

Influência da Freqüência de Estímulos na Instalação do Bloqueio Neuromuscular Produzido pelo Rocurônio e Pancurônio. Avaliação pelo Método Acelerográfico *

Influence of Stimulation Frequency on Rocuronium and Pancuronium-Induced Neuromuscular Block Onset. Acceleromyography Evaluation

Derli da Conceição Munhóz¹; Angélica de Fátima de Assunção Braga, TSA²; Glória Maria Braga Potério, TSA²

RESUMO

Munhóz DC, Braga AFA, Potério GMB - Influência da Freqüência de Estímulos na Instalação do Bloqueio Neuromuscular Produzido pelo Rocurônio e Pancurônio. Avaliação pelo Método Acelerográfico

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Fatores relacionados ao paciente e ao bloqueador neuromuscular (BNM), assim como outros inerentes à monitorização da função neuromuscular podem influenciar na instalação do bloqueio neuromuscular. O objetivo deste estudo foi avaliar a influência de duas diferentes freqüências de estímulos sobre o tempo de instalação do bloqueio produzido pelo pancurônio e pelo rocurônio.

MÉTODO: Foram incluídos no estudo 120 pacientes, estado físico ASA I e II, submetidos a cirurgias eletivas sob anestesia geral, distribuídos aleatoriamente em dois grupos, de acordo com a freqüência de estímulo empregada, para a monitorização do bloqueio neuromuscular: Grupo I - 0,1 Hz (n = 60) e Grupo II - 1 Hz (n = 60). Em cada grupo formaram-se dois subgrupos (n = 30) de acordo com o bloqueador neuromuscular empregado: Subgrupo P (pancurônio) e Subgrupo R (rocurônio). A medicação pré-anestésica consistiu de midazolam (0,1 mg.kg⁻¹) por via muscular, 30 minutos antes da cirurgia. A indução anestésica foi obtida com propofol (2,5 mg.kg⁻¹) precedido de alfentanil (50 µg.kg⁻¹) e seguido de pancurônio ou rocurônio. Os pacientes foram ventilados sob máscara com oxigênio a 100% até a obtenção de redução de 75% ou mais na amplitude da resposta do músculo adutor do polegar, quando foram realizadas as manobras de laringoscopia e intubação traqueal. A função neuromuscular foi monitorizada com aceleromiografia. Foram avaliados: tempo de início de ação do pancurônio e do rocurônio; tempo para instalação do bloqueio total e condições de intubação traqueal.

RESULTADOS: Os tempos médios (segundos) para o início de ação e instalação de bloqueio neuromuscular total produzido pelo pancurônio foram: Grupo I (159,33 ± 35,22 e 222 ± 46,56) e Grupo II (77,83 ± 9,52 e 105,96 ± 15,58); para o rocurônio: Grupo I (83 ± 17,25 e 125,33 ± 20,12) e Grupo II (48,96 ± 10,16 e 59,83 ± 10,36) com diferença significativa entre os grupos. As condições de intubação traqueal foram satisfatórias em 117 pacientes (97,5%) e insatisfatórias em 3 (2,5%).

* Recebido do (Received from) Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, Campinas, SP

1. Anestesiologista do Hospital de Clínicas da UNICAMP
2. Professora Doutora do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP

Apresentado (Submitted) em 24 de janeiro de 2003

Aceito (Accepted) para publicação em 06 de maio de 2003

Endereço para correspondência (Correspondence to)

Dra. Derli da Conceição Munhóz

Rua Votorantim, 51/21 Vila Nova

13073-090 Campinas, SP

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2004

CONCLUSÕES: O início de ação e o tempo para obtenção do bloqueio neuromuscular total no músculo adutor do polegar, produzidos pelo rocurônio e pelo pancurônio, são mais curtos quando há emprego de maiores freqüências de estímulos.

Unitermos: BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES, Adespolarizantes: pancurônio; rocurônio; MONITORIZAÇÃO: aceleromiografia

SUMMARY

Munhóz DC, Braga AFA, Potério GMB - Influence of Stimulation Frequency on Rocuronium and Pancuronium-Induced Neuromuscular Block Onset. Acceleromyography Evaluation

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Factors associated to patients and neuromuscular blockers (NMB), as well as others inherent to neuromuscular function monitoring, may affect neuromuscular block onset. This study aimed at the influence of two different stimulation frequencies on rocuronium and pancuronium-induced neuromuscular block.

METHODS: Participated in this study 120 patients, physical status ASA I and II, submitted to elective procedures under general anesthesia, who were randomly allocated in two groups, according to the stimulation frequency employed to monitor neuromuscular block: Group I - 0.1 Hz (n = 60) and Group II - 1 Hz (n = 60). Two subgroups were formed within each group (n = 30), according to the neuromuscular blocker: Subgroup P (pancuronium) and Subgroup R (rocuronium). Patients were premedicated with muscular midazolam (0.1 mg.kg⁻¹), 30 minutes before surgery. Anesthesia was induced with propofol (2.5 mg.kg⁻¹) preceded by alfentanil (50 µg.kg⁻¹) and followed by pancuronium or rocuronium. Patients were ventilated under mask with 100% oxygen until 75% or more decrease in adductor pollicis muscle response, when laryngoscopy and tracheal intubation were performed. Neuromuscular function was monitored by acceleration transducer. The following parameters were evaluated: pancuronium and rocuronium onset time; time for complete block and tracheal intubation conditions.

RESULTS: Mean times (seconds) for pancuronium-induced neuromuscular block onset and for complete neuromuscular block were: Group I (159.33 ± 35.22 and 222 ± 46.56) and Group II (77.83 ± 9.52 and 105.96 ± 15.58); rocuronium-induced values were: Group I (83 ± 17.25 and 125.33 ± 20.12) and Group II (48.96 ± 10.16 and 59.83 ± 10.36) with statistical difference between groups. Tracheal intubation conditions were satisfactory in 117 patients (97.5%) and unsatisfactory in 3 (2.5%).

CONCLUSIONS: Rocuronium and pancuronium-induced neuromuscular block onset and time required for complete adductor pollicis muscle neuromuscular block are shorter when higher stimulation frequencies are applied.

Key Words: MONITORING: acceleromyography; NEUROMUSCULAR BLOCKERS, Nondepolarizing: pancuronium; rocuronium

INTRODUÇÃO

A monitorização da junção neuromuscular (JNM) através de um estimulador de nervo é útil durante anestésias que envolvem a utilização de agentes bloqueadores neuromusculares. Estes dispositivos permitem a administração de doses suplementares de bloqueadores neuromusculares para a manutenção de relaxamento cirúrgico adequado, não empiricamente, mas de acordo com a necessidade do paciente^{1,2}. Em condições ideais, os músculos a serem monitorizados seriam aqueles que devem ser relaxados durante a cirurgia ou os envolvidos nas manobras de laringoscopia e intubação traqueal. Como isto nem sempre é viável, uma aproximação seria a escolha de um músculo com resposta similar ao músculo de interesse. Por exemplo, a monitorização do músculo orbicular dos olhos é um bom indicador das condições de intubação. Na teoria, qualquer nervo superficial é susceptível de ser estimulado para a monitorização do bloqueio neuromuscular. Entretanto, na prática clínica e em trabalhos de investigação, mais freqüentemente se utiliza o nervo ulnar por ser acessível desde o cotovelo, inervar os músculos da eminência hipotenar, os interósseos e o adutor do polegar. Este último é, sem dúvida alguma, o mais utilizado, pois a sua força de contração reflete com boa aproximação o estado de relaxamento de outros músculos periféricos³. Além de fatores relacionados ao paciente e ao bloqueador neuromuscular (BNM), outros inerentes à monitorização da função neuromuscular podem influenciar na instalação do bloqueio neuromuscular, como a freqüência dos estímulos^{4,5}. O objetivo deste estudo foi avaliar comparativamente a influência de duas diferentes freqüências de estímulos sobre o tempo de instalação do bloqueio neuromuscular produzido pelo pancurônio e pelo rocurônio.

MÉTODO

Após aprovação pelo Comitê de Ética do Hospital e consentimento livre e esclarecido dos pacientes, foram incluídos no estudo 120 pacientes, de ambos os sexos, estado físico ASA I e II, com idades entre 18 e 57 anos e peso entre 45 e 88 kg, selecionados para cirurgias eletivas sob anestesia geral com indicação de intubação traqueal e ventilação controlada mecânica, distribuídos aleatoriamente em dois grupos, de acordo com a freqüência de estímulo empregada, para a monitorização do bloqueio neuromuscular: Grupo I - 0,1 Hz (n = 60) e Grupo II - 1 Hz (n = 60). Em cada grupo formaram-se dois subgrupos (n = 30) de acordo com o bloqueador neuromuscular empregado: Subgrupo P (pancurônio - 0,1 mg.kg⁻¹) e Subgrupo R (rocurônio - 0,6 mg.kg⁻¹). Constituíram critérios de exclusão os pacientes portadores de doenças neuromusculares, renais ou hepáticas, alterações hidroeletrólíticas e ácido-básicas, história de refluxo gastroesofágico, em uso de drogas que interagem com os bloqueadores neuromusculares, e com sinais indicativos de dificuldades para a realização das manobras de laringoscopia e intubação traqueal (Mallampati III e IV)⁶. A medicação pré-anestésica consistiu

de midazolam (0,1 mg.kg⁻¹), por via muscular, 30 minutos antes da indução anestésica. Na sala cirúrgica, uma veia periférica foi canulizada para hidratação e administração de drogas. A indução da anestesia foi obtida com alfentanil (50 µg.kg⁻¹) seguido de propofol (2,5 mg.kg⁻¹) e pancurônio ou rocurônio nas doses preconizadas e administradas em 5 segundos. Os pacientes foram ventilados sob máscara com oxigênio a 100%, realizando-se as manobras de laringoscopia e intubação traqueal quando se obtinha redução de 75% ou mais na amplitude da resposta controle no músculo adutor do polegar.

Utilizou-se como monitorização contínua o cardioscópio na derivação D_{II}, oxímetro de pulso e monitor não invasivo de pressão arterial. Para a avaliação do bloqueio neuromuscular foi empregado monitor de transmissão neuromuscular (Aceleromiógrafo - TOF-GUARD). Antes da injeção do propofol, empregou-se o alfentanil e, em seguida, foram aplicados estímulos supramaximais (0,1 ou 1 Hz), de acordo com o grupo de estudo, durante cinco minutos, para a estabilização da resposta controle. Foram utilizados eletrodos de superfície no trajeto do nervo ulnar, no punho. Um transdutor de aceleração (piezoelétrico) foi fixado na falange distal do polegar do membro monitorizado e um sensor de temperatura sobre a pele na região tenar. Durante e após a indução anestésica, a função neuromuscular foi monitorizada continuamente com estímulos isolados (0,1 ou 1 Hz), até a obtenção de bloqueio neuromuscular total. As respostas do adutor do polegar mostradas em gráficos de barras e em números digitais foram armazenadas em um cartão memória e posteriormente reproduzidas em computador compatível, previamente programado. Nos registros dos traçados das respostas musculares (Figuras 1 e 2), observa-se: 1) injeção do propofol; 2) injeção do bloqueador neuromuscular; 3) início de ação do bloqueador neuromuscular (momento da intubação traqueal); e, 4) bloqueio neuromuscular total.

Foram avaliados: 1) parâmetros neuromusculares - início de ação do pancurônio ou rocurônio: intervalo de tempo (segundos), decorrido entre o início da injeção do bloqueador neuromuscular e a obtenção da redução de 75% ou mais na amplitude das respostas do músculo adutor do polegar; tempo para bloqueio neuromuscular total: intervalo de tempo (segundos), decorrido entre o início da injeção do bloqueador neuromuscular e a obtenção de 100% de bloqueio no músculo adutor do polegar; 2) condições clínicas de intubação traqueal, empregando-se o método proposto por Helbon-Hansen e col.⁷, considerando o grau de dificuldade à laringoscopia, a presença e intensidade de tosse e a posição e movimento das cordas vocais, atribuindo-se valores de um a quatro a cada um desses parâmetros (Tabela I). Pontuação menor ou igual a dois aos três parâmetros correspondeu a condições satisfatórias de intubação traqueal, e pontuações acima de dois a um dos três parâmetros foram consideradas insatisfatórias; 3) parâmetros hemodinâmicos: pressão arterial média (PAM) e freqüência cardíaca (FC), avaliados nos seguintes momentos: imediatamente antes da indução anestésica (M₀), após a indução anestésica e antes das manobras

INFLUÊNCIA DA FREQUÊNCIA DE ESTÍMULOS NA INSTALAÇÃO DO BLOQUEIO NEUROMUSCULAR PRODUZIDO PELO ROCURÔNIO E PANCURÔNIO. AVALIAÇÃO PELO MÉTODO ACELEROGRÁFICO

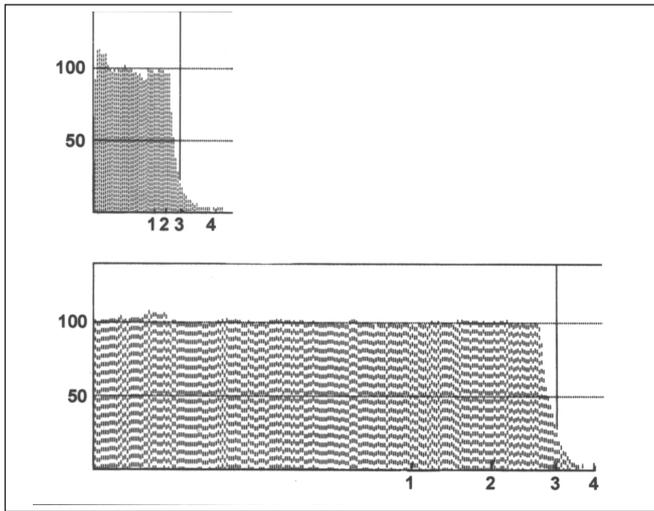


Figura 1 - Respostas do Músculo Adutor do Polegar a Estímulos de 0,1 Hz (Grupo I) - traçado superior; e 1 Hz (Grupo II) - traçado inferior, no Subgrupo R (rocurônio). 1. injeção do propofol; 2. injeção do rocurônio; 3. início de ação do rocurônio (momento da intubação traqueal); 4. bloqueio neuromuscular total

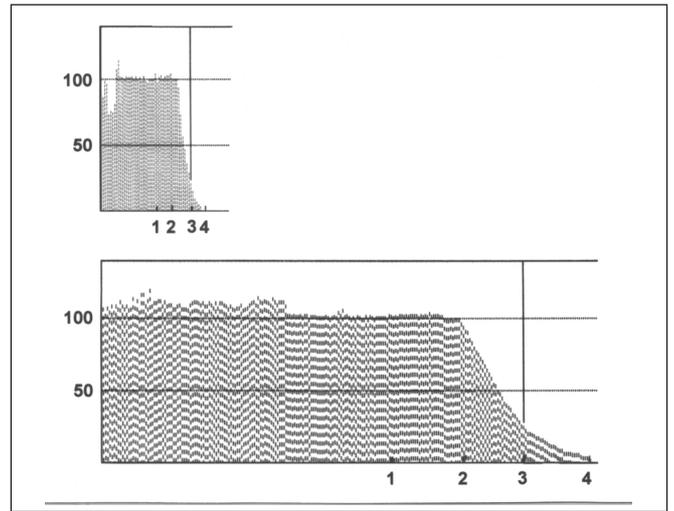


Figura 2 - Respostas do Músculo Adutor do Polegar a Estímulos de 0,1 Hz (Grupo I) - traçado superior; e 1 Hz (Grupo II) - traçado inferior, no Subgrupo P (pancurônio). 1. injeção do propofol; 2. injeção do pancurônio; 3. início de ação do pancurônio (momento da intubação traqueal); 4. bloqueio neuromuscular total

de laringoscopia e intubação traqueal (M_1) e um minuto após a intubação traqueal (M_2).

Para análise estatística empregaram-se os testes t de Student, Exato de Fisher, Wilcoxon, adotando-se o nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Com relação aos dados demográficos dos pacientes, não houve diferença significativa entre os grupos e subgrupos, sendo considerados homogêneos (Tabela II).

Nos dois subgrupos, os tempos de início de ação e para o bloqueio neuromuscular total foram significativamente menores no grupo II ($p < 0,01$) em relação ao grupo I (Tabela III).

Quanto à laringoscopia, posição e movimento das cordas vocais, todos os pacientes nos dois grupos e subgrupos obtiveram pontuação 1. Em relação à presença e intensidade de tosse, no Grupo I (0,1Hz), 58 pacientes (96,66%) apresentaram pontuação 1, 2 (3,33%) pontuação 2; no Grupo II (1Hz), 49 pacientes (81,66%) apresentaram pontuação 1, 8 (13,33%) pontuação 2 e 3 (5%) pontuação 3. As condições de intubação traqueal foram satisfatórias em 117 pacientes (97,5%) e insatisfatórias em 3 (2,5%). Os pacientes que

Tabela I - Parâmetros para Avaliação das Condições de Intubação Traqueal (Helbon-Hansen e col.)⁷

	1	2	3	4
Laringoscopia	Fácil	Razoável	Difícil	Impossível
Cordas Vocais	Abertas	Com movimento	Fechando*	Fechadas
Tosse	Ausente	Movimentando o diafragma	Nítida	Intensa

* Cordas vocais se fecham ao contato com o tubo traqueal

Tabela II - Características Demográficas dos Pacientes

	Subgrupo P (Pancurônio)		Subgrupo R (Rocurônio)	
	Grupo I	Grupo II	Grupo I	Grupo II
Idade (anos) *	33,83 ± 10,48	35,93 ± 11,46	35,10 ± 9,95	39,43 ± 10,20
Peso (kg) *	65,93 ± 9,04	64,67 ± 9,31	63,57 ± 8,03	64,03 ± 11,43
Estado Físico				
ASA I	19	19	19	18
ASA II	11	11	11	12
Sexo				
Masculino	16	14	14	14
Feminino	14	16	16	16

* Valores expressos em Média ± DP

Tabela III - Parâmetros Neuromusculares nos Dois Grupos e Subgrupos (Média ± DP)

	Subgrupo P (Pancurônio)		Subgrupo R (Rocurônio)	
	Grupo I	Grupo II	Grupo I	Grupo II
Início de ação (seg)	159,33 ± 35,22	77,83 ± 9,52*	83 ± 17,25	48,96 ± 10,16*
Tempo para bloqueio neuromuscular total (seg)	222 ± 46,56	105,96 ± 15,58*	125,33 ± 20,12	59,83 ± 10,36*

* p < 0,01

apresentaram condições insatisfatórias de intubação traqueal pertenciam ao Grupo II, subgrupo P. O teste Exato de Fisher, empregado para comparação entre os grupos e subgrupos, não mostrou diferença significativa. Nos grupos e subgrupos não foram observadas alterações significativas dos parâmetros hemodinâmicos.

DISCUSSÃO

O início de ação, assim como grau de bloqueio neuromuscular produzido pelos bloqueadores neuromusculares, podem ser influenciados por inúmeros fatores, entre eles o modo de estimulação empregado, sendo estes efeitos mais importantes com o emprego de freqüências mais rápidas⁸⁻¹². Estudos anteriores² sobre os efeitos da freqüência de estimulação do nervo ulnar na instalação do bloqueio produzido por diferentes doses de rocurônio, resultaram em redução de cerca de 50% no tempo de latência quando aumentaram a freqüência de 0,1 Hz para 1 Hz, associando este encurtamento ao 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 e conseqüente diminuição na liberação do neurotransmissor.

Resultados semelhantes foram relatados por outros autores¹³ que 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 0,1 Hz e de 1 Hz e da seqüência de quatro estímulos, com 2 Hz a cada 15 segundos, e concluíram que a latência do rocurônio no adutor do polegar é afetada pelo padrão de estimulação, tornando-se mais curta com as maiores freqüências, e por isso, consideraram inadequada a estimulação do nervo ulnar com 1 Hz, como guia de condições de relaxamento para efetuar-se a intubação traqueal. Entretanto, De Mey e col.¹⁴ 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 0,1 Hz e no nervo ulnar, 1 Hz. 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 1 Hz, 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 outros autores¹⁵, que recomendam sua utilização até a intubação traqueal.

O presente estudo demonstrou que o início de ação e o tempo para obtenção do bloqueio neuromuscular máximo produzidos pelos dois bloqueadores neuromusculares são significativamente menores quando maiores freqüências de estímulo (1 Hz) são empregados. Esses resultados assemelham-se aos da literatura^{13,14} e enfatizam a necessidade de prudência em se comparar início de ação e grau de bloqueio neuromuscular em estudos com diferentes freqüências e modos de estimulação. Um efeito não evidente, quando o nervo motor é estimulado com freqüência de 0,1 Hz, pode ser parcialmente revelado com freqüências de 2 Hz e totalmente revelado quando freqüências maiores são empregadas².

A explicação mais provável para a instalação mais rápida do bloqueio, nesses casos, é que a sucessão de contrações provocadas pela estimulação do nervo, com estímulos de alta freqüência, aumenta a atividade metabólica e o fluxo sanguíneo muscular, resultando em maior aporte de droga para o músculo estimulado^{1,15,16}. Fatores relacionados ao tipo de monitor empregado também interferem no tempo de instalação do bloqueio. O emprego da pré-carga no adutor do polegar, indispensável na mecanomiografia, aumenta o metabolismo regional, levando a maior aporte sanguíneo ao músculo monitorizado e, conseqüentemente, um maior número de moléculas do bloqueador neuromuscular pode alcançar a junção neuromuscular em menor intervalo de tempo^{4,8,16}. A importância do fluxo sanguíneo muscular é também demonstrada pelo fato de que músculos próximos da circulação central e com melhor perfusão, como o diafragma, tendem a ser paralisados mais rapidamente do que os músculos periféricos e menos perfundidos como o adutor do polegar^{17,18}.

Uma outra explicação é que estímulos mais freqüentes podem levar a depleção do neurotransmissor no local de estimulação, causando bloqueio maior e mais precoce das respostas musculares^{19,20}.

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 e col.²¹, 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 bloqueadores neuromusculares adespolarizantes que o adutor do polegar. A existência de um músculo tão sensível faz pensar na possibilidade de que até mesmo as pequenas doses de bloqueadores neuromusculares adespolarizantes podem comprometer a patência da via aérea e, portanto, quanto mais precocemente for possível realizar a intubação

traqueal, maior será a margem de segurança para o risco de aspiração de conteúdo gástrico.

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. Estudos anteriores^{4,22} resultaram em 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 o rocurônio era empregado, em dose equivalente a duas vezes a DE₉₅, sem que fosse necessária a constatação de bloqueio máximo no adutor do polegar, já havia sido relatada por outros autores²³. De Mey e col.²⁴ avaliaram a instalação do bloqueio produzido pelo rocurônio e observaram que nas mesmas condições de estimulação (0,1 Hz), 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 bloqueadores neuromusculares adespolarizantes, 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.

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. 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 traqueal. As condições de intubação traqueal satisfatórias na maioria dos pacientes também podem ter sido influenciadas pelo propofol empregado na indução anestésica. O agente hipnótico escolhido para a indução anestésica influencia as 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 neuromusculares²⁵⁻²⁸. 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 bloqueadores neuromusculares 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 bloqueadores não foram utilizados²⁹⁻³⁴.

No nosso estudo, a maioria dos pacientes (97,5%) 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 a estabilidade de parâmetros cardiocirculatórios.

Concluimos que o início de ação e o tempo para obtenção do bloqueio neuromuscular total no músculo adutor do polegar, produzidos pelo rocurônio e pelo pancurônio, são afetados pela frequência de estímulos empregada na monitorização. O início de ação dos dois bloqueadores neuromusculares estudados foi significativamente encurtado quando se aumentou a frequência de estímulo de 0,1 Hz para 1 Hz.

Influence of Stimulation Frequency on Rocuronium and Pancuronium-Induced Neuromuscular Block Onset. Acceleromyography Evaluation

Derli da Conceição Munhóz, M.D.; Angélica de Fátima de Assunção Braga, TSA, M.D.; Glória Maria Braga Potério, TSA, M.D.

INTRODUCTION

Neuromuscular junction monitoring (NMJ) through a nerve stimulator is useful during anesthetic procedures involving neuromuscular blockers. These devices allow for the administration of additional neuromuscular blocker doses to maintain adequate surgical relaxation, not empirically, but according to patients' needs^{1,2}. In optimal conditions, muscles to be monitored would be those to be relaxed during surgery or those involved in laryngoscopy and tracheal intubation maneuvers. Since this is not always feasible, an approximation would be to choose a muscle with similar response to the target muscle. For example, orbicularis oculi muscle monitoring is a good indicator of intubation conditions. In theory, any superficial muscle is susceptible to be stimulated for neuromuscular block monitoring. However, in the clinical practice and in investigation studies, the ulnar nerve is the most widely used for being accessible since the elbow, for innervating hypothenar eminentia, interosseous and adductor pollicis muscles. The latter is unquestionably the most widely used because its contraction strength reflects other peripheral muscles relaxation with good approximation³. In addition to factors related to patients and the neuromuscular blocker (NMB), other factors inherent to neuromuscular function monitoring may affect neuromuscular block onset, such as stimulation frequency^{4,5}.

This study aimed at comparing the influence of two different stimulation frequencies on pancuronium and rocuronium-induced neuromuscular block onset.

METHODS

After the Hospital's Ethics Committee approval and their informed consent, participated in this study 120 patients of both

genders, physical status ASA I and II, aged 18 to 57 years, weighing 45 to 88 kg, scheduled for elective procedures under general anesthesia with tracheal intubation and mechanically controlled ventilation, who were randomly distributed in two groups, according to the stimulation frequency used for neuromuscular block monitoring: Group I - 0.1 Hz (n = 60) and Group II - 1 Hz (n = 60). Two subgroups were formed within each group (n = 30) according to the neuromuscular blocker: Subgroup P (pancuronium - 0.1 mg.kg⁻¹) and Subgroup R (rocuronium - 0.6 mg.kg⁻¹). Exclusion criteria were patients with neuromuscular, renal or liver diseases, hydroelectrolytic and acid-base changes, history of gastric reflux, under drugs interacting with neuromuscular blockers and with indications of difficult laryngoscopy and tracheal intubation (Mallampati III and IV) ⁶. Patients were premedicated with muscular midazolam (0.1 mg.kg⁻¹) 30 minutes before anesthetic induction. A peripheral vein was catheterized in the operating room for hydration and drug administration. Anesthesia was induced with alfentanil (50 µg.kg⁻¹), followed by propofol (2.5 mg.kg⁻¹) and pancuronium or rocuronium in the precalculated doses and administered in 5 seconds. Patients were ventilated under mask with 100% oxygen and laryngoscopy and tracheal intubation maneuvers were performed when there was 75% or more decrease in adductor pollicis muscle response amplitude.

Continuous monitoring consisted of cardioscopy at D_{II} lead, pulse oximetry and noninvasive blood pressure. Neuromuscular transmission monitor (Acceleromyograph - TOF-GUARD) was used to evaluate neuromuscular block. Alfentanil was administered before propofol, which was followed by supramaximal stimulations (0.1 or 1 Hz) according to the study group for five minutes to stabilize control response. Surface electrodes were placed on the ulnar nerve path on the wrist. An acceleration transducer (piezoelectric) was fixed on the distal phalanx of the monitored limb thumb and a temperature sensor was placed on the thenar region. During and after anesthetic induction, neuromuscular function was continuously monitored with isolated stimulations (0.1 or 1 Hz) until complete neuromuscular block. Adductor pollicis responses shown in bar charts and digital figures were stored in a memory card and then reproduced in compatible pre-programmed computer. Muscle responses tracings (Figures 1 and 2) show: 1) propofol injection; 2) neuromuscular blocker injection; 3) neuromuscular block onset (tracheal intubation time); 4) complete neuromuscular block.

The following parameters were evaluated: 1) neuromuscular parameters - pancuronium or rocuronium onset; time elapsed (in seconds) between neuromuscular blocker injection and 75% or more decrease in adductor pollicis muscle response amplitude; time for complete neuromuscular block; time (in seconds) between beginning of neuromuscular blocker injection and 100% adductor pollicis muscle blockade; 2) tracheal intubation conditions using the method proposed by Helbon-Hansen et al. ⁷, considering laryngoscopy difficulty level, presence and intensity of cough and vocal

cords position and movement, attributing scores from 1 to 4 to each parameter (Table I).

Score equal to or lower than 2 in three parameters corresponded to satisfactory tracheal intubation conditions, and scores above 2 in one of the three parameters were considered unsatisfactory; 3) hemodynamic parameters - mean blood pressure (MBP) and heart rate (HR) evaluated in the following moments: immediately before anesthetic induction (M₀), after anesthetic induction and before laryngoscopy and

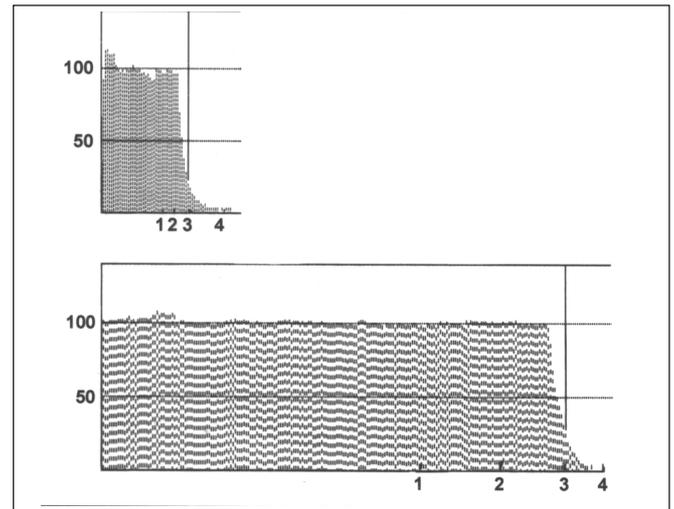


Figure 1 - Adductor Pollicis Responses to 0.1 Hz Stimulations (Group I) - upper tracing; and to 1 Hz (Group II) - lower tracing, in Subgroup R (rocuronium). 1. propofol injection; 2. rocuronium injection; 3. rocuronium onset (tracheal intubation time); 4. complete neuromuscular block

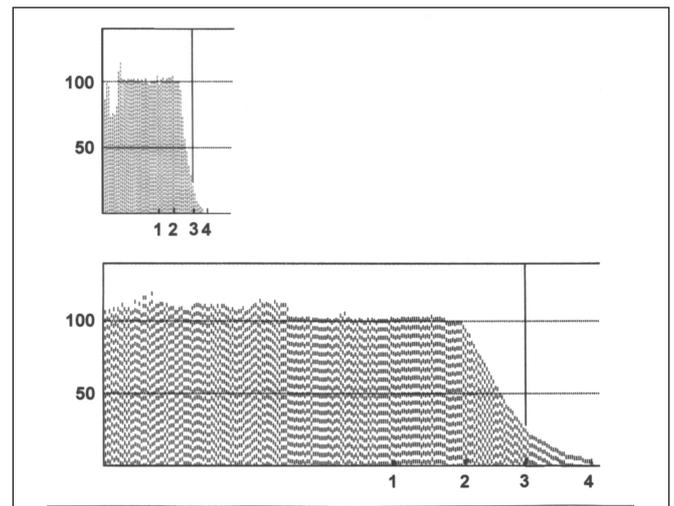


Figure 2 - Adductor Pollicis Responses to 0.1 Hz Stimulations (Group I) - upper tracing; and to 1 Hz (Group II) - lower tracing, in Subgroup P (pancuronium). 1. propofol injection; 2. pancuronium injection; 3. pancuronium onset (tracheal intubation time); 4. complete neuromuscular block

tracheal intubation (M_1) and 1 minute after tracheal intubation (M_2).

Student's *t* test, Fisher's Exact test and Wilcoxon test were used for statistical analysis considering significant 5% ($p < 0.05$).

RESULTS

There have been no statistically significant differences in demographics data between groups and subgroups, which were considered homogeneous (Table II).

Neuromuscular block onset and time for complete neuromuscular block were significantly shorter in both Group II subgroups ($p < 0.01$) as compared to Group I (Table III). As to laryngoscopy, vocal cords position and movement, all patients of all groups have received score 1. As to presence or intensity of cough, 58 Group I (0.1 Hz) patients (96.66%) had score 1, and 2 patients (3.33%) had score 2. In Group II (1 Hz), 49 patients (81.66%) had score 1, 8 patients (13.33%) had score 2, and 3 patients (5%) had score 3. Tracheal intubation conditions were satisfactory in 117 patients (97.5%) and unsatisfactory in 3 (2.5%). Patients with unsatisfactory intubation conditions belonged to Group II Subgroup

P. Fisher's Exact test used to compare between groups and subgroups, has not shown significant differences. There were no significant hemodynamic changes in both groups and subgroups.

DISCUSSION

Neuromuscular block onset and degree produced by neuromuscular blockers may be affected by several factors, among them the stimulation mode, being these effects more important with the use of higher frequencies⁸⁻¹². Previous studies² on the effects of ulnar nerve stimulation frequency on blockade induced by different rocuronium doses have resulted in approximately 50% decrease in onset when frequencies were increased from 0.1 Hz to 1 Hz, being this shortening possibly related to rocuronium pre-synaptic effect. Early pre-junctional cholinergic receptors occupation interferes with acetylcholine displacement from reserve deposits to promptly releasable deposits and consequent decrease in neurotransmitter release.

Similar results were reported by other authors¹³ who have studied the effects of different ulnar nerve stimulation patterns on the installation of rocuronium-induced blockade.

Table I - Parameters to Evaluate Tracheal Intubation Conditions (Helbon-Hansen et al.)⁷

	1	2	3	4
Laryngoscopy	Easy	Reasonable	Difficult	Impossible
Vocal Cords	Open	Moving	Closing*	Closed
Cough	Absent	Moving the diaphragm	Clear	Intense

* Vocal cords close in contact with tracheal tube

Table II - Patients' Demographics Data

	Subgroup P (Pancuronium)		Subgroup R (Rocuronium)	
	Group I	Group II	Group I	Group II
Age (years) *	33.83 ± 10.48	35.93 ± 11.46	35.10 ± 9.95	39.43 ± 10.20
Weight (kg) *	65.93 ± 9.04	64.67 ± 9.31	63.57 ± 8.03	64.03 ± 11.43
Physical Status				
ASA I	19	19	19	18
ASA II	11	11	11	12
Gender				
Male	16	14	14	14
Female	14	16	16	16

* Values expressed in Mean ± SD

Table III - Neuromuscular Parameters in Both Groups and Subgroups (Mean ± SD)

	Subgroup P (Pancuronium)		Subgroup R (Rocuronium)	
	Group I	Group II	Group I	Group II
Onset-time (sec)	159.33 ± 35.22	77.83 ± 9.52*	83 ± 17.25	48.96 ± 10.16*
Time for complete neuromuscular block (sec)	222 ± 46.56	105.96 ± 15.58*	125.33 ± 20.12	59.83 ± 10.36*

* $p < 0.01$

They have compared the effects of isolated 0.1 Hz and 1 Hz stimulations and TOF stimulation with 2 Hz at 15-second intervals, and have concluded that rocuronium onset on adductor pollicis is affected by stimulation pattern, becoming shorter with higher frequencies. So, they considered inadequate the ulnar nerve stimulation with 1 Hz to monitor relaxation conditions for tracheal intubation. However, De Mey et al.¹⁴ have studied neuromuscular block installation in masseter and adductor pollicis using different frequency stimulations. They have used 0.1 Hz frequency to monitor the mandible muscle and 1 Hz to monitor the ulnar nerve and have observed no significant differences between mean onset times for both muscles blockade. So, they have recommended ulnar nerve stimulation with 1 Hz frequency to determine the correspondence between adductor pollicis onset and optimal tracheal intubation conditions. This stimulation frequency has been also studied by other authors¹⁵ who have recommended its use until tracheal intubation.

Our study has shown that onset and time for complete neuromuscular block induced by both neuromuscular blockers are significantly shorter when higher stimulation frequencies (1 Hz) are used. These results are in line with the literature^{13,14} and emphasize the need for prudence when comparing neuromuscular block onset and degree in studies with different stimulation frequencies and modes. A non apparent effect when the motor nerve is stimulated with 0.1 Hz frequency may be partially revealed with 2 Hz and totally revealed with higher frequencies².

Most probable explanation for faster block in these cases is that the succession of contractions caused by nerve stimulation with high frequency stimulations increases muscle metabolic activity and blood flow, resulting in more drug transportation to the stimulated muscle^{1,15,16}. Factors related to the type of monitor may also interfere in blockade onset. The use of preload in the adductor pollicis, mandatory in mechanomyography, increases regional metabolism leading to more blood flow to the monitored muscle and, as a consequence, a higher number of neuromuscular blocker molecules may reach neuromuscular junction in a shorter period of time^{4,8,16}. The importance of muscle blood flow is also shown by the fact that muscles close to central circulation and with better perfusion, such as the diaphragm, tend to be more rapidly paralyzed than peripheral and less perfused muscles, such as adductor pollicis^{17,18}.

Another explanation is that more frequent stimulations may lead to neurotransmitter depletion at stimulation site, causing deeper and earlier muscle responses blockade^{19,20}.

The importance of mandible relaxation to obtain optimal tracheal intubation conditions and maintain patent airways has been considered by Smith et al.²¹ who have evaluated, in humans, masseter sensitivity to pancuronium as compared to adductor pollicis sensitivity. They have observed that mandible relaxation was obtained with low pancuronium doses and have stressed that the masseter may be the only muscle more sensitive than the adductor pollicis to nondepolarizing neuromuscular blockers. Such sensitive muscle makes us think about the possibility that even low nondepolarizing

neuromuscular blocker doses may compromise airways patency, so the earlier the tracheal intubation, the higher the safety margin for the risk of gastric content aspiration. Considering the discrepancy between masseter and adductor pollicis blockade installation, we decided to perform laryngoscopy maneuvers when there was 75% decrease in adductor pollicis contractile responses amplitude. Previous studies^{4,22} have resulted in satisfactory tracheal intubation conditions without total disappearance of adductor pollicis responses. The possibility of performing tracheal intubation when rocuronium was used in a dose equivalent to twice DE_{95} without maximum adductor pollicis blockade had been already reported by other authors²³. De Mey et al.²⁴ have evaluated rocuronium-induced blockade and have observed that in the same stimulation conditions (0.1 Hz) there was earlier masseter muscle blockade as compared to the adductor pollicis. Although different sensitivities between both muscles have an important role in nondepolarizing neuromuscular blockers onset, this alone does not explain shorter onset of masseter block. The additional explanation is that the masseter is closer to central circulation and receives more blood flow.

In our study using as reference for laryngoscopy and tracheal intubation maneuvers 75% or more decrease in adductor pollicis response amplitude, tracheal intubation was possible in all patients. The possible explanation is that, simultaneously, there was blockade of muscles responsible for mandible strength and of laryngeal muscles, sufficient for intubation. Satisfactory tracheal intubation conditions in most patients may have also been affected by propofol used for anesthetic induction. The hypnotic of choice for anesthetic induction affects tracheal intubation conditions in several ways: by depressing laryngeal and pharyngeal reflexes to tracheal intubation and also by potentiating the effects of some neuromuscular blockers²⁵⁻²⁸. Among hypnotics, propofol is widely used for anesthetic induction because it significantly depresses laryngeal and pharyngeal reflexes and may even do without neuromuscular blockers for tracheal intubation. This effect confirms the superiority of propofol as compared to other hypnotics, expressed by higher incidence of vocal cords immobility, even observed in studies where no blockers were used²⁹⁻³⁴. In our study, most patients (97.5%) had satisfactory tracheal intubation conditions and so we may admit that laryngoscopy and intubation maneuvers have not exacerbated reflex autonomic activity to sufficient levels to cause significant blood pressure changes. Another hypothesis would be propofol protecting effect as a consequence of reflexes depressing activity, which has contributed to cardiocirculatory parameters stability.

Our conclusion was that onset and time for complete neuromuscular block in the adductor pollicis muscle produced by rocuronium and pancuronium are affected by stimulation frequencies used during monitoring. Onset of both blockers was significantly shortened when frequencies were increased from 0.1 Hz to 1 Hz.

REFERÊNCIAS - REFERENCES

01. McCoy EP, Mirakhor RK, Connolly FM et al - The influence of the duration of control stimulation on the onset and recovery of neuromuscular block. *Anesth Analg*, 1995;80:364-367.
02. Feldman SA, Khaw K - The effect of dose and the rate of stimulation on the action of rocuronium. *Eur J Anaesth*, 1995;12:15-17.
03. Donati F, Plaud B, Meistelman C - A method to measure elicited contraction of laryngeal adductor muscles during anesthesia. *Anesthesiology*, 1991;74:827-832.
04. Donati F - Onset of action of relaxants. *Can J Anaesth*, 1988;35:S52-S58.
05. Bowman WC, Rodger IW, Houston J et al - Structure action relationships among some desacetoxo analogues of pancuronium and vecuronium in the anesthetized cat. *Anesthesiology*, 1988;69:57-62.
06. Mallampati SR, Gatt SP, Gugino LD et al - A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. *Can J Anaesth*, 1985;32:429-434.
07. Helbo-Hansen S, Ravlo O, Trap-Andersen S - The influence of alfentanil on the intubating conditions after priming with vecuronium. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1988;32:41-44.
08. Curran MJ, Donati F, Bevan DR - Onset and recovery of atracurium and suxamethonium-induced neuromuscular blockade with simultaneous train-of-four and single twitch stimulation. *Br J Anaesth*, 1987;59:989-994.
09. Bell PF, Gibson FM, Mirakhor RK et al - Comparison of single twitch and train-of-four modes of stimulation for measurement of non-depolarizing neuromuscular block. *Br J Anaesth*, 1988;60:343P.
10. Cooper RA, Mirakhor RK, Elliott P et al - Estimation of the potency of ORG 9426 using two different modes of nerve stimulation. *Can J Anaesth*, 1992;39:139-142.
11. Maddineni VR, Mirakhor RK, Cooper R et al - Potency estimation of mivacurium: comparison of two different modes of nerve stimulation. *Br J Anaesth*, 1993;70:694-695.
12. Viby-Mogensen J, Engbaek J, Eriksson LI et al - Good Clinical Research Practice (GCRP) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1996;40:59-74
13. Hans P, Dewé W, Albert A - Onset time on neuromuscular block and intubating conditions: influence of different stimulation patterns. *Acta Anaesthesiol Belg*, 1997;48:15-21.
14. De Mey JC, De Laet M - Factors influencing the profile of onset of relaxation. *Acta Anaesthesiol Belg*, 1997;48:7-10.
15. Goat VA, Yeung ML, Blakeney C et al - The effect of blood flow upon the activity of gallamine triethiodide. *Br J Anaesth*, 1976;48:69-73.
16. Saxena PR, Dhasmana KM, Prakash O - A comparison of systemic and regional haemodynamic effects of d-tubocurarine, pancuronium and vecuronium. *Anesthesiology*, 1983;59:102-108.
17. Chauvin M, Lebreault C, Duvaldestin P - The neuromuscular blocking effect of vecuronium on the human diaphragm. *Anesth Analg*, 1987;66:117-122.
18. Pansard JL, Chauvin M, Lebreault C et al - Effect of an intubating dose of succinylcholine and atracurium on the diaphragm and adductor pollicis muscle in humans. *Anesthesiology*, 1987;67:326-330.
19. Girling KJ, Mahajan RP - The effect of stabilization on the onset of neuromuscular block when assessed using accelerometry. *Anesth Analg*, 1996;82:1257-1260.
20. Galindo A - Procaine, pentobarbital and halothane: effects at the mammalian myoneural junction. *J Pharmacol Exp Ther*, 1971;177:360-368.
21. Smith CE, Donati F, Bevan DR - Differential effects of pancuronium on masseter and adductor pollicis muscles in humans. *Anesthesiology*, 1989;71:57-61.
22. Carnie JC, Street MK, Kumar B - Emergency intubation on the trachea facilitated by suxamethonium. *Br J Anaesth*, 1986;58:498-501.
23. Huizinga AC, Vandenbrom RH, Wierda JM et al - 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*, 1992;36:463-468.
24. De Mey JC, De Baerdemaeker L, De Laet M et al - The onset of neuromuscular block at the masseter muscle as a predictor of optimal intubating conditions with rocuronium. *Eur J Anaesthesiol*, 1999;16:387-389.
25. Bali IM, Dundee JW - Effect of I.V. induction regimens on endotracheal intubation with alcuronium and atracurium. *Br J Anaesth*, 1985;57:830-831.
26. Fuchs-Buder T, Sparr HJ, Ziegenfuss T - Thiopental or etomidate for rapid sequence induction with rocuronium. *Br J Anaesth*, 1998;80:504-506.
27. McCourt KC, Salmela L, Mirakhor RK et al - Comparison of rocuronium and suxamethonium for use during rapid sequence induction of anaesthesia. *Anaesthesia*, 1998;53:867-871.
28. Skinner HJ, Biswas A, Mahajan RP - Evaluation of intubating conditions with rocuronium and either propofol or etomidate for rapid sequence induction. *Anaesthesia*, 1998;53:702-710.
29. Keaveny JP, Knell PJ - Intubation under induction doses of propofol. *Anaesthesia*, 1988;43:S80-S81.
30. McKeating K., Bali IM, Dundee JW - The effects of thiopentone and propofol on upper airway integrity. *Anaesthesia*, 1988;43:638-640.
31. Braga A FA, Potério GMB, Braga FSS et al - Intubação traqueal sem relaxantes musculares, utilizando propofol como agente de indução. *Rev Bras Anesthesiol*, 1991;41:(Supl13):CBA130.
32. Scheller MS, Zornow MH, Saidman LJ - Tracheal intubation without the use of muscle relaxants: A technique using propofol and varying doses of alfentanil. *Anesth Analg*, 1992;75:788-793.
33. Braga AFA, Braga FSS, Potério GMB et al - The effect of different doses of propofol on tracheal intubating conditions without muscle relaxant in children. *Eur J Anaesth*, 2001;18:384-388.
34. Dobson AP, McCluskey A, Meakin G et al - Effective time to satisfactory intubation conditions after administration of rocuronium in adults. Comparison of propofol and thiopentone for rapid sequence induction of anaesthesia. *Anaesthesia*, 1999;54:172-197.

RESUMEN

Munhóz DC, Braga AFA, Potério GMB - Influencia de la Frecuencia de Estímulos en la Instalación del Bloqueo Neuromuscular Producido por el Rocuronio y Pancuronio. Evaluación por el Método Acelerográfico

JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS: Factores relacionados al paciente y al bloqueador neuromuscular (BNM), así como otros inherentes a la monitorización de la función neuromuscular pueden influenciar en la instalación del bloqueo neuromuscular. El objetivo de este estudio fue evaluar la influencia de dos frecuencias diferentes de estímulos sobre el tiempo de instalación del bloqueo producido por el pancuronio y por el rocuronio.

MÉTODO: Fueron incluidos en el estudio 120 pacientes, estado físico ASA I y II, sometidos a cirugías electivas bajo anestesia general, distribuidos aleatoriamente en dos grupos, de acuerdo con la frecuencia de estímulo empleada, para la monitorización del bloqueo neuromuscular: Grupo I - 0,1 Hz ($n = 60$) y Grupo II - 1 Hz ($n = 60$). En cada grupo se formaron dos subgrupos ($n = 30$) de acuerdo con el bloqueador neuromuscular empleado: Subgrupo P (pancuronio) y Subgrupo R (rocuronio). La medicación pre-anestésica consistió de midazolam ($0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$) por vía muscular, 30

minutos antes de la cirugía. La inducción anestésica fue obtenida con propofol ($2,5 \text{ mg.kg}^{-1}$) precedido de alfentanil ($50 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$) y seguido de pancuronio o rocuronio. Los pacientes fueron ventilados bajo máscara con oxígeno a 100% hasta la obtención de reducción de 75% o más en la amplitud de la respuesta del músculo aductor del pulgar, cuando fueron realizadas las maniobras de laringoscopia e intubación traqueal. La función neuromuscular fue monitorizada con aceleromiografía. Fueron evaluados: tiempo de inicio de acción del pancuronio y del rocuronio; tiempo para instalación del bloqueo total y condiciones de intubación traqueal.

RESULTADOS: Los tiempos medios (segundos) para el inicio de acción e instalación de bloqueo neuromuscular total producido por el pancuronio fueron: Grupo I ($159,33 \pm 35,22$ y $222 \pm 46,56$) y Grupo II ($77,83 \pm 9,52$ y $105,96 \pm 15,58$); para el rocuronio: Grupo I ($83 \pm 17,25$ y $125,33 \pm 20,12$) y Grupo II ($48,96 \pm 10,16$ y $59,83 \pm 10,36$) con diferencia significativa entre los grupos. Las condiciones de intubación traqueal fueron satisfactorias en 117 pacientes (97,5%) e insatisfactorias en 3 (2,5%).

CONCLUSIONES: El inicio de acción y el tiempo para la obtención del bloqueo neuromuscular total en el músculo aductor del pulgar, producidos por el rocuronio y por el pancuronio, son más cortos cuando hay empleo de mayores frecuencias de estímulos.