

Artigo de Revisão

Rocurônio: Farmacologia e Uso Clínico *

Ricardo Dorneles Furtado¹, Antonio Bedin TSA², Vanderlei Simoni TSA²,
Renato Almeida Couto de Castro TSA³

Furtado RD, Bedin A, Simoni V, Castro RAC - Rocuronium: Pharmacology and Clinical Use

KEY WORDS - NEUROMUSCULAR BLOCK: rocuronium, vecuronium; PHARMACOLOGY

Rocurônio é um bloqueador neuromuscular aminoesteróide não despolarizante de estrutura química similar ao vecurônio (figura 1), porém, com instalação de bloqueio neuromuscular na metade do tempo conferido por esta segunda droga. Apresenta perfil farmacocinético similar ao vecurônio, caracterizando-se pela

duração de ação intermediária¹⁻⁸. A maior vantagem do rocurônio é seu rápido início de ação, sugerindo que esta droga possa ser o primeiro bloqueador neuromuscular não despolarizante conhecido com características aceitáveis para substituir a succinilcolina em procedimentos de indução/intubação em seqüência rápida¹.

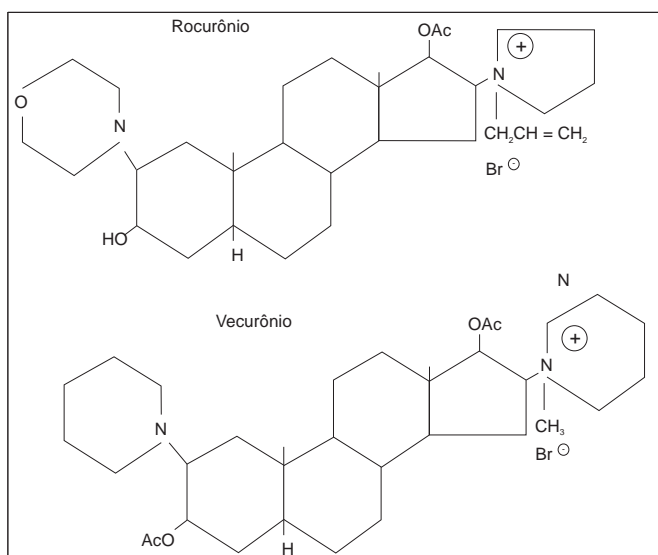


Fig 1 - Fórmulas estruturais do rocurônio e do vecurônio

* Estudo realizado no CET/SBA do Serviço de Anestesiologia de Joinville, SC

1 ME₂ do CET/SBA do SAJ

2 Anestesiologista do CET/SBA do SAJ

3 Responsável pelo CET/SBA do SAJ

Correspondência para Ricardo Dorneles Furtado

Rua Saí 30 - Bairro Atiradores

89202-170 Joinville - SC

Apresentado em 26 de junho de 1996

Aceito para publicação em 27 de agosto de 1996

© 1997, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

O rápido início de ação

Segundo Lien sendo de menor potência a droga utilizada, apresentará um tempo de latência mais curto em comparação com as de maior potência, o que poderia justificar a instalação rápida do bloqueio neuromuscular¹. Pesquisas têm sugerido que a potência de uma droga deveria ser determinada em uma base molar. Esta quantificaria a potência pelo número de moléculas e não pela massa da droga, determinando uma proporção direta desta com o período de latência do bloqueador neuromuscular. Neste caso, o rocurônio apresentaria potência molar semelhante à da D-tubocurarina, a qual é um bloqueador neuromuscular com tempo de instalação mais lento que a droga em exposição. Portanto, outro motivo, que não a base molar, deve ser sugerido para justificar a instalação precoce do rocurônio⁹⁻¹⁰. Esta droga resultou de modificações estruturais do vecurônio, havendo diminuição de sua potência e estabilidade em soluções aquosas em pH fisiológico^{2,11-14}.

Não há uma explicação bem definida para o curto período de latência do rocurônio. Tem sido sugerido que, após a administração da droga, haveria maior difusão desta do plasma para os receptores pré e pós-sinápticos da

junção neuromuscular, quando comparado com outros bloqueadores neuromusculares mais potentes¹⁵. Outra justificativa seria a menor ligação do rocurônio às proteínas plasmáticas quando comparado ao pancurônio (88%) ou vecurônio (91%). Outros autores tem associado o curto período de latência desta droga a sua baixa potência, o que resultaria em uma substância com alto peso molecular presente na junção neuromuscular produzindo uma concentração inicial elevada com posterior transferência de moléculas do bloqueador para o local de ação¹⁶.

Características farmacológicas

Apresenta potência cerca de 1.5 vez menor que o atracúrio¹ e de 6-12 vezes inferior ao vecurônio^{17,18}. Em gatos e porcos o rocurônio demonstrou potência de 10-20% se comparado ao vecurônio¹¹. A utilização do rocurônio na anestesia geral concomitante ao isoflurano produz relaxamento cirúrgico efetivo com uma potência em humanos de aproximadamente 1/5 a 1/7 do vecurônio ($DE \cong 50 \mu\text{g.kg}^{-1}$)¹⁹.

A diferença na potência entre vecurônio e rocurônio parece ser devida à baixa afinidade deste pelos receptores nicotínicos da junção neuromuscular²⁰. Mesmo quando administradas pequenas doses de rocurônio ($0,1-0,35 \mu\text{g.kg}^{-1}$), o tempo necessário para se atingir bloqueio máximo é relativamente menor do que o comumente observado após doses equipotentes de atracúrio e vecurônio.

Alguns autores têm observado um modelo bifásico para o estabelecimento do bloqueio neuromuscular com o rocurônio, composto por uma fase inicial rápida seguida por outra secundária mais lenta^{14,16}. Esta instalação em duas etapas não afetaria significativamente a duração de ação da droga.

O tempo de ação clínica, com uma dose de $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ varia em torno de 23-75 minutos (média 37), porém se esta for aumentada a $0,9-1,2 \text{ mg.kg}^{-1}$, há prolongamento deste período

para 25-88 (53)/38-150 (73) minutos, respectivamente²¹. Devido ao seu rápido início de ação, a intubação traqueal com rocurônio pode ser realizada em 60-90 segundos, sendo o tempo de latência diminuído pela administração de doses maiores^{1,14,16}. Meistelman²⁵ demonstrou um início de ação mais rápido também na musculatura laríngea, indicando que o rocurônio apresenta um curto período de instalação tanto no adutor do polegar como nos demais músculos.

Em estudo baseado no peso corporal de 80 pacientes submetidos a anestesia balanceada a DE_{50} , DE_{90} e DE_{95} do rocurônio foi estipulada em 170, 268 e $305 \mu\text{g.kg}^{-1}$, respectivamente¹⁷. Tullock²², também utilizando anestesia balanceada, obteve uma DE_{95} mais elevada se comparada ao experimento anterior, cerca de $405 \mu\text{g.kg}^{-1}$.

Cooper e colaboradores reportaram valores de 207 ml.kg^{-1} , $3,7 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ e 97,2 minutos, respectivamente, para o volume de distribuição, depuração plasmática e meia-vida de eliminação com dose de $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ em pacientes com função renal normal durante anestesia em uso de isoflurano. Para os mesmos dados farmacocinéticos, com uma dose de 1 mg.kg^{-1} , Wierda encontrou 270 ml.kg^{-1} , $4,0 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ e 131 minutos. McCoy utilizando dose única seguido de infusão contínua em anestesia com halotano/ N_2O observou $212,5 \text{ ml.kg}^{-1}$ para volume de distribuição, $T_{1/2}^{\alpha}$ e $T_{1/2}^{\beta}$ de 7,5 e 85,6 minutos, respectivamente²³. Outros autores encontraram similaridade entre as variáveis farmacocinéticas do rocurônio e vecurônio, indicando semelhanças entre seus componentes, com exceção dos valores para volumes de distribuição. O menor valor para o volume de distribuição encontrado para o rocurônio pode ser um reflexo da baixa lipossolubilidade deste fármaco em relação ao vecurônio²⁰.

Rocurônio é fornecido em solução isotônica (isotonicidade obtida com uso de cloreto de sódio), estéril, apirogênica, com pH em torno de 4 alcançado com adição de ácido acético ou hidróxido de sódio²⁴.

Ação sobre grupos musculares

O menor tempo de latência do rocurônio comparado ao do vecurônio⁷ é observado pelo relaxamento precoce de vários grupos musculares, além do adutor do polegar, sendo esta propriedade notada em praticamente todo o organismo. Este fenômeno poderia estar relacionado a sua potência, uma vez que drogas de baixa potência apresentam-se com maior quantidade de moléculas na corrente sanguínea, levando à ocupação de um número de receptores necessário para produzir bloqueio neuro-muscular. Esta relação entre potência e tempo de início de ação tem sido encontrada no gato e em humanos²⁵.

É possível que o rocurônio possa agir sobre as cordas vocais e provavelmente em outros músculos laríngeos mais rapidamente do que sobre o músculo adutor do polegar. Isto explicaria a produção de condições ideais para intubação traqueal apesar de um relaxamento incompleto sobre o adutor do polegar, fenômeno já demonstrado com o vecurônio em pacientes anestesiados. Portanto, o rocurônio produziria efeito sobre as cordas vocais com magnitude e velocidade semelhantes à da succinilcolina, sendo este relaxamento mais precoce quando comparado ao do músculo adutor do polegar²⁶.

Cantineau²⁷ investigando os efeitos neuromusculares do rocurônio sobre os músculos adutor do polegar e diafragma encontrou relaxamento de maior tempo de duração no primeiro em relação ao segundo. Não é apresentada uma justificativa para o menor período de ação da droga sobre o diafragma.

Efeitos cardiovasculares

Não apresentou efeitos cardiovasculares relevantes quando testado em cães com doses de até 3 vezes a DE₉₀, estimada neste estudo em 180 µg.kg⁻¹⁵. O mesmo comportamento foi encontrado em humanos^{7,18}. Mesmo sendo utilizado nas cirurgias eletivas empregando-se *bypass* cardiopulmonar em pacientes com doença cardiovascular significante, não

apresentou mudanças hemodinâmicas importantes²⁸. As doses preconizadas para intubação traqueal (0,6-1,0 mg.kg⁻¹) podem resultar em um aumento na frequência cardíaca em torno de 15-25%. Este efeito cardiovascular é devido provavelmente a uma propriedade vagolítica aproximadamente 10 vezes maior quando comparado ao vecurônio utilizado em experimento com felinos. A razão DE₅₀ relaxamento muscular/DE₅₀ bloqueio vagal é de 1:5 para o rocurônio versus 1:50 para o vecurônio. A margem de segurança para o bloqueio vagal é baixa o suficiente para que possam ser observados efeitos hemodinâmicos como taquicardia no caso de grandes doses¹. Quill¹⁹ concluiu que não houve mudanças na pressão arterial ou frequência cardíaca com doses iguais ou superiores a 240 µg.kg⁻¹. Outros autores também não observaram alterações cardiovasculares utilizando dose de 0,6 mg.kg⁻¹¹⁴.

Efeitos sobre a liberação de histamina

Não foram observados efeitos cardiovasculares nem aumento estatisticamente significativo dos níveis plasmáticos de histamina após a administração de rocurônio em doses de 2-4 vezes a DE₉₅, estipulada neste experimento em 305 µg.kg⁻¹¹⁷. Outros estudos também não encontraram aumento importante na concentração plasmática de histamina, bem como alterações hemodinâmicas durante o uso desta droga^{29,30}.

Eliminação

Estudos farmacocinéticos tanto em animais como em humanos mostraram que o rocurônio sofre intensa recaptação hepática e excreção biliar, sendo que o componente renal apresentou menor importância^{20,31,32}. Porém Khalil, examinando a influência da diminuição de função hepática sobre a farmacocinética/farmacodinâmica do rocurônio em pacientes cirróticos

não encontrou mudanças significativas na depuração plasmática, sugerindo que a droga não é exclusivamente eliminada pelo fígado em humanos. Nestes pacientes, pelo maior volume de distribuição poderia haver um aumento no período de instalação/recuperação do bloqueio neuromuscular, uma vez que o rocurônio apresenta alta hidrossolubilidade e comportamento hidrofílico, sendo altamente dependente dos fluidos extracelulares^{3,33}. Este autor relatou duração clínica similar do rocurônio a $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ tanto em pacientes cirróticos como naqueles com função hepática normal (42 ± 16 vs. 41 ± 7 minutos, respectivamente). No entanto, seu índice de recuperação (tempo de recuperação de resposta ao estímulo único de 25 para 75% do controle) foi mais longo nos pacientes cirróticos (35 ± 14 minutos) do que para pacientes do grupo controle (17 ± 5 minutos). O aumento do volume de distribuição da droga não poderia ser atribuída à hipoalbuminemia, típica desta doença, pois o rocurônio apresenta baixa ligação protéica (cerca de 25% de ligação à albumina). Magorian³³ encontrou alterações na farmacocinética do rocurônio comparando pacientes cirróticos e não-cirróticos, recomendando monitorização constante da transmissão neuromuscular para adequação das doses.

Khuenl-Brady³¹ sugere que disfunções hepáticas isoladas ou associadas com função renal prejudicada podem prolongar a ação do rocurônio. Neste estudo, a recaptção hepática e a excreção biliar de vecurônio foi de 53% da dose injetada, sendo portanto, menor que a metabolização do rocurônio, que mostrou respectivamente 75 e 86% de recaptção e excreção biliar da dose inicial administrada em animais, com e sem os pedículos renais ligados. Os mesmos autores concluem que a droga parece ser menos dependente da função renal do que o vecurônio para sua eliminação. Estudos farmacocinéticos no gato mostraram que a excreção deste fármaco foi essencialmente biliar e que a eliminação renal deste componente teve menor importância.

Magorian⁴⁹ concluiu que em pacientes

com doença hepática há aumento do volume de distribuição e da $T_{1/2}^{\beta}$ mas não da depuração da droga. Contudo este estudo não encontrou alterações no início de ação do bloqueador pela presença de hepatopatia, preservando uma propriedade desejável do rocurônio. Sugerem ainda que o rocurônio pode ser utilizado com cautela em pacientes com função hepática prejudicada. Os mesmos autores salientam que, quando o fígado é excluído da circulação (via curto-circuito veia porta-cava inferior) a duração clínica de ação deste relaxante aumenta cerca de 3 vezes.

Metabólitos em quantidades mensuráveis no plasma e urina não foram detectados 24 horas após a exposição do paciente à droga. Não forma metabólito 3-desacetilado e, provavelmente não venha a ocorrer fraqueza muscular persistente conseqüente a um metabólito ativo. Estudos subseqüentes são necessários para se excluir sua semelhança ao vecurônio como causa de mioneuropatia³⁴.

Em estudo utilizando infusão contínua e obtendo bloqueio de 90% da resposta ao estímulo simples, não foi detectado nenhum metabólito no plasma dos pacientes submetidos à droga (em infusão de até 170 minutos). Metabólitos no plasma ou na urina de humanos não tem sido detectados (ou com níveis pouco significantes) após administração de dose única de $0,6-1,0 \text{ mg.kg}^{-1}$. O tempo de recuperação destes pacientes foi mais rápido quando comparados aos que receberam uma dose única desta droga (mantendo-se bloqueio de 100% da resposta ao estímulo simples). No caso de doses únicas, em um período posterior da recuperação, mais droga seria remanejada do compartimento periférico para o central, diminuindo a concentração plasmática desta através de distribuição e eliminação da mesma. A infusão contínua minimizaria a transferência da droga para outros compartimentos, possibilitando reversão mais rápida, porém isto não seria válido para procedimentos prolongados, onde haveria saturação dos compartimentos de distribuição. Nesta situação haveria pouca contribuição na distribuição do bloqueador do plasma para

compartimentos periféricos em relação à queda de sua concentração plasmática²³.

Foi demonstrado que a eliminação e o volume compartimental central do rocurônio é similar em pacientes com função renal normal e naqueles submetidos a transplante deste órgão, inclusive sem alterações na farmacocinética da droga, podendo ser utilizado neste tipo de paciente³². Outros trabalhos apresentam a mesma conclusão demonstrando que o rocurônio é seguro para pacientes com história de insuficiência renal, sem risco de efeitos acumulativos e possível repetição de doses caso seja necessário manutenção do bloqueio neuromuscular³⁵.

Reversão do bloqueio neuromuscular

A facilidade para antagonismo da ação deste relaxante não tem sido estudada extensivamente. No entanto, o rocurônio e o vecurônio mostram padrões similares de recuperação espontânea, tendo portanto, padrões de reversão equivalentes. Com 2 vezes a DE₉₅ (0,6 mg.kg⁻¹) a droga tem um índice de recuperação de 12.5-15 minutos. Aumentando-se a dose para 0,9 mg.kg⁻¹, há um prolongamento do mesmo em 55% (15-25 minutos).

Foi demonstrado que o método de estimulação afeta o início da ação dos relaxantes musculares, principalmente se utilizada a seqüência de quatro estímulos (TOF) onde se observa bloqueio mais precoce quando comparado ao estímulo simples. Isto foi atribuído ao aumento do fluxo sanguíneo no músculo (induzido pelo estímulo), com elevação da liberação da droga para a junção neuromuscular. É também possível que altos índices de estimulação usados no TOF levariam à fadiga muscular, com diminuição da responsividade do músculo estimulado na presença de agentes bloqueadores neuromusculares. Apesar de não haver evidências que sugiram esta possibilidade com TOF, a frequência de estímulo tem indicado reduzir tanto a dose do relaxante requerido como o

tempo para um dado grau de bloqueio neuromuscular. Do ponto de vista clínico é melhor usar uma dose estimada usando monitorização com estímulos simples para a obtenção de um índice de bloqueio neuromuscular seguro para procedimentos como intubação traqueal, excluindo-se a possibilidade de influência do modo TOF sobre a resposta do músculo adutor do polegar³⁶.

Interação com outras drogas

Estudos prévios tem demonstrado que em anestesia balanceada, halogenados como enflurano e isoflurano reduzem a necessidade de infusão de rocurônio para bloqueio neuromuscular variando de 40-95%^{4,37}. Os valores para a DE₅₀ deste fármaco em pacientes anestesiados com enflurano a 1 e 2% são de 104 e 83 µg.kg⁻¹, respectivamente. Estes valores são maiores se comparados aos encontrados com pancurônio, vecurônio e atracúrio, confirmando que o rocurônio é uma droga de relativa baixa potência. Esta DE₅₀ estimada é menor que o valor encontrado sob uso de isoflurano e é aproximadamente 50% do valor necessário para anestesia balanceada, aparentemente devido à facilitação para o bloqueio neuromuscular determinado pelo enflurano^{7,13}.

Oikkola e Tammisto⁴ usando anestésico halogenado encontraram relaxamento muscular aumentado com o uso de isoflurano, diminuindo sua infusão em 35-40%, não tendo sido observado o mesmo com drogas venosas, como etomidato, fentanil, midazolam, propofol ou tiopental.

Não houve alteração nos efeitos neuromusculares deste bloqueador, bem como na reversão do bloqueio quando utilizado anticolinesterásico em uso concomitante de doses únicas de antibióticos (incluindo aminoglicosídeos)³⁸. São necessários novos estudos para se estabelecer o comportamento desta droga frente o uso crônico de antibióticos.

Uso clínico

Por ser um bloqueador neuromuscular de rápido início de ação e duração intermediária, seu uso está melhor indicado em cirurgias curtas. Em comparação com a succinilcolina, o tempo de latência do rocurônio permite seu uso nas induções em seqüência rápida, empregando-se doses maiores que a preconizada para uso rotineiro ($0,9-1,2 \text{ mg.kg}^{-1}$)²¹. Neste caso a duração de ação aumentada (superior a 50 minutos) pode representar uma desvantagem clínica desta droga. Foram mencionadas boas condições para intubação traqueal com uso de $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ (duas vezes DE_{95}), com recuperação de 90% da resposta ao estímulo simples (twitch) em 36.1 minutos (± 6.3)²⁶. Portanto, torna-se uma boa opção para aqueles casos em que se necessita de bom relaxamento para intubação traqueal pela estabilidade hemodinâmica proporcionada, evitando doses excessivas de outros bloqueadores não despolarizantes¹. Apresenta-se como uma alternativa aos pacientes em que é inapropriado o uso da succinilcolina, por exemplo em urgências oftalmológicas pelo aumento da pressão intraocular e intracraniana, considerando-se também o risco de hiperpotassemia^{19,39-41}.

Outras indicações para o uso de rocurônio: na anestesia ambulatorial, possibilitando procedimentos de curta a média duração, levando-se em consideração seu período de ação clínica²⁶; em UTIs, embora o uso nestas unidades seja alvo de maiores estudos, visando a exposição crônica do paciente ao medicamento³⁴. Como desvantagem deste bloqueador neuromuscular, poderíamos citar o tempo de ação prolongado quando comparado ao da succinilcolina, o que implicaria em maior dificuldade no manejo caso o anestesiológico se deparasse com uma intubação difícil. Apesar do desenvolvimento de bloqueadores adespolarizantes com curto período de latência, como o rocurônio, persiste uma particularidade bastante útil da succinilcolina, que é o bom relaxamento das cordas vocais produzido com baixas doses da droga (menor que $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$)²⁵.

Alguns autores têm encontrado dor in-

tensa se o rocurônio for administrado antes da perda de consciência, seguindo-se a indução da anestesia ou mesmo quando utilizado o princípio *priming*. A dor é referida na veia ou braço onde é feita a injeção, provavelmente pela acidez da solução, sendo esta minimizada com a administração prévia de lidocaína por via venosa²⁴.

O uso da dose *priming*

Naguib⁶ verificou que uma dose *priming* de rocurônio de $0,06 \text{ mg.kg}^{-1}$ seguido de $0,54 \text{ mg.kg}^{-1}$, em um intervalo de 3 minutos, resultou em bloqueio neuromuscular semelhante ao da succinilcolina na dose de 1 mg.kg^{-1} tanto no tempo de início de ação quanto nas condições de intubação (resultado semelhante ao encontrado com mivacúrio). O estudo usou doses padronizadas para todas as drogas utilizadas, ressaltando que a dose de succinilcolina ($1,0 \text{ mg.kg}^{-1}$, 3 vezes a DE_{95}) foi maior que a do rocurônio ($0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$, 2 vezes DE_{95}) ou mivacúrio ($0,15 \text{ mg.kg}^{-1}$, 2 vezes DE_{95}). Na dose *priming* utilizando-se rocurônio houve redução do início de ação em aproximadamente 20% (de 90 para 73 segundos). Empregando-se o princípio *priming* para o mivacúrio esta diminuiu cerca de 35% (de 90 para 58 segundos).

Uso em pediatria

Não há contra-indicação do seu uso em pediatria^{42,43}, porém foi observada maior duração de ação em recém-nascidos do que em crianças maiores anestesiadas com halotano e que receberam rocurônio $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$, provavelmente por uma eliminação mais demorada nos primeiros. O'Kelly e col⁴⁴ anestesiando crianças com halotano/ N_2O e utilizando rocurônio na dose de $0,8 \text{ mg.kg}^{-1}$ não observaram mudanças significativas dos parâmetros hemodinâmicos (frequência cardíaca e pressão arterial), obtendo tempo de latência de 28 segundos nestes pacientes, mais curto quando a doses equipotentes de vecurônio. Em experimento empregando

rocurônio na dose de $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ em 58 pacientes com idades entre 2-12 anos houve condições de intubação traqueal em seqüência rápida similares à da succinilcolina ⁴⁵.

O rocurônio produziu condições aceitáveis quando utilizado em técnicas de indução/intubação em seqüência rápida, sendo semelhante à succinilcolina e tomando-se uma alternativa para procedimentos em pediatria ⁴⁶.

Uso em geriatria

Em pacientes idosos o rocurônio pode apresentar redução na depuração e aumento na meia vida de eliminação prolongando o tempo de bloqueio neuromuscular ⁴⁷. Isto sugere diminuição na transferência plasma-sítio de bloqueio, devido provavelmente ao menor transporte da droga pela circulação em pacientes mais velhos. Matteo ⁴⁸ utilizando rocurônio em dose de $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ em um grupo de pacientes idosos (70-78 anos) encontrou prolongamento do tempo de recuperação de 25% da resposta ao estímulo simples quando comparado a outro grupo com faixa etária de 30-56 anos, bem como depuração plasmática diminuída e aumento da meia-vida de eliminação. Resultados aproximados foram encontrados com uso de vecurônio, demonstrando a farmacocinética similar de ambos. Apesar da função hepática normal, este comportamento foi atribuído à redução do fluxo sanguíneo esplâncnico proporcional à progressão da idade com prejuízo à depuração da droga.

Uso em obstetrícia

Em estudo multicêntrico prospectivo e não randomizado realizado com 40 parturientes não foi observado efeito clínico significativo na frequência cardíaca e pressão arterial maternas. Também não foram encontrados reflexos sobre o bem-estar do recém-nascido ⁴⁹.

Dose de manutenção e infusão contínua

A dose de manutenção varia de $0,1-0,2 \text{ mg.kg}^{-1}$. O bloqueio neuromuscular pode ser mantido através de infusão, porém há efeitos acumulativos, com recuperação espontânea relativamente lenta, necessitando-se de antagonismo do bloqueio residual. Como no caso do vecurônio, redução no índice de infusão é geralmente necessária previamente e a recuperação espontânea (25-75%) parece ser diretamente relacionada ao total da droga infundida. Ritmos de infusão de $8-12 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ são necessários para manter inibição de 90-95% do estímulo simples (versus índice para vecurônio de $1-1,5 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) ¹.

McCoy e col ⁵⁰ realizando experimento com 51 pacientes utilizando rocurônio em infusão contínua obtiveram a média de $572 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ (variando entre $242-1104 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$) para a produção de um bloqueio de 90% de T₁. Foram necessários 36.1 minutos para recuperação espontânea de 70% de T₁/T₄, concluindo que esta droga pode ser administrada através de infusão contínua, obtendo-se bloqueio neuromuscular estável. Resultado semelhante foi encontrado por Shanks ³⁷ onde a infusão de rocurônio em anestesia com tiopental sódico/óxido nitroso/fentanil necessitou de doses de aproximadamente $10 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ para depressão de 95% do estímulo simples. Uma vez sendo utilizado enflurano ou isoflurano houve queda de 40% da necessidade da droga. Os mesmos autores concluem que o relaxamento obtido pelo rocurônio em infusão contínua apresenta poucas vantagens sobre os resultados encontrados com vecurônio.

Furtado RD, Bedin A, Simoni V, Castro RAC - Rocurônio: Farmacologia e Uso Clínico

UNITERMOS - BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES: rocurônio, vecurônio; FARMACOLOGIA
REFERÊNCIAS

01. Lien CA, Belmont MR, Kopman AF et al - New and currently available muscle relaxants. Refresher Courses In Anesthesiology/ASA, 1994;21:20:255-282.
02. Wierda MKH, De Wit APM, Kuizenga K et al - Clinical observations on the neuromuscular blocking action of Org 9426, a new steroidal non-despolarizing agent. *Br J Anaesth*, 1990;64:521-523.
03. Khalil M, D'Honneur G, Duvaldestin P et al - Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with cirrhosis. *Anesthesiology*, 1994;80:6:1241-1247.
04. Olkkola KT, 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*, 1994;78:691-696.
05. Cason B, Baker DG, Hickey RF et al - Cardiovascular and neuromuscular effects of three steroidal neuromuscular blocking drugs in dogs (Org 9616, Org 9426, Org 9991). *Anesth Analg*, 1990;70:382-388.
06. Naguib M - Different priming techniques, including mivacurium, accelerate the onset of rocuronium. *Can J Anaesth*, 1994;41:10:902-907.
07. Mayer M, Doenicke A, Hofmann A et al - Onset and recovery of rocuronium (Org 9426) and vecuronium under enflurane anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1992;69:511-512.
08. Cooper R, Maddineni VR, Mirakhur RK et al - Influence of dose and anesthetic technique on the onset and duration of action of rocuronium (Org 9426). *Anesthesiology*, 1992;77:A905.
09. Kopman AF - Pancuronium, gallamine, and d-tubocurarine compared: is speed of onset inversely related to drug potency? *Anesthesiology*, 1989;70:915-920.
10. Kopman AF - Molar potency and the onset of action of rocuronium. *Anesth Analg*, 1994;78:815.
11. Muir AW, Houston J, Green KL et al - Effects of a new neuromuscular blocking agent (Org 9426) in anaesthetized cats and pigs and in isolated nerve-muscle preparations. *Br J Anaesth*, 1989;63:400-410.
12. Witkowski TA, Bartkowski RR, Azad SS et al - Org 9426, a new short-acting muscle relaxant: onset and duration of action. *Anesth Analg*, 1990;70:5437.
13. Bartkowski RR, Witkowski TA, Azad S et al - Rocuronium onset of action: a comparison with atracurium and vecuronium. *Anesth Analg*, 1993;77:574-578.
14. Booij LHDJ, Knape HTA - The neuromuscular blocking effect of Org 9426. *Anaesthesia*, 1991;46:341-343.
15. Foldes FF, Nagashima H, Nguyen HD et al - The neuromuscular effects of Org 9426 in patients receiving balanced anesthesia. *Anesthesiology*, 1991;75:191-196.
16. Cooper R, Mirakhur RK, Clarke RSJ et al - Comparison of intubating conditions after administration of Org 9426 (rocuronium) and succinylcholine. *Br J Anaesth*, 1992;69:269-273.
17. Levy JH, Davis GK, Duggan J et al - Determination of the hemodynamics and histamine release of rocuronium (Org 9426) when administered in increased doses under N₂O/O₂ - sufentanil anesthesia. *Anesth Analg*, 1994;78:318-321.
18. Lamback LM, De Witt APM, Wierda JMKH et al - Dose-response relationship and time course of action of Org 9426. *Anaesthesia*, 1991;46:907-911.
19. Quill TJ, Begin M, Glass PSA et al - Clinical responses to Org 9426 during isoflurane anesthesia. *Anesth Analg*, 1991;72:203-206.
20. Wierda JMKH, Kleef VW, Lambalk LM et al - The pharmacodynamics and pharmacokinetics of Org 9426, a new non-despolarizing agent, in patients anaesthetized with nitrous oxide, halothane and fentanyl. *Can J Anaesth*, 1991;38:4:430-435.
21. Magorian T, Flannery KB, Miller R - Comparison of rocuronium, succinylcholine, and vecuronium for rapid-sequence induction of anesthesia in adult patients. *Anesthesiology*, 1993;79:913-918.
22. Tullock WC, Wilks DH, Brandom BW et al - Org 9426: onset, intubating conditions, and clinical duration. *Anesthesiology*, 1991;75:A789.
23. McCoy EP, Mirakhur RK, Maddineni VR et al - Pharmacokinetics of rocuronium after bolus and continuous infusion during halothane anesthesia. *Br J Anaesth*, 1996;76:29-33.
24. Moorthy SS, Dierdorf SF - Pain on injection of rocuronium bromide. *Anesth Analg*, 1995;80:1067.
25. 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*, 1992;39:7:665-669.
26. Pühringer FK, Khuenl-Brady KS, Koller J et al - Evaluation of the endotracheal intubating conditions of rocuronium (Org 9426) and succinylcholine in outpatient surgery. *Anesth Analg*, 1992;75:37-40.
27. Cantineau JP, Portz F, Homs JB et al - Neuromuscular blocking effect of Org 9426 on human dia-

- phragm. *Anesthesiology*, 1991;75:A785.
28. Hudson ME, Rothfield KP, Tullock WC et al - The hemodynamic effects of rocuronium bromide in patients with significant cardiovascular disease. *Anesth Analg*, 1996;82:5193.
 29. Mayer M, Doenicke A, Lorenz W et al - Histamine releasing potency of rocuronium. *Anesthesiology*, 1992;77:A906.
 30. Naguib M, Samarkandi AH, Bakhamees HS et al - Histamine-release haemodynamic changes produced by rocuronium, vecuronium, mivacurium, atracurium and tubocurarine. *Br J Anaesth*, 1995;75:588-592.
 31. Khuenl-Brady K, Castagnoli KP, Canfell PC et al - The neuromuscular blocking effects and pharmacokinetics of the Org 9426 and Org 9616 in the cat. *Anesthesiology*, 1990;72: 669-674.
 32. Szenohradsky J, Fisher DM, Segredo V et al - Pharmacokinetics of rocuronium bromide (Org 9426) in patients with normal renal function or patients undergoing cadaver renal transplantation. *Anesthesiology*, 1992;77:899-904.
 33. Magorian T, Wood P, Caldwell J et al - The pharmacokinetics and neuromuscular effects of rocuronium bromide in patients with liver disease. *Anesth Analg*, 1995;80:754-759.
 34. Caldwell JF - Uso e complicações dos relaxantes musculares na unidade de terapia intensiva. *Rev Bras Anestesiologia*, 1995;45:2:117-129.
 35. Khuenl-Brady KS, Pomaroli A, Koller J - The use of rocuronium in patients with renal failure. *Anesthesiology*, 1992;77:A961.
 36. Cooper RA, Mirakhur RK, Elliott P et al - Estimation of the potency of Org 9426 using two different modes of nerve stimulation. *Can J Anaesth*, 1992; 39:2:139-142.
 37. Shanks CA, Fragen RJ, Ling D - Continuous intravenous infusion of rocuronium (Org 9426) in patients receiving balanced, enflurane, or isoflurane anesthesia. *Anesthesiology*, 1993;78: 649-651.
 38. Maddineni VR, Cooper R, Mirakhur RK - Neuromuscular effects of rocuronium (Org 9426) in the presence of some antibiotics. *Anesthesiology*, 1992;77:3A:A931.
 39. Robertson EN, Hull JM, Vanlinthout LEH et al - Pharmacodynamics of rocuronium and succinylcholine and their effects on BP, HR and IOP. *Anesthesiology*, 1994;81:A1071.
 40. Mizumoto N - Cuidados per e pós-operatórios no paciente com lesão encefálica. *Rev Bras Anestesiologia*, 1995;45:1:65-74.
 41. Lebowitz PW, Ramsey FM - Os Relaxantes Musculares, em : Barash PG, Cullen BF, Stoeltin RK - Tratado de Anestesiologia Clínica, vol.1, 1ª Ed, São Paulo, Editora Manole, 1993; 413-446.
 42. Motsch J, Böttiger BW, Schmidt H et al - Recovery after rocuronium in children. *Anesthesiology*, 1994;81:A1335.
 43. Taivainen T, Meretoja OA, Erkola O et al - Rocuronium in infants, children and adults. *Anesthesiology*, 1991;81:A1074.
 44. O'Kelly B, Frossard J, Meistelman C et al - Neuromuscular blockade following Org 9426 in children during N₂O-halothane anesthesia. *Anesthesiology*, 1991;75:A787.
 45. Lawhorn CD, Schmitz ML, Stewart F et al - Pediatric rapid sequence induction utilizing rocuronium. *Anesth Analg*, 1996;82:5265.
 46. Servin FS, Lavaut E, Kleef U et al - Repeated doses of rocuronium bromide administered to cirrhotic and control patients receiving isoflurane. *Anesthesiology*, 1996;84: 1092-1100.
 47. Shanks CA, Matteo RS, Omstein E et al - Pharmacodynamic modelling of rocuronium in young and elderly. *Anesthesiology*, 1994;81:A1073.
 48. Matteo RS, Omstein E, Schwartz AE et al - Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Org 9426 in elderly surgical patients. *Anesthesiology*, 1991;75:A1065.
 49. Abouleish E, Abboud T, Lechevalier T et al - Rocuronium (Org 9426) for cesarean section. *Br J Anaesth*, 1994;73:336-341.
 50. McCoy EP, Mirakhur RK, Maddineni VR et al - Administration of rocuronium (Org 9426) by continuous infusion and its reversibility with anticholinesterasis. *Anaesthesia*, 1994; 49:940-945.