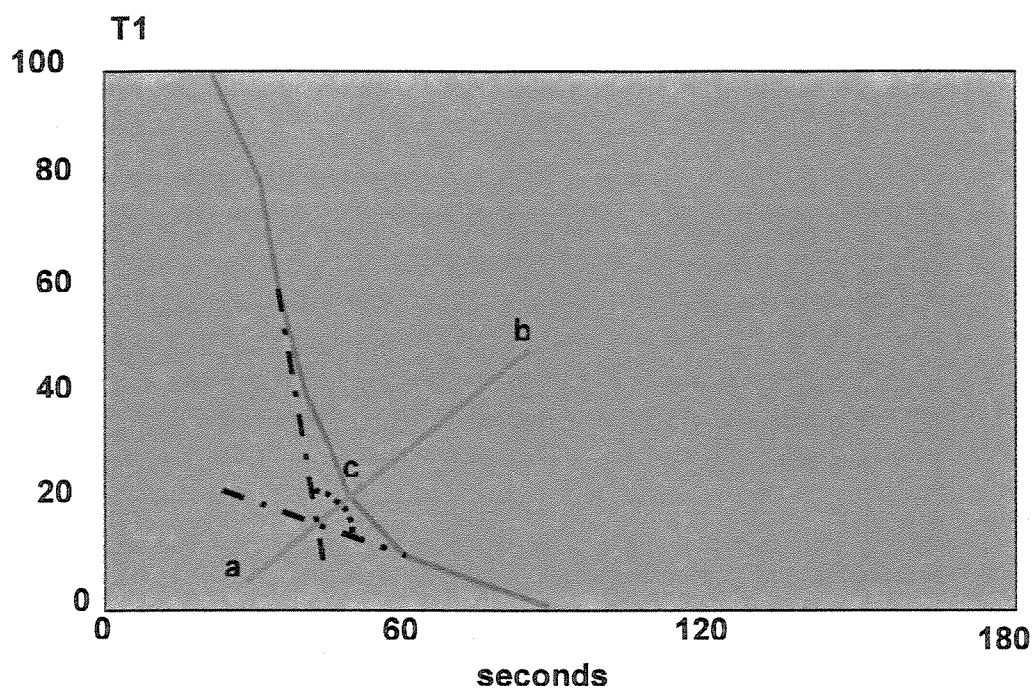


Fig. 1. – A typical profile of onset of relaxation after the injection of an intubating dose of 0.6mg/kg rocuronium at time 0.

**Figura 13** – Gráfico da curva representativa do perfil de instalação do bloqueio neuromuscular produzido pelo rocurônio (De MEY e De LAAT, 1997)

**Tabela 12** -Valores Individuais das Variáveis Idade, Peso, Sexo e Estado Físico (ASA) dos Pacientes do Grupo I (0,1Hz) - Subgrupo R (rocurônio).

| Caso<br>(n°)                     | Idade<br>(anos)         | Peso<br>(kg)            | Sexo<br>(F:M)  | Estado Físico<br>(ASA) I:II |
|----------------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------|-----------------------------|
| 01                               | 46                      | 69                      | F              | II                          |
| 02                               | 41                      | 58                      | M              | I                           |
| 03                               | 30                      | 57                      | F              | I                           |
| 04                               | 23                      | 80                      | F              | I                           |
| 05                               | 23                      | 80                      | F              | II                          |
| 06                               | 25                      | 60                      | M              | I                           |
| 07                               | 30                      | 66                      | F              | I                           |
| 08                               | 35                      | 65                      | M              | I                           |
| 09                               | 44                      | 68                      | M              | II                          |
| 10                               | 48                      | 50                      | F              | II                          |
| 11                               | 46                      | 54                      | M              | I                           |
| 12                               | 34                      | 60                      | F              | I                           |
| 13                               | 30                      | 57                      | F              | I                           |
| 14                               | 37                      | 57                      | F              | I                           |
| 15                               | 47                      | 66                      | M              | I                           |
| 16                               | 27                      | 62                      | M              | I                           |
| 17                               | 26                      | 67                      | F              | I                           |
| 18                               | 52                      | 80                      | M              | II                          |
| 19                               | 37                      | 75                      | M              | II                          |
| 20                               | 18                      | 60                      | M              | II                          |
| 21                               | 51                      | 56                      | F              | II                          |
| 22                               | 51                      | 60                      | M              | I                           |
| 23                               | 40                      | 60                      | F              | II                          |
| 24                               | 38                      | 60                      | F              | I                           |
| 25                               | 40                      | 70                      | M              | II                          |
| 26                               | 21                      | 60                      | M              | I                           |
| 27                               | 33                      | 55                      | F              | I                           |
| 28                               | 23                      | 60                      | M              | I                           |
| 29                               | 30                      | 75                      | F              | I                           |
| 30                               | 27                      | 60                      | F              | II                          |
| <b>Média ±<br/>Desvio Padrão</b> | <b>35,10 ±<br/>9,95</b> | <b>63,57 ±<br/>8,03</b> | <b>16 : 14</b> | <b>19 : 11</b>              |



**Tabela 13-** Valores Individuais das Variáveis Idade, Peso, Sexo e Estado Físico (ASA) dos Pacientes do Grupo I (0,1Hz) - Subgrupo P (pancurônio)

| Caso<br>(n°)                     | Idade<br>(anos)          | Peso<br>(kg)            | Sexo<br>(F:M)  | Estado Físico<br>(ASA) I:II |
|----------------------------------|--------------------------|-------------------------|----------------|-----------------------------|
| 01                               | 22                       | 65                      | M              | I                           |
| 02                               | 29                       | 68                      | M              | II                          |
| 03                               | 28                       | 70                      | M              | I                           |
| 04                               | 45                       | 75                      | F              | I                           |
| 05                               | 32                       | 60                      | F              | I                           |
| 06                               | 24                       | 64                      | F              | I                           |
| 07                               | 25                       | 72                      | F              | I                           |
| 08                               | 35                       | 62                      | F              | I                           |
| 09                               | 20                       | 50                      | M              | I                           |
| 10                               | 47                       | 80                      | M              | II                          |
| 11                               | 32                       | 70                      | M              | II                          |
| 12                               | 35                       | 65                      | F              | I                           |
| 13                               | 18                       | 70                      | M              | I                           |
| 14                               | 21                       | 70                      | M              | I                           |
| 15                               | 39                       | 54                      | F              | I                           |
| 16                               | 32                       | 74                      | M              | I                           |
| 17                               | 38                       | 60                      | F              | I                           |
| 18                               | 39                       | 80                      | M              | II                          |
| 19                               | 24                       | 55                      | F              | I                           |
| 20                               | 40                       | 75                      | M              | I                           |
| 21                               | 36                       | 60                      | F              | I                           |
| 22                               | 41                       | 66                      | M              | II                          |
| 23                               | 55                       | 73                      | M              | II                          |
| 24                               | 34                       | 50                      | M              | II                          |
| 25                               | 20                       | 45                      | F              | II                          |
| 26                               | 42                       | 70                      | F              | II                          |
| 27                               | 48                       | 67                      | F              | I                           |
| 28                               | 54                       | 80                      | M              | II                          |
| 29                               | 18                       | 60                      | M              | I                           |
| 30                               | 42                       | 68                      | F              | II                          |
| <b>Média ±<br/>Desvio Padrão</b> | <b>33,83 ±<br/>10,48</b> | <b>65,93 ±<br/>9,04</b> | <b>14 : 16</b> | <b>19 : 11</b>              |

**Tabela 14** - Valores Individuais das Variáveis Idade, Peso, Sexo e Estado Físico (ASA) dos Pacientes do Grupo II(1Hz) - Subgrupo R (rocurônio)

| Caso<br>(n°)                 | Idade<br>(anos)          | Peso<br>(kg)             | Sexo<br>(F:M)  | Estado Físico<br>(ASA) - I:II |
|------------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------|-------------------------------|
| 01                           | 37                       | 49                       | F              | I                             |
| 02                           | 26                       | 70                       | F              | II                            |
| 03                           | 28                       | 60                       | F              | I                             |
| 04                           | 52                       | 53                       | M              | II                            |
| 05                           | 48                       | 59                       | M              | II                            |
| 06                           | 39                       | 60                       | M              | I                             |
| 07                           | 44                       | 69                       | M              | I                             |
| 08                           | 34                       | 45                       | F              | I                             |
| 09                           | 30                       | 75                       | M              | I                             |
| 10                           | 50                       | 47                       | F              | II                            |
| 11                           | 57                       | 86                       | F              | II                            |
| 12                           | 33                       | 63                       | F              | I                             |
| 13                           | 49                       | 70                       | M              | II                            |
| 14                           | 29                       | 56                       | F              | I                             |
| 15                           | 53                       | 60                       | F              | I                             |
| 16                           | 41                       | 69                       | M              | II                            |
| 17                           | 24                       | 84                       | M              | I                             |
| 18                           | 33                       | 60                       | M              | I                             |
| 19                           | 49                       | 65                       | M              | II                            |
| 20                           | 25                       | 80                       | M              | I                             |
| 21                           | 22                       | 53                       | F              | I                             |
| 22                           | 42                       | 88                       | F              | I                             |
| 23                           | 52                       | 59                       | F              | II                            |
| 24                           | 41                       | 61                       | F              | I                             |
| 25                           | 37                       | 60                       | M              | I                             |
| 26                           | 35                       | 63                       | M              | I                             |
| 27                           | 51                       | 70                       | F              | I                             |
| 28                           | 41                       | 76                       | M              | II                            |
| 29                           | 29                       | 65                       | F              | II                            |
| 30                           | 52                       | 46                       | F              | II                            |
| <b>Média ± Desvio Padrão</b> | <b>39,43 ±<br/>10,20</b> | <b>64,03 ±<br/>11,43</b> | <b>16 : 14</b> | <b>18 : 12</b>                |

**Tabela 15-** Valores Individuais das Variáveis Idade, Peso, Sexo e Estado Físico (ASA) dos Pacientes do Grupo II(1Hz) - Subgrupo P (pancurônio)

| Caso<br>(n°)         | Idade<br>(anos) | Peso<br>(kg)   | Sexo<br>(F:M)  | tado Físico (ASA)<br>I:II |
|----------------------|-----------------|----------------|----------------|---------------------------|
| 01                   | 40              | 79             | M              | I                         |
| 02                   | 49              | 70             | M              | II                        |
| 03                   | 29              | 65             | F              | II                        |
| 04                   | 48              | 50             | F              | I                         |
| 05                   | 48              | 60             | M              | II                        |
| 06                   | 54              | 77             | M              | II                        |
| 07                   | 20              | 69             | F              | I                         |
| 08                   | 26              | 76             | M              | I                         |
| 09                   | 21              | 49             | F              | I                         |
| 10                   | 46              | 79             | F              | II                        |
| 11                   | 32              | 72             | F              | I                         |
| 12                   | 24              | 64             | F              | I                         |
| 13                   | 41              | 68             | F              | II                        |
| 14                   | 46              | 64             | F              | II                        |
| 15                   | 53              | 50             | M              | II                        |
| 16                   | 21              | 70             | M              | I                         |
| 17                   | 30              | 67             | M              | I                         |
| 18                   | 39              | 65             | F              | I                         |
| 19                   | 31              | 66             | M              | II                        |
| 20                   | 40              | 58             | F              | I                         |
| 21                   | 40              | 72             | M              | II                        |
| 22                   | 38              | 56             | M              | I                         |
| 23                   | 29              | 67             | M              | I                         |
| 24                   | 52              | 70             | M              | I                         |
| 25                   | 18              | 50             | F              | I                         |
| 26                   | 28              | 60             | F              | I                         |
| 27                   | 53              | 80             | M              | II                        |
| 28                   | 22              | 57             | F              | I                         |
| 29                   | 22              | 50             | F              | I                         |
| 30                   | 38              | 60             | F              | I                         |
| <b>Média ±</b>       | <b>35,93 ±</b>  | <b>64,67 ±</b> | <b>16 : 14</b> | <b>19 : 11</b>            |
| <b>Desvio Padrão</b> | <b>11,48</b>    | <b>9,31</b>    |                |                           |

**Tabela 16-** Tempos (segundos) para a Obtenção de Bloqueio Neuromuscular Igual ou Maior que 75% (Início de Ação) e de Bloqueio Neuromuscular Total no Músculo Adutor do Polegar - Grupo I (0,1Hz) - Subgrupo R (rocurônio)

| Caso (n°)                        | Início de Ação          | Tempo p/<br>Bloqueio Total |
|----------------------------------|-------------------------|----------------------------|
| 01                               | 110                     | 140                        |
| 02                               | 100                     | 150                        |
| 03                               | 70                      | 110                        |
| 04                               | 90                      | 130                        |
| 05                               | 60                      | 120                        |
| 06                               | 70                      | 120                        |
| 07                               | 90                      | 140                        |
| 08                               | 90                      | 140                        |
| 09                               | 90                      | 140                        |
| 10                               | 60                      | 90                         |
| 11                               | 60                      | 100                        |
| 12                               | 80                      | 130                        |
| 13                               | 80                      | 110                        |
| 14                               | 70                      | 90                         |
| 15                               | 60                      | 90                         |
| 16                               | 70                      | 100                        |
| 17                               | 70                      | 130                        |
| 18                               | 60                      | 90                         |
| 19                               | 70                      | 130                        |
| 20                               | 90                      | 140                        |
| 21                               | 90                      | 160                        |
| 22                               | 90                      | 150                        |
| 23                               | 100                     | 150                        |
| 24                               | 110                     | 140                        |
| 25                               | 110                     | 130                        |
| 26                               | 110                     | 130                        |
| 27                               | 110                     | 140                        |
| 28                               | 90                      | 130                        |
| 29                               | 70                      | 130                        |
| 30                               | 70                      | 110                        |
| <b>Média ±<br/>Desvio-Padrão</b> | <b>83,0 ±<br/>17,25</b> | <b>125,33 ±<br/>20,12</b>  |

**Tabela 17-** Tempos (segundos) para a Obtenção de Bloqueio Neuromuscular Igual ou Maior que 75% (Início de Ação) e de Bloqueio Neuromuscular Total no Músculo Adutor do Polegar - Grupo I (0,1Hz) - Subgrupo P (pancurônio)

| Caso (n°)            | Início de Ação  | Tempo p/<br>Bloqueio Total |
|----------------------|-----------------|----------------------------|
| 01                   | 140             | 200                        |
| 02                   | 140             | 180                        |
| 03                   | 180             | 240                        |
| 04                   | 120             | 160                        |
| 05                   | 110             | 170                        |
| 06                   | 140             | 190                        |
| 07                   | 130             | 190                        |
| 08                   | 150             | 200                        |
| 09                   | 160             | 210                        |
| 10                   | 200             | 230                        |
| 11                   | 170             | 250                        |
| 12                   | 130             | 170                        |
| 13                   | 160             | 200                        |
| 14                   | 140             | 170                        |
| 15                   | 200             | 300                        |
| 16                   | 100             | 180                        |
| 17                   | 180             | 220                        |
| 18                   | 180             | 210                        |
| 19                   | 180             | 220                        |
| 20                   | 180             | 210                        |
| 21                   | 180             | 200                        |
| 22                   | 200             | 290                        |
| 23                   | 230             | 300                        |
| 24                   | 230             | 300                        |
| 25                   | 140             | 270                        |
| 26                   | 100             | 190                        |
| 27                   | 110             | 160                        |
| 28                   | 180             | 270                        |
| 29                   | 180             | 280                        |
| 30                   | 170             | 300                        |
| <b>Média ±</b>       | <b>159,33 ±</b> | <b>222,0 ±</b>             |
| <b>Desvio-Padrão</b> | <b>35,22</b>    | <b>46,56</b>               |

**Tabela 18-** Tempos (segundos) para a Obtenção de Bloqueio Neuromuscular Igual ou Maior que 75% (Início de Ação) e de Bloqueio Neuromuscular Total no Músculo Adutor do Polegar - Grupo II (1Hz) - Subgrupo R (rocurônio)

| Caso (n°)                        | Início de Ação           | Tempo p/ Bloqueio Total  |
|----------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 01                               | 60                       | 70                       |
| 02                               | 50                       | 57                       |
| 03                               | 55                       | 62                       |
| 04                               | 35                       | 43                       |
| 05                               | 39                       | 48                       |
| 06                               | 58                       | 70                       |
| 07                               | 50                       | 58                       |
| 08                               | 39                       | 50                       |
| 09                               | 50                       | 65                       |
| 10                               | 41                       | 48                       |
| 11                               | 45                       | 62                       |
| 12                               | 37                       | 53                       |
| 13                               | 57                       | 66                       |
| 14                               | 51                       | 70                       |
| 15                               | 62                       | 76                       |
| 16                               | 44                       | 53                       |
| 17                               | 40                       | 55                       |
| 18                               | 47                       | 55                       |
| 19                               | 32                       | 42                       |
| 20                               | 70                       | 79                       |
| 21                               | 77                       | 86                       |
| 22                               | 51                       | 60                       |
| 23                               | 41                       | 49                       |
| 24                               | 38                       | 52                       |
| 25                               | 50                       | 58                       |
| 26                               | 45                       | 54                       |
| 27                               | 55                       | 66                       |
| 28                               | 54                       | 65                       |
| 29                               | 46                       | 63                       |
| 30                               | 50                       | 60                       |
| <b>Média ±<br/>Desvio-Padrão</b> | <b>48,96 ±<br/>10,16</b> | <b>59,83 ±<br/>10,36</b> |

**Tabela 19-** Tempos (segundos) para a Obtenção de Bloqueio Neuromuscular Igual ou Maior que 75% (Início de Ação) e de Bloqueio Neuromuscular Total no Músculo Adutor do Polegar - Grupo II (1Hz) - Subgrupo P (pancurônio)

| Caso (n°)                        | Início de Ação          | Tempo p/<br>Bloqueio Total |
|----------------------------------|-------------------------|----------------------------|
| 01                               | 87                      | 114                        |
| 02                               | 84                      | 104                        |
| 03                               | 73                      | 110                        |
| 04                               | 80                      | 120                        |
| 05                               | 90                      | 140                        |
| 06                               | 88                      | 120                        |
| 07                               | 63                      | 90                         |
| 08                               | 76                      | 90                         |
| 09                               | 73                      | 90                         |
| 10                               | 65                      | 90                         |
| 11                               | 72                      | 85                         |
| 12                               | 80                      | 95                         |
| 13                               | 70                      | 90                         |
| 14                               | 63                      | 90                         |
| 15                               | 96                      | 130                        |
| 16                               | 88                      | 130                        |
| 17                               | 80                      | 120                        |
| 18                               | 90                      | 120                        |
| 19                               | 84                      | 104                        |
| 20                               | 80                      | 120                        |
| 21                               | 90                      | 115                        |
| 22                               | 85                      | 119                        |
| 23                               | 86                      | 122                        |
| 24                               | 73                      | 100                        |
| 25                               | 65                      | 90                         |
| 26                               | 78                      | 100                        |
| 27                               | 70                      | 100                        |
| 28                               | 75                      | 100                        |
| 29                               | 61                      | 81                         |
| 30                               | 70                      | 100                        |
| <b>Média ±<br/>Desvio-Padrão</b> | <b>77,83 ±<br/>9,52</b> | <b>105,96 ±<br/>15,58</b>  |

**Tabela 20-** Distribuição dos Pacientes do Grupo I (0,1Hz) - Subgrupo R (rocurônio) de acordo com a Pontuação Atribuída aos Critérios para Avaliação das Condições de Intubação Traqueal.

|    | LARINGOSCOPIA |   |   |   | CORDAS VOCAIS |   |   |   | TOSSE |   |   |   |
|----|---------------|---|---|---|---------------|---|---|---|-------|---|---|---|
|    | 1             | 2 | 3 | 4 | 1             | 2 | 3 | 4 | 1     | 2 | 3 | 4 |
| 01 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 02 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 03 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 04 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 05 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 06 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 07 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 08 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 09 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 10 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 11 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 12 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 13 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 14 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 15 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 16 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 17 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 18 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 19 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 20 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 21 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 22 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 23 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 24 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 25 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 26 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 27 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 28 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 29 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 30 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |

| Pontuação     | 1       | 2            | 3        | 4          |
|---------------|---------|--------------|----------|------------|
| laringoscopia | fácil   | razoável     | difícil  | impossível |
| c.vocais      | abertas | c/ movimento | fechando | fechadas   |
| tosse         | ausente | leve         | moderada | severa     |

Condições: satisfatórias - pontuação 2 ou < 2 aos 3 parâmetros e condições insatisfatórias -: pontuação acima de 2 a pelo menos 1 dos parâmetros (Método De Helbo-Hansen et al., 1988).



**Tabela 21-** Distribuição dos Pacientes do Grupo I (0,1Hz) - Subgrupo P (pancurônio) de acordo com a Pontuação Atribuída aos Critérios para Avaliação das Condições de Intubação Traqueal.

|    | LARINGOSCOPIA |   |   |   | CORDAS VOCAIS |   |   |   | TOSSE |   |   |   |
|----|---------------|---|---|---|---------------|---|---|---|-------|---|---|---|
|    | 1             | 2 | 3 | 4 | 1             | 2 | 3 | 4 | 1     | 2 | 3 | 4 |
| 01 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 02 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 03 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 04 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 05 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 06 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 07 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 08 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 09 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 10 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 11 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 12 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 13 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 14 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 15 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 16 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 17 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 18 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 19 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 20 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 21 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 22 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 23 |               | X |   |   |               | X |   |   |       | X |   |   |
| 24 |               | X |   |   |               | X |   |   |       | X |   |   |
| 25 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 26 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 27 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 28 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 29 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 30 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |

| Pontuação     | 1       | 2            | 3        | 4          |
|---------------|---------|--------------|----------|------------|
| laringoscopia | fácil   | razoável     | difícil  | Impossível |
| c.vocais      | abertas | c/ movimento | fechando | Fechadas   |
| tosse         | ausente | leve         | moderada | Severa     |

Condições: satisfatórias - pontuação 2 ou < 2 aos 3 parâmetros e condições insatisfatórias -: pontuação acima de 2 a pelo menos 1 dos parâmetros (Método De Helbo-Hansen et al., 1988).

**Tabela 22-** Distribuição dos Pacientes do Grupo II (1Hz) - Subgrupo R (rocurônio) de Acordo com a Pontuação Atribuída aos Critérios para Avaliação das Condições de Intubação Traqueal.

|    | LARINGOSCOPIA |   |   |   | CORDAS VOCAIS |   |   |   | TOSSE |   |   |   |
|----|---------------|---|---|---|---------------|---|---|---|-------|---|---|---|
|    | 1             | 2 | 3 | 4 | 1             | 2 | 3 | 4 | 1     | 2 | 3 | 4 |
| 01 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 02 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 03 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 04 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 05 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 06 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 07 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 08 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 09 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 10 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 11 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 12 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 13 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 14 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 15 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 16 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 17 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 18 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 19 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 20 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 21 |               | X |   |   |               | X |   |   |       | X |   |   |
| 22 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 23 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 24 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 25 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 26 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 27 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 28 |               | X |   |   |               | X |   |   |       | X |   |   |
| 29 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |
| 30 |               | X |   |   |               | X |   |   | X     |   |   |   |

| Pontuação     | 1       | 2            | 3        | 4          |
|---------------|---------|--------------|----------|------------|
| laringoscopia | fácil   | razoável     | difícil  | impossível |
| c.vocais      | abertas | c/ movimento | Fechando | fechadas   |
| tosse         | ausente | leve         | Moderada | severa     |

Condições: satisfatórias - pontuação 2 ou < 2 aos 3 parâmetros e condições insatisfatórias -: pontuação acima de 2 a pelo menos 1 dos parâmetros (Método De Helbo-Hansen et al., 1988).

**Tabela 23-** Distribuição dos Pacientes do Grupo II (1Hz) - Subgrupo P (pancurônio) de acordo com a Pontuação Atribuída aos Critérios para Avaliação das Condições de Intubação Traqueal.

|    | LARINGOSCOPIA |   |   |   | CORDAS VOCAIS |   |   |   | TOSSE |   |   |   |
|----|---------------|---|---|---|---------------|---|---|---|-------|---|---|---|
|    | 1             | 2 | 3 | 4 | 1             | 2 | 3 | 4 | 1     | 2 | 3 | 4 |
| 01 |               |   | X |   |               |   | X |   | X     |   |   |   |
| 02 |               |   | X |   |               |   | X |   | X     |   |   |   |
| 03 |               |   | X |   |               |   | X |   | X     |   |   |   |
| 04 |               |   | X |   |               |   | X |   | X     |   |   |   |
| 05 |               |   | X |   |               |   | X |   | X     |   |   |   |
| 06 |               |   | X |   |               |   | X |   | X     |   |   |   |
| 07 |               |   | X |   |               |   | X |   |       |   |   | X |
| 08 |               |   | X |   |               |   | X |   |       |   |   | X |
| 09 |               |   | X |   |               |   | X |   |       | X |   |   |
| 10 |               |   | X |   |               |   | X |   |       | X |   |   |
| 11 |               |   | X |   |               |   | X |   |       | X |   |   |
| 12 |               |   | X |   |               |   | X |   |       | X |   |   |
| 13 |               |   | X |   |               |   | X |   | X     |   |   |   |
| 14 |               |   | X |   |               |   | X |   |       |   |   | X |
| 15 |               |   | X |   |               |   | X |   | X     |   |   |   |
| 16 |               |   | X |   |               |   | X |   | X     |   |   |   |
| 17 |               |   | X |   |               |   | X |   | X     |   |   |   |
| 18 |               |   | X |   |               |   | X |   | X     |   |   |   |
| 19 |               |   | X |   |               |   | X |   | X     |   |   |   |
| 20 |               |   | X |   |               |   | X |   | X     |   |   |   |
| 21 |               |   | X |   |               |   | X |   |       | X |   |   |
| 22 |               |   | X |   |               |   | X |   |       | X |   |   |
| 23 |               |   | X |   |               |   | X |   | X     |   |   |   |
| 24 |               |   | X |   |               |   | X |   | X     |   |   |   |
| 25 |               |   | X |   |               |   | X |   | X     |   |   |   |
| 26 |               |   | X |   |               |   | X |   | X     |   |   |   |
| 27 |               |   | X |   |               |   | X |   | X     |   |   |   |
| 28 |               |   | X |   |               |   | X |   | X     |   |   |   |
| 29 |               |   | X |   |               |   | X |   | X     |   |   |   |
| 30 |               |   | X |   |               |   | X |   | X     |   |   |   |

| Pontuação     | 1       | 2            | 3        | 4          |
|---------------|---------|--------------|----------|------------|
| laringoscopia | fácil   | razoável     | difícil  | impossível |
| c.vocais      | abertas | c/ movimento | Fechando | fechadas   |
| tosse         | ausente | leve         | Moderada | severa     |

Condições: satisfatórias - pontuação 2 ou < 2 aos 3 parâmetros e condições insatisfatórias -: pontuação acima de 2 a pelo menos 1 dos parâmetros (Método De Helbo-Hansen et al., 1988).

**Tabela 24-** Valores da Pressão Arterial Média (mmHg) nos Diferentes Tempos Estudados - Grupo I (0,1Hz) - Subgrupo R (rocurônio)

| Caso (n°)            | “Controle”     | T1             | T2             |
|----------------------|----------------|----------------|----------------|
| 01                   | 100            | 100            | 100            |
| 02                   | 106            | 100            | 96             |
| 03                   | 81             | 85             | 80             |
| 04                   | 80             | 80             | 80             |
| 05                   | 80             | 80             | 80             |
| 06                   | 85             | 84             | 84             |
| 07                   | 80             | 80             | 86             |
| 08                   | 85             | 82             | 88             |
| 09                   | 91             | 85             | 89             |
| 10                   | 90             | 73             | 79             |
| 11                   | 103            | 81             | 87             |
| 12                   | 90             | 70             | 80             |
| 13                   | 70             | 70             | 70             |
| 14                   | 100            | 99             | 104            |
| 15                   | 82             | 88             | 82             |
| 16                   | 94             | 69             | 65             |
| 17                   | 99             | 81             | 90             |
| 18                   | 106            | 80             | 83             |
| 19                   | 100            | 80             | 80             |
| 20                   | 90             | 90             | 100            |
| 21                   | 87             | 72             | 79             |
| 22                   | 80             | 70             | 80             |
| 23                   | 94             | 98             | 103            |
| 24                   | 80             | 70             | 80             |
| 25                   | 82             | 82             | 84             |
| 26                   | 80             | 70             | 70             |
| 27                   | 80             | 70             | 74             |
| 28                   | 90             | 60             | 80             |
| 29                   | 90             | 70             | 60             |
| 30                   | 70             | 70             | 70             |
| <b>Média ±</b>       | <b>88,17 ±</b> | <b>79,63 ±</b> | <b>82,77 ±</b> |
| <b>Desvio-Padrão</b> | <b>9,76</b>    | <b>10,43</b>   | <b>10,62</b>   |

**Tabela 25-** Valores da Pressão Arterial Média (mmHg) nos Diferentes Tempos Estudados - Grupo I (0,1Hz) - Subgrupo P (pancurônio)

| Caso (n°)            | “Controle”     | T1             | T2             |
|----------------------|----------------|----------------|----------------|
| 01                   | 94             | 74             | 76             |
| 02                   | 90             | 80             | 80             |
| 03                   | 80             | 76             | 76             |
| 04                   | 80             | 76             | 76             |
| 05                   | 90             | 76             | 80             |
| 06                   | 90             | 78             | 76             |
| 07                   | 90             | 90             | 76             |
| 08                   | 90             | 84             | 90             |
| 09                   | 80             | 76             | 80             |
| 10                   | 100            | 80             | 80             |
| 11                   | 90             | 70             | 70             |
| 12                   | 90             | 84             | 80             |
| 13                   | 78             | 78             | 80             |
| 14                   | 80             | 84             | 84             |
| 15                   | 90             | 80             | 90             |
| 16                   | 90             | 80             | 80             |
| 17                   | 90             | 90             | 94             |
| 18                   | 100            | 96             | 96             |
| 19                   | 80             | 76             | 80             |
| 20                   | 88             | 90             | 90             |
| 21                   | 90             | 92             | 90             |
| 22                   | 110            | 80             | 76             |
| 23                   | 90             | 68             | 90             |
| 24                   | 90             | 70             | 80             |
| 25                   | 110            | 90             | 100            |
| 26                   | 90             | 60             | 60             |
| 27                   | 110            | 70             | 70             |
| 28                   | 110            | 70             | 70             |
| 29                   | 70             | 70             | 80             |
| 30                   | 85             | 75             | 70             |
| <b>Média ±</b>       | <b>90,50 ±</b> | <b>78,77 ±</b> | <b>80,67 ±</b> |
| <b>Desvio-Padrão</b> | <b>9,97</b>    | <b>8,29</b>    | <b>8,81</b>    |

**Tabela 26-** Valores da Pressão Arterial Média (mmHg) nos Diferentes Tempos Estudados - Grupo II (1Hz) - Subgrupo R (rocurônio)

| Caso (n°)            | “Controle”     | T1             | T2             |
|----------------------|----------------|----------------|----------------|
| 01                   | 70             | 76             | 78             |
| 02                   | 62             | 60             | 59             |
| 03                   | 64             | 64             | 64             |
| 04                   | 102            | 73             | 97             |
| 05                   | 109            | 81             | 116            |
| 06                   | 90             | 86             | 80             |
| 07                   | 100            | 75             | 80             |
| 08                   | 106            | 65             | 72             |
| 09                   | 80             | 76             | 78             |
| 10                   | 93             | 98             | 80             |
| 11                   | 113            | 70             | 63             |
| 12                   | 111            | 98             | 104            |
| 13                   | 110            | 78             | 73             |
| 14                   | 90             | 80             | 80             |
| 15                   | 88             | 78             | 82             |
| 16                   | 83             | 62             | 64             |
| 17                   | 110            | 103            | 120            |
| 18                   | 96             | 87             | 83             |
| 19                   | 128            | 76             | 68             |
| 20                   | 93             | 73             | 73             |
| 21                   | 86             | 101            | 85             |
| 22                   | 80             | 69             | 77             |
| 23                   | 96             | 65             | 134            |
| 24                   | 78             | 73             | 74             |
| 25                   | 90             | 84             | 82             |
| 26                   | 93             | 77             | 70             |
| 27                   | 113            | 70             | 93             |
| 28                   | 89             | 82             | 91             |
| 29                   | 101            | 100            | 102            |
| 30                   | 84             | 84             | 79             |
| <b>Média ±</b>       | <b>93,60 ±</b> | <b>78,80 ±</b> | <b>83,37 ±</b> |
| <b>Desvio-Padrão</b> | <b>15,25</b>   | <b>11,87</b>   | <b>17,47</b>   |

**Tabela 27-** Valores da Pressão Arterial Média (mmHg) nos Diferentes Tempos Estudados - Grupo II (1Hz) - Subgrupo P (pancurônio)

| Caso (n°)            | “Controle”     | T1             | T2             |
|----------------------|----------------|----------------|----------------|
| 01                   | 100            | 90             | 100            |
| 02                   | 96             | 90             | 90             |
| 03                   | 80             | 76             | 90             |
| 04                   | 80             | 80             | 84             |
| 05                   | 84             | 80             | 80             |
| 06                   | 100            | 76             | 80             |
| 07                   | 100            | 90             | 90             |
| 08                   | 90             | 80             | 80             |
| 09                   | 76             | 76             | 70             |
| 10                   | 80             | 76             | 76             |
| 11                   | 80             | 70             | 66             |
| 12                   | 90             | 76             | 76             |
| 13                   | 77             | 60             | 68             |
| 14                   | 83             | 69             | 79             |
| 15                   | 76             | 70             | 70             |
| 16                   | 90             | 80             | 80             |
| 17                   | 100            | 86             | 86             |
| 18                   | 100            | 90             | 88             |
| 19                   | 88             | 80             | 88             |
| 20                   | 80             | 76             | 82             |
| 21                   | 100            | 88             | 90             |
| 22                   | 88             | 88             | 88             |
| 23                   | 100            | 90             | 88             |
| 24                   | 90             | 78             | 78             |
| 25                   | 70             | 60             | 60             |
| 26                   | 70             | 60             | 60             |
| 27                   | 70             | 65             | 65             |
| 28                   | 90             | 70             | 80             |
| 29                   | 100            | 80             | 100            |
| 30                   | 90             | 90             | 92             |
| <b>Média ±</b>       | <b>87,27 ±</b> | <b>78,00 ±</b> | <b>80,80 ±</b> |
| <b>Desvio-Padrão</b> | <b>10,11</b>   | <b>9,45</b>    | <b>10,57</b>   |

**Tabela 28-** Valores da Frequência Cardíaca (Batimentos por Minuto) nos Diferentes Tempos Estudados - Grupo I (0,1Hz) - Subgrupo R (rocurônio).

| Caso (n°)            | “Controle”     | T1             | T2             |
|----------------------|----------------|----------------|----------------|
| 01                   | 110            | 98             | 98             |
| 02                   | 76             | 84             | 89             |
| 03                   | 59             | 69             | 72             |
| 04                   | 72             | 70             | 75             |
| 05                   | 65             | 69             | 69             |
| 06                   | 74             | 65             | 68             |
| 07                   | 60             | 56             | 57             |
| 08                   | 64             | 54             | 56             |
| 09                   | 55             | 65             | 79             |
| 10                   | 75             | 65             | 84             |
| 11                   | 107            | 94             | 93             |
| 12                   | 52             | 60             | 74             |
| 13                   | 80             | 80             | 91             |
| 14                   | 72             | 67             | 75             |
| 15                   | 90             | 66             | 75             |
| 16                   | 68             | 66             | 71             |
| 17                   | 66             | 68             | 66             |
| 18                   | 63             | 74             | 85             |
| 19                   | 59             | 60             | 58             |
| 20                   | 94             | 96             | 94             |
| 21                   | 70             | 61             | 65             |
| 22                   | 86             | 84             | 84             |
| 23                   | 102            | 102            | 89             |
| 24                   | 66             | 66             | 68             |
| 25                   | 65             | 65             | 68             |
| 26                   | 52             | 56             | 62             |
| 27                   | 65             | 70             | 58             |
| 28                   | 76             | 66             | 75             |
| 29                   | 60             | 57             | 52             |
| 30                   | 80             | 75             | 74             |
| <b>Média ±</b>       | <b>72,77 ±</b> | <b>70,93 ±</b> | <b>74,13 ±</b> |
| <b>Desvio-Padrão</b> | <b>15,34</b>   | <b>12,92</b>   | <b>12,41</b>   |



**Tabela 29-** Valores da Frequência Cardíaca (Batimentos por Minuto) nos Diferentes Tempos Estudados - Grupo I (0,1Hz) - Subgrupo P (pancurônio).

| Caso (n°)            | “Controle”     | T1             | T2             |
|----------------------|----------------|----------------|----------------|
| 01                   | 80             | 80             | 85             |
| 02                   | 92             | 94             | 93             |
| 03                   | 60             | 62             | 65             |
| 04                   | 62             | 65             | 62             |
| 05                   | 75             | 85             | 84             |
| 06                   | 72             | 88             | 100            |
| 07                   | 70             | 75             | 75             |
| 08                   | 74             | 76             | 88             |
| 09                   | 72             | 61             | 76             |
| 10                   | 125            | 122            | 122            |
| 11                   | 87             | 101            | 107            |
| 12                   | 74             | 76             | 80             |
| 13                   | 94             | 88             | 88             |
| 14                   | 88             | 88             | 90             |
| 15                   | 75             | 73             | 96             |
| 16                   | 84             | 80             | 110            |
| 17                   | 84             | 84             | 90             |
| 18                   | 90             | 88             | 86             |
| 19                   | 100            | 86             | 88             |
| 20                   | 76             | 78             | 78             |
| 21                   | 98             | 96             | 98             |
| 22                   | 52             | 56             | 93             |
| 23                   | 54             | 54             | 61             |
| 24                   | 107            | 74             | 78             |
| 25                   | 80             | 75             | 76             |
| 26                   | 65             | 69             | 68             |
| 27                   | 86             | 87             | 87             |
| 28                   | 86             | 87             | 87             |
| 29                   | 55             | 65             | 67             |
| 30                   | 64             | 68             | 66             |
| <b>Média ±</b>       | <b>79,37 ±</b> | <b>79,37 ±</b> | <b>84,80 ±</b> |
| <b>Desvio-Padrão</b> | <b>16,38</b>   | <b>14,26</b>   | <b>14,47</b>   |

**Tabela 30-** Valores da Frequência Cardíaca (Batimentos por Minuto) nos Diferentes Tempos Estudados - Grupo II (1Hz) - Subgrupo R (rocurônio).

| Caso (n°)            | “Controle”     | T1             | T2             |
|----------------------|----------------|----------------|----------------|
| 01                   | 61             | 60             | 64             |
| 02                   | 74             | 70             | 70             |
| 03                   | 84             | 80             | 85             |
| 04                   | 104            | 78             | 104            |
| 05                   | 113            | 97             | 90             |
| 06                   | 48             | 53             | 75             |
| 07                   | 74             | 51             | 52             |
| 08                   | 86             | 78             | 78             |
| 09                   | 76             | 72             | 74             |
| 10                   | 75             | 66             | 75             |
| 11                   | 105            | 85             | 87             |
| 12                   | 73             | 64             | 73             |
| 13                   | 93             | 79             | 89             |
| 14                   | 82             | 79             | 78             |
| 15                   | 66             | 65             | 79             |
| 16                   | 60             | 57             | 64             |
| 17                   | 83             | 82             | 98             |
| 18                   | 82             | 71             | 74             |
| 19                   | 94             | 78             | 82             |
| 20                   | 82             | 80             | 82             |
| 21                   | 84             | 84             | 107            |
| 22                   | 64             | 66             | 66             |
| 23                   | 86             | 77             | 85             |
| 24                   | 67             | 66             | 66             |
| 25                   | 60             | 60             | 62             |
| 26                   | 65             | 57             | 57             |
| 27                   | 96             | 100            | 103            |
| 28                   | 66             | 66             | 90             |
| 29                   | 65             | 65             | 69             |
| 30                   | 82             | 89             | 111            |
| <b>Média ±</b>       | <b>78,33 ±</b> | <b>72,50 ±</b> | <b>76,63 ±</b> |
| <b>Desvio-Padrão</b> | <b>15,05</b>   | <b>12,20</b>   | <b>14,91</b>   |

**Tabela 31-** Valores da Frequência Cardíaca (Batimentos por Minuto) nos Diferentes Tempos Estudados - Grupo II (1Hz) - Subgrupo P (pancurônio)

| Caso (n°)            | “Controle”     | T1             | T2             |
|----------------------|----------------|----------------|----------------|
| 01                   | 59             | 65             | 62             |
| 02                   | 72             | 76             | 75             |
| 03                   | 80             | 82             | 82             |
| 04                   | 80             | 87             | 104            |
| 05                   | 115            | 120            | 126            |
| 06                   | 85             | 75             | 74             |
| 07                   | 90             | 98             | 85             |
| 08                   | 74             | 68             | 76             |
| 09                   | 94             | 82             | 92             |
| 10                   | 72             | 77             | 72             |
| 11                   | 78             | 77             | 76             |
| 12                   | 84             | 91             | 98             |
| 13                   | 90             | 90             | 86             |
| 14                   | 96             | 117            | 115            |
| 15                   | 65             | 60             | 62             |
| 16                   | 70             | 64             | 64             |
| 17                   | 80             | 76             | 80             |
| 18                   | 100            | 100            | 96             |
| 19                   | 64             | 66             | 68             |
| 20                   | 77             | 76             | 76             |
| 21                   | 76             | 70             | 88             |
| 22                   | 66             | 64             | 69             |
| 23                   | 88             | 90             | 100            |
| 24                   | 58             | 58             | 60             |
| 25                   | 80             | 89             | 89             |
| 26                   | 80             | 85             | 85             |
| 27                   | 72             | 55             | 56             |
| 28                   | 60             | 57             | 58             |
| 29                   | 85             | 89             | 89             |
| 30                   | 68             | 64             | 64             |
| <b>Média ±</b>       | <b>78,60 ±</b> | <b>78,93 ±</b> | <b>80,90 ±</b> |
| <b>Desvio-Padrão</b> | <b>12,93</b>   | <b>16,39</b>   | <b>17,01</b>   |

**Tabela 32-** Percentuais de Redução (%) das Respostas do Músculo Diafragma à Estimulação Indireta nos Diferentes Tempos Estudados - Grupo I (0,1Hz) - Subgrupo R (rocurônio)

| Caso (n°)                        | Controle     | 5 minutos         | 15 minutos        | 30 minutos        |
|----------------------------------|--------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 01                               | 0%           | 3,5%              | 14,2%             | 32,1%             |
| 02                               | 0%           | 5,3%              | 16,6%             | 33,3%             |
| 03                               | 0%           | 4,6%              | 15,5%             | 34,3%             |
| 04                               | 0%           | 4,7%              | 16,0%             | 35,0%             |
| 05                               | 0%           | 5,2%              | 14,7%             | 33,0%             |
| <b>Média ±<br/>Desvio Padrão</b> | <b>0 ± 0</b> | <b>4,66 ±0,71</b> | <b>15,4 ±0,96</b> | <b>33,54±1,13</b> |

“controle” - antes da injeção do rocurônio. Aos 5 , 15 e 30 minutos após a administração do rocurônio

**Tabela 33-** Percentuais de Redução (%) das Respostas do Músculo Diafragma à Estimulação Indireta nos Diferentes Tempos Estudados - Grupo II (1Hz) - Subgrupo R (rocurônio)

| Caso (n°)                        | Controle     | 5 minutos          | 15 minutos        | 30 minutos         |
|----------------------------------|--------------|--------------------|-------------------|--------------------|
| 01                               | 0%           | 40,7%              | 70,4%             | 88,8%              |
| 02                               | 0%           | 37,0%              | 68,6%             | 80,0%              |
| 03                               | 0%           | 39,2%              | 63,0%             | 73,3%              |
| 04                               | 0%           | 43,2%              | 70,2%             | 75,0%              |
| 05                               | 0%           | 40,6%              | 71,2%             | 88,0%              |
| <b>Média ±<br/>Desvio Padrão</b> | <b>0 ± 0</b> | <b>40,14 ±2,27</b> | <b>68,7 ±3,31</b> | <b>81,0 2±7,17</b> |

“controle” - antes da injeção do rocurônio. Aos 5 , 15 e 30 minutos após a administração do rocurônio

**Tabela 34-** Percentuais de Redução (%) das Respostas do Músculo Diafragma à Estimulação Indireta nos Diferentes Tempos Estudados - Grupo I (0,1Hz) - Subgrupo P (pancurônio)

| Caso (n°)                        | Controle     | 5 minutos        | 15 minutos        | 30 minutos       |
|----------------------------------|--------------|------------------|-------------------|------------------|
| 01                               | 0%           | 8,0%             | 36%               | 44%              |
| 02                               | 0%           | 7,69%            | 30,76%            | 42,3%            |
| 03                               | 0%           | 8,2%             | 28,6%             | 45%              |
| 04                               | 0%           | 9,3%             | 36%               | 44,5%            |
| 05                               | 0%           | 8,7%             | 38,4%             | 43,2%            |
| <b>Média ±<br/>Desvio Padrão</b> | <b>0 ± 0</b> | <b>8,37±0,63</b> | <b>33,95±4,09</b> | <b>43,8±1,07</b> |

“controle” - antes da injeção do pancurônio. Aos 5 , 15 e 30 minutos após a administração do pancurônio

**Tabela 35-** Percentuais de Redução (%) das Respostas do Músculo Diafragma à Estimulação Indireta nos Diferentes Tempos Estudados - Grupo II (1Hz) - Subgrupo P (pancurônio)

| Caso (n°)                        | Controle     | 5 minutos         | 15 minutos        | 30 minutos       |
|----------------------------------|--------------|-------------------|-------------------|------------------|
| 01                               | 0%           | 56,25%            | 84,37%            | 93,75%           |
| 02                               | 0%           | 53,25%            | 83,40%            | 96,15%           |
| 03                               | 0%           | 63,6%             | 84,2%             | 96,9%            |
| 04                               | 0%           | 52,5%             | 75,0%             | 97,5%            |
| 05                               | 0%           | 58,7%             | 78,2%             | 97,2%            |
| <b>Média ±<br/>Desvio Padrão</b> | <b>0 ± 0</b> | <b>56,86±4,50</b> | <b>81,03±4,21</b> | <b>96,3±1,51</b> |

“controle” - antes da injeção do pancurônio. Aos 5 , 15 e 30 minutos após a administração do pancurônio