

DERLI CONCEIÇÃO MUNHOZ

Influência dos Hipnóticos no Bloqueio Neuromuscular

Produzido pelo Rocurônio.

Avaliação pelo Método Acelerográfico e Condições de Intubação Traqueal.

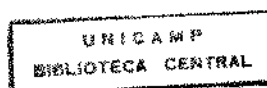
Tese apresentada na Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, para a obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas. Área de Concentração: Medicina Interna

Orientadora: Prof^a Dra. Angélica de Assunção Braga

Co-orientadora: Prof^a Dra. Glória M. Braga Potério

CAMPINAS

1999



MOE	BC
REANIMAÇÃO:	
Exe	
BO BC/	39027
C.	229/99
;	☐ ☒
CO	OB 11-00
A	14110199
OPD	

CM-00136255-9

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

M925i

Munhoz, Derli Conceição

Influência dos hipnóticos no bloqueio neuromuscular produzido pelo rocurônio. Avaliação pelo método acelerográfico e condições de intubação traqueal / Derli Conceição Munhoz. Campinas, SP:[s.n.], 1999.

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

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

1. Anestesia - intubação. 2. Traquéia - Intubação. 3. Bloqueadores neuromusculares. 4. Junção neuromuscular. I. Angélica de Fátima de Assunção Braga. II. Glória Maria Braga Potério. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III Título.

Banca examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador: Profa. Dra. Angélica de Fátima Assunção Braga

Membros:

1.

Quemener

2.

Angélica Braga

3.

Imoby

Curso de pós-graduação em Ciências Médicas, área Medicina Interna da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data:

DEDICO ESTE TRABALHO

Aos meus pais

Que, com simplicidade, humildade e sabedoria moldaram meu caráter e me tomaram no que sou hoje, ensinando-me a ter coragem para descobrir a importância da mudança pessoal, sabedoria para encontrar o caminho certo, força para lutar pelos meus objetivos e a capacidade de saber compartilhar as minhas vitórias.

Aos meus irmãos e sobrinhos

Para que, sabendo fazer uso da coragem, da sabedoria, da força e do amor, lutem por seus objetivos e não desistam no meio do caminho.

AGRADECIMENTOS

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

Aos pacientes, meu respeito e carinho sinceros.

À Prof^a Dra. Glória Maria Braga Potério, pela paciência, compreensão e amizade, pela participação no meu crescimento profissional e acadêmico. Pelo exemplo de mulher, mãe, mestra, amiga e companheira.

À Prof^a Dra. Angélica de Fátima de Assunção Braga, pela confiança em mim depositada, pelos incentivos constantes, pelos ensinamentos, pela amizade e companheirismo.

À Prof^a Dra. Cristina A. Caruy, pelo exemplo de força de vontade e perseverança. Pela participação na minha formação acadêmica. Pelo estímulo, colaboração e pela amizade.

À Lícia M. Lima, pelo apoio, incentivo e colaboração, sem a qual este trabalho teria sido muito mais difícil.

Aos meus mestres do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP e em especial ao meu amigo Prof. Adilson R. Cardoso.

Ao Prof. Dr. Franklin S. Braga, pela ajuda com a revisão deste trabalho e sugestões.

Aos meus amigos e colegas de trabalho, Thaís Brassaloti, Marcos de Simoni Melo, Luíz R. Tazima, Adriana Rocha Mello,. Teresinha Azevedo, Claudia F. Guimarães, Emica Shimoazono, Eduardo Aleixo, Fábio Soeiro, Marli L. de Lima, Francisco Reis, pelo apoio, compreensão e carinho.

À Prof^a Dra. Eugesse Cremonesi pela importante colaboração em todas as etapas deste trabalho.

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

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

Ao Sílvia Lima, pela pronta colaboração.

À ORGANON TEKNIKA, na pessoa do Sr. Luís Roberto Castro Izquierdo, pela valiosa colaboração em ceder o equipamento que possibilitou a realização deste estudo.

SUMÁRIO

	página
RESUMO.....	xi
1.INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Emprego de "Altas Doses" de bloqueadores neuromusculares competitivos.....	4
1.2. Princípio da "Priming" Dose.....	5
1.3. Técnica do "Timing".....	7
1.4. Combinação de bloqueadores neuromusculares.....	8
1.5. Drogas de uso em anestesia.....	11
1.5.1. Agentes de indução.....	13
1.5.1.1. Tiopental.....	13
1.5.1.2 Cetamina.....	14
1.5.1.3. Etomidato.....	14
1.5.1.4. Propofol.....	15
1.5.2. Novos BNMs: Rocurônio.....	17
2. JUSTIFICATIVA.....	20
3.OBJETIVOS.....	23
3.1.Objetivo geral.....	24
3.2. Objetivos específicos.....	24
4. MÉTODOS.....	25
4.1. Desenho do estudo e Casuística.....	26
4.2. Tamanho amostral.....	26
4.3. Critérios e procedimentos para a seleção dos sujeitos.....	27
4.3.1. Critérios de Inclusão.....	27
4.3.2. Critérios de Exclusão.....	27
4.4. Definição das variáveis.....	28

	página
4.4.1. Variável Independente.....	28
4.4.1.1. Seqüência de indução.....	28
4.4.2. Variáveis de controle.....	28
4.4.2.1. Idade.....	28
4.4.2.2. Peso.....	28
4.4.2.3. ASA.....	28
4.4.2.4. Sexo.....	28
4.4.3. Variáveis dependentes.....	28
4.4.3.1. Tempo para intubação (TI).....	28
4.4.3.2. Tempo para bloqueio neuromuscular total (TT).....	29
4.4.3.3. Grau de bloqueio neuromuscular (GB).....	29
4.4.3.4. Condições clínicas de intubação traqueal.....	29
4.4.3.5. Pressão arterial média.....	30
4.4.3.6. Frequência cardíaca.....	30
4.5. Descrição do procedimento.....	30
4.5.1. Formação dos grupos.....	31
4.5.2. Técnica anestésica.....	31
4.5.3. Avaliação da Instalação do bloqueio neuromuscular.....	32
4.5.3.1. Monitorização do músculo adutor do polegar.....	32
4.5.3.2. Análise dos traçados das respostas contráteis.....	33
4.6. Coleta, processamento e análise estatística dos dados.....	33
4.6.1. Coleta de dados.....	33
4.6.2. Processamento dos dados.....	33
4.6.3. Análise estatística dos resultados.....	34
4.7. Aspectos éticos.....	35
5. RESULTADOS.....	36
5.1. Das características físicas dos pacientes em relação as variáveis de controle: idade, peso, sexo e estado físico (ASA).	37

	página
5.2. Tempo para intubação.....	38
5.3. Tempo para de bloqueio neuromuscular total.....	39
5.4. Grau de bloqueio neuromuscular no momento da intubação traqueal	40
5.5. Condições clínicas de intubação traqueal.....	41
5.6. Pressão arterial média.....	43
5.7.Frequência cardíaca.....	44
6. DISCUSSÃO.....	47
7. CONCLUSÕES.....	68
8. ANEXOS.....	70
8.1 Termo de consentimento.....	71
8.2 Instrumento de coleta de dados.....	72
9. SUMMARY.....	89
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	92

LISTA DAS TABELAS

Tabela 1.....	37
Tabela 2.....	38
Tabela 3.....	39
Tabela 4.....	41
Tabela 5.....	42
Tabela 6.....	44
Tabela 7.....	46
Tabela 8.....	77

	página
Tabela 9.....	78
Tabela 10.....	79
Tabela 11.....	80
Tabela 12.....	81
Tabela 13.....	82
Tabela 14.....	83
Tabela 15.....	84
Tabela 16.....	85
Tabela 17.....	86
Tabela 18.....	87
Tabela 19.....	88

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.....	17
Figura 2.....	74
Figura 3.....	75
Figura 4.....	76

RESUMO

A interação entre agentes hipnóticos e os bloqueadores neuromusculares competitivos ainda não está totalmente elucidada. Neste estudo clínico, randomizado avaliamos a influência do propofol e do etomidato no bloqueio neuromuscular produzido pelo rocurônio, condições de intubação traqueal e repercussões hemodinâmicas. Foram incluídos no estudo 60 pacientes de ambos os sexos, estado físico I e II (ASA), com idades entre 17 e 58 anos e peso entre 42 e 88kg distribuídos aleatoriamente em dois grupos, de acordo com o hipnótico empregado: (Grupo I - propofol= $2,5\text{mg.kg}^{-1}$) e (Grupo II - etomidato= $0,3\text{mg.kg}^{-1}$). Em todos os pacientes empregou-se alfentanil ($50\mu\text{g.kg}^{-1}$), seguido da injeção do hipnótico e do rocurônio ($0,6\text{mg.kg}^{-1}$). Os pacientes foram ventilados sob máscara com O_2 a 100%, até a obtenção de redução de 75% ou mais na amplitude da resposta do adutor do polegar (tempo para intubação), quando foram realizadas as manobras de laringoscopia e intubação traqueal. Avaliaram-se: parâmetros neuromusculares 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 empregando-se pontuações de 1 a 4 para laringoscopia, posição e movimento das cordas vocais e presença e intensidade de tosse, considerando-se condições satisfatórias quando foi possível atribuir pontuações ≤ 2 aos três parâmetros e insatisfatórias quando pontuação > 2 foi atribuída a pelo menos um dos

parâmetros; pressão média e frequência cardíaca. Nos grupos I e II, os tempos para intubação foram $48,20 \pm 10,85$ e $51,20 \pm 13,80$ segundos, respectivamente. Os tempos para obtenção de bloqueio neuromuscular total foram: $58,87 \pm 10,73$ e de $64,27 \pm 18,55$, nos grupos I e II, respectivamente. No grupo I, o grau de bloqueio neuromuscular observado no momento da intubação traqueal foi de 77,50% e no grupo II foi de 76,96%. As condições de intubação traqueal foram satisfatórias em 100% dos pacientes do Grupo I e em 83,33% no Grupo II. Nos dois grupos observou-se diminuição significativa da pressão arterial média entre "controle" e T1, seguida de elevação. A comparação entre os tempos estudados mostrou diferença significativa entre "controle" e T2 no grupo I e entre T1 e T2 no grupo II. Houve diminuição significativa da frequência cardíaca entre "controle e T1 e elevação entre T1 e T2 nos dois grupos. Conclui-se que o rocurônio na dose de $0,6\text{mg.kg}^{-1}$ independentemente dos hipnóticos empregados, proporcionou em curto período de tempo condições satisfatórias de intubação traqueal. As técnicas de indução anestésica estudadas podem ser indicadas em situações nas quais rápida intubação traqueal é desejável.

1. INTRODUÇÃO

A partir de 1942, marco da introdução dos bloqueadores neuromusculares (BNMs) para uso durante anestésias, (GRIFFITH & JOHNSON, 1942), foram feitas várias pesquisas na tentativa de obter-se uma droga com rápido início de ação e isenta de efeitos colaterais. Foram também avaliadas técnicas alternativas, que possibilitassem encurtar o tempo de latência dos bloqueadores neuromusculares competitivos (LEBOWITZ et al., 1981; FOLDES, 1984; MILLER, 1985).

Em anestesia, a indução é um dos momentos considerados críticos, pelo risco de hipóxia e aspiração, principalmente em certas situações clínicas em pacientes com conteúdo gástrico aumentado, nos quais é grande o risco de vômitos e/ou aspiração para as vias aéreas. Estes problemas são solucionados a partir da intubação traqueal e ventilação pulmonar. O tempo decorrido entre o início da indução anestésica e a obtenção de condições de segurança para a via aérea é de suma importância e deve ser encurtado o máximo possível, pois durante esse período as vias aéreas encontram-se desprotegidas (DONATI, 1988).

No entanto, para que se consiga um grau de relaxamento muscular adequado para as manobras de laringoscopia e intubação traqueal, há um período de latência, variável com o tipo de bloqueador neuromuscular empregado (DONATI, 1988).

Para atenuar estes fatores de risco, a succinilcolina (Sch), que apresenta rápido início de ação proporcionando condições satisfatórias de intubação traqueal, em torno de 60 a 90 segundos, foi nos últimos trinta e cinco anos o bloqueador neuromuscular (BNM) de escolha, mas, em função dos efeitos colaterais indesejáveis, tem seu uso limitado ou contra-indicado em algumas situações clínicas (DURANT & KATZ, 1982).

As pesquisas em busca de novos bloqueadores neuromusculares competitivos (BNMCs) conseguiram avanços significativos quanto ao encurtamento do início de ação, da duração e a ausência de efeitos colaterais, mas, infelizmente, ainda não se chegou ao ideal, ou seja, uma droga que propicie condições de intubação em tempo semelhante ao da Sch associada a uma duração fugaz.

Algumas características farmacocinéticas dos bloqueadores neuromusculares — como difusão, afinidade e velocidade de ligação ao receptor e a potência — podem influenciar na instalação do bloqueio. Também influenciam fatores relacionados ao paciente, como idade, débito cardíaco, tempo circulatório e fluxo sangüíneo muscular (DONATI, 1988; IWASAKI et al., 1995; AUDIBERT & DONATI, 1996).

A associação entre a potência do bloqueador neuromuscular e a velocidade de instalação do bloqueio foi descrita por BOWMAN et al. em 1988. Estes autores, numa série de estudos com BNMCs, observaram que em gatos a velocidade de instalação do bloqueio estava inversamente relacionada à potência do BNMC. Em 1988, DONATI sugeriu, em trabalho de revisão, que os

bloqueadores mais potentes têm início de ação mais tardia do que os menos potentes. Considerando que a potência do BNMC expressa a magnitude da DE_{95} (dose suficiente para produzir 95% de bloqueio neuromuscular no adutor do polegar, em 50% dos indivíduos) e a sua afinidade pelos receptores colinérgicos, entende-se que, quanto menor a potência de um BNM, maior será a DE_{95} correspondente. Conseqüentemente, a quantidade de moléculas disponíveis para interagir com os receptores é maior, e, portanto, mais rápido é o início de ação. Este fato também foi constatado em humanos por KOPMAN, em 1989, quando estudou a instalação do bloqueio obtido com doses equipotentes de gálamina, d-tubocurarina e pancurônio. O bloqueio ocorreu mais rapidamente com as drogas menos potentes, na seqüência: gálamina, d-tubocurarina e pancurônio.

A diversidade de fatores induziu ao aparecimento de técnicas alternativas para o uso clínico de BNM, como, por exemplo: o emprego de BNMC em altas doses, os princípios da "priming" dose e do "timing", ou o uso combinado de diferentes BNMCs.

1.1. Emprego de "Altas Doses" de Bloqueadores Neuromusculares Competitivos

A técnica de "altas doses" consiste no emprego de 3 a 8 vezes a DE_{95} de um determinado BNMC para acelerar o início de ação e a obtenção de condições satisfatórias de intubação traqueal (FOLDES, 1984; MILLER, 1985; GINSBERG et al., 1989; BRAGA et al., 1993; BRAGA et al., 1997). No entanto,

com esta técnica, o período de latência ainda é superior a dois minutos, e aparecem os efeitos colaterais dose dependentes. Um outro inconveniente é o retardo na reversão do bloqueio (MARGORIAN, FLANNERY, MILLER, 1993). Com as altas doses, no caso dos bloqueadores neuromusculares benzilquinoléínicos, é mais freqüente a liberação de histamina, cuja repercussão clínica pode variar entre quadros simples com o aparecimento de "rush" cutâneo ou evoluir para quadros clínicos mais graves com broncoespasmo, alterações cardiocirculatórias com elevação da frequência cardíaca e diminuição da pressão arterial. No caso dos esteróides, pode ocorrer exacerbação dos efeitos autonômicos (BASTA, 1992; SCOTT, 1992; SCOTT, BELMONT, SAVARESE, 1992).

CASSON & JONES (1986) estudaram o efeito de diferentes doses de vecurônio, equivalentes a 2, 3, 4 ou 8 vezes a DE_{95} , e observaram encurtamento do tempo para o início de ação do BNMC quando usaram doses até 3 vezes a DE_{95} . Este fato não foi observado com as doses maiores. Estudo semelhante foi realizado por GINSBERG et al. (1989), que observaram diminuição na latência do bloqueio produzido pelo vecurônio quando usaram doses crescentes que variaram de 0,1 a $0,4\text{mg.kg}^{-1}$.

1.2. Princípio da "Priming" Dose.

HUSSAIN, HEALY, BIRMINGHAM (1979) estudaram o emprego de fazadínio em doses fracionadas e observaram diminuição significativa no tempo de instalação do bloqueio neuromuscular, num estudo que foi precursor

do emprego de BNMCs em doses fracionadas. Esta técnica, relatada em 1983 por GERGIS et al., foi posteriormente denominada por FOLDES (1984) como técnica da "priming".

O tempo de instalação do bloqueio mioneural é encurtado pela dose subparalisante administrada previamente à dose complementar de BNMC, necessária para a intubação (GERGIS et al., 1983; DOHERTY et al., 1985; TABOADA, RUPP, MILLER, 1986; POLLARD, 1989; POTÉRIO & BRAGA, 1989; BRAGA & POTÉRIO, 1993; BRAGA et al., 1994; BRAGA et al., 1998).

A explicação mais provável é que a dose inicial pode bloquear de 50 a 70% dos receptores colinérgicos da placa terminal, o que, embora seja insuficiente para produzir bloqueio, diminui a margem de segurança da junção neuromuscular, facilitando o efeito da segunda dose administrada após determinado intervalo de tempo (PATON & WAUD, 1967; WAUD & WAUD, 1972). Como consequência, o tempo para instalação do bloqueio neuromuscular, a partir da injeção da dose paralisante, é menor do que o observado quando do uso do mesmo BNMC em injeção única.

Em função do tamanho da dose "priming", e do intervalo entre as duas doses, vários autores relataram efeitos colaterais indesejáveis. MUSICH & WALTZ (1986) que empregaram a técnica da "priming" com o vecurônio, observaram aspiração de conteúdo gástrico em pacientes de estômago cheio submetidos a indução de seqüência rápida. GLASS et al. (1989) observaram maior incidência de fraqueza muscular quando do emprego da "priming" dose

equivalente a 15% da dose total do bloqueador neuromuscular estudado. SAKUMA, HASHIBA, SHIMOJI (1991) constataram dispnéia intensa em virtude de curarização parcial, em dois dos 42 casos estudados, após a administração de uma determinada "priming" dose de vecurônio.

Potencialmente, o fator de risco para o aparecimento de fraqueza muscular e de aspiração é o "priming" intervalo (intervalo de tempo entre as duas doses), que, em diferentes estudos, variou de 3 a 8 minutos. Assim sendo, BRAGA & POTÉRIO (1993) propuseram fixar o "priming" intervalo em 1 minuto. Estes autores estudaram diferentes "priming" doses de pancurônio e alcurônio e observaram instalação do bloqueio neuromuscular de maneira abrupta a partir da dose complementar, o que demonstra eficácia do intervalo de 1 minuto. Este fato sugere maior segurança com a técnica da "priming", uma vez que o período durante o qual a via aérea fica desprotegida é mais curto.

1.3. Técnica do "Timing"

A técnica do "timing" consiste na administração antes da indução anestésica, da dose total do bloqueador neuromuscular, necessária para a intubação traqueal, esperando-se até que o paciente comece a apresentar algum sinal de debilidade muscular para iniciar-se a injeção do hipnótico.

CULLING, MIDDAUGH, MENK (1989) estudaram a instalação de bloqueio neuromuscular após a administração do vecurônio, precedendo a indução anestésica com o tiopental, e obtiveram condições satisfatórias de intubação traqueal, 60 segundos após a administração do hipnótico. KOH &

CHEN (1994) estudaram diferentes doses de atracúrio ($0,5$, $0,75$ e 1mg.kg^{-1}) e relataram a obtenção de condições de intubação em tempos semelhantes aos obtidos com a Sch. Estes achados levaram os autores a sugerir que a técnica pode ser útil quando a Sch estiver contra-indicada.

O inconveniente da técnica do "timing" é a necessidade de obtenção de sinais e sintomas de debilidade muscular sendo mandatória a cooperação do paciente. Além disto, os reflexos protetores das vias aéreas podem estar parcial ou totalmente comprometidos, aumentando o risco de complicações como hipóxia e aspiração pulmonar.

1.4. Combinação de Bloqueadores Neuromusculares

O emprego de combinações de BNMs tem o intuito de acelerar o início de ação e/ou adequar a sua duração, assim como evitar os efeitos colaterais indesejáveis sobre o sistema nervoso autônomo, no caso dos esteróides, ou a liberação de histamina, no caso dos benzilquinoleínicos (LEBOWITZ et al., 1981; GIBBS et al., 1991).

O número de combinações possíveis entre os BNMCs é relativamente grande em razão do número de drogas em disponibilidade e em função das diferenças farmacocinéticas entre elas e, ainda, da maior ou menor afinidade pelos receptores colinérgicos pré e pós-sinápticos e/ou pelos canais iônicos desses receptores.

Atualmente a hipótese mais difundida admite que os BNMCs apresentam graus diferenciados de afinidades pelos receptores colinérgicos

pré e pós-sinápticos. Por exemplo: em relação aos receptores pré-sinápticos, a d-tubocurarina tem maior afinidade do que o pancurônio; o vecurônio tem menor afinidade do que o atracúrio, e, o rocurônio tem maior afinidade do que o pancurônio. A ação do primeiro BNMC sobre os receptores pré-sinápticos inibe a mobilização da acetilcolina dos estoques de reserva e diminui a liberação do mediador para a fenda sináptica, o que facilita a ação do segundo BNMC sobre os receptores pós-sinápticos (ARAÑÓ & GONZÁLEZ-MIRANDA, 1996).

Esta hipótese está apoiada no fato de que algumas combinações de BNMCs resultam em efeito sinérgico enquanto outras produzem efeito aditivo, simplesmente. Se os BNMCs atuassem sobre um único tipo de receptor colinérgico e sempre da mesma forma, os efeitos obtidos seriam sempre aditivos. Em geral, o uso combinado de BNMCs de estrutura química similar apresenta efeito aditivo, enquanto as combinações de diferentes grupos apresentam efeito sinérgico ou potencialização (ARAÑÓ & GONZÁLEZ-MIRANDA, 1996; KIM et al., 1998).

De fato, a magnitude da potencialização dos BNMCs presentes numa associação é imprevisível, e, dentre as associações devem ser identificadas aquelas que têm indicação na clínica.

ARAÑÓ & GONZÁLEZ-MIRANDA (1996) resumiram no quadro transcrito a seguir os efeitos de várias combinações de BNMCs.

Quadro 1 - Principais combinações de bloqueadores neuromusculares competitivos.

	d-tubo	metocurina	pancurônio	vecurônio	Mivacúrio	rocurônio
Metocurina	s					
Alcurônio	a		s	a		
Pancurônio	a	a				
Galamina	s	a	s			
Vecurônio	a	a	s			
Atracúrio	a	a	s	?	a	
Mivacúrio			a	a		
Rocurônio	a		s	?	a	
Pipecurônio			s	?		?
Doxacúrio					a	

a = aditivas.

s = sinérgicas.

? = duvidosas.

GIBBS et al. (1991) estudaram o início e a duração de ação do bloqueio, usando combinações de atracúrio e vecurônio. Os pacientes receberam $0,6\text{mg.kg}^{-1}$ de atracúrio, $0,1\text{mg.kg}^{-1}$ de vecurônio, ou a combinação de $\frac{1}{4}$ da dose, $\frac{1}{2}$ da dose ou das doses plenas das duas drogas. Os resultados indicaram que as combinações foram aditivas em termos de duração do bloqueio.

THEROUX et al. (1994) estudaram comparativamente os efeitos da associação mivacúrio-vecurônio com os da Sch. Usaram doses equivalentes a 2 vezes a DE_{95} e observaram que a associação dos dois BNMCs, embora efetiva para a indução de seqüência rápida em crianças, produziu retardo do tempo de reversão do bloqueio, o que sugere uma combinação sinérgica.

Foram estudadas associações do rocurônio com a d-tubocurarina, com o mivacúrio, o pancurônio e o vecurônio. Nas experiências "in vitro", com preparações nervo frênico-diafragma de rato, as associações do rocurônio com agentes de mesma estrutura molecular, mostraram efeitos sinérgicos. No entanto, em humanos os efeitos dessas associações sobre a junção neuromuscular, foram sempre aditivos (GOLPARIANI et al., 1990; NAGUIB et al., 1995a).

1.5. Drogas de Uso em Anestesia

Muitos dos fármacos usados durante a indução anestésica ou no transoperatório podem alterar a farmacocinética bem como a farmacodinâmica dos BNMCs, por atuarem em locais ou interferirem nos mecanismos responsáveis pela regulação da transmissão neuromuscular através de um dos seguintes mecanismos:

- 1) Depressão do impulso no sistema nervoso central (SNC);
- 2) Bloqueio da condução nervosa;
- 3) Ação pré-sináptica, diminuindo a liberação de acetilcolina (Ach) pela terminação nervosa;
- 4) Ação pós-sináptica (redução da sensibilidade da membrana pós-sináptica à acetilcolina) com redução da despolarização da membrana. Isto pode ser decorrente da dessensibilização dos receptores de acetilcolina ou do bloqueio direto dos canais iônicos ou da diminuição da excitabilidade da membrana muscular;

5) Bloqueio do mecanismo contrátil.

Na maioria das vezes o que ocorre não é a aceleração do início de ação dos BNMCs, mas, sim, o aumento da duração do bloqueio (MUIR, ANDERSON, POW, 1994).

Os anestésicos inalatórios potencializam o bloqueio neuromuscular, produzido pelos competitivos, de maneira dose e tempo dependentes. Atuam no SNC deprimindo o impulso nervoso e diminuindo a sensibilidade da membrana pós-sináptica. O grau de potencialização também depende do anestésico empregado: enflurano > isoflurano = desflurano > halotano > N₂O (SHANKS, FRAGEN, LING, 1993; AGOSTON, 1994; MUIR et al., 1994; OLKKOLA & TAMMISTO, 1994; van AKEN, ORIS, CRUL, 1994; McCOY et al., 1996; WULF et al., 1998).

SWEN et al. (1989) observaram que não havia alteração no tempo de latência dos bloqueadores neuromusculares quando empregaram diferentes técnicas anestésicas (neurolepticos, ou halotano a 0,5% em mistura de óxido nitroso-oxigênio, ou enflurano a 1% veiculado em mistura de óxido nitroso-oxigênio), associadas a diferentes bloqueadores neuromusculares (atracúrio, vecurônio, pipecurônio e pancurônio), os quais foram administrados após cinco minutos de exposição a um dos agentes inalatórios.

MILLER, WAY, DOLAN (1975) e MILLER et al. (1984) estudaram comparativamente os efeitos dos opióides e os dos agentes inalatórios. Mostraram que os mesmos apresentam pouca ou nenhuma ação sobre a instalação do bloqueio neuromuscular.

A influência dos benzodiazepínicos sobre a latência dos BNMCs ainda é discutível. O uso de benzodiazepínicos também não influencia na dose de BNMCs. BRADSHAW & MADISON (1970) e DRETCHEN, GHONEIM, LONG (1971) mostraram que os efeitos do diazepam sobre o relaxamento muscular são decorrentes da sua ação central sobre os neurônios espinhais e internúcleos e não sobre a junção neuromuscular.

1.5.1. Agentes de Indução

1.5.1.1. Tiopental

De um modo geral, admite-se que os agentes de uso intravenoso, diferentemente dos anestésicos halogenados, não interferem com os efeitos dos BNMs. CRONNELLY, MORRIS, MILLER (1983) avaliaram em humanos os efeitos do tiopental sobre o bloqueio neuromuscular produzido pelo pancurônio e pela Sch e relataram que, nos dois casos, não havia potencialização quanto à duração ou quanto às condições de intubação traqueal.

Estudos experimentais realizados com gatos mostraram que doses terapêuticas do tiopental potencializavam o bloqueio produzido pelo pancurônio (McINDEWAR & MARSHALL, 1981).

As interações do rocurônio com os anestésicos foram estudadas por KHUENL-BRADY, AGOSTON, MILLER (1992). Estes autores estudaram as interações entre o rocurônio e os agentes de uso intravenoso, entre eles o etomidato e o tiopental, e relataram que estas drogas não atuam sobre a junção

neuromuscular (JNM). Mais recentemente, OLKKOLA & TAMMISTO (1994) demonstraram que o tiopental e igualmente o etomidato e o propofol não interferem no bloqueio produzido pelo rocurônio.

1.5.1.2 Cetamina

Em 1974, JOHNSTON, MILLER, WAY mostraram que a cetamina induz aumento da fração livre dos BNMCs, provoca diminuição da liberação de acetilcolina por inibição da colinoacetiltransferase e também redução da sensibilidade da membrana pós-juncional à despolarização.

A provável ação da cetamina na JNM foi estudada por AMAKI et al. (1978), "in vitro", com preparações nervo frênico-hemidiafragma de rato. Demonstraram que a cetamina diminui a liberação de acetilcolina e reduz a sensibilidade da placa terminal à acetilcolina.

Em humanos a ação da cetamina sobre a JNM foi avaliada por TOFT & HELBO-HANSEN (1989). Eles estudaram dois grupos de pacientes anestesiados com cetamina ou midazolam, fentanil e óxido nitroso, nos quais o bloqueio neuromuscular foi obtido com o atracúrio. Observaram maior duração do bloqueio no grupo que recebeu cetamina.

1.5.1.3. Etomidato

Estudos realizados por BOOIJ & CRUL (1979) mostraram que o etomidato provocava redução da DE_{50} do pancurônio, enquanto GILL & SCOTT

(1992) constataram o efeito desse agente de indução sobre a latência dos BNMCs e o associaram com a estabilidade hemodinâmica durante a indução. Partiram do princípio de que a latência dos BNMCs correlacionava-se com o grau de perfusão do músculo o que, em última análise, resulta da escolha do agente anestésico. Eles compararam os efeitos do etomidato, do propofol e do tiopental sobre a latência do vecurônio e a provável influência de parâmetros cardiocirculatórios. Mostraram que o etomidato, por apresentar estabilidade hemodinâmica durante a indução anestésica, associava-se ao menor tempo de latência dos BNMCs quando compararam com os outros agentes de indução.

Estudos semelhantes foram feitos por DUTRE, ROLLY, VERMEULEN, (1992) em relação aos efeitos sobre a latência do pipecurônio (etomidato, midazolam, metohexital e di-hidrobenzoperidol). Mostraram que os pacientes do grupo do etomidato apresentaram condições de intubação traqueal mais precocemente do que os dos demais grupos. No entanto, não encontraram diferença significativa entre os grupos quanto à amplitude de respostas das contrações musculares.

1.5.1.4. Propofol

O propofol apresenta algumas peculiaridades quanto ao relaxamento para as manobras de laringoscopia e intubação traqueal. Há diminuição da reatividade do tônus muscular da laringe e faringe, o que possibilita a intubação traqueal quando do seu uso como agente isolado. No entanto, não há evidências de efeito do propofol sobre o eletromiograma

evocado ou na tensão de contração (De GROOD et al.1985; McKEATING, BALI, DUNDEE, 1988).

Os trabalhos iniciais que foram realizados com a apresentação comercial que incluía o cremofor demonstraram potencialização da ação dos BNMCs (ROBERTSON et al. 1983; FRAGEN et al. 1983; WALI 1985). O propofol em solução aquosa isenta de cremofor foi estudado por LEBEDA, WEGRZYNOWICZ, WACHTEL (1992), que usaram preparação nervo frênico-diafragma de rato e testaram doses crescentes. Verificaram que doses iguais ou superiores a 100 µmol/litro potencializavam o efeito bloqueador do vecurônio por atuarem nas regiões pré e pós-sináptica.

A ação do propofol sobre a JNM foi estudada "in vitro" em preparações isoladas de hemidiafragma de ratos e "in vivo" no músculo gastroquinêmio. O propofol atua nas regiões pré e pós-sinápticas, inibindo o influxo de cálcio. Em consequência diminui a liberação de acetilcolina e a sensibilidade da membrana pós-sináptica à despolarização. Na região pós-sináptica atua diminuindo o tempo de abertura dos canais dos receptores nicotínicos, efeitos vistos mesmo com doses semelhantes às empregadas na clínica (WACHTEL & WEGRZYNOWICZ, 1992; DILGER, LIU, VIDAL, 1995; ABDEL-ZAHER & ASKAR, 1997).

Em nosso meio BRAGA et al. (1993), estudaram a ação do propofol sobre a contração muscular, empregando preparações isoladas nervo frênico-diafragma de ratos e observaram diminuição da amplitude das contrações musculares, confirmando a ação periférica da droga. Estes efeitos foram

revertidos com a neostigmina, sugerindo a atuação do propofol ao nível pós sináptico da junção neuromuscular.

1.5.2. Novos BNMCs: Rocurônio

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, recentemente, um novo agente competitivo, o rocurônio (ORG 9426), que tem características aceitáveis para substituir a Sch em situações nas quais há indicação para indução anestésica e intubação traqueal em sequência rápida.

O primeiro estudo clínico com o rocurônio realizado por WIERDA et al. (1990) confirmou que são obtidas condições ideais de intubação traqueal em período de tempo semelhante ao observado para a Sch.

O rocurônio é um aminoesteróide de duração de ação intermediária e estrutura química semelhante à do vecurônio (2 morfolino-16 alil-pirrolino) que resultou das substituições do "acetoxi" da posição 3 por hidroxil, do piperidino da posição 2 por morfolino e, finalmente, alteração na posição 16, de piperidino com quaternização metil para pirrolino com quaternização alil (figura 1).

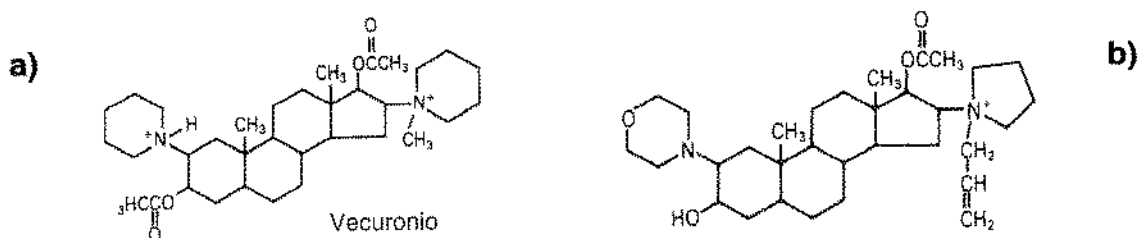


Figura 1 Fórmula estrutural do vecurônio (a). do rocurônio (b).

Estas modificações estruturais na molécula do vecurônio resultaram num composto de baixa potência, cerca de seis vezes menos potente do que o seu análogo, estável em solução aquosa e em pH fisiológico, de alto peso molecular e latência mais curta do que a dos demais agentes disponíveis para uso clínico (MUIR et al., 1989; WIERDA et al., 1990; WITKOWSKI et al., 1990; BOOIJ & KNAPE, 1991; BARTKOWSKI et al., 1993; FELDMAN & KHAW, 1994).

Acredita-se que a baixa potência do rocurônio não é o único fator responsável pelo rápido início de ação. A menor capacidade de ligação protéica, em torno de 72%, quando comparada à do vecurônio (91%) e do pancurônio (88%), também contribui para uma menor latência. Estas são características que resultam em maior concentração da droga livre no plasma, favorecendo a difusão para os receptores pré e pós-sinápticos da junção neuromuscular (CHAUDHRY et al., 1991; FOLDES et al., 1991; COOPER et al., 1992; KOPMAN, 1994).

A dose recomendada para intubação traqueal é correspondente a duas vezes à DE_{95} ($0,6\text{mg.kg}^{-1}$). Nesta dose a diminuição de 50% e 100% na resposta de contração muscular ocorre num período de 1 e 1,5 minuto, respectivamente, o que permite a intubação traqueal em 60 segundos (WOELFEL et al., 1992). A duração clínica de dose igual a duas vezes à DE_{95} varia em torno de 23 a 75 minutos com média de 37 minutos, sendo que as doses maiores prolongam a duração do bloqueio. O rocurônio é excretado inalterado pelos rins e pelo fígado. Não foram evidenciados efeitos cardiovasculares, assim como níveis elevados de histamina, mesmo quando foram utilizadas doses correspondentes a três vezes a sua DE_{95} (KHUENL-

BRADY et al., 1990; BOOJI & KNAPE, 1991; QUILL et al., 1991; WIERDA et al., 1991; SZENOHRADSKY et al., 1992; MARGORIAN et al., 1993).

2. JUSTIFICATIVA

2. JUSTIFICATIVA

A grande variedade de BNMCs disponíveis em clínica tornou possível o seu uso cada vez mais freqüente para a obtenção de relaxamento muscular para facilitar as manobras de laringoscopia e intubação orotraqueal, em substituição à Sch.

Nas anestésias para procedimentos eletivos de longa duração podem ser utilizados o vecurônio, o pancurônio ou outros agentes de efeito prolongado, porque são menos onerosos e de uso amplamente difundido. No entanto, para a obtenção de condições ideais de intubação, são recomendadas altas doses, equivalentes a duas vezes a DE_{95} , o que aumenta o risco de aparecimento de efeitos hemodinâmicos indesejáveis.

O atracúrio e o mivacúrio, mais recentemente introduzidos na prática clínica, têm duração de ação mais curta e representam uma nova opção para os casos nos quais se quer evitar bloqueio neuromuscular de longa duração. A exemplo do que ocorre com os citados anteriormente, para a intubação traqueal são preconizadas altas doses. Nestas doses não são isentos de efeitos colaterais, podendo liberar histamina e desencadear hipotensão arterial grave.

Um outro inconveniente do uso dos BNMCs é o período de latência mais prolongado do que o da Sch. Administrados imediatamente após a indução da anestesia, tornam a via aérea vulnerável à aspiração de conteúdo gástrico em relação direta com o período de latência. Dessa forma, as pesquisas

recentes foram direcionadas para a obtenção de BNMCs, cuja latência e duração de efeito sejam semelhantes à Sch.

Dentre eles, o rocurônio apresenta o menor período de latência, mas, em virtude de sua baixa potência, também é usado em altas doses.

Algumas técnicas foram testadas na tentativa de encurtar-se o tempo de latência dos BNMCs. Entre elas destaca-se a técnica de "priming", que se baseia no efeito sobre os receptores colinérgicos, de uma fração da dose total do BNMC administrada previamente, com o intuito de encurtar o tempo de instalação do bloqueio neuromuscular após a aplicação da dose complementar. Esta técnica foi também avaliada quanto à possibilidade de uso conjunto de dois BNMCs diferentes, buscando-se efeito sinérgico quanto ao encurtamento do período de latência.

Há relatos na literatura de potencialização de efeitos dos BNMCs por drogas empregadas em anestesia, especialmente os halogenados, os opióides e os hipnóticos. Os hipnóticos são as drogas utilizadas para a indução anestésica, podendo ser úteis na facilitação da obtenção de bloqueio e relaxamento neuromuscular para a intubação orotraqueal. Estudos laboratoriais e clínicos com a cetamina, o etomidato e o propofol mostraram efeito potencializador do bloqueio neuromuscular produzido por diferentes BNMCs.

Este estudo visa identificar uma técnica de indução anestésica que proporcione boas condições de intubação traqueal em curto intervalo de tempo.

3. OBJETIVOS

3.1. Geral

Avaliar a possível influência dos hipnóticos propofol e etomidato sobre o bloqueio neuromuscular produzido pelo rocurônio.

3.2. Específicos

Avaliar, comparativamente, os efeitos do propofol e do etomidato sobre:

- tempo de instalação e o grau de bloqueio neuromuscular induzido pelo rocurônio, suficientes para a intubação traqueal;
- tempo para obtenção de bloqueio neuromuscular total;
- os efeitos desses hipnóticos sobre as condições clínicas de intubação traqueal;
- as repercussões das manobras de laringoscopia e intubação sobre a pressão arterial média e frequência cardíaca.

4. MÉTODOS

4.1. Desenho do Estudo e Casuística

O estudo constituiu um ensaio clínico prospectivo, randomizado; e controlado. Foram incluídos 60 pacientes, de ambos os sexos, considerados como 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 o hipnótico utilizado: Grupo I (propofol) e Grupo II (etomidato).

4.2. 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 HOFMOCKEL & BENAD (1995) para a variável dependente (tempo para intubação), e, determinando-se o valor de $\alpha = 0,05$ e $\beta = 0,05$, calculou-se um tamanho amostral de 30 pacientes para cada grupo, com um total de 60 pacientes.

4.3. 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.

4.3.1. Critérios de Inclusão

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

4.3.2. Critérios de Exclusão

- doenças neuromusculares
- doenças renais
- alterações hidroeletrolíticas e ácidos-básicos
- sinais indicativos de dificuldades para a realização das manobras de laringoscopia e intubação traqueal (Mallampatti III e IV)
- pacientes em uso de drogas que atuem na JNM
- história de hipersensibilidade às drogas empregadas

4.4. Definição das Variáveis

4.4.1. Variável Independente:

4.4.1.1. Seqüência de Indução:

Grupo I (propofol e rocurônio)

Grupo II (etomidato e rocurônio)

4.4.2. Variáveis de Controle

4.4.2.1. idade: idade em número de anos completos

4.4.2.2. peso: peso em Kg, avaliado durante a visita pré-anestésica

4.4.2.3. ASA: estado físico no momento da visita pré-anestésica, segundo critérios da (American Society of Anesthesiologists)

4.4.2.4 sexo

4.4.3. Variáveis Dependentes

4.4.3.1. Tempo para Intubação (TI): intervalo de tempo em segundos, decorrido entre o início da injeção do rocurônio e a obtenção da

redução de 75% ou mais da amplitude das respostas contráteis do músculo adutor do polegar.

4.4.3.2. Tempo para Bloqueio Neuromuscular Total (TT): intervalo de tempo em segundos, decorrido entre o início da injeção do rocurônio e a obtenção de 100% de bloqueio no músculo adutor do polegar.

4.4.3.3. Grau de Bloqueio Neuromuscular (GB): avaliado através da amplitude da resposta do músculo adutor do polegar no momento da intubação traqueal.

4.4.3.4. Condições Clínicas de Intubação Traqueal: avaliadas empregando-se a metodologia proposta por HELBO-HANSEN, RAVLO, TRAP-ANDERSEN (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 foram atribuídas pontuações acima de 2 a 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.

4.4.3.5. 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).

4.4.3.6. Frequência Cardíaca: valores em batimentos por minuto, obtidos com auxílio de cardioscópio (FUMBEC 4 – ITC/FC) em derivação DII, nos mesmos tempos da pressão arterial média.

4.5. Descrição do Procedimento

Na sala cirúrgica, os pacientes foram monitorizados com cardioscópio (FUMBEC 4 – ITC/FC), oxímetro de pulso e monitor não invasivo de pressão arterial (DX DIXTAL 2710) para obtenção de dados vitais antes da

indução anestésica. Seguiu-se venóclise com cânula intravenosa nº 18, para hidratação e administração de drogas.

4.5.1. Formação dos Grupos

Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos de 30 de acordo com o hipnótico empregado na indução anestésica. No grupo I foi empregado o propofol na dose de $2,5\text{mg.kg}^{-1}$; e no grupo II, etomidato na dose de $0,3\text{mg.kg}^{-1}$. Nos dois grupos o rocurônio foi administrado na dose de $0,6\text{mg.kg}^{-1}$, correspondente a duas vezes sua DE_{95} .

4.5.2. Técnica Anestésica

A medicação pré-anestésica consistiu de midazolam ($0,1\text{mg.kg}^{-1}$), administrado por via intramuscular trinta minutos antes do início da indução anestésica. Na indução anestésica empregou-se alfentanil na dose de $50\mu\text{g.kg}^{-1}$; 1/3 dessa dose foi administrado no momento de instalação do estimulador de nervo periférico até a obtenção da resposta muscular considerada "controle", e os 2/3 restantes imediatamente antes da injeção do hipnótico. Seguiu-se a administração do rocurônio. Os pacientes foram mantidos ventilados sob máscara com oxigênio a 100%, até a realização das manobras de laringoscopia e intubação traqueal.

4.5.3. Avaliação da Instalação do Bloqueio Neuromuscular

4.5.3.1. Monitorização do Músculo Adutor do Polegar

Foram empregados estímulos simples supramaximais, com frequência de 1Hz, emitidos por um estimulador de nervo periférico -TOF-GUARD - ACELERÓGRAFO (Figura 2). Foram utilizados eletrodos de superfície instalados no trajeto do nervo ulnar, na altura do punho do lado contralateral à dominância motora do paciente, 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). 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 eletronicamente em um cartão-memória e posteriormente reproduzidos através de interface em computador compatível, previamente programado. Um "software" desenhado para este fim faz a leitura do cartão, permitindo a impressão e a análise dos resultados.

A estimulação para a obtenção da resposta muscular controle foi realizada durante 10 minutos, para obter-se uma altura estável da resposta. A seguir, procedeu-se à indução anestésica e à administração do bloqueador

neuromuscular. A função neuromuscular foi monitorizada continuamente até a obtenção de completo bloqueio da transmissão.

4.5.3.2. Análise dos Traçados das Respostas Contráteis

Nos traçados determinaram-se: tempo para intubação (TI); tempo para a obtenção de bloqueio neuromuscular total (TT); grau de bloqueio (GB), no momento da intubação traqueal.

4.6. Coleta, Processamento e Análise Estatística dos Dados

4.6.1. Coleta de Dados

Os pacientes foram identificados por números, e os dados foram registrados nas ficha de protocolo (ANEXO).

4.6.2. Processamento dos Dados

As informações contidas nas fichas foram digitadas e armazenadas em banco de dados do programa EPI-INFO 6.0. Foram analisadas as frequências de distribuição das variáveis de controle, em ambos os grupos, para verificar a sua comparabilidade. Em seguida, as variáveis dependentes foram analisadas estatisticamente.

4.6.3. Análise Estatística dos Resultados

Foram empregadas provas estatísticas, adotando-se o nível de significância de 5% ($p < 0,05$) para a tomada das decisões:

- Teste t de Student para:
 - testar a homogeneidade entre os grupos em relação à idade e ao peso;
 - analisar o tempo para intubação traqueal entre os dois grupos.
- Teste t de Student com correção de Bonferroni para:
 - comparar os resultados dos parâmetros cardiocirculatórios dentro de cada grupo nos diferentes tempos estudados, com os obtidos no momento “controle”.
- Teste do Qui-quadrado para:
 - testar a homogeneidade entre os grupos em relação às variáveis sexo e estado físico (ASA).
- Teste ANOVA de medidas repetidas para:
 - comparar a frequência cardíaca e a pressão arterial média entre os grupos, nos diferentes tempos.
- Teste Exato de Fisher para:
 - analisar as condições clínicas de intubação traqueal.
- Teste de Mann-Whitney para:
 - analisar o tempo para instalação de bloqueio neuromuscular total;

- avaliar o grau de bloqueio no momento da intubação traqueal.

4.7. Aspectos Éticos

A monitorização da transmissão neuromuscular durante os procedimentos anestésicos, embora não seja uma prática mandatória, possibilita maior vigilância e segurança aos pacientes. 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), conforme a Declaração de Helsinki (DECLARAÇÃO DE HELSINKI, 1993). 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.

5. RESULTADOS

5.1. 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 encontram-se nas tabelas 8 e 9 (Anexo).

A análise comparativa entre os grupos quanto ao sexo e ao estado físico não mostrou associação significativa pelo teste de Qui-quadrado. Para o peso e a idade também foi verificada homogeneidade dos grupos, não havendo diferença entre eles pelo teste t de Student (tabela 1).

Tabela 1: Valores Médios e Desvios-Padrão da Idade e do Peso e Distribuição dos Pacientes de acordo com Sexo e Estado Físico (ASA) nos grupos I (propofol) e II (etomidato).

GRUPOS	IDADE (anos)	PESO(kg)	SEXO(F:M)	ASA (1:2)
I	39,43 ± 10,20	64,03 ± 11,42	16 : 14	18 : 12
II	38,83 ± 9,91	60,43 ± 10,73	15 : 15	16 : 14
P	0,8181*	0,5685*	0,796*	0,602*

* N.S

5.2. Tempo para Intubação Traqueal

Os valores individuais do tempo para intubação, observados nos grupos I e II encontram-se nas tabelas 10 e 11 (Anexo).

O tempo para intubação (TI) foi de $48,20 \pm 10,85$ segundos para o Grupo I e de $51,20 \pm 13,80$ segundos para o Grupo II. Não houve diferença significativa entre os grupos ($p= 0,4065$ – teste t de Student). Os valores máximos, mínimos e médios dos tempos para intubação observados nos dois grupos constam da Tabela 2.

Tabela 2: Valores mínimos, máximos e médios dos tempos (segundos) para intubação nos grupos I (propofol) e II (etomidato).

GRUPOS	MÍNIMO	MÁXIMO	MÉDIO
I	28	77	$48,20 \pm 10,85$
II	30	91	$51,20 \pm 13,80$
P	0,4065*		

* N.S

5.3. Tempo para Bloqueio Neuromuscular Total

Os valores individuais do tempo para obtenção do bloqueio neuromuscular total, observados nos grupos I e II encontram-se nas tabelas 10 e 11 (Anexo).

O tempo para a obtenção de bloqueio neuromuscular total foi de $58,87 \pm 10,73$ e de $64,27 \pm 18,55$ para os grupos I e II, respectivamente. Não houve diferença significativa entre os grupos ($p = 0,4683$ – teste de Mann-Whitney). Os valores máximos, mínimos e médios deste parâmetro, nos dois grupos, constam da Tabela 3.

Tabela 3: Valores mínimos, máximos e médios dos tempos (segundos) de bloqueio neuromuscular total nos grupos I (propofol) e II (etomidato)

GRUPOS	MÍNIMO	MÁXIMO	MÉDIO
I	41	86	$58,87 \pm 10,73$
II	39	119	$64,27 \pm 18,55$
P	0,4683*		

* N.S

5.4. Grau de Bloqueio Neuromuscular no Momento da Intubação

Os valores individuais da amplitude de respostas do músculo adutor do polegar nos diferentes tempos estudados e os percentuais de redução calculados para o momento da intubação traqueal, dos grupos I e II, encontram-se nas tabelas 12 e 13 (Anexo).

Nos dois grupos não houve variação da amplitude das respostas musculares aos estímulos de baixa frequência após a injeção dos hipnóticos em relação às respostas-controle. Constataram-se graus variáveis de redução após a injeção do rocurônio (figuras 3 e 4). Os valores médios em centímetros calculados para o controle, para o momento da injeção do rocurônio e da intubação traqueal foram $5,0 \pm 0,0$; $5,0 \pm 0,0$ e $1,12 \pm 0,14$ no grupo I e $5,0 \pm 0,0$; $5,0 \pm 0,0$ e $1,15 \pm 0,07$ no grupo II. Os valores médios e desvios-padrão dos percentuais de redução, calculados em relação ao controle e correspondentes ao momento da intubação traqueal foram: $77,50\% \pm 2,87$ e $76,96\% \pm 1,49$ nos grupos I e II, respectivamente. O teste de Mann-Whitney mostrou que não houve diferença significativa entre os grupos, e o valor de p associado foi de 0,7508. Os valores máximos e mínimos dos percentuais de redução da amplitude das respostas musculares, calculados para o momento da intubação traqueal, encontram-se na Tabela 4.

Tabela 4: Valores mínimos, máximos e médios dos percentuais de redução (%) da amplitude de respostas musculares nos grupos I (propofol) e II (etomidato).

GRUPOS	MÍNIMO	MÁXIMO	MÉDIO
I	75	88	77,50±2,87
II	75	80	76,96 ±1,49
P	0,7508*		

*N.S

5.5. Condições Clínicas de Intubação Traqueal

A pontuação quanto às condições de intubação traqueal atribuída aos pacientes dos grupos I e II encontram-se nas tabelas 14 e 15 (Anexo).

Nos dois grupos atribuiu-se pontuação 1 (laringoscopia fácil) a todos os pacientes.

No grupo I, os 30 pacientes (100%) receberam pontuação 1, quanto à posição e movimento das cordas vocais. Quanto ao parâmetro intensidade da tosse, 28 pacientes (93,33%) receberam pontuação 1 (ausência de tosse) e 2 pacientes (6,66%) receberam pontuação 2 (tosse leve). Neste grupo a avaliação geral das condições de intubação traqueal foi considerada satisfatória (pontuação 1 ou 2 a todos os parâmetros) em todos os pacientes (100%).

No grupo II, em relação ao item posição e movimento das cordas vocais, todos os pacientes receberam pontuação 1. Quanto à intensidade da tosse, 21 pacientes (70%) receberam pontuação 1; 4 pacientes (13,33%)

receberam pontuação 2, e 5 pacientes (16,66%) receberam pontuação 3 (tosse moderada). As condições gerais de intubação traqueal foram consideradas satisfatórias em 25 pacientes (83,33%) e insatisfatórias em 5 pacientes (16,66%).

A distribuição dos pacientes dos dois grupos de acordo com as condições de intubação traqueal consta da Tabela 5.

Tabela 5: Distribuição dos pacientes nos grupos I (propofol) e II (etomidato), de acordo com as condições de intubação traqueal

GRUPOS	satisfatórias	insatisfatórias	N
I	30	0	30
II	25	5	30
P	0,052		

N = número de casos. Satisfatórias = pontuação ≤ 2 para os 3 parâmetros. Insatisfatórias = pontuação ≥ 2 para pelo menos um dos 3 parâmetros.

O teste exato de Fisher, empregado para comparação entre os grupos, mostrou valor de $p = 0,052$, muito próximo da região limite de $\alpha = 5\%$, o que inviabilizou a conclusão do teste.

5.6. Pressão Arterial Média

Os valores individuais da pressão arterial média dos pacientes dos grupos I e II estão relacionados nas tabelas 16 e 17. (Anexo).

No grupo I, verificou-se diminuição dos valores da pressão arterial média entre os tempos “controle” e T1 em 25 pacientes (83,33%). Nos casos 1, 10, 21 (10%) houve aumento e nos casos 3 e 20 (6,66%) a pressão permaneceu constante.

A comparação entre os valores individuais correspondentes aos tempos T1 e T2 mostrou aumento em 17 pacientes (56,66%), e em 6 destes os valores pressóricos em T2 foram superiores ao “controle”, o que representa um percentual de 20% do total dos casos.

Os valores médios calculados para cada tempo foram: $93,4 \pm 15,34$ (“controle”); $78,40 \pm 12,03$ (T1); $83,17 \pm 17,55$ (T2).

No grupo II, constatou-se diminuição da pressão arterial entre “controle” e T1 em 90% dos pacientes. Excetuaram-se os casos 2 e 18 (6,66%) que permaneceram constantes e o caso 26 (3,33%) com aumento. Após a intubação traqueal ocorreu aumento da pressão arterial média em relação a T1 em 26 pacientes (86,66%) e em 4 casos (13,33%) ocorreu diminuição (casos 2, 9, 14 e 18). Em 10 pacientes (33,33%) constatou-se aumento de pressão arterial média no tempo T2, com valores superiores aos observados no tempo “controle”. Os valores médios calculados foram: $97,40 \pm 12,57$ (“controle”); $81,83 \pm 12,19$ (T1); $94,63 \pm 16,88$ (T2).

O teste ANOVA de medidas repetidas mostrou que não houve interação significativa entre: Grupos *versus* Tempo ($p=0,1389$). A análise estatística mostrou que no grupo I houve diferença significativa entre os tempos "controle" e T1 e entre "controle" e T2. No grupo II, houve diferença entre "controle" e T1 e entre T1 e T2 (Tabela 6).

Tabela 6- Análise comparativa entre os tempos de estudo, nos dois grupos, relativa à pressão arterial média

TEMPOS	PROPOFOL	ETOMIDATO
Controle X T1	0,001 #	0,0001 #
Controle X T2	0,0053 #	0,4181 #
T1 X T2	0,2319 *	0,0001 #

* teste de Mann-Whitney.

teste t com correção de Bonferroni.

$p < 0,005$

5.7.Freqüência Cardíaca

Os valores individuais da freqüência cardíaca dos pacientes dos grupos I e II estão relacionados nas tabelas 18 e 19 (Anexo).

No grupo I, constatou-se entre os tempos "controle" e T1 diminuição da freqüência cardíaca em 22 pacientes (73,33%); nos casos 6, 22, 27, 30 houve aumento (13,33%) e em 4 pacientes (13,33%) a freqüência cardíaca

permaneceu constante. Em 23 pacientes (76,66%) houve aumento dos valores individuais em T2 em relação a T1 e em 13 pacientes (43,33%) houve aumento em relação ao "controle". Dois pacientes (6,66%) apresentaram em T2 diminuição da frequência cardíaca em relação a T1, e 13 pacientes (43,33%) em relação ao "controle".

Não houve alteração da frequência cardíaca entre T2 e T1 em 3 pacientes (10%). Os valores médios calculados foram: $78,20 \pm 15,04$ ("controle"); $72,23 \pm 12,14$ (T1); $79,07 \pm 15,29$ (T2).

No Grupo II, constatou-se diminuição da frequência cardíaca entre T1 e "controle", em 24 pacientes (80%). Houve aumento em 5 pacientes (16,66%), e 1 paciente (3,33%) manteve os valores iniciais (caso 14). Em T2, houve aumento da frequência cardíaca em 22 pacientes (73,33%) em relação a T1, e em 11 pacientes (33,66%) em relação ao "controle". Em 6 pacientes (20%) houve diminuição da frequência cardíaca entre T1 e T2, e em 18 pacientes (60%) em T2 em relação ao "controle". A frequência cardíaca manteve-se constante em 2 pacientes (6,66%) entre T2 e T1.

Os valores médios calculados foram: $78,97 \pm 12,54$ ("controle"); $69,20 \pm 14,40$ (T1); $79,33 \pm 21,27$ (T2).

O teste ANOVA de medidas repetidas mostrou que não houve interação significativa entre: Grupos *versus* Tempo ($p=0,5186$). A análise estatística mostrou que houve diferença significativa entre os tempos "controle" e T1 e entre T1 e T2, nos dois grupos (Tabela 7).

Tabela 7- Análise comparativa entre os tempos de estudo, nos dois grupos, relativa à frequência cardíaca.

TEMPOS	PROPOFOL	ETOMIDATO
Cotrole X T1	0,0004 #	0,0002 #
Controle X T2	0,7241 #	0,9229 #
T1 X T2	0,0004 *	0,0074 #

* - teste de Mann-Whitney.

- teste t com correção de Bonferroni

p < 0,005

6. DISCUSSÃO

O tempo de início de ação, ou seja, a latência, de um bloqueador neuromuscular é definido como o intervalo entre o final da injeção do BNM e a depressão máxima da resposta de um músculo periférico, sendo o adutor do polegar o mais freqüentemente estudado.

Quando se estuda a latência dos BNMCs é mandatório estimular-se um nervo periférico por um período prévio à administração da droga em estudo até a estabilização da amplitude das contrações musculares (resposta-controle). Este período pode durar vários minutos e o tempo ideal ainda não está padronizado. Atualmente, questiona-se o quanto a duração do período para a obtenção da resposta-controle pode afetar a instalação do bloqueio neuromuscular (CURRAN, DONATI, BEVAN, 1987; McCOY et al., 1995; GIRLING & MAHAJAN, 1996).

McCOY et al. (1995) propuseram um estudo padronizado para a avaliação da influência do período de estimulação sobre a latência dos bloqueadores neuromusculares, conhecido como fenômeno de estabilização. Eles avaliaram períodos de 1, 5, 10 e 20 minutos sobre a latência do atracúrio, do mivacúrio e do vecurônio. Usaram estimulação com seqüência de quatro estímulos (2Hz a cada 12 segundos) e avaliaram a força de contração do adutor do polegar. Observaram que ocorria redução significativa e progressiva da latência dos três BNMCs com o aumento do tempo de estimulação para obtenção da resposta controle.

De acordo com McCOY et al. (1995), a explicação mais provável é que a sucessão de contrações provocadas pela estimulação do nervo, mantida por um tempo mais prolongado, aumenta o fluxo sanguíneo muscular resultando em maior aporte de droga para o músculo estimulado.

As evidências de aumento de fluxo durante estimulação prolongada foram comprovadas por SAXENA, DHASMANA, PRAKASH (1983) em experiências com o tibial anterior de gatos. Eles demonstraram aumento do fluxo sanguíneo no músculo estimulado, de até 6 vezes do valor inicial, quando compararam com o músculo contra-lateral não estimulado.

Para GIRLING & MAHAJAN (1996), uma outra explicação é que os estímulos prolongados podem levar à depleção do neurotransmissor no local da estimulação e causar encurtamento da latência e aumento do grau de bloqueio neuromuscular. Eles também sugeriram que a dessensibilização dos receptores colinérgicos pode ser considerada como responsável pelo encurtamento do tempo de latência provocado pela estimulação, que precede a administração dos BNMCS.

Como todos os fatores que ocasionam aumento do fluxo sanguíneo no músculo podem acelerar o fenômeno de estabilização, aqueles fatores ligados ao sistema de monitorização empregado também interferem, encurtando o tempo de instalação do bloqueio. Por exemplo, a pré-carga aplicada no adutor do polegar durante estudos com mecanomiografia, por aumentar o metabolismo regional, leva a maior aporte sanguíneo ao músculo em estudo. Conseqüentemente, um maior número de moléculas do bloqueador

neuromuscular pode alcançar a JNM em menor intervalo de tempo.(SAXENA et al., 1983; CURRAN et al., 1987; DONATI, 1988;)

A influência da acelerografia sobre o fenômeno de estabilização foi estudada por GIRLING & MAHAJAN (1996). Eles estudaram em humanos a influência desse método sobre o bloqueio obtido com vecurônio e atracúrio e verificaram que, após períodos de estabilização de 3 ou de 20 minutos, não houve diferença significativa na latência dos dois bloqueadores.

Neste estudo optou-se pelo método acelerográfico, que prescinde da pré-carga, buscando atenuar a influência do sistema de estimulação sobre o período de estabilização, limitando-se este período em 10 minutos.

Optou-se ainda pela estimulação do nervo ulnar e o registro da amplitude das respostas do músculo adutor do polegar, tendo em vista a inervação única desse músculo e a similitude do conjunto nervo ulnar-músculo adutor do polegar com as preparações isoladas nervo/músculo, usadas com muita frequência nos estudos experimentais (ALI & SAVARESE, 1976). Levou-se em conta também a facilidade quanto ao posicionamento dos eletrodos à altura do punho e do transdutor de aceleração na falange distal do polegar.

No entanto, é importante ressaltar que, quando se avalia condições de intubação traqueal, a monitorização do adutor do polegar não oferece bons resultados, visto que a sensibilidade desse músculo não apresenta paralelismo com a sensibilidade dos músculos laríngeos aos BNMCs (DONATI, PLAUD, MEISTELMANN, 1991; MEISTELMANN, PLAUD, DONATI, 1992;

CANTINEAU et al., 1994; WRIGHT, CALDWELL, MILLER, 1994; DEBAENE, et al., 1995; De MEY et al., 1999; DHONNEUR et al., 1999).

Sabe-se há muitos anos que os efeitos dos bloqueadores neuromusculares, sobre os músculos laríngeos e sobre os periféricos, diferem quanto à latência do bloqueio e quanto à sensibilidade, resultando numa discrepância entre o tempo necessário para a obtenção de ótimas condições de intubação traqueal e para a instalação do bloqueio total nos músculos periféricos.

A latência dos BNMCs depende de fatores que interferem no aporte de moléculas da droga para a JNM, em quantidade suficiente para ocupar um determinado número de receptores colinérgicos, capaz de diminuir a margem de segurança e comprometer a integridade da transmissão neuromuscular. Estes fatores estão relacionados ao paciente ou ao tipo de BNMC empregado (GOAT et al., 1976; DONATI, 1988; FELDMAN & KHAW, 1995; IWASAKI et al., 1995; De MEY & De LAAT, 1997).

Os fatores relativos ao paciente incluem: débito cardíaco, tempo circulatório e fluxo sangüíneo no músculo. Os fatores relacionados à droga incluem: afinidade pelo órgão, potência, "clearance" e dose administrada.

Provavelmente, em estudos bem delineados, dentre os fatores citados, o tempo circulatório e o fluxo sangüíneo são os que contribuem, decisivamente, para a diferença de latência do bloqueio neuromuscular. Os músculos situados mais proximamente da circulação central e mais bem perfundidos como os músculos respiratórios e laríngeos têm menor período de

latência do que os músculos periféricos (PANSARD et al., 1987; DONATI, 1988; DONATI et al., 1991; CANTINEAU et al., 1994; PLAUD et al., 1995; RIMANIOL et al., 1996).

Em relação à diferença de sensibilidade entre os diversos grupos musculares, as prováveis causas ainda não estão totalmente esclarecidas. A sensibilidade varia com a droga empregada e com o tipo de fibra muscular, ou seja, depende de diferenças fisiológicas e histológicas entre os músculos (STERZ, PAGALA, PEPER, 1983; IBEBUNJO, SRIKANT, DONATI, 1996a; IBEBUNJO, SRIKANT, DONATI, 1996b).

Admite-se que as fibras vermelhas, consideradas de contração lenta, são mais sensíveis aos BNMCs do que as fibras brancas, de contração rápida, e do que as intermediárias. O adutor do polegar é constituído de fibras lentas, enquanto que os masseteres são formados de uma mistura de fibras lentas, intermediárias e rápidas (SMITH, DONATI, BEVAN, 1989a; SMITH, DONATI, BEVAN, 1989b). A associação entre o tipo de fibra e a sensibilidade originou-se dos achados de que o diafragma e os músculos soleares, que são considerados vermelhos, são mais sensíveis aos BNMCs do que os músculos tibiais, considerados brancos (SECHER, RUBE, SECHER, 1982; MEISTELMANN, 1997). Foram também associados com a diversidade de sensibilidade a temperatura do músculo e o tamanho das fibras.

A diferença de sensibilidade dos diversos músculos aos bloqueadores neuromusculares também pode ser explicada pela presença de maior número de receptores colinérgicos presentes nas placas motoras dos

músculos de condução rápida do que nos de condução lenta. Dessa forma, após determinada dose de um bloqueador neuromuscular, o tempo de instalação do bloqueio difere para os dois grupos musculares citados (SECHER et al., 1982; STERZ et al, 1983).

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.

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 (AGOSTON, 1995). 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 BNM e o momento em que se pode efetuar a intubação traqueal com facilidade e sem traumas.

O processo de intubação envolve a abertura da boca, visibilização da laringe e das cordas vocais e a colocação de um tubo na traquéia. Este processo é facilitado pelo bom relaxamento da mandíbula e a obtenção de cordas vocais imóveis, além da ausência de tosse ou “bucking”. Fica claro que neste processo estão envolvidos grupos musculares que diferem entre si estrutural e funcionalmente. Assim sendo, vários autores buscaram identificar

um músculo no qual o tempo para a instalação do bloqueio máximo se correlacionasse com condições ideais de intubação.

Desta forma foram estudados comparativamente o bloqueio nos músculos masseteres, adutor das cordas vocais, orbicular dos olhos, diafragma e adutor do polegar, tendo em vista que estes diversos grupos musculares podem exibir sensibilidades diferentes aos bloqueadores neuromusculares não despolarizantes. Por exemplo, o orbicular do olho é menos sensível que o adutor do polegar, e os músculos respiratórios são mais resistentes (DONATI et al., 1991; MEISTELMANN et al., 1992; CANTINEAU et al., 1994; MEISTELMANN, PLAUD, DONATI, 1994; WRIGHT et al., 1994; DEBAENE et al., 1995; PLAUD et al., 1995; RIMANIOL et al., 1996; MOOS & CUDDEFORD, 1997; De MEY et al., 1999; DHONNEUR et al., 1999).

Diversos autores relataram que a instalação do bloqueio no músculo orbicular dos olhos reflete a extensão do bloqueio neuromuscular dos músculos respiratórios, incluindo o diafragma e os músculos laríngeos (CHAUVIN, LEBRAULT, DUVALDESTIN, 1987; DEBAENE et al., 1995).

Considerando que a instalação do bloqueio neuromuscular se processa de maneira diferente de acordo com a sensibilidade dos grupos musculares, para determinar-se o ponto ideal de condições de intubação traqueal, a monitorização do músculo adutor da laringe talvez seja a melhor indicada.

PLAUD et al. (1995) determinaram, simultaneamente, parâmetros farmacodinâmicos e farmacocinéticos do rocurônio nos músculos adutores da

laringe e do polegar e demonstraram que, após a administração de uma dose de rocurônio (em "bolus"), a concentração capaz de produzir 50% de bloqueio neuromuscular foi maior no músculo da corda vocal, e que a concentração na JNM foi obtida mais rapidamente no músculo adutor da laringe do que no adutor do polegar. Portanto, estes músculos também diferem quanto às concentrações necessárias para produzir bloqueio máximo, sendo que nos músculos laríngeos são maiores do que para o músculo adutor do polegar.

A razão para esta diferença provavelmente relaciona-se com a baixa potência do rocurônio. A utilização de drogas de baixa potência resulta em maior número de moléculas na corrente circulatória levando a ocupação mais rápida do número de receptores necessário para produzir bloqueio neuromuscular, e ainda mais rapidamente nos músculos mais bem perfundidos (DONATI, 1988; DONATI et al., 1991; MEISTELMANN et al., 1992; MEISTELMANN et al., 1994; PLAUD et al., 1995; DHONNEUR et al., 1999).

No entanto, a monitorização do músculo adutor da laringe implica a utilização do coxim de ar do balonete da sonda de intubação para o registro das variações de tensão, o que torna difícil a identificação simultânea de boas condições de intubação (DONATI et al., 1991; MEISTELMANN et al., 1992).

Recentemente, foi demonstrado que também há diferença entre a latência no adutor do polegar e nos músculos masseteres (De MEY & De LAAT, 1997). Estes autores estudaram simultaneamente a instalação do bloqueio neuromuscular no adutor do polegar e nos masseteres, estimulando os nervos correspondentes com frequência de 0,1Hz, e observaram que o tempo médio de

latência nos masseteres é muito menor do que no adutor do polegar. Obtiveram boas condições de intubação traqueal em todos os casos, nos quais o bloqueio dos masseteres era completo, e concluíram que a latência no masseter constitui ótimo meio de avaliação porque corresponde a ótimas condições de intubação.

Estudos prévios mostraram que o modo e a frequência de estimulação do nervo têm um efeito importante no tempo de latência do bloqueio neuromuscular. Por exemplo, a estimulação com sequência de quatro estímulos com 2Hz de frequência está relacionada com o encurtamento da latência do bloqueio produzido pelo atracúrio e pela Sch (ALI & SAVARESE, 1980; MEISTELMANN et al., 1992; DEBAENE et al., 1995; FELDMAN & KHAW, 1995; McCOY et al., 1995; De MEY & De LAAT, 1997; HANS, DEWÉ, ALBERT, 1997). ALI & SAVARESE (1980) relataram diminuição da potência da d-tubocurarina quando empregaram estimulação do nervo ulnar com frequência de 1Hz, originando condições de intubação inadequadas.

Em 1995, FELDMAN & KHAW estudaram os efeitos da frequência de estimulação do nervo ulnar sobre a instalação do bloqueio produzido por diferentes doses de rocurônio. Observaram que houve redução de cerca de 50% do tempo de latência quando aumentaram a frequência de estimulação de 0,1Hz para 1Hz, e associaram este encurtamento com o provável efeito pré-sináptico do rocurônio. A ocupação precoce dos receptores colinérgicos pré-juncionais interfere com a mobilização da acetilcolina dos depósitos de reserva para os depósitos prontamente liberáveis. Em consequência, diminui a liberação de acetilcolina em função do aumento da frequência de estimulação.

Resultados semelhantes foram relatados por HANS et al. (1997). Estes autores também estudaram os efeitos de diferentes padrões de estimulação do nervo ulnar sobre a instalação do bloqueio produzido pelo rocurônio. Estudaram comparativamente os efeitos de estímulos isolados de 0,1Hz e de 1Hz, ou com seqüência de quatro estímulos, com 2Hz a cada 15 segundos. Concluíram que a latência do rocurônio no adutor do polegar é afetada pelo padrão de estimulação, tornando-se mais curta com as maiores freqüências de estimulação, e, por isso, consideraram inadequada a estimulação do nervo ulnar com 1Hz, como guia de condições de relaxamento para efetuar-se a intubação traqueal.

No entanto, De MEY & De LAAT (1997) estudaram a instalação do bloqueio neuromuscular no masseter e no adutor do polegar, empregando estímulos de freqüências diferenciadas. Na monitorização do músculo da mandíbula utilizaram freqüência 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 freqüência de 1Hz, quando se quer determinar correspondência entre a latência no adutor do polegar e a obtenção de ótimas condições de intubação traqueal. Essa freqüência de estimulação foi também estudada por GRIFFITH et al. (1997), que preconizaram sua utilização até a intubação traqueal.

A importância do relaxamento da mandíbula na obtenção de condições ideais de intubação e na manutenção de uma via aérea patente foi considerada por SMITH et al. (1989a), que avaliaram em humanos a

sensibilidade do masseter ao pancurônio e compararam com a sensibilidade do adutor do polegar. Eles observaram que o relaxamento na mandíbula foi obtido com pequenas doses de pancurônio e salientaram que o masseter parece ser o único músculo mais sensível aos BNMCs que o adutor do polegar. A existência de um músculo tão sensível faz pensar na possibilidade de que até mesmo as pequenas doses de BNMCs 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.

Considerando a discrepância entre a instalação de bloqueio no masseter e no adutor do polegar, neste estudo optou-se por realizar as manobras de laringoscopia quando ocorria 75% de redução da amplitude das respostas contráteis do adutor do polegar.

CARNIE, STREET, KUMAR (1986) e DONATI (1988) observaram condições satisfatórias de intubação traqueal, sem que houvesse abolição completa das respostas do adutor do polegar. A possibilidade de efetuar-se a intubação traqueal quando do emprego de rocurônio, em dose equivalente a duas vezes a DE_{95} , sem que fosse necessária a constatação de bloqueio máximo no adutor do polegar, já havia sido relatada por outros autores (HUIZINGA et al., 1992; MIRAKHUR, COOPER, CLARKE, 1994).

De MEY et al. (1999) avaliaram a instalação do bloqueio produzido pelo rocurônio e observaram que nas mesmas condições de estimulação (0,1Hz) o bloqueio instala-se mais precocemente no músculo masseter que no músculo

adutor do polegar. Embora as diferenças de sensibilidade entre os dois músculos tenham um papel importante na latência dos BNMCs, isto isoladamente não explica o tempo mais curto para instalação do bloqueio nos masseteres. A explicação adicional é que o masseter está mais próximo da circulação central e tem maior aporte de fluxo sanguíneo.

A estimulação indireta do masseter pode ser efetuada com os estimuladores de nervo periférico e sua utilização na prática clínica apresenta três vantagens: 1) o grau de relaxamento na mandíbula pode ser mensurado; 2) o tempo para a instalação do bloqueio no masseter reflete o que ocorre nos músculos respiratórios e das vias aéreas superiores que estão localizados mais centralmente e são bem perfundidos; 3) o diagnóstico de eventual paralisia residual é mais fácil, devido à grande sensibilidade do músculo.

No entanto, a utilização do masseter para a monitorização rotineira tem alguns inconvenientes: a fixação do transdutor é desconfortável para o paciente, o que requer a indução da anestesia e intubação prévias, impossibilitando, assim, a avaliação clínica simultânea das condições de intubação traqueal (SMITH et al., 1989b).

Neste estudo, como se buscava avaliar simultaneamente a instalação do bloqueio neuromuscular e as condições de intubação, optou-se pela monitorização do adutor do polegar, empregando-se estimulação do nervo ulnar com frequência de 1Hz, como recomendado por De MEY & De LAAT (1997).

GRIFFITH et al. (1997) estudaram a latência do rocurônio em pacientes anestesiados com propofol 2mg.kg^{-1} , precedido de fentanil $2\mu\text{g.kg}^{-1}$ e que haviam recebido midazolam (2mg) como medicação pré-anestésica. Esta técnica anestésica é muito semelhante à que foi empregada neste estudo, no Grupo I, no qual o tempo médio para a obtenção de 75% de redução da amplitude da resposta contrátil foi de 48,20 segundos. Este tempo é um pouco menor do que 58 segundos, tempo obtido por GRIFFITH et al. (1997), que, no entanto, padronizaram 95% de redução da resposta contrátil.

De MEY et al. (1999) obtiveram boas condições de intubação 60 segundos após a injeção do rocurônio. Nesse tempo detectaram 99,6% de redução da amplitude das respostas do masseter, enquanto no adutor do polegar a redução era de apenas 38%.

Neste estudo, — no qual utilizou-se, como referencial para a realização das manobras de laringoscopia e intubação traqueal, redução de 75% ou mais da amplitude da resposta do adutor do polegar — foi possível a intubação em todos os pacientes nos dois grupos. A provável explicação é que, concomitantemente, havia bloqueio nos músculos responsáveis pela força da mandíbula e nos músculos laríngeos, em grau suficiente para a intubação. De fato, dois fatores corroboram esta hipótese: o primeiro é a frequência de estimulação empregada, que identifica a simultaneidade de instalação do bloqueio no masseter e no adutor do polegar; o segundo está apoiado nos resultados de De MEY et al. (1999). Esses autores obtiveram condições ótimas de intubação, em 60 segundos, enquanto que, neste estudo, os tempos médios foram de 48,20 segundos no grupo do propofol e 51,20 segundos no grupo do

etomidato, com percentual de redução da resposta do adutor do polegar de 77,50% e 76,96%, respectivamente.

A maioria dos autores correlaciona a influência dos agentes hipnóticos sobre a latência do bloqueio neuromuscular com a estabilidade hemodinâmica, e, indiretamente, com o grau de perfusão muscular.

Dentre os agentes hipnóticos o propofol é amplamente empregado para a indução de anestésias, porque, deprime de maneira significativa os reflexos laríngeos e faríngeos, podendo até mesmo prescindir da ação complementar dos BNMCs para a intubação traqueal. Esse efeito evidencia a superioridade do propofol em relação a outros hipnóticos exteriorizada pela maior incidência de imobilidade das cordas vocais, vista até mesmo nos ensaios nos quais os BNMCs não foram utilizados (KEAVENY & KNELL, 1988; McKEATING et al., 1988; BRAGA et al., 1991; SAARNIVAARA & KLEMOLA, 1991; BARKER et al., 1992; SCHELLER, ZORNOW, SAIDMAN, 1992; DAVIDSON & GILLESPIE, 1993; BRAGA et al., 1995; DOBSON et al., 1999).

O agente hipnótico escolhido para a indução anestésica influencia nas condições de intubação traqueal de várias maneiras: por depressão de reflexos laríngeos e faríngeos aos estímulos da intubação traqueal e também por potencializarem os efeitos de alguns bloqueadores neuromusculares (BALI & DUNDEE, 1985; FUCHS-BUDER, SPARR, ZIEGENFUß, 1998; McCOURT et al 1998; SKINNER, BISWAS, MAHAJAN, 1998).

SPARR et al.(1996) encontraram condições aceitáveis de intubação traqueal em 98% dos pacientes após o emprego de propofol e rocurônio, enquanto que no grupo do tiopental a ocorrência de condições aceitáveis de

intubação traqueal foi de 80%. Resultados contrários foram descritos por ACALOVSKI, BODOELA, CRISTEA (1997), que estudaram comparativamente a influência do propofol e do tiopental sobre as condições de intubação traqueal e sobre a instalação do bloqueio produzido pelo rocurônio. Relataram que o propofol não contribuiu para melhores condições de intubação em relação às que ocorreram no grupo do tiopental, assim como não interferiu na instalação do bloqueio neuromuscular.

Neste estudo a avaliação quanto às características de intubação traqueal demonstrou condições satisfatórias em todos os pacientes do grupo do propofol. Esses resultados são comparáveis aos obtidos por CRUL et al. (1995). Eles estudaram os efeitos sobre as condições de intubação obtidas com o propofol, associando duas doses de rocurônio (2 e 3 vezes a DE_{95}), avaliadas após 45 e 60 segundos da injeção do bloqueador neuromuscular em dose única.

No estudo de CRUL et al., 1995, a ocorrência de tosse foi de 40% quando empregaram $0,6\text{mg.kg}^{-1}$, a mesma dose de rocurônio empregada neste estudo. Vale salientar que eles avaliaram as condições de intubação traqueal aos 45 e aos 60 segundos, e neste estudo a avaliação foi feita num tempo médio de 48,20 segundos.

O inconveniente do uso do propofol é a hipotensão arterial dose-dependente que não é observada com o etomidato, agente de indução, também, correntemente, empregado na prática clínica e recomendado quando a estabilidade hemodinâmica é imprescindível.

GILL & SCOTT (1992) foram os primeiros a estudar de forma randomizada, controlada, os eventuais efeitos do etomidato sobre a latência do

bloqueio neuromuscular produzido pelo vecurônio. Em função da menor latência com o etomidato, comparada com as do tiopental e do propofol, eles sugeriram que o etomidato poderia ser o agente de escolha para a intubação em sequência rápida quando associado aos BNMCs.

Em relação ao rocurônio, um BNMC de latência mais curta, as interações com o etomidato foram estudadas por FUCHS-BUDER et al. (1998). Estes autores referiram que não havia encurtamento da latência, uma vez que obtiveram boas condições de intubação, em tempo comparável ao verificado num grupo de pacientes que recebeu o tiopental. No entanto eles chamaram a atenção para a menor incidência no grupo do etomidato, de reação do diafragma à intubação.

A explicação para estes achados pode estar na ação depressora sobre os reflexos laríngeos e faríngeos. Uma outra hipótese é que o anestésico de uso intravenoso pode potencializar os efeitos dos BNMCs, como sugerido anteriormente para o pancurônio (BOOIJ & CRUL, 1979), um achado que não foi confirmado para o rocurônio, tornando o papel definitivo desta interação ainda especulativo (OLKOLLA & TAMMISTO, 1994).

Neste estudo, no grupo do etomidato a ocorrência de tosse que indica a resposta diafragmática à intubação foi mais freqüente. No grupo 5 pacientes receberam pontuação 3 (tosse moderada) para o item "Tosse".

FUCHS-BUDER et al. (1998), utilizaram metodologia similar à empregada neste estudo, com alfentanil, etomidato e rocurônio, verificaram que, dentre os 30 pacientes estudados, 24 não apresentaram tosse, 5 apresentaram

tosse leve e 1 tosse moderada, uma distribuição semelhante à observada neste estudo.

O uso de opióides como parte do esquema de indução para melhorar as condições de intubação traqueal foi estudado por diferentes autores. Os resultados de HOVORKA, HONKAVAARA, KORTTILA (1991) mostraram que o alfentanil usado como adjuvante na indução anestésica com propofol ou tiopental não assegurou a obtenção de melhores condições de intubação.

COOPER et al. (1992) avaliaram os efeitos do fentanil após a indução com tiopental e bloqueio produzido pelo rocurônio e obtiveram boas condições de intubação traqueal, enquanto SPARR et al. (1996) que empregaram o rocurônio numa seqüência de indução que incluía o alfentanil, obtiveram condições de intubação traqueal consideradas excelentes e boas, em mais de 96% dos pacientes estudados quando associaram tiopental e propofol como hipnóticos.

Embora não haja comprovação da influência dos opióides sobre a qualidade do bloqueio neuromuscular, produzido pelo rocurônio, há evidências clínicas de que eles contribuem para obtenção de melhores condições de intubação durante a indução (SAARNIVAARA & KLEMOLA, 1991; SCHELLER et al., 1992; OLKOLLA & TAMMISTO, 1994; SPARR et al., 1996).

Neste estudo todos os pacientes do grupo I apresentaram condições satisfatórias de intubação traqueal, e por isso pode-se admitir que as manobras de laringoscopia e intubação não exacerbaram a atividade autonômica reflexa até alcançar níveis suficientes para causar alterações significativas da pressão arterial. Uma outra hipótese é o efeito protetor do propofol decorrente da

atividade depressora dos reflexos, que contribuiu para que neste grupo a elevação da pressão arterial fosse considerada discreta.

No grupo do etomidato verificou-se diminuição da pressão arterial entre os momentos "controle" e T1, seguida da recuperação até os níveis "controle" após as manobras de laringoscopia e intubação. Este comportamento é divergente da maioria dos autores que relataram boa estabilidade hemodinâmica com o etomidato.

Vale salientar que a variação da pressão arterial média verificada não repercutiu significativamente sobre a latência do rocurônio, uma vez que os tempos para obtenção de bloqueio máximo nos dois grupos foram equivalentes.

Um outro fator que pode interferir indiretamente sobre a latência do bloqueio, diminuindo o aporte sangüíneo ao músculo, é a diminuição da frequência cardíaca. Neste estudo observou-se diminuição da frequência cardíaca entre os tempos "controle" e T1, na maioria dos pacientes nos dois grupos. No entanto, as respostas reflexas às manobras de laringoscopia e intubação exteriorizaram-se por aumento da frequência cardíaca em relação aos valores observados, no momento T1, em 76,66% no grupo I e 73,33% no grupo II.

As drogas usadas no período de indução da anestesia podem ter contribuído para o aparecimento da diminuição da frequência cardíaca observada entre "controle" e T1, neste estudo, e, entre elas, o alfentanil, por sua ação vagomimética, que pode ter mascarado a ação vagolítica do rocurônio, que é discreta.

Em estudos experimentais em animais e na maioria dos ensaios clínicos, foram observados efeitos cardiovasculares considerados mínimos com o rocurônio, mesmo quando empregado em doses correspondentes a 3 ou 4 vezes a sua DE_{95} (MUIR et al., 1989; CASON et al., 1990; LEVY et al., 1994; KIM & CHO, 1996). MUIR et al. (1989) observaram em gatos anestesiados uma discreta atividade vagolítica do rocurônio, que foi posteriormente confirmada por MARSHALL et al. (1994). Eles estudaram os efeitos de doses de rocurônio superiores a 3 vezes a DE_{95} , na JNM, sobre o controle vagal do coração e no gânglio simpático, e observaram apenas um pequeno efeito vagolítico, salientando a partir daí a seletividade de ação do rocurônio pela JNM.

Discreto aumento da frequência cardíaca (36%), após administração de $0,6\text{mg.kg}^{-1}$ de rocurônio, também foi relatada por BOOTH et al. (1992), que estudaram um grupo de adultos jovens. Estes resultados são contrários aos obtidos por SHORTEN, UPPINGTON, COMUNALE (1998), que encontraram estabilidade hemodinâmica constatada pela manutenção da frequência cardíaca e da pressão arterial, após o emprego de doses mais altas de rocurônio ($0,9\text{mg.kg}^{-1}$). Resultados semelhantes a estes também haviam sido obtidos previamente por outros autores (KIM & CHO, 1992; LEVY et al., 1994; NAGUIB et al., 1995b).

Além da atividade sobre os receptores muscarínicos e gânglios autonômicos, os efeitos hemodinâmicos dos BNMCs também podem ser dependentes da liberação de histamina. Este último mecanismo, no entanto, não foi confirmado com o rocurônio, nem mesmo quando do seu emprego em altas doses, eliminando tanto a taquicardia compensatória mediada por

baroreceptores, quanto o cronotropismo positivo mediado por receptores H_2 (LEVY et al., 1994; NAGUIB et al., 1995b).

As condições de intubação, que foram obtidas na maioria dos pacientes, nos dois grupos, consideradas excelentes e boas, em curto intervalo de tempo, menor que 60 segundos, permitem sugerir que as técnicas estudadas podem ser úteis naquelas condições nas quais está indicada a intubação com seqüência rápida e/ou como substituto da Sch em casos nos quais seu uso deva ser evitado ou contra-indicado.

7. CONCLUSÕES

7. CONCLUSÕES

O rocurônio precedido de propofol ou de etomidato determinou:

a) tempo de instalação e grau de bloqueio neuromuscular suficientes para a intubação traqueal, semelhantes para ambos os hipnóticos;

b) tempo de instalação de bloqueio neuromuscular total semelhante para ambos os hipnóticos;

c) condições satisfatórias para a intubação traqueal para todos os pacientes, apenas com aparecimento de tosse discreta em alguns indivíduos de ambos os grupos.

- As alterações da pressão arterial e da frequência cardíaca causadas pelos dois hipnóticos, não interferiram na instalação do bloqueio neuromuscular produzido pelo rocurônio.

- O rocurônio pode ser recomendado em indução de seqüência rápida com o propofol ou etomidato, visto que, proporcionou condições satisfatórias de intubação traqueal em tempo inferior ao observado para a succinilcolina.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGIA

Pesquisa: Influência dos Hipnóticos no Bloqueio Neuromuscular produzido pelo Rocurônio. Avaliação pelo Método Acelerográfico e Condições de Intubação Traqueal

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 etomidato) e um relaxante muscular competitivo (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 a 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 19

Assinatura do Paciente

Responsável pela Pesquisa

INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Influência dos Hipnóticos no Bloqueio Neuromuscular Produzido pelo Rocurônio. Avaliação pelo Método Acelerográfico e Condições de Intubação Traqueal.

Caso nº _____;
Grupo: _____

Nome: _____

Idade: _____ (anos completos) _____ Peso: _____ kg

Sexo: _____ Estado Físico: _____ (ASA): _____

PARÂMETROS AVALIADOS

Tempo para Intubação (segundos): tempo decorrido entre a injeção do rocurônio e a obtenção de redução $\geq 75\%$ da resposta do musculo do adutor do polegar a estimulação do nervo ulnar _____.

Tempo para Bloqueio Neuromuscular Total (segundos): tempo entre a injeção do rocurônio e a obtenção de bloqueio total no musculo adutor do polegar a estimulação do nervo ulnar _____.

Grau de Bloqueio Neuromuscular (%) no momento da Intubação Traqueal _____.

Condições de Intubação Traqueal - Metodologia de 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 ≤ 2 para os três parâmetros

Insatisfatórias: pontuação > 2 a pelo menos 1 dos três 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= um minuto após a intubação traqueal

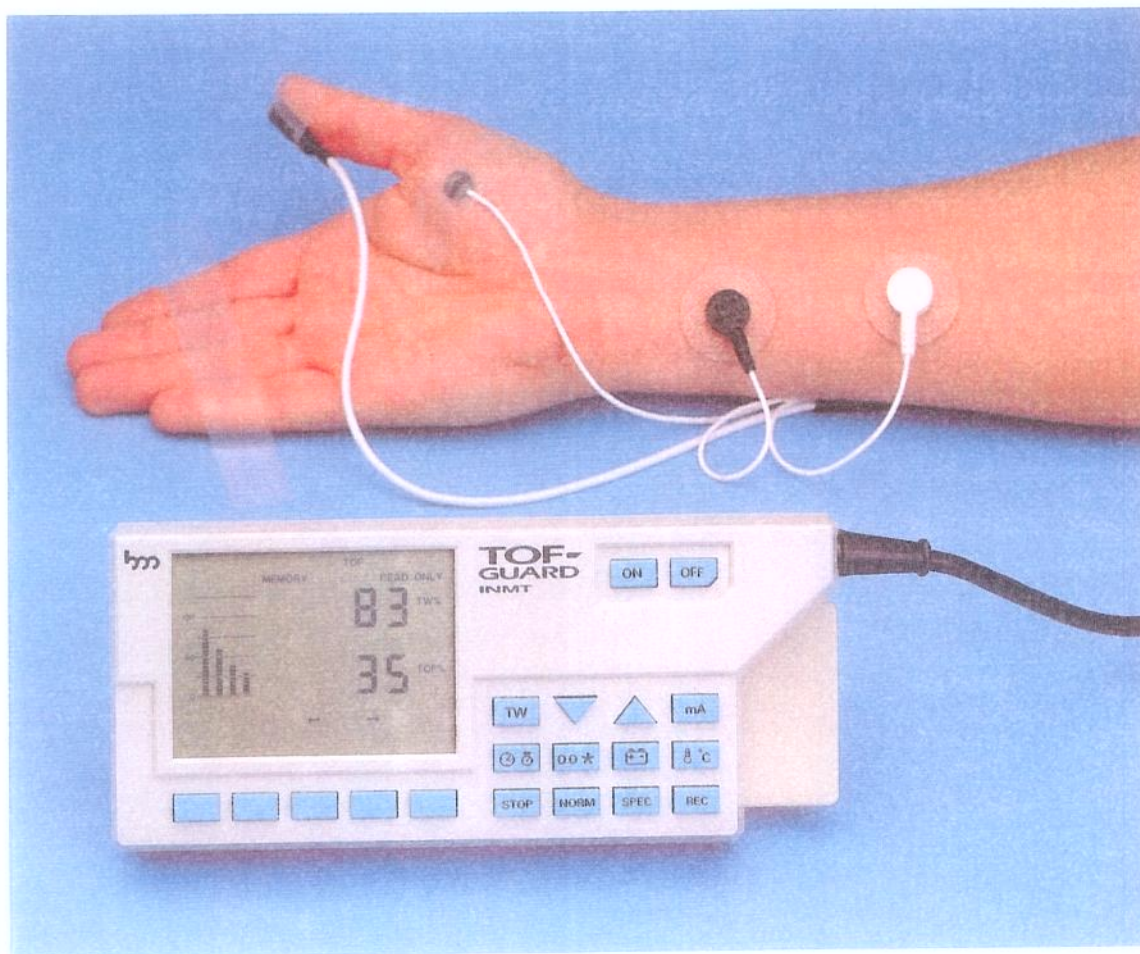


Figura 2: Monitorização do músculo adutor do polegar com “TOF-GUARD” (método acelerográfico). Eletrodos de superfície posicionados no trajeto do nervo ulnar e transdutor de aceleração na falange distal do polegar.

T 2

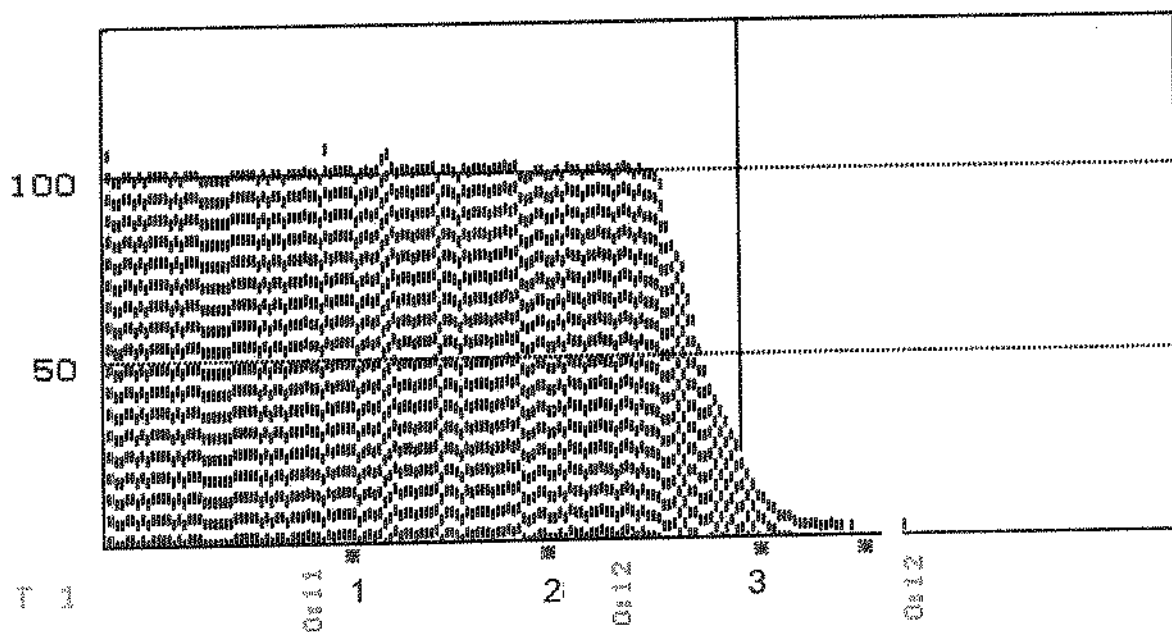


Figura 3: Registro das respostas do músculo adutor do polegar á estimulação indireta, com estímulos isolados (1Hz de freqüência), obtido de paciente do grupo I (propofol $2,5 \text{ mg.kg}^{-1}$). Os sinais (*) indicam o momento: 1) da injeção do hipnótico; 2) da injeção do rocurônio; 3) da intubação.

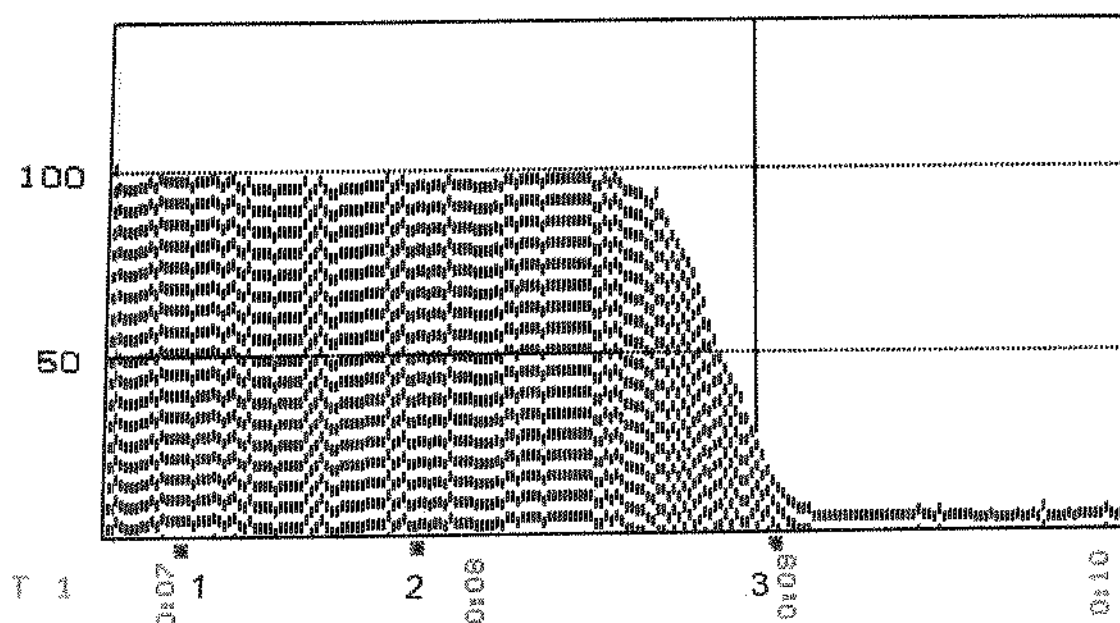


Figura 4: Registro das respostas do músculo adutor do polegar á estimulação indireta, com estímulos isolados (1Hz de freqüência), obtido de paciente do grupo II (etomidato $0,3\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$). Os sinais (*) indicam o momento: 1) da injeção do hipnótico; 2) da injeção do rocurônio; 3) da intubação.

Tabela 8- Valores Individuais das Variáveis Idade, Peso, Sexo e Estado Físico (ASA) dos Pacientes do Grupo I (Propofol - $2,5\text{mg.kg}^{-1}$)

Caso (n°)	Idade (anos)	Peso (kg)	Sexo (F:M)	Estado Físico (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
Média $\pm$	39,43 $\pm$	64,03 $\pm$	16 : 14	18 : 12
Desvio Padrão	10,20	11,42		

Tabela 9 -Valores Individuais das Variáveis Idade, Peso, Sexo e Estado Físico (ASA) dos Pacientes do Grupo II (Etomidato 0,3mg.kg⁻¹)

Caso (n°)	Idade (anos)	Peso (kg)	Sexo (F:M)	Estado Físico (ASA) - I:II
01	42	67	M	I
02	39	70	M	II
03	58	42	F	II
04	40	72	M	I
05	38	56	F	II
06	54	60	M	II
07	50	66	M	II
08	23	50	F	I
09	40	50	F	II
10	40	67	F	I
11	40	58	F	I
12	40	45	F	II
13	39	54	F	I
14	37	49	F	I
15	46	50	M	II
16	31	85	M	II
17	17	45	F	II
18	44	60	F	I
19	21	65	M	I
20	18	56	M	I
21	38	57	M	I
22	45	76	F	II
23	38	68	F	I
24	45	76	M	II
25	40	75	M	I
26	52	60	M	II
27	29	67	M	II
28	31	50	F	I
29	44	52	F	I
30	46	65	M	I
Média ± Desvio Padrão	38,83 ± 9,91	60,43 ± 10,73	15 : 15	16 : 14

Tabela 10 - Tempos (segundos) para a Obtenção de Bloqueio Neuromuscular Igual ou Maior que 75% (Tempo para Intubação) e de Bloqueio Neuromuscular Máximo no Músculo Adutor do Polegar - Grupo I (Propofol)

Caso (n°)	Tempo p/ Intubação	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	28	41
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
Média ±	48,20 ±	58,87 ±
Desvio Padrão	10,85	10,73

Tabela 11 - Tempos (segundos) para a Obtenção de Bloqueio Neuromuscular Igual ou Maior que 75% (Tempo para Intubação) e de Bloqueio Neuromuscular Máximo no Músculo Adutor do Polegar - Grupo II (Etomidato)

Caso (n°)	Tempo p/ Intubação	Tempo p/ Bloqueio Total
01	30	39
02	50	58
03	37	47
04	38	43
05	47	55
06	65	99
07	60	79
08	91	119
09	45	58
10	48	60
11	65	77
12	62	77
13	34	41
14	50	58
15	61	69
16	67	77
17	37	54
18	69	84
19	59	79
20	64	81
21	46	60
22	33	39
23	53	70
24	41	49
25	37	46
26	39	50
27	44	55
28	44	54
29	60	76
30	60	75
Média ± Desvio Padrão	51,20 ± 13,80	64,27 ± 18,55

Tabela 12 - Variações das Respostas do Músculo Adutor do Polegar (cm) e Percentuais de Redução (%) nos Diferentes Tempos Estudados Grupo I - (Propofol)

Caso (n°)	Controle	Rocurônio	% Redução	TOT	% Redução
01	5	5	0	1,2	76
02	5	5	0	1,2	76
03	5	5	0	1,1	78
04	5	5	0	1,1	78
05	5	5	0	1,25	75
06	5	5	0	1,1	78
07	5	5	0	1,25	75
08	5	5	0	1,1	78
09	5	5	0	0,7	86
10	5	5	0	0,6	88
11	5	5	0	1,2	76
12	5	5	0	1,05	79
13	5	5	0	1,05	79
14	5	5	0	1,25	75
15	5	5	0	1,1	78
16	5	5	0	1,15	77
17	5	5	0	1,15	77
18	5	5	0	1,1	78
19	5	5	0	1,25	75
20	5	5	0	1,15	77
21	5	5	0	1,15	77
22	5	5	0	1,2	76
23	5	5	0	1,15	77
24	5	5	0	1,15	77
25	5	5	0	1,2	76
26	5	5	0	1,15	77
27	5	5	0	1,2	76
28	5	5	0	1,25	75
29	5	5	0	1,2	76
30	5	5	0	1,05	79
Média ±	5 ±	5 ±	0	1,12 ±	77,50 ±
Desvio	0	0		0,14	2,87
Padrão					

“controle” - imediatamente antes da injeção do hipnótico. Rocurônio - após injeção do hipnótico e imediatamente antes da injeção do rocurônio. TOT - no momento da intubação traqueal. % de redução - avaliado em relação ao momento “controle”.

Tabela 13 - Variações das Respostas do Músculo Adutor do Polegar (cm) e Percentuais de Redução (%) nos Diferentes Tempos Estudados - Grupo II (Etomidato)

Caso (n°)	Controle	rocurônio	% redução	TOT	% redução
01	5	5	0	1,25	75
02	5	5	0	1,1	78
03	5	5	0	1,25	75
04	5	5	0	1,2	76
05	5	5	0	1,1	78
06	5	5	0	1,25	75
07	5	5	0	1,2	76
08	5	5	0	1,2	76
09	5	5	0	1,2	76
10	5	5	0	1,15	77
11	5	5	0	1,2	76
12	5	5	0	1,2	76
13	5	5	0	1,05	79
14	5	5	0	1,1	78
15	5	5	0	1,15	77
16	5	5	0	1,15	77
17	5	5	0	1,15	77
18	5	5	0	1,1	78
19	5	5	0	1,15	77
20	5	5	0	1,2	76
21	5	5	0	1,05	79
22	5	5	0	1,0	80
23	5	5	0	1,15	77
24	5	5	0	1,25	75
25	5	5	0	1,0	80
26	5	5	0	1,2	76
27	5	5	0	1,0	80
28	5	5	0	1,2	76
29	5	5	0	1,15	77
30	5	5	0	1,2	76
Média ±	5 ±	5 ±	0	1,15 ±	76,96 ±
Desvio	0	0		0,07	1,49
Padrão					

"controle" - imediatamente antes da injeção do hipnótico. Rocurônio - após injeção do hipnótico e imediatamente antes da injeção do rocurônio. TOT - no momento da intubação traqueal. % de redução - avaliado em relação ao momento "controle".

Tabela 14 - Distribuição dos Pacientes do Grupo I (Propofol) 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 15 - Distribuição dos Pacientes do Grupo II (Etomidato) 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 16 - Valores da Pressão Arterial Média (mmHg) nos Diferentes Tempos Estudados - Grupo I (Propofol - 2,5mg.kg⁻¹)

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	84	68	74
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
Média ±	93,40 ±	78,40 ±	83,17 ±
Desvio Padrão	15,34	12,03	17,55

Tabela 17- Valores da Pressão Arterial Média (mmHg) nos Diferentes Tempos Estudados - Grupo II (Etomidato - 0,3mg.kg⁻¹)

Caso (n°)	"Controle"	T1	T2
01	100	93	148
02	106	106	96
03	93	76	103
04	92	73	92
05	124	78	96
06	96	60	80
07	110	83	96
08	93	63	96
09	116	71	70
10	106	93	127
11	76	74	97
12	115	68	73
13	99	84	87
14	84	82	66
15	104	80	90
16	93	80	80
17	76	70	80
18	110	110	102
19	83	80	93
20	73	66	86
21	100	83	89
22	99	86	97
23	108	91	109
24	107	86	105
25	99	91	99
26	84	103	121
27	107	93	107
28	95	72	84
29	86	74	82
30	88	86	88
Média ±	97,40 ±	81,83 ±	94,63 ±
Desvio Padrão	12,57	12,19	16,88

Tabela 18 - Valores da Frequência Cardíaca (Batimentos por Minuto) nos Diferentes Tempos Estudados - Grupo I (Propofol - 2,5mg.Kg⁻¹)

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	78	71	61
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
Média ±	78,20 ±	72,23 ±	79,07 ±
Desvio Padrão	15,04	12,14	15,29

Tabela 19 - Valores da Frequência Cardíaca (Batimentos por Minuto) nos Diferentes Tempos Estudados - Grupo II (Etomidato- $0,3\text{mg.kg}^{-1}$)

Caso (n°)	"Controle"	T1	T2
01	75	65	71
02	85	63	75
03	98	72	123
04	71	47	64
05	79	78	82
06	72	73	53
07	55	50	51
08	86	73	57
09	81	58	69
10	86	72	122
11	68	55	55
12	70	60	62
13	108	76	80
14	78	78	72
15	79	68	97
16	70	54	54
17	85	60	85
18	111	110	72
19	54	55	85
20	77	70	73
21	78	61	102
22	64	60	69
23	87	93	104
24	88	89	119
25	86	65	75
26	78	72	70
27	70	100	120
28	73	63	61
29	80	60	78
30	77	76	80
Média $\pm$	78,97 $\pm$	69,20 $\pm$	79,33 $\pm$
Desvio Padrão	12,54	14,40	21,27

9 SUMMARY

The interaction between hypnotic agents and competitive neuromuscular blockers has not been totally elucidated. In this clinical trial, we evaluated the influence of propofol and etomidate on neuromuscular block produced by rocuronium, conditions for tracheal intubation and haemodynamic repercussions. Sixty patients of both sexes, physical status ASA I and II, aged between 17 and 58 years old and weighing between 42 and 88kg were included in the study and randomly allocated in two groups, according to the hypnotic used: Group I - propofol = 2.5mg.kg^{-1} ; and Group II = etomidate 0.3mg.kg^{-1} . In every patient alfentanil ($50\mu\text{g.kg}^{-1}$) was used, followed by the injection of the hypnotic and rocuronium (0.6mg.kg^{-1}). Patients were ventilated by mask with 100% oxygen until a reduction of 75% or more in the amplitude of the response of the adductor pollicis (time to intubate) was obtained, when laryngoscopy and tracheal intubation were performed. The following parameters were evaluated: neuromuscular parameters through the analysis of the record of the adductor pollicis response obtained by stimulation of the ulnar nerve with the aid of peripheral nerve stimulator (TOF-GUARD); conditions for tracheal intubation using scores 1 to 4 for laryngoscopy, position and movement of vocal cords and presence and intensity of coughing, considering satisfactory conditions when it was possible to give score ≤ 2 for three parameters and unsatisfactory when scores > 2 was given to at least one parameter; mean arterial blood pressure and heart rate. In groups I and II, the times to intubate were 48.20 ± 10.85 and 51.20 ± 13.80 seconds, respectively.

The times to obtain complete neuromuscular block were 58.87 ± 10.73 and 64.27 ± 18.55 seconds, in groups I and II, respectively. In group I, the degree of neuromuscular block observed during tracheal intubation was 77.50% and in group II 76.96%. Conditions for tracheal intubation were satisfactory in 100% of patients in group I and 83.33% in group II. In both groups, a significant reduction in mean arterial blood pressure between "control" and T1 followed by an increase was observed. A comparison between the times studied showed a significant difference between "control" and T2 in group I and between T1 and T2 in group II. There was a significant difference in heart rate between "control" and T1 and an increase between T1 and T2 in both groups. It was concluded that rocuronium in the dose of 0.6mg.kg^{-1} , regardless of the hypnotic used, provided in a short period for tracheal intubation. The techniques for anesthetic induction studied may be indicated in situations in which a rapid tracheal intubation is desired

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

10.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDEL-ZAHER, A. O. & ASKAR, F. G. - The myoneural effects of propofol emulsion (Diprivan) on the nerve-muscle preparations of rats. **Pharmacol. Res.**, **36(Suppl.4)**:323-32, 1997.
- ACALOVSKI, I.; BODOLEA, C.; CRISTEA, T. -Induction with propofol does not improve the intubatin conditions of rocuronium. **Eur. J. Anaesth.**, **14(Suppl.16)**:9-15, 1997.
- AGOSTON, S.-Interactions of volatile anaesthetics with rocuronium bromide in perspective. **Eur. J. Anaesth.**, **11(Suppl.9)**:107-11, 1994.
- AGOSTON, S.- Onset time and evaluation of intubating conditions: rocuronium in perspective. **Eur. J. Anaesth.**, **12(Suppl.11)**:31-7, 1995.
- 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. **Anaesthesiology**, **52**:36-9, 1980.
- AMAKI, Y.; NAGASHIMA, H.; RADNAY, A. P.; FOLDES, F. F. - Ketamine interaction with neuromuscular blocking agents in the phrenic nerve-hemidiaphragm preparation of the rat. **Anesth. Analg.**, **57**:238-43, 1978.
- ARAÑO, J. A. & GONZÁLEZ-MIRANDA, F. - Interacciones entre bloqueantes neuromusculares. in GÓMEZ, J. A. A. & GONZÁLEZ-MIRANDA, F. - **Relajantes musculares en Anestesia y Terapia Intensiva**, 1ed Madrid, ELA Editorial Libro Del Año S. L., p.497-510,1996.
- AUDIBERT, G. & DONATI, F. - The onset of rocuronium, but not of vecuronium, is modified by tourniquet inflation. **Anesth. Analg.**, **82**:848-53, 1985.
- BALI, I. M.& DUNDEE, J. W. - Effect of I.V. induction regimens on endotracheal intubation with alcuronium and atracurium. **Br. J. Anaesth.**, **57**:830-1, 1985.
- BARKER, P.; LANGTON, J. A.; WILSON, I. J.; SMITH, G. - Movements of the vocal cords on induction of anaesthesia with thiopentone or propofol. **Br. J. Anaesth.**, **69**:23-5, 1992.

- BARTKOWSKI, R. R.; WITKOWSKI, T. A.; AZAD, S.; LESSIN, J.; MARR, A. - Rocuronium onset of action: a comparison with atracurium and vecuronium. **Anesth. Analg.**, **77**:574-8, 1993.
- BASTA, S.J. - Modulation of histamine release by neuromuscular blocking drugs. **Curr. Opin Anaesthesiol.**, **5**:572-6, 1992.
- BOOIJ, L. H. D. J. & CRUL, J. - The comparative influence of gamma-hydroxy butyric acid, althesin and etomidate on the neuromuscular blocking potency of pancuronium in man. **Acta. Anaesthesiol. Belg.**, **30**: 219-23, 1979.
- BOOIJ, L. D H. J. & KNAPE, H. T. - The neuromuscular blocking effect of ORG 9426, a new intermediately acting steroidal non-depolarizing relaxant in man. **Anaesthesia**, **46**:341-3, 1991.
- BOOTH, M. G.; MARSH, B.; BRYDEN, F. M.; ROBERTSON, E. N.; BAIRD, W. L. -A comparison of the pharmacodynamics of rocuronium and vecuronium during halothane anesthesia. **Anaesthesia**, **47**:832-4, 1992.
- 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.
- BRADSHAW, E. G. & MADISON, S. - Effect of diazepam at the neuromuscular junction. **Br. J. Anaesth.**, **51**:955-60,1970.
- 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, A. F. A.; POTÉRIO, G. M. B.; BRAGA, F. S. S.; ROUSSELET, M. S.; PAVANI, N. J. P. - Doses crescentes de atracúrio para intubação traqueal. Efeitos neuromusculares e cardiocirculatórios. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, **43 (Supl. 17)**: CBA78, 1993.
- BRAGA, A. F. A.; POTÉRIO, G. M. B. ; FONTANA, M. D. ; BRAGA, F. S. S.; MELO, M. S; - Efeitos do propofol na junção neuromuscular. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, **43 (Supl. 17)**: CBA 131, 1993.
- BRAGA, A. F. A. & POTÉRIO, G. M. B. - Emprêgo do pancurônio e alcurônio em doses fracionadas na obtenção de relaxamento muscular para intubação traqueal. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, **43 (Supl. 17)**: CBA 76, 1993.

- BRAGA, A. F. A.; POTÉRIO, G. M. B.; ROUSSELET, M. S.; SETO, A. W. - Atracúrio e intubação traqueal; Priming Dose X Injeção Única. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, **44 (Supl. 18)**: CBA 111, 1994.
- BRAGA, A. A.; POTÉRIO, G. B.; BRAGA, F. S.; FILLIER, P. R. - Efeitos cardiovasculares e condições de intubação traqueal. Estudo de diferentes doses de propofol em crianças. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, **45 (Supl. 19)**: CBA 075, 1995.
- BRAGA, A. A.; ROUSSELET, M. S.; BRAGA, F. S. S.; RÉGIS, J. A. - Doses crescentes de rocurônio para intubação traqueal. Efeitos neuromusculares e cardiocirculatórios. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, **47 (Supl. 22)**: CBA 176, 1997.
- BRAGA, A. A.; BRAGA, F. S. S.; SIQUEIRA, F. C. P.; DAVID, L. H. - Rocurônio e Intubação Traqueal. "Priming-Dose" versus Injeção Única. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, **48 (Supl. 23)**: CBA 137, 1998.
- CANTINEAU, J. P.; PORTE, F.; DHONNEUR, G.; DUVALDESTIN, P. - Neuromuscular effects of rocuronium on the diaphragm and adductor pollicis muscles in anesthetized patients. **Anesthesiology**, **81**:585-90, 1994.
- CARNIE, J. C.; STREET, M. K.; KUMAR, B. -Emergency intubation of the trachea facilitated by suxamethonium. **Br. J. Anaesth.**, **58**:498-501, 1986.
- CASON, B.; BAKER, D. G.; HICKEY, R. F.; MILLER, R. D.; AGOSTON, S. -Cardiovascular and neuromuscular effects of three steroidal neuromuscular blocking drugs (ORG 9616, ORG 9426 and ORG 9991) in dogs. **Anesth. Analg.**, **70**:382-8, 1990.
- CASSON, W. R. & JONES, R. M. - Vecuronium induced neuromuscular blockade. The effect of increasing dose on speed of onset. **Anaesthesia**, **41**:354-7, 1986.
- CHAUDHRY, I.; FOLDES, F. F.; OHTA, Y.; NAGASHIMA, H. - The protein binding of ORG 9426 and its inhibitory effect on human cholinesterases. **Anesthesiology**, **75**: A786, 1991.
- CHAUVIN, M.; LEBRAULT, C.; DUVALDESTIN, P. -The neuromuscular blocking effect of rocuronium on the human diaphragm. **Anesth. Analg.**, **66**: 117-22, 1987.
- 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.

- CRONNELLY, R.; MORRIS, R. B.; MILLER, R. D. - Comparison of thiopental and midazolam on the neuromuscular responses to succinylcholine or pancuronium in humans. **Anesth. Analg.**, **62**:75-7, 1983.
- CRUL, J. F.; BUYSE, L.; HEYLEN, R.; van EGMOND, J. - Rocuronium with alfentanil and propofol allows intubation with 45 seconds. **Eur. J. Anaesth.**, **12(Suppl.11)**:111-2, 1995.
- CULLING, R. D.; MIDDLEAUGH, R. E.; MENK, E. J. - Rapid tracheal intubation with vecuronium: the timing principle. **J Clin Anaesth**, **1**:422-5, 1989.
- 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.
- DAVIDSON, J. A. H. & GILLESPIE, J. A. - Tracheal intubation after induction of anaesthesia with propofol, alfentanil and IV lignocaine. **Br. J. Anaesth.**, **70**:163-6, 1993.
- DEBAENE, B.; BEAUSSIER, M.; MEISTELMANN, C.; DONATI, F.; LIENHART, A. -Monitoring the onset of neuromuscular block at the orbicularis oculi can predict good intubating conditions during atracurium induced neuromuscular block. **Anesth. Analg.**, **80**:360-3, 1995.
- DECLARACIÓN DE HELSINKI DE LA ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL. In CONSEJO DE ORGANIZACIONES INTERNACIONALES DE LAS CIENCIAS MÉDICAS (CIOMS). Pautas éticas internacionales para la investigación y experimentación biomédica en seres humanos. Ginebra, 1993. p.53-56.
- De GROOD, P. M. R.M.; van EGMOND, J.; van De WETERING, M.; van BEEM, H. B.; BOOIJ, L. H. D. J.; CRUL, J. F. - Lack of effects of emulsified propofol (Diprivan) on vecuronium pharmacodynamics preliminary results in man. **Posgrad Med J**, **61**:28, 1985.
- 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.

- DHONNEUR, G.; 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.
- DILGER, J. P.; LIU, Y.; VIDAL, A. M. - Interactions of general anaesthetics with single acetylcholine receptor channels. **Eur. J. Anaesth.**, **12**:31-9, 1995.
- 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.
- DOHERTY, W. G.; BREEN, P.J.; DONATI, F.; BEVAN, D. R. - Accelerated onset of pancuronium with divided doses. **Can. Anaesth. Soc. J.**, **32**:1-4, 1985.
- DONATI, F. - Onset of action of relaxants. - **Can. J. Anaesth.**, **35**: S52-S58, 1988.
- DONATI, F.; PLAUD, B.; MEISTELMANN, C. -A method to measure elicited contraction of laryngeal adductor muscles during anesthesia. **Anesthesiology**, **74**:827-32, 1991
- DRETCHEN, K.; GHONEIM, M. M; LONG, J. P. - The interaction of diazepam with myoneural blocking agents. **Anesthesiology**, **34**:463-8, 1971.
- DURANT, N. N. & KATZ, R. L. - Suxamethonium. **Br. J. Anaesth.**, **54**:195-208, 1982.
- DUTRE, P.; ROLLY, G.; VERMEULEN, H. - Effect of intravenous hypnotics on the actions of pipecuronium. **Eur. J. Anaesth.**, **9**:313-7, 1992.
- 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.
- FOLDES, F. F. - Rapid tracheal intubation with non-depolarizing neuromuscular blocking drugs: the priming principle. **Br. J. Anaesth.**, **56**:663, 1984 (Correspondence).
- FOLDES, F. F.; NAGASHIMA, H.; NGUYEN, H. D.; SCHILLER, W. S.; MASON, M. M.; OHTA, Y. - The neuromuscular effects of ORG 9426 in patients receiving balanced anesthesia. **Anesthesiology**, **75**:191-6, 1991.

- FOGDALL, R. P. & MILLER, R.D. - Neuromuscular effects of enflurane alone and in combined with d-tubocurarine, pancuronium, and succinylcholine, in man. **Anesthesiology**, **42**:173-8, 1975.
- FRAGEN, R. J.; BOOIJ, L. H. D. J.; van DER POL, E. N.; ROBERTSON, E. V.; CRUL, J. F. - Interactions of diisopropylphenol (ICI 35868) with suxamethonium, vecuronium and pancuronium in vitro. **Br. J. Anaesth.**, **53**:433-5, 1983.
- FUCHS-BUDER, T.; SPARR, H. J.; ZIEGENFUß, T. - Thiopental or etomidate for rapid sequence induction with rocuronium. **Br. J. Anaesth.**, **80**:504-6, 1998.
- GERGIS, S. D.; SOKOLL, M. D.; MEHTA, M.; KEMMOTSU, O.; RUDD, G. D. - Intubation conditions after atracurium and suxamethonium. **Br. J. Anaesth.**, **55**:83S-6S, 1983.
- GIBBS, N. M.; RUNG, G.W.; BRAUNEGG, P. W.; MARTIN, D. E. - The onset and duration of neuromuscular blockade using combinations of atracurium and vecuronium. **Anaesth. Intensive Care**, **19**:96-100, 1991.
- GILL, R. S. & SCOTT, R. P. F. - Etomidate shortens the onset time of neuromuscular block. **Br. J. Anaesth.**, **69**:444-6, 1992.
- GINSBERG, B.; GLASS, P. S.; QUILL, T.; SHAFRON, D.; OSSEY, K. D. - Onset and duration of neuromuscular blockade following high-dose vecuronium administration. **Anesthesiology**, **71**:201-5, 1989.
- 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.
- GLASS, P. S. A.; WILSON, W.; MACE, J. A.; WAGONER, R. - Is the priming principle both effective and safe ? **Anesth. Analg.**, **68**:127-34, 1989.
- 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.
- GOLPARIANI, M.; OHTA, Y.; NAGASHIMA, H.; GOLDINER, P. L.; FOLDES, F. F. - ORG 9 426 potentiates neuromuscular blocking effects of other non-depolarizing muscle relaxants in rats. **Anesth. Analg.**, **70**: S131, 1990.

- GRIFFITH, H. R. & JOHNSON, G. E. - The use of curare in general anesthesia. **Anesthesiology**, **3**:418-20, 1942.
- GRIFFITH, K. E.; JOSHI, 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 Anaesthesiol. Belg.**, **48**:15-21, 1997.
- 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.
- HOFMOCKEL, R. & BENAD, G. - Time-course of action and intubating conditions with rocuronium bromide under propofol, alfentanil anaesthesia. **Eur. J. Anaesth.**, **12 (Suppl. 11)**:69-72, 1995.
- HOVORKA, J.; HONKAVAARA, P.; KORTTILA, K. -Tracheal intubation after induction of anaesthesia with thiopentone or propofol without muscle relaxants. **Acta Anaesthesiol. Scand.**, **35**:326-8, 1991.
- 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.
- HUSSAIN, S. Z.; HEALY, T. E. J.; BIRMINGHAM, A. T. - Comparative potency and speed of onset of fazadinium and d-tubocurarine. **Acta Anaesthesiol. Scand.**, **23**:331-5, 1979.
- IBEBUNJO, C.; SRIKANT, C. B.; DONATI, F. - Properties of fibres, endplates and acetylcholine receptors in the diaphragm, masseter, laryngeal, abdominal and limb muscles in the goat. **Can. J. Anaesth.**, **43**:475-84, 1996a.
- IBEBUNJO, C.; SRIKANT, C. B.; DONATI, F. - Duration of succinylcholine and vecuronium blockade but not potency correlates with ratio of endplate size to fibre size in seven muscles in the goat. **Can. J. Anaesth.**, **43**:485-94, 1996b.
- 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.

- JOHNSTON, M. D.; MILLER, R. D.; WAY, W. L. - The interaction of ketamine with d-tubocurarine, pancuronium and succinylcholine in man. **Anesth. Analg.**, **53**:497-501, 1974.
- KEAVENY, J. P. & KNELL, P. J. - Intubation under induction doses of propofol. **Anaesthesia**, **43**: S80-1, 1988.
- KHUENL-BRADY, K.; CASTAGNOLI, K. P.; CANFELL, P. C.; CALDWELL, J. E.; AGOSTON, S.; MILLER, R. D. - The neuromuscular block effects and pharmacokinetics of ORG 9426, and ORG 9616 in the cat. **Anaesthesiology**, **72**:669-74, 1990.
- KHUENL-BRADY, K. S.; AGOSTON, S.; MILLER, R. D. - Interaction of ORG 9426 and some of the clinically used intravenous anaesthetic agents in the cat. **Acta Anaesthesiol. Scand.**, **36**:260-3, 1992
- KIM, S. Y. & CHO, M. H. - Neuromuscular and cardiovascular advantages of combinations of mivacurium and rocuronium over either drug alone. **Anaesthesia**, **51**:929-31, 1996.
- KIM, K. S.; CHUN, Y. S.; CHON, S. U.; SUH, J. K. - Neuromuscular interaction between cisatracurium and mivacurium, atracurium, vecuronium or rocuronium administered in combination. **Anaesthesia**, **53**:872-8, 1998.
- KOH, K. F. & CHEN, F. G. - Rapid tracheal intubation with atracurium: the timing principle. **Can. J. Anaesth.**, **41**:688-93, 1994.
- 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. - Molar potency and the onset of action of rocuronium. **Anesth. Analg.**, **78**:815, 1994.
- LEBEDA, M. D.; WEGRZYNOWICZ, E. S.; WACHTEL, R. E. - Propofol potentiates both pre and pos-synaptic effects of vecuronium in the rat hemidiaphragm. **Br. J. Anaesth.**, **68**:282-5, 1992.
- LEBOWITZ, P. M.; RAMSEY, F. M.; SAVARESE, J. J.; ALI, H. H.; De BROS, F. M. - Combination of pancuronium and metocurine: neuromuscular and hemodynamic advantages over pancuronium alone. **Anesth. Analg.**, **60**: 12-7, 1981.
- LEVY, J. H.; DAVIS, G. K.; DUGGAN, J.; SZLAM, F. -Determination of the hemodynamics and histamine release of rocuronium (ORG 9426) when

- administered in increased doses under N₂O/O₂-sufentanil anesthesia. **Anesth. Analg.**, **78**:318-21, 1994.
- MALLAMPATI, S. R.; GATT, S. P.; GUGINO, L. D.; DESAI, S. P.; WARAKSA, B.; FREIBERGER, D.; LIU, P. L. - A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. **Can. J. Anaesth.**, **32**:429-34, 1985.
- MARGORIAN, T.; FLANNERY, K. B.; MILLER, R. D. - Comparison of rocuronium, succinylcholine and vecuronium for rapid-sequence induction of anesthesia in adult patients. **Anesthesiology**, **79**: 913-8, 1993.
- 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.
- 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.
- McCOY. E. P.; MIRAKHUR, R. K.; MADDINENI, V. R.; WIERDA, S. M. K. H.; PROOST, J. H. - Pharmacokinetics of rocuronium after bolus and continuous infusion during halothane anaesthesia. **Br. J. Anaesth.**, **76**:29-33, 1996.
- McCOURT, K. C.; SALMELA, L.; MIRAKHUR, R. K.; CARROLL, M.; MÄKINEN, M. T.; KANSANAHO, M.; KERR, C.; ROEST, G. J.; OLKKOLA, K. T. - Comparison of rocuronium and suxamethonium for use during rapid sequence induction of anaesthesia. **Anaesthesia**, **53**:867-71, 1998.
- McINDEWAR, I. C. & MARSHALL, R. J. Interactions between the neuromuscular blocking drug ORG NC 45 and some anaesthetic, analgesic and antimicrobial agents. **Br. J. Anaesth.**, **53**:785-92, 1981.
- McKEATING, K.; BALI, I. M.; DUNDEE, J. W. - The effects of thiopentone and propofol on upper airway integrity. **Anaesthesia**, **43**:638-40, 1988.
- MEISTELMANN, 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.
- MEISTELMANN, C.; PLAUD, B.; DONATI, F. - A comparison of the neuromuscular blocking effect of rocuronium bromide at the adductor pollicis and laryngeal adductor muscles. **Eur. J. Anaesth.**, **11**(Suppl.9):33-6, 1994.

- MEISTELMANN, C. - Effects on laryngeal muscles and intubating conditions with new muscle relaxants. **Acta Anaesthesiol. Belg.**, **48**:11-4, 1997.
- MILLER, R. D.; WAY, W. L.; DOLAN, W. M. - Comparative neuromuscular effects of pancuronium, gallamine, and succinylcholine during forane and halothane anesthesia in man. **Anesthesiology**, **35**:509-12, 1984.
- MILLER, R. D. - The priming principle. **Anesthesiology**, **62**:381-2, 1985 (Editorial).
- MIRAKHUR, R. K.; COOPER, A. R.; CLARKE, R. S. J. - Onset and intubating conditions of rocuronium bromide compared to those of suxamethonium. **Eur. J. Anaesth.**, **11**(Suppl.9):41-3, 1994.
- MOOS, D. D.; CUDDEFORD, J. D. - Comparison of intubating conditions related to timed dosages and a nerve stimulator based on the measurement of acceleration using mivacurium. **J. American Assoc. Nurse Anesth.**, **65**:143-6, 1997.
- MUIR, A. W.; HOUSTON, J.; GREEN, K. L.; MARSHALL, R. J.; BOWMAN, W. C.; MARSHALL, I. G. - Effects of a new neuromuscular blocking agent (ORG 9426) in anesthetized cats and pigs and in isolated nerve muscle preparations. **Br. J. Anaesth.**, **63**:400-10, 1989.
- MUIR, A. W.; ANDERSON, K. A.; POW, E. - Interaction between rocuronium bromide and some drugs, used during anaesthesia. **Eur. J. Anaesth.**, **11**(Suppl 9):93-8, 1994.
- MUSICH, J. & WALT, L. F. - Pulmonary aspiration after a priming dose of vecuronium. **Anesthesiology**, **64**:517-9, 1986.
- NAGUIB, M.; SAMARKANDI, A. H.; BAKHAMEES, H. S.; MAGBOUL, M. A.; EL-BAKRY, A. K. - Comparative potency of steroidal neuromuscular blocking drug and isobolographic analysis of the interaction between rocuronium and vecuronium and other aminosteroids. **Br. J. Anaesth.**, **75**:37-42, 1995a.
- NAGUIB, M.; SAMARKANDI, A. H.; BAKHAMEES, H. S.; MAGBOUL, M. A.; EL-BAKRY, A. K. - Histamine release haemodynamic changes produced by rocuronium, vecuronium, mivacurium, atracurium and tubocurarine. **Br. J. Anaesth.**, **75**:588-92, 1995b.
- 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.

- PANSARD, J. L.; CHAUVIN, M.; LEBREAULT, C.; GAUNEAU, P.; DUVALDESTIN, P. - Effect of an intubating dose of succinylcholine and atracurium on the diaphragm and adductor pollicis muscle in humans. **Anesthesiology**, **67**:326-30, 1987.
- PATON, W. D. M. & WAUD, D. R. - The margin of safety of neuromuscular transmission. **J. Physiol.**, **191**:59-90, 1967.
- PLAUD, B.; PROOST, J. H.; WIERDA, M. K. H.; BARRE, J.; DEBAENE, B.; MEISTELMANN, C. - Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium at the vocal cords and the adductor pollicis in humans. **Clin. Pharmacol. & Therap.**, **8**:185-91, 1995.
- POCOCK, S. J. - Blinding and placebos. In:_____ - **Clinical trials: a practical approach**. Baltimore, John Willie & Sons Ltd, p.90-9, 1983
- POLLARD, B. J. - Priming with alcuronium and tubocurarine accelerates the onset of neuromuscular block. **Br. J. Anaesth.**, **63**: 7-11, 1989
- POTÉRIO, G. M. B. & BRAGA, A. F. A. - Condições de intubação traqueal com pancurônio. O princípio da "priming"dose. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, **39 (Supl. 11)**: CBA26, 1989.
- QUILL, T. J.; BEGIN, M.; GLASS, P. S.A. ; GINSBERG, B.; GORBACK, M. S. - Clinical responses to ORG 9426 during isoflurane anesthesia. **Anesth. Analg.**, **72**:203-6, 1991.
- RIMANIOL, J. M.; DHONNEUR, G.; SPERRY, L.; DUVALDESTIN, P. - A comparison of the neuromuscular blocking effects of atracurium, mivacurium and vecuronium on the adductor pollicis and the orbicularis oculi muscle in humans. **Anesth. Analg.**, **83**:808-13, 1996.
- ROBERTSON, E. N.; FRAGEN, R. J.; BOOIJ, L. H. D. J.; van EGMOND, J.; CRUL, J. F. - Some effects of diisopropylphenol (ICI 35868) on the pharmacodynamics of atracurium, and vecuronium in anaesthetized man. **Br. J. Anaesth.**, **55**:723-7, 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.
- SAKUMA, K.; HASHIBA, M.; SHIMOJI, K.; - Severe dyspnea caused by vecuronium bromide administration for priming and precurarization. **Masui**, **40**:483-5, 1991.

- 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.
- SCHELLER, 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.
- SCOTT, R. P. F. - Autonomic and cardiovascular effects of neuromuscular blocking drugs. **Curr. Opin. Anaesthesiol.**, **5**: 568-71, 1992.
- SCOTT, R. P. F.; BELMONT, M. R.; SAVARESE, J. J. - Cardiovascular and autonomic effects of neuromuscular blocking drugs, in KAPLAN, J. ed. **Cardiac Anesthesia**. Philadelphia, Grune & Stratton, 1992.
- SECHER, N. H.; RUBE, N.; SECHER, O. - Effects of tubocurarine on human soleus and gastrocnemius muscle. **Acta Anesthesiol. Scand.**, **26**:231-4, 1987.
- SHANKS, C. A.; FRAGEN, R. J.; LING, D. - Continuous intravenous infusion of rocuronium (ORG 9426) in patients receiving balanced, enflurane, or isoflurane anesthesia. **Anesthesiology**, **78**:649-51, 1993.
- SHORTEN, G. D.; UPPINGTON, J.; COMUNALE, M. E. - Changes in plasma catecholamine concentrations and haemodynamic effect of rocuronium and vecuronium in elderly patients. **Eur. J. Anaesth.**, **15**:335-41, 1998.
- 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, 1989a.
- SMITH, C. E.; DONATI, F.; BEVAN, D. R. - Effects of succinylcholine at the masseter and adductor pollicis muscles in adults. **Anesth. Analg.**, **69**:158-62, 1989b.
- 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. Anesthesiol. Scand.**, **40**:425-30, 1996.

- STERZ, R.; PAGALA, M.; PEPPER, K. - Postjunctional characteristics of the endplates in mammalian fast and slow muscles. **Pflugers Arch.**, **398**:48-54, 1983.
- SZENOHRADESKY, J.; FISHER, D. M.; SEGREGO, V.; CALDWELL, J. E.; BRAGG, P.; SHARMA, M. L.; GRUENKE, L. D.; MILLER, R. D. - Pharmacokinetics of rocuronium bromide (ORG 9426) in patients with normal renal function undergoing cadaver renal transplantation. **Anesthesiology**, **77**:899-904, 1992.
- SWEN, J.; RASHKOVSKY, O. M.; KET, J. M.; KOOT, H. W. J.; HERMANS, J.; AGOSTON, S. - Interaction between nondepolarizing neuromuscular blocking agents and inhalational anesthetics. **Anesth. Analg.**, **69**:752-5, 1989.
- TABOADA, J. A.; RUPP, S. M.; MILLER, R. D. - Refining the priming principle for vecuronium during rapid-sequence induction of anesthesia. **Anesthesiology**, **64**:243-7, 1986.
- TOFT, P. & HELBO-HANSEN, S. - Interaction of ketamine with atracurium. **Br. J. Anaesth.**, **62**:319-20, 1989.
- THEROUX, M. C.; ZGNOEV, M.; BRANDOM, B. W.; DRAGO, L. A. - Comparison of rapid endotracheal intubations using succinylcholine, mivacurium and vecuronium to combinations of mivacurium and vecuronium. **Anesth. Analg.**, **78**:S436, 1994.
- van AKEN, H.; ORIS, B.; CRUL, J. F. - Muscle paralysis by rocuronium bromide during halothane, enflurane, isoflurane and total intravenous anesthesia. **Eur. J. Anaesth.**, **11**(Suppl.9):101-2, 1994.
- WACHTEL, R. E. & WEGRZYNOWICZ, E. S. - Kinetics of nicotine acetylcholine ion channels in the presence of intravenous anesthetics and induction agents. **Br. J. Pharmacol.**, **106**:623-7, 1992.
- WALI, F. A. - Effects of some intravenous anaesthetics on the contractile responses produced in the chick biventer cervicis skeletal muscle. **Pharmacol. Res. Commun.**, **17**:361-76, 1985.
- WAUD, B. E. & WAUD, D. R. - The margin of safety of neuromuscular transmission in the muscle of the diaphragm. **Anesthesiology**, **37**:417-22, 1972.
- WIERDA, J. M. K. H.; De WIT, A. P. M.; KUIZENGA, K.; AGOSTON, S. - Clinical observations on the neuromuscular blocking action of ORG 9426, a new steroidal non-despolarizing agent. **Br. J. Anaesth.**, **64**:521-3, 1990.

- WIERDA, J. M. K. H.; KLEEF, V. W.; LAMBALK, M. L.; KLOPPENBURG, W. D.; AGOSTON, S. - The pharmacodynamics and pharmacokinetics of ORG 9426, a new non-depolarizing neuromuscular blocking agent, in patients anaesthetized with nitrous oxide, halothane and fentanyl. **Can. J. Anaesth.**, **38**:430-5, 1991.
- WITKOWSKI, T. A.; BARTKOWSKI, R.R.; AZAD, S. S.; EPSTEIN, R.H.; MARR, A.; LESSIN, J. - ORG 9426 a new short-action muscle relaxant: onset and duration of action. **Anesth. Analg.**, **70**:S437, 1990.
- WOELFEL, S. K.; BRANDOM, B. W.; COOK, D. R.; SARNER, J. B. - Effects of bolus administration of ORG-9426 in children during nitrous oxide-halothane anesthesia. **Anesthesiology**, **76**:939-42, 1992.
- 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.
- WULF, H.; LEDOWSKI, T.; LINSTEDT, U.; PROPPE, D.; SITZLECK, D. - Neuromuscular blocking effects of rocuronium during desflurane, isoflurane, and sevoflurane anaesthesia. **Can. J. Anaesth.**, **45**: 526-32, 1998.