

Eduardo Toshiyuki Moro

Efeito do propofol associado à efedrina no tempo de latência do cisatracúrio

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Anestesiologia da Faculdade de Medicina da Unesp, campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Anestesiologia.

Orientadora: Prof^a Adj. Norma Sueli Pinheiro Módolo

Botucatu – SP

2006

Dedicatória

Aos meus pais, Toshio e Sanae Moro, pelo exemplo de dignidade e retidão de caráter e pela inabalável confiança que em mim sempre depositaram.

À minha querida esposa Ivete, pela compreensão da importância deste desafio para mim e pelo apoio sempre incondicional.

Às minha filhas, Sofia e Luísa, pelos momentos importantes de suas vidas em que estive ausente, embora meu coração nunca as tenha abandonado.

Agradecimento especial

À Prof^a Adjunta Norma Sueli Pinheiro Módolo, pelo apoio e incentivos constantes, pela confiança em mim depositada e, sobretudo pela amizade e companheirismo.

Agradecimentos

Aos pacientes, meu respeito e carinho sinceros.

A todos os docentes do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, pela dedicação e apoio.

Aos anestesiológicos do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, pela fundamental colaboração na realização deste trabalho, em especial à Dr^a Giane Nakamura.

Aos médicos residentes do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, que tanto contribuíram para a realização deste estudo.

Aos funcionários do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Joana, Neli, Danilo e Sônia, pela paciência, eficiência e companheirismo.

À Prof^a Dr^a Lígia Raquel de Carvalho, pela ajuda fundamental na análise estatística dos dados desta pesquisa.

"Comece fazendo o que é necessário,
depois o que é possível, e de repente você
estará fazendo o impossível"

São Francisco de Assis

Sumário

Resumo.....	10
Abstract.....	12
1. Introdução.....	14
2. Objetivos.....	25
3. Casuística e Método.....	26
4. Resultados.....	36
5. Discussão.....	44
5.1 Discussão da metodologia.....	44
5.1.1 Preparo da solução e dose administrada.....	44
5.1.2 Monitorização do bloqueio neuromuscular.....	46
5.1.3 Anestesia administrada.....	48
5.1.3.1 Propofol.....	48
5.1.3.2 Remifentanil.....	50
5.2 Discussão dos resultados.....	54
5.2.1 Variáveis antropométricas.....	54
5.2.2 Classificação de Mallampati, Cormack & Lehane e Goldberg.....	54
5.2.3 Tempo de latência e dose de propofol.....	55
5.2.4 Variáveis hemodinâmicas.....	65
6. Conclusões.....	70
7. Referências.....	71
Apêndice.....	82

Lista de Tabelas

Tabela 1	Média e desvio-padrão das variáveis antropométricas e da idade dos pacientes.....	36
Tabela 2	Mediana, 1º e 3º quartis referentes às variáveis Mallampati, Cormack e Goldberg segundo o grupo.....	37
Tabela 3	Mediana, 1º e 3º quartis referentes às variáveis tempo de latência e dose de propofol segundo o grupo.....	37
Tabela 4	Média e desvio-padrão referentes à frequência cardíaca (batimentos por minuto) segundo grupos e momentos.....	38
Tabela 5	Média e desvio-padrão referentes à pressão arterial sistólica (mmHg) segundo grupos e momentos.....	39
Tabela 6	Média e desvio-padrão referentes à pressão arterial diastólica (mmHg) segundo grupos e momentos.....	40
Tabela 7	Média e desvio-padrão referentes à pressão arterial média (mmHg) segundo grupos e momentos.....	41
Tabela 8	Média e desvio-padrão referentes à saturação periférica de hemoglobina (%) segundo grupos e momentos.....	42
Tabela 9	Idade dos pacientes (anos) pertencentes ao grupo 1, grupo 2 e grupo 3.....	82
Tabela 10	Peso dos pacientes (kg) pertencentes ao grupo 1, grupo 2 e grupo 3.....	83
Tabela 11	Altura dos pacientes (m) pertencentes ao grupo 1, grupo 2 e grupo 3.....	84
Tabela 12	Índice de massa corpórea (IMC) dos pacientes pertencentes ao grupo 1, grupo 2 e grupo 3.....	85
Tabela 13	Pontuação segundo teste de Mallampati obtida nos pacientes pertencentes ao grupo 1, grupo 2 e grupo 3.....	86
Tabela 14	Pontuação para condições de laringoscopia segundo Cormack & Lehane ao grupo 1, grupo 2 e grupo 3.....	87
Tabela 15	Pontuação segundo teste proposto por Goldberg obtida nos pacientes pertencentes ao grupo 1, grupo 2 e grupo 3.....	88
Tabela 16	Valores de pressão arterial diastólica (mmHg) obtidas em cada paciente pertencente ao grupo 1 nos diferentes momentos.....	89
Tabela 17	Valores de pressão arterial diastólica (mmHg) obtidas em cada paciente pertencente ao grupo 2 nos diferentes momentos.....	90
Tabela 18	Valores de pressão arterial diastólica (mmHg) obtidas em cada paciente pertencente ao grupo 3 nos diferentes momentos.....	91
Tabela 19	Valores de pressão arterial sistólica (mmHg) obtidas em cada paciente pertencente ao grupo 1 nos diferentes momentos.....	92
Tabela 20	Valores de pressão arterial sistólica (mmHg) obtidas em cada paciente pertencente ao grupo 2 nos diferentes momentos.....	93
Tabela 21	Valores de pressão arterial sistólica (mmHg) obtidas em cada paciente pertencente ao grupo 3 nos diferentes momentos.....	94

Tabela 22	Valores de pressão arterial média (mmHg) obtidas em cada paciente pertencente ao grupo 1 nos diferentes momentos...	95
Tabela 23	Valores de pressão arterial média (mmHg) obtidas em cada paciente pertencente ao grupo 2 nos diferentes momentos...	96
Tabela 24	Valores de pressão arterial média (mmHg) obtidas em cada paciente pertencente ao grupo 3 nos diferentes momentos...	97
Tabela 25	Valores (em segundos) relativos ao tempo de latência do cisatracúrio encontrados nos diferentes grupos.....	98
Tabela 26	Dose de propofol (ml) empregada na indução da anestesia dos pacientes pertencentes aos diferentes grupos.....	99
Tabela 27	Valores (em porcentagem) da saturação de pulso de oxigênio (SpO ₂) encontrados nos diferentes momentos, nos pacientes pertencentes ao grupo 1.....	100
Tabela 28	Valores (em porcentagem) da saturação de pulso de oxigênio (SpO ₂) encontrados nos diferentes momentos, nos pacientes pertencentes ao grupo 2.....	101
Tabela 29	Valores (em porcentagem) da saturação de pulso de oxigênio (SpO ₂) encontrados nos diferentes momentos, nos pacientes pertencentes ao grupo 3.....	102

Lista de Figuras

Figura 1	Visualização da orofaringe com indivíduo em posição sentada, abertura máxima da boca, protrusão da língua, sem fonação.....	30
Figura 2	Classificação de Cormack e Lehane para as estruturas visualizadas durante a laringoscopia.....	31
Figura 3	Relação entre os momentos em que foram registrados os parâmetros hemodinâmicos e a administração dos diferentes agentes empregados na indução da anestesia	34
Figura 4	Frequência cardíaca (bat.min^{-1}). Média e o desvio padrão dos valores observados em cada momento nos três grupos de estudo.....	38
Figura 5	Pressão arterial sistólica (PAS), em mmHg. Média e o desvio padrão dos valores observados em cada momento nos três grupos de estudo.....	39
Figura 6	Pressão arterial diastólica (PAD), em mmHg. Média e o desvio padrão dos valores observados em cada momento nos três grupos de estudo.....	40
Figura 7	Pressão arterial média (PAM), em mmHg. Média e o desvio padrão dos valores observados em cada momento nos três de estudo.....	41
Figura 8	Saturação de oxigênio nos grupos estudados. Média e o desvio padrão dos valores observados em cada momento nos três grupos de estudo.....	42

Moro ETM. Efeito do propofol associado à efedrina no tempo de latência do cisatracúrio. Botucatu, 2006. 102 fls. Dissertação (Mestrado em Anestesiologia) – Faculdade de Medicina, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

Resumo

Justificativa e Objetivos: o início de ação dos agentes bloqueadores neuromusculares pode ser influenciado por fatores que incluem a distância do músculo ao coração, o fluxo sanguíneo muscular e o débito cardíaco. O propofol pode causar hipotensão arterial, principalmente quando associado a um opióide, o que diminuiria o fluxo sanguíneo muscular e, portanto tem sido citado como um fator responsável pelo aumento do tempo de latência dos bloqueadores neuromusculares. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia da efedrina na prevenção dos efeitos hipotensores arteriais induzidos pela associação do propofol e do remifentanil, assim como os efeitos sobre o tempo de latência do cisatracúrio.

Método: foram selecionados 60 pacientes com idade entre 18 e 52 anos, estado físico ASA I ou II, que seriam submetidos à cirurgia eletiva sob anestesia geral e divididos em 3 grupos, de modo aleatório. A distribuição dos pacientes foi realizada de acordo com a solução empregada durante a indução da anestesia como segue: G I (n=20) - Propofol 1 %; G II (n=20) - Propofol 1% + efedrina 0,5 mg.ml⁻¹ e G III (n=20) - Propofol 1% + efedrina 1,0 mg.ml⁻¹. Após a pré-oxigenação com O₂ a 100% em máscara facial, foi administrado remifentanil em infusão contínua, por via venosa (0,5 µg.kg⁻¹.min⁻¹), por 90 segundos. Em seguida foi administrado o propofol 1% (associado ou não à efedrina), com velocidade de infusão igual a 180 ml.h⁻¹, até a perda da resposta ao estímulo auditivo e dos reflexos palpebral e corneano e cisatracúrio na dose de 0,15 mg.kg⁻¹. Foram registrados os dados demográficos, os sinais vitais (PAS, PAM, PAD, FC e SpO₂) e o tempo de latência do cisatracúrio pelo

método da aceleromiografia ($T1 < 5\%$ do controle). O nível de significância utilizado foi de 5%.

Resultados: os grupos foram homogêneos com relação aos dados demográficos. Houve diminuição estatisticamente significativa dos valores de PAS, PAM, PAD e FC, 1 e 3 minutos após a administração do propofol, porém sem significado clínico importante e sem diferença entre os grupos. As medianas para os tempos de latência do cisatracúrio foram: 178 s (G2 e G3) e 183 s (G1), mas sem diferença significativa entre os grupos.

Conclusão: não houve diminuição clinicamente importante dos parâmetros hemodinâmicos avaliados nos grupos que receberam ou não a efedrina e o tempo de latência do cisatracúrio foi o mesmo para os diferentes grupos.

Palavras-chave: Anestésicos: propofol, remifentanil; Bloqueador neuromuscular: cisatracúrio; Farmacocinética.

Moro ETM. Effect of propofol associated with ephedrine on the latency time of cisatracurium. Botucatu, 2006. 102 fls. Thesis (Master's Program in Anesthesiology) – School of Medicine, São Paulo State University “Júlio de Mesquita Filho” at Botucatu.

ABSTRACT

Justification and Objectives: the beginning of action of neuromuscular blocking agents may be influenced by factors including the distance from the muscle to the heart, muscle blood flow and cardiac output. Propofol may cause systemic hypotension, particularly when associated with an opioid, which would decrease muscle blood flow and, hence, it has been cited as a factor responsible for the increase in the onset time of neuromuscular blocking agents. This study aimed at evaluating the efficacy of ephedrine in the prevention of systemic hypotensive effects induced by the association of propofol and remifentanil as well as the effects on the onset time of cisatracurium.

Method: sixty patients were selected. They were 18 to 52 years old, exhibited ASA physical status I or II and would be submitted to elective surgery under general anesthesia. The patients were randomly allocated into three groups. The distribution of patients was carried out according to the solution used during anesthesia induction, as follows: G I (n=20) - 1% propofol; G II (n=20) - 1% propofol + 0.5 mg.ml⁻¹ ephedrine and G III (n=20) - 1% propofol + 1.0 mg.ml⁻¹ ephedrine. Following pre-oxygenation with O₂ at 100% by facial mask, remifentanil was administered by venous continuous infusion (0.5 µg.kg⁻¹.min⁻¹) for 90 seconds. Next, 1% propofol was administered (associated with ephedrine or not), at an infusion rate equal to 180 ml.h⁻¹ until the response to auditory stimuli and palpebral and corneal reflexes could not be detected; a dose of 0.15 mg.kg⁻¹ of cisatracurium was also administered. Demographic data, vital signs (SBP, MBP, DBP, HR and SpO₂) and the onset time of cisatracurium were recorded by the acceleromyography method (T1 < 5% of the control). The level of significance used was of 5%.

Results: the groups were homogeneous as regards the demographic data. There was a statistically significant decrease in SBP, MBP, DBP and HR at 1 and 3 minutes after propofol administration, although without a major clinical significance between the groups. The medians for the onset times of cisatracurium were: 178 s (G2 and G3) and 183 s (G1), but without a significant difference between the groups.

Conclusion: there was not a clinically important decrease in the hemodynamic parameters evaluated in the groups receiving ephedrine or not, and the onset time of cisatracurium was the same for the different groups.

Key-words: Anesthetics: propofol, remifentanil; Neuromuscular blockers: cisatracurium; Pharmacokinetic.

1 Introdução

A indução da anestesia deve ser realizada com atenção especial para a possibilidade de hipóxia e aspiração pulmonar do conteúdo gástrico. Estas complicações podem ser evitadas pela apropriada inserção de um tubo na traquéia e pela ventilação mecânica (Donati, 1988a). Vários fatores influenciam as condições de intubação traqueal, sendo os mais importantes, o grau de relaxamento dos músculos envolvidos, o plano de anestesia, a associação entre o hipnótico e o opióide empregado na indução, a anatomia das vias aéreas superiores e a experiência do anestesiológico (Naguib *et al.*, 1986; Braga *et al.*, 2003). Além disso, deve-se evitar o broncoespasmo, o laringoespasmo e a instabilidade hemodinâmica (Lavazais & Debaene *et al.*, 2001).

O tiopental utilizado sem opióide ou bloqueador neuromuscular (BNM), foi apresentado por Lewis, em 1948, como agente que promove condições adequadas para intubação traqueal. O propofol também suprime as respostas reflexas faríngeas e laríngeas, sendo mais efetivo que o tiopental, quando empregado para esta finalidade (McKeating *et al.*, 1988). Entretanto, estas técnicas (hipnose sem relaxamento muscular ou bloqueio da resposta autonômica) podem estar associadas a condições não ideais de intubação traqueal e respostas hemodinâmicas indesejáveis em alguns pacientes.

A administração de um opióide como o alfentanil ou remifentanil pode proporcionar melhores condições para realização da laringoscopia e inserção

do tubo traqueal em pacientes que receberam o propofol como agente indutor da anestesia e apresentam rápido início de ação (Saarnivaara & Klemola, 1991; Stevens *et al.*, 1998). Entretanto, Schlaich *et al.*, em 2000, encontraram condições de intubação consideradas ruins em 40% dos pacientes após a administração do propofol (2 mg.kg^{-1}) e do remifentanil ($1,5 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$) sem o emprego de bloqueador neuromuscular, o que predispõem os pacientes ao trauma de vias aéreas, à falha de inserção do tubo traqueal e à dificuldade de ventilação (Stevens *et al.*, 1998).

Quando se administrou um bloqueador neuromuscular associado ao alfentanil ($10 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$) e ao propofol ($2,5 \text{ mg.kg}^{-1}$), as condições de intubação se aproximaram daquelas consideradas ideais (Harsten & Gillberg, 1997).

Fatores que influenciam no início de ação dos bloqueadores neuromusculares

O grau de paralisia necessária para realização da laringoscopia e para o correto posicionamento do tubo traqueal não é obtido imediatamente. O tempo de início de ação do bloqueador neuromuscular administrado por via venosa é definido como o intervalo de tempo entre o final da injeção e o seu pico de efeito. Para cada bloqueador neuromuscular este período é diferenciado e pode sofrer influência de inúmeros fatores. Uma vez na corrente sangüínea, estes fármacos devem atingir o local de ação, difundir-se do sangue para a junção neuromuscular e interagir com os receptores. Assim, o início de ação dos bloqueadores neuromusculares pode ser influenciado por

fatores que incluem a distância do músculo ao coração, o fluxo sanguíneo muscular e o débito cardíaco. Fatores relacionados aos fármacos também devem ser considerados: volume de distribuição, velocidade de injeção, ligação protéica, relação pK/pH, dose e potência (Donati, 1988a; Hans *et al.*, 1997).

Ao lado das características do paciente e das propriedades dos fármacos, o início de ação dos bloqueadores neuromusculares pode também ser afetado por fatores técnicos relacionados com a monitorização da junção neuromuscular, os quais incluem: o método de avaliar a resposta muscular evocada, o padrão de estimulação, a duração do estímulo prévio à administração do bloqueador neuromuscular (Munhoz *et al.*, 2004).

Goat *et al.* (1976) em estudo realizado em cães, observaram que o tempo para a obtenção do bloqueio neuromuscular máximo, após administração de galamina, diminuía quando o fluxo sanguíneo muscular era aumentado. Gill & Scott (1992) estudaram o tempo de latência do vecurônio em pacientes que receberam o etomidato ou o tiopental como agentes indutores da anestesia e observaram menor tempo de início de ação no grupo que recebeu o etomidato. Esta diferença foi atribuída à menor repercussão hemodinâmica induzida por este hipnótico. Szmuk *et al.* (2000), demonstraram que o tempo de início de ação do rocurônio era aumentado após administração do esmolol e diminuído após a efedrina, o que foi confirmado por Ezri *et al.* (2003) que atribuiu o resultado às repercussões destes fármacos sobre o débito cardíaco, que foi aferido por método não-invasivo.

Assim, as condições de intubação traqueal se aproximam daquelas consideradas ideais quando se administra um agente hipnótico, um opióide e

um bloqueador neuromuscular. Como o tempo de início de ação deste último depende do fluxo sanguíneo muscular, repercussões hemodinâmicas induzidas pela administração do agente hipnótico e do opióide poderiam de forma indireta aumentar o tempo de latência do bloqueador neuromuscular.

Desde a sua introdução na prática clínica em 1934, o tiopental tornou-se o “padrão-ouro” dos anestésicos venosos. Segundo Chiu & White (2004), as propriedades físicas e farmacológicas mais importantes que um anestésico venoso deveria possuir incluem:

- compatibilidade do fármaco e estabilidade em solução;
- ausência de dor à injeção, veno-irritação ou lesão tecidual por extravasamento;
- baixo potencial de liberar histamina ou precipitar reações de hipersensibilidade;
- início rápido e suave de ação sem atividade excitatória;
- metabolismo rápido para metabólitos farmacologicamente inativos;
- relação de dose-resposta muito estrita que aumenta a titulabilidade e minimiza a acumulação;
- ausência de depressão cardiovascular e respiratória;
- diminuição do metabolismo cerebral e da pressão intracraniana;
- retorno rápido e suave à consciência e às habilidades cognitivas e
- ausência de náuseas, vômitos, amnésia, reações psicomotoras, tontura, cefaléia ou sedação prolongada no período pós-operatório.

Apesar da utilidade clínica, segurança e ampla aceitação do tiopental, ele está longe de ser o anestésico venoso “ideal”. O propofol é o resultado de

uma pesquisa que começou em 1973 nos laboratórios da *ICI Pharmaceuticals*, em Macksfield, Inglaterra (Fragen, 1988). Os efeitos do propofol no homem indicaram dois possíveis usos clínicos: primeiro, uma alternativa para os barbitúricos como agente de indução e, segundo, como agente de manutenção da anestesia através da infusão contínua. Desde a introdução do propofol na prática clínica no final da década de 1980, seu uso clínico expandiu-se, passando a ser indicado para anestésias cardíacas, neurocirúrgicas e pediátricas, assim como para vigilância monitorada e sedação em unidades de terapia intensiva (Bagatini, 2005).

Apesar de ser considerado o agente anestésico que melhor atenua a resposta cardiovascular à intubação traqueal (Kovac, 1996), o propofol quando empregado durante a indução anestésica, pode causar diminuição da pressão arterial em alguns pacientes (Hug *et al.*, 1993). Dependendo da dose empregada durante a indução da anestesia, o propofol reduz de 15 a 30% a pressão arterial (White, 1988 A). Este efeito é acentuado pela administração de opióides, principalmente em pacientes idosos e hipovolêmicos, assim como nos indivíduos com função do ventrículo esquerdo limitada (Shuttler *et al.*, 1988). A diminuição da resistência vascular sistêmica (até 50%) causada pelo propofol depende da dose e da velocidade de injeção e geralmente ocorre nos primeiros dez minutos (Reich *et al.*, 2005).

Durante a indução da anestesia, o emprego de opióides em associação com os agentes hipnóticos, tem como objetivo de atenuar a resposta à laringoscopia e à intubação traqueal. Uma associação cada vez mais freqüente, dado as características individuais destes fármacos, é a do

propofol com o remifentanil, especialmente nos pacientes em que se deseja retorno rápido da consciência e da ventilação espontânea, como é o caso da anestesia ambulatorial (Chiu & White, 2004).

O remifentanil, uma 4-anilinopiperidina com uma cadeia lateral metil éster, descrita pela primeira vez em 1990 e aprovada para uso clínico em 1996, foi desenvolvido para preencher a necessidade de um opióide de ação ultracurta. Uma vez que sua cadeia lateral éster é suscetível ao metabolismo por esterases sangüíneas e teciduais, o remifentanil é rapidamente metabolizado formando um composto substancialmente menos ativo. Assim, como a sua ação ultracurta é devida antes ao metabolismo que à redistribuição, ele não se acumula com doses repetidas ou infusão contínua (Coda, 2004).

Os efeitos adversos mais comuns após a administração do remifentanil e do propofol, são a hipotensão arterial e a bradicardia, que poderão ser profundas quando a infusão for rápida (Minto *et al.*, 1997), pois o sinergismo resultante desta associação é superior ao observado com os demais opióides e hipnóticos.

Diferentes autores têm investigado meios para prevenir os efeitos depressores do propofol sobre o sistema cardiovascular durante a indução da anestesia. A administração de fluidos antes da indução tem mostrado resultados conflitantes. Segundo El-Beheiry *et al.* (1995), a administração de Ringer lactato (12 ml.kg^{-1}) antes da indução da anestesia em que se empregou o propofol mas sem opióides, foi mais eficaz que o pré-tratamento com a efedrina na dose de $70 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$ por via venosa para prevenção da hipotensão

arterial. Por outro lado, Turner *et al.* (1998) avaliaram pacientes que receberam o fentanil em associação com o propofol para a indução da anestesia e não observaram diminuição na incidência de hipotensão arterial no grupo que recebeu hidratação prévia com solução cristalóide.

Sneyd *et al.*, em 1992, observaram que o glicopirrolato foi incapaz de impedir a hipotensão arterial induzida pelo propofol em idosos, resultado semelhante ao obtido por Chiu *et al.* (2001) que administraram metaraminol em pacientes com idade acima de 55 anos que receberam o propofol como agente indutor da anestesia.

Gamlin *et al.* (1996) compararam pacientes cujo estado físico era ASA I e que receberam propofol associado ou não a diferentes doses de efedrina, sem o emprego de opióides ou bloqueadores neuromusculares durante a indução da anestesia. Segundo os autores, houve diminuição na incidência de hipotensão arterial, sem aumento da frequência cardíaca ou hipertensão nos pacientes que receberam efedrina (0,20 a 0,26 mg.kg⁻¹). Segundo o estudo, a mistura do propofol com a efedrina pode permanecer química e fisicamente estável por pelo menos 30 minutos após o preparo.

Tan *et al.*, em 2002, estudaram as condições de intubação, 1 minuto após a administração do rocurônio, em pacientes que receberam propofol (2,5 mg.kg⁻¹) associado ou não à efedrina (15 mg) e observaram uma proporção significativamente maior de condições classificadas como excelentes, no grupo que recebeu propofol e efedrina (84%) quando comparadas às encontradas no grupo em que não se empregou este agente vasopressor (32%).

Albert *et al.* (2000), observaram uma diminuição do tempo de latência do cisatracúrio quando se administrou efedrina ($70 \mu\text{g.kg}^{-1}$) cinco segundos antes da indução da anestesia de pacientes que receberam sufentanil e propofol.

Monitorização do bloqueio neuromuscular

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

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

A adequação da dose a ser administrada se torna ainda mais importante em presença de determinadas situações clínicas como: hipotermia, doenças neuromusculares, distúrbios metabólicos e ácido-básicos, deficiências

enzimáticas, doenças hepáticas e renais, interação medicamentosa, cardiopatias graves, cirurgias prolongadas, obesidade mórbida e emprego de bloqueadores neuromusculares em infusão contínua.

Um estímulo simples supramaximal aplicado a um nervo motor provoca uma contração simples no músculo suprido por este nervo. O registro da resposta é a manifestação mecânica ou elétrica contrátil. O princípio básico da monitorização é assegurar a resposta de um músculo à estimulação do nervo correspondente, através da transmissão do impulso pela junção neuromuscular. Os testes com estimulador de nervos periféricos são os mais recomendados para avaliar a recuperação da força muscular. Não dependem da cooperação do paciente, como os testes clínicos, nem sofrem a influência de outros fármacos (Viby-Mogensen, 1982; Pavlin & Holle, 1989).

A avaliação da resposta evocada ao estímulo de nervo periférico permite: ajustar a dose mais adequada de bloqueador neuromuscular para cada paciente, determinar o momento de administrar uma dose suplementar, ajustar a dose nos casos de infusão contínua, determinar o momento adequado para a intubação traqueal, reversão do bloqueio, dose e eficácia do anticolinesterásico e avaliar a recuperação do bloqueio neuromuscular em associação a critérios clínicos.

A resposta motora ao estímulo elétrico depende de: 1. estado contrátil do músculo; 2. estado funcional da junção neuromuscular, 3. local de estimulação; 4. características do estímulo elétrico (duração, intensidade e forma da onda) e 5. padrão e freqüência de estimulação.

Na monitorização da junção neuromuscular, o potencial de ação é gerado mediante a aplicação de um estímulo elétrico e, através de diferentes métodos, é registrada a magnitude da resposta evocada. O estímulo deve ter certas características: 1. forma retangular; 2. duração inferior ao período refratário; 3. ser de intensidade supramáxima. Pode ser aplicado no nervo através de eletrodos de superfície com corrente entre 30 e 70 mA ou agulhas subcutâneas (menor que 10 mA). A resposta muscular pode ser avaliada sem a utilização de aparelhos de medição (método visual ou tátil) ou com o auxílio destes, por meio da mecanomiografia, aceleromiografia ou eletromiografia (Ali & Savarese, 1976).

Uma das grandes dificuldades nos estudos dos BNM é a uniformização dos parâmetros medidos, incluindo a terminologia dos mesmos. Em 1994 foi realizada uma Conferência para Consenso Internacional em Copenhague (Viby-Morgensen *et al.*, 1996), com o objetivo de estabelecer um guia aceitável como boa prática nos estudos farmacodinâmicos com BNM. Assim, o tempo de início de ação é o tempo decorrente da injeção do BNM até a altura da contração do estímulo isolado, ou da primeira resposta à SQE atingir o bloqueio máximo (maior que 95%).

O cisatracúrio, potente bloqueador neuromuscular adespolarizante (DE_{95} igual a $0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$), de duração de ação intermediária, constitui um dos 10 isômeros do atracúrio, com baixa capacidade de liberar histamina, o que confere maior estabilidade hemodinâmica. Porém, em doses equipotentes, o tempo para obtenção de bloqueio neuromuscular máximo com cisatracúrio é longo.

Não há na literatura, estudo publicado sobre os efeitos da administração do propofol, do remifentanil e da efedrina no tempo de latência do cisatracúrio.

2 Objetivos

Avaliar a eficácia da efedrina para a prevenção dos efeitos hipotensores arteriais induzidos pela associação do propofol com o remifentanil como agentes indutores da anestesia, assim como os efeitos destes fármacos sobre o tempo de latência do cisatracúrio.

3 Casuística e Método

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Clínica da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, e iniciado após informação e consentimento por escrito dos pacientes ou responsáveis legais.

Foram selecionados 60 pacientes com idade entre 18 e 52 anos, estado físico ASA I ou ASA II, que seriam submetidos à cirurgia eletiva sob anestesia geral e distribuídos aleatoriamente em 3 grupos de estudo de igual número. Foram excluídos do estudo os pacientes cuja técnica anestésica não foi considerada adequada para o procedimento cirúrgico, os portadores de hipertensão arterial, angina pectoris, insuficiência cardíaca congestiva, doença cerebrovascular e tireotoxicose, os pacientes com suspeita de intubação difícil, com história sugestiva de reação alérgica aos bloqueadores neuromusculares ou a qualquer agente empregado no estudo e os que apresentavam IMC > 35.

3.1 Grupos estudados

A distribuição dos pacientes nos diferentes grupos foi realizada de acordo com a solução empregada durante a indução da anestesia como segue:

Grupo 1 (n=20) - solução de propofol 1%, administrada na velocidade de 180 ml.h^{-1} , até a perda da resposta do estímulo auditivo e dos reflexos palpebral e corneano.

Grupo 2 (n=20) - solução de propofol 1% + efedrina 0,5 mg.ml⁻¹, administrada na velocidade de 180 ml.h⁻¹, até a perda da resposta ao estímulo auditivo e dos reflexos palpebral e corneano.

Grupo 3 (n=20) - solução de propofol 1% + efedrina 1,0 mg.ml⁻¹, administrada na velocidade de 180 ml.h⁻¹, até a perda da resposta ao estímulo auditivo e dos reflexos palpebral e corneano.

3.2 Seqüência do estudo

Os pacientes não receberam medicação pré-anestésica. A monitorização foi realizada com pressão arterial não invasiva, eletrocardioscópio na derivação DII e oxímetro de pulso, para que seus sinais fossem registrados continuamente durante a anestesia. A hipotensão arterial foi definida como o valor de PAM menor que 40% do observado no período pré-indução e a bradicardia sinusal, como a freqüência cardíaca menor que 60 batimentos por minuto.

Foi realizada venóclise com cânula venosa 20 G, seguida de hidratação com solução de Ringer lactato (2 ml.kg⁻¹.h⁻¹). Midazolam na dose de 0,05 mg.kg⁻¹ foi administrado por via venosa 5 minutos antes da indução da anestesia.

Dois anestesiológicos estiveram presentes durante o estudo de cada anestesia. O grupo no qual foi incluído o paciente foi definido por sorteio e a

solução foi preparada por uma enfermeira sem o conhecimento do anesthesiologista responsável pela anestesia ou do investigador.

3.3 Preparo da solução de propofol

Imediatamente antes da indução da anestesia, a solução definida pelo sorteio foi preparada da seguinte forma:

1. propofol a 1% (20 ml) foi aspirado em seringa de 20 ml, sendo administrado desta forma no grupo 1;
2. no grupo 2, ao propofol a 1% (20 ml) foi adicionada efedrina 10 mg (0,2 ml em seringa para administração de insulina, para que não houvesse alteração significativa do volume da solução);
4. no grupo 3, ao propofol 1% (20 ml) foi adicionada efedrina 20 mg (0,4 ml em seringa para administração de insulina, para que não houvesse alteração significativa do volume da solução).

3.4 Monitorização do bloqueio neuromuscular

Empregou-se o método da aceleromiografia, com o equipamento TOF-Guard[®] para a monitoração da transmissão neuromuscular. No trajeto do nervo ulnar, próximo ao punho, os eletrodos foram fixados com o auxílio de duas placas, com distância entre elas de aproximadamente 5 cm. O eletrodo negativo (preto) foi fixado na posição distal e o positivo (branco), na posição proximal. Um pequeno transdutor piezelétrico foi fixado ao polegar do membro em estudo. O braço e a mão foram fixados a um suporte, porém o polegar foi

deixado livre e em condições de se movimentar. Após a hipnose e antes da administração do cisatracúrio, o monitor de BNM foi ligado, passando a funcionar através de controle automático que determina o nível da estimulação supramáxima necessária para que a contração muscular do primeiro estímulo, T1, atinja o nível de 100 % (nível controle); isto foi seguido automaticamente de estimulação supramáxima da salva de quatro estímulos a cada 12 segundos. Considerou-se o tempo de latência como o período de tempo medido entre o término da injeção do BNM e a depressão de T1 a 5% e, considerando, também, a ausência de T2, T3 e T4. (Viby-Mogensen, 1996).

3.5 Anestesia

Após a pré-oxigenação com O₂ a 100% em máscara facial, foi administrado remifentanil em infusão contínua, por via venosa (0,5 µg.kg⁻¹.min⁻¹), por 90 segundos. Em seguida foi administrada a solução de propofol 1% (associada ou não à efedrina), com velocidade de infusão igual a 180 ml.h⁻¹, até perda da resposta ao estímulo auditivo e dos reflexos palpebral e corneano. O cisatracúrio na dose de 0,15 mg.kg⁻¹ (3 x DE 95) foi responsável pelo bloqueio neuromuscular. Os pacientes foram ventilados manualmente sob máscara facial com O₂ a 100% até que T1 fosse igual ou menor que 5% do valor controle. Em seguida foi realizada a intubação traqueal e a ventilação mantida mecanicamente com O₂ a 40% em N₂O a 60%. A infusão de remifentanil foi reduzida para 0,3 µg.kg⁻¹.min⁻¹. O propofol foi infundido na velocidade de 80 µg.kg⁻¹.min⁻¹, até o momento final do estudo (M₁₀), quando então se substituiu esta solução por outra contendo somente propofol, para que

não houvesse continuidade na administração da efedrina durante o procedimento cirúrgico. Esta troca de solução após o momento final considerado no estudo ocorreu em todos os grupos, pois não se tinha conhecimento da solução administrada na indução da anestesia.

3.6 Atributos estudados

3.6.1 Para caracterização dos pacientes

- Idade (anos)
- Peso (quilos)
- Altura (m)
- Índice de massa corpórea
- Estado físico segundo a ASA
- Sexo
- Teste de Mallampati modificado por Sansoon & Young (1987)



Figura 1 - Visualização da orofaringe com indivíduo em posição sentada, abertura máxima da boca, protrusão da língua, sem fonação.

Os pacientes receberam pontuação de acordo com o resultado do teste:

- Mallampati I – 1 ponto
- Mallampati II – 2 pontos
- Mallampati III – 3 pontos
- Mallampati IV – 4 pontos

Pontuação igual a 4 pontos foi considerada como provável intubação difícil.

- Condições de laringoscopia (Cormack & Lehane, 1984)

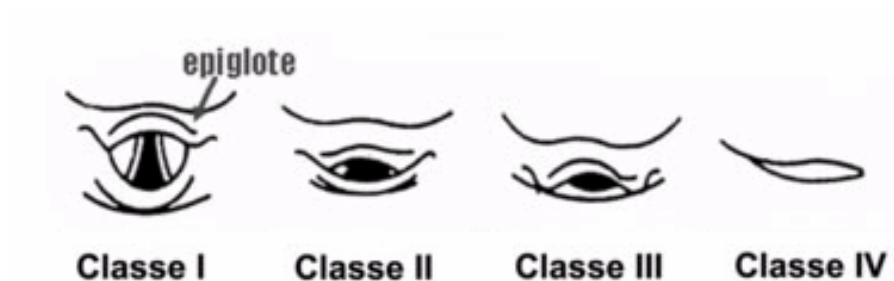


Figura 2 - Classificação de Cormack e Lehane para as estruturas visualizadas durante a laringoscopia.

Os pacientes receberam pontuação de acordo com o resultado do teste.

- Classe I – 1 ponto
- Classe II – 2 pontos
- Classe III – 3 pontos
- Classe IV – 4 pontos

Pontuação igual a 4 pontos foi considerada como condição ruim de laringoscopia.

- Condições de intubação traqueal segundo o critério proposto por Goldberg *et al.* (1989)
 - 3 pontos – condições excelentes (passagem fácil do tubo traqueal, sem ocorrências de tosse e com cordas vocais relaxadas);
 - 2 pontos – condições boas (pequena reação à passagem do tubo traqueal);
 - 1 ponto – condições ruins (passagem do tubo traqueal com moderada tosse ou *bucking*, movimento da cordas vocais);
 - nenhum ponto – condições impossíveis (cordas vocais com adução ou não visualizadas, sem relaxamento da mandíbula).

3.7 Para atender às finalidades do estudo

- Tempo de início de ação (em segundos) do cisatracúrio
- Dose empregada do propofol na indução da anestesia
- Frequência cardíaca durante a anestesia (bat.min⁻¹)
- Pressão arterial sistólica durante a anestesia (mmHg)
- Pressão arterial diastólica durante a anestesia (mmHg)
- Pressão arterial média durante a anestesia (mmHg)

-
- Saturação de pulso de oxigênio (%)
 - Dose de resgate de efedrina (mg)
 - Dose de resgate de atropina (mg)

3.8 Momentos estudados

A pressão arterial não invasiva, a frequência cardíaca e a saturação de pulso do oxigênio foram registradas nos seguintes momentos:

- M0 - 5 minutos após administração do midazolam;
- M1 - 1 minuto após a administração do propofol e cisatracúrio; 2,5 minutos após início da infusão de remifentanil;
- M3 - 3 minutos após a administração do propofol e cisatracúrio; 4,5 minutos após início da infusão de remifentanil;
- M5 - 5 minutos após a administração do propofol e cisatracúrio; 6,5 minutos após início da infusão de remifentanil;
- M10 - 10 minutos após a administração do propofol e cisatracúrio; 11,5 minutos após início da infusão de remifentanil.

3.9 Esquema da seqüência do estudo

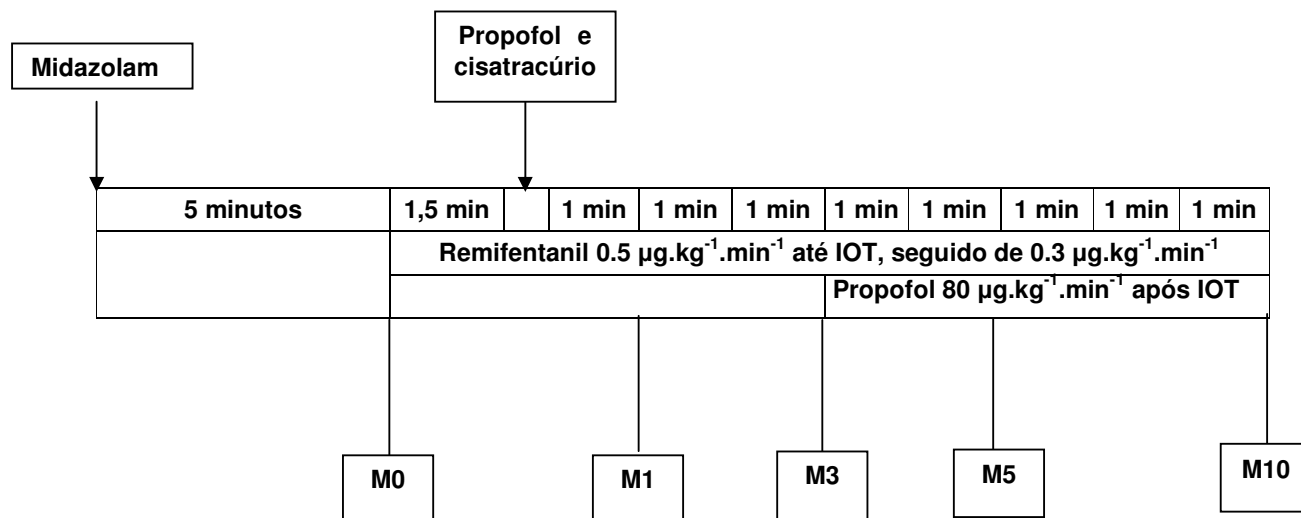


Figura 3 - Relação entre os momentos em que foram registrados os parâmetros hemodinâmicos e a administração dos diferentes agentes empregados na indução da anestesia.

A efedrina na dose de 5 mg seria administrada caso a pressão arterial média apresentasse valores abaixo de 40% dos valores iniciais por mais de 60 segundos e repetida em intervalos de 2 minutos, quando necessário. Atropina $10 \mu\text{g.kg}^{-1}$ seria administrada se houvesse redução da frequência cardíaca para valores menores que 45 batimentos por minuto. Para os casos de hipertensão arterial (pressão arterial maior que 200 mmHg ou aumento acima de 30% dos valores iniciais por mais de 60 segundos), as doses administradas de remifentanil e do propofol seriam reajustadas para doses maiores visando a normalidade destes valores.

3.10 Análise estatística

O tamanho amostral foi determinado considerando-se uma diferença média esperada entre o grupo 1 e os demais em torno de 50 segundos para a variável latência e um desvio-padrão de 60 segundos, com poder de teste de 80%, ficando, portanto determinado em 20 o número de pacientes por grupo.

Para as variáveis quantitativas de caracterização dos grupos foi utilizada a análise de variância. Para as variáveis Mallampati e Cormack, foi utilizado o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis. Para se estudar a variável sexo e a distribuição dentro dos grupos foi utilizado o teste do Qui-Quadrado.

Para as variáveis FC, PAS, PAD, PAM e SpO₂ foi utilizada a análise de perfil, pois havia o interesse em se estudar os grupos, os momentos e também a interação grupo *versus* momento.

O nível de significância utilizado foi de 5%.

4 Resultados

4.1 Variáveis antropométricas e idade dos pacientes

Tabela 1 - Média e desvio-padrão das variáveis antropométricas e da idade

Variável	Grupos			Valor p
	G1	G2	G3	
Idade (anos)*	29,7±9,0	32,4±7,9	33,3±9,4	0,411
Peso (kg)*	66,4±14,0	65,8±15,0	66,4±12,9	0,990
Altura (m)*	1,67±0,1	1,64±0,08	1,65±0,09	0,488
IMC*	23,6±3,9	24,4±4,6	24,3±3,6	0,824

* Dados expressos pela média ± DP

Quanto ao sexo, a distribuição dentro dos grupos foi homogênea (p=0,324)

4.2 Classificação de Mallampati, Cormack & Lehane e Goldberg

Tabela 2 - Mediana, 1º e 3º quartis, referentes às variáveis Mallampati, Cormack & Lehane e Goldberg segundo os grupos

Variável	Grupos			Valor p
	G1	G2	G3	
Mallampati	1,5[1,0;2,0]	1,0[1,0;2,0]	1,0[1,0;2,0]	0,946
Cormack & Lehane	1,0[1,0;2,0]	1,0[1,0;2,0]	1,0[1,0;1,5]	0,585
Goldberg	3,0[3,0;3,0]	3,0[3,0;3,0]	3,0[3,0;3,0]	0,558

4.3 Tempo de latência e dose de propofol

Tabela 3 - Mediana, 1º e 3º quartis referentes às variáveis tempo de latência (min) e dose de propofol (ml), segundo os grupos

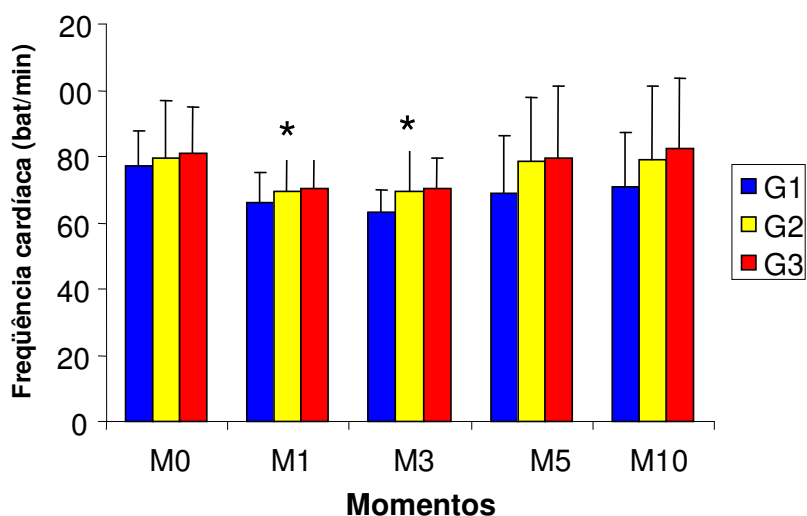
Variável	Grupos			Valor p
	G1	G2	G3	
Δt	183,0[162;233]	178,0[143,5;216,5]	178,0[147,5;252,5]	0,802
Propofol	5,0[4,0;7,0]	4,0[3,0;9,0]	5,2[4,5;8,5]	0,584

4.4 Freqüência cardíaca durante a anestesia

Tabela 4 - Média e desvio-padrão referentes à freqüência cardíaca (bat.min⁻¹) segundo grupos e momentos

Grupo	Momentos					Grupo
	M0	M1	M3	M5	M10	
G1	77,2±10,7	66,0±9,4	62,9±7,0	68,9±17,6	70,9±16,3	69,2±13,5
G2	79,7±17,0	69,2±12,3	69,3±13,5	78,6±19,4	79,1±22,1	75,1±17,6
G3	80,8±14,1	70,4±10,9	70,3±9,2	79,4±21,6	82,6±20,9	76,7±16,7
Momento	79,2±14,0 ^a	68,5±10,9 ^b	67,5±10,6 ^b	75,6±19,8 ^a	77,5±20,2 ^a	

Nota: Letras minúsculas comparam médias entre momentos.



* p < 0,05

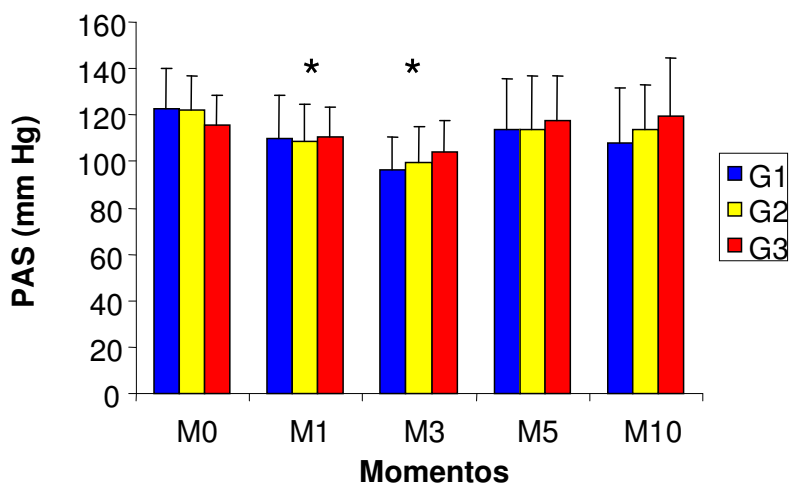
Figura 4 - Freqüência cardíaca (bat.min⁻¹). Média e desvio padrão dos valores observados em cada momento nos três grupos de estudo.

4.5 Pressão arterial sistólica durante a anestesia

Tabela 5 - Média e desvio padrão referentes à pressão arterial sistólica (mmHg) segundo grupos e momentos

	Momentos					Grupo
	M0	M1	M3	M5	M10	
G1	122,9±16,9	110,0±18,6	96,7±13,8	113,9±22,0	107,7±24,0	110,2±20,8
G2	121,9±15,1	108,7±16,1	99,5±15,2	113,9±22,7	114,0±19,0	111,6±19,0
G3	115,5±13,0	110,7±12,5	104,1±13,6	117,9±19,0	119,5±25,1	113,5±17,9
Momento	120,1±15,2 ^a	109,8±15,7 ^b	100,1±14,3 ^c	115,2±21,0 ^a	113,7±23,0 ^a	

Nota: Letras minúsculas comparam médias entre momentos.



* p < 0,05

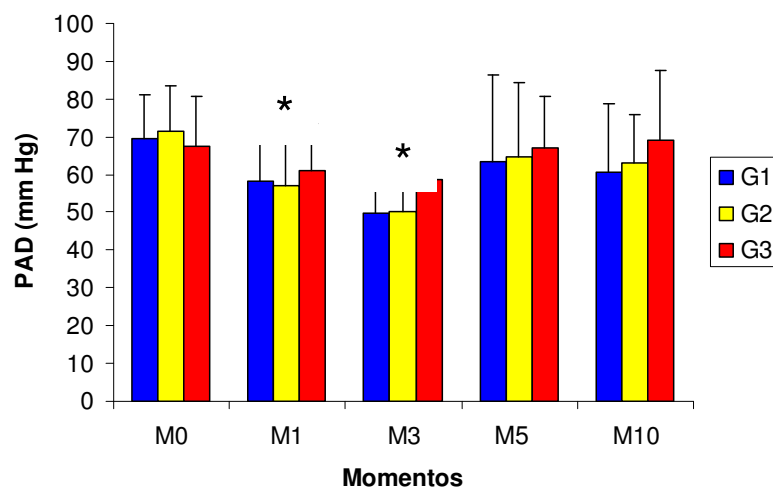
Figura 5 - Pressão arterial sistólica (PAS), em mmHg, nos grupos estudados. Média e desvio padrão dos valores observados em cada momento nos três grupos de estudo.

4.6 Pressão arterial diastólica durante a anestesia

Tabela 6 - Média e desvio padrão referentes à pressão arterial diastólica (mmHg) segundos grupos e momentos

	Momentos					Grupo
	M0	M1	M3	M5	M10	
G1	69,5±11,6	58,1±14,3	49,7±12,8	63,3±22,9	60,6±18,2	60,2±17,4
G2	71,3±12,1	57,0±12,4	50,2±10,2	64,6±19,9	62,9±13,1	61,2±15,4
G3	67,6±13,1	60,9±12,6	58,8±10,4	67,1±13,7	69,1±18,6	64,7±14,2
Momento	69,5±12,2 ^a	58,6±13,0 ^b	52,9±11,8 ^c	65,0±19,0 ^a	64,2±16,9 ^a	

Nota: Letras minúsculas comparam médias entre momentos.



* $p < 0,05$

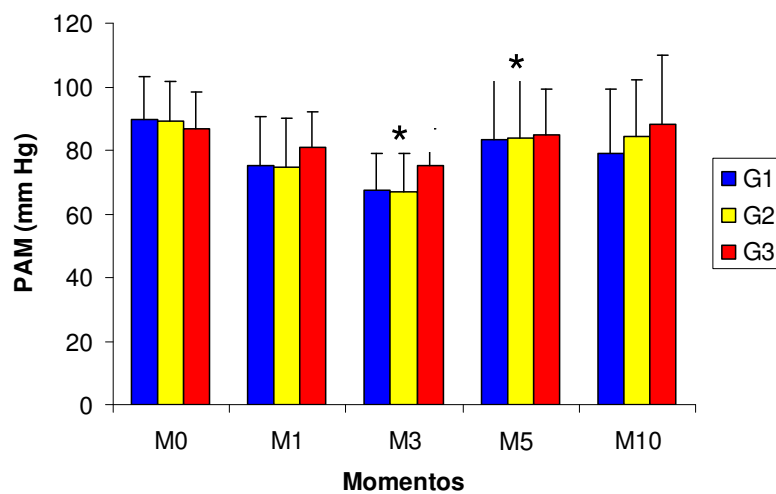
Figura 6 - Pressão arterial diastólica (PAD), em mmHg, nos grupos estudados. Média e desvio padrão dos valores observados em cada momento nos três grupos de estudo.

4.7 Pressão arterial média durante a anestesia

Tabela 7 - Média e desvio padrão referente à pressão arterial média (mmHg), segundo grupos e momentos

	Momentos					Grupo
	M0	M1	M3	M5	M10	
G1	89,6±13,4	75,4±15,1	67,5±11,7	83,6±22,4	79,0±20,2	79,0±18,3
G2	89,2±12,3	74,9±15,3	66,9±12,1	83,8±23,7	84,4±17,6	79,8±18,2
G3	86,6±11,7	80,8±11,4	75,4±11,4	84,6±14,5	88,3±21,7	83,1±15,1
Momento	88,4±12,4 ^a	77,0±14,1 ^b	69,9±12,2 ^c	84,0±20,3 ^a	83,9±19,9 ^a	

Nota: Letras minúsculas comparam médias entre momentos.



* $p < 0,05$

Figura 7- Pressão arterial média (PAM), em mmHg, nos grupos estudados. Média e desvio padrão dos valores observados em cada momento nos três grupos de estudo.

4.8 Saturação de pulso do oxigênio (%)

Tabela 8- Média e desvio-padrão referentes à saturação de pulso do oxigênio (%) segundo grupos e momentos

	Momentos					Grupo
	M0	M1	M3	M5	M10	
G1	97,7±1,2	98,5±1,1	98,5±0,8	98,3±0,9	98,5±1,1	98,3±1,0
G2	97,1±2,0	98,3±1,6	98,8±0,8	98,8±0,7	98,5±0,7	98,3±1,4
G3	96,9±1,8	97,0±4,4	98,7±0,7	98,8±0,8	98,6±1,0	98,0±2,3
Momento	97,2±1,7 ^c	97,9±2,8 ^b	98,6±0,8 ^a	98,6±0,8 ^a	98,5±0,9 ^{ab}	

Nota: Letras minúsculas comparam médias entre momentos.

M3=M5>M10>M1>M0

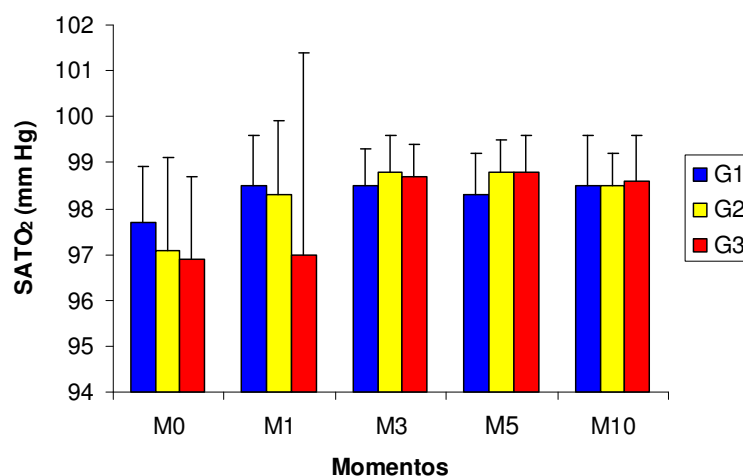


Figura 8 - Saturação de pulso do oxigênio nos grupos estudados. Média e desvio padrão dos valores observados em cada momento nos três grupos de estudo.

A administração de doses de resgate de efedrina não foi necessária em nenhum grupo, assim como o emprego da atropina para o tratamento de bradicardia. A hipertensão arterial, segundo critérios estabelecidos pelo estudo (pressão arterial maior que 200 mmHg ou aumento acima de 30% dos valores iniciais), não foi observada em nenhum paciente.

5 Discussão

5.1 Discussão da metodologia

5.1.1 Preparo da solução, dose de propofol e utilização do cloridrato de efedrina

Diferentes autores têm investigado meios para prevenir os efeitos depressores do propofol sobre o sistema cardiovascular durante a indução da anestesia. A administração de fluidos antes da indução tem mostrado resultados conflitantes. Segundo El-Beheiry *et al.* (1995), a administração de Ringer lactato (12 ml.kg^{-1}) antes da indução da anestesia em que se empregou o propofol mas sem opióides, foi mais eficaz que o pré-tratamento com a efedrina na dose de $70 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$ por via venosa utilizado para prevenção da hipotensão arterial. Por outro lado, Turner *et al.* (1998) avaliaram pacientes que receberam o fentanil em associação com o propofol para a indução da anestesia e não observaram diminuição na incidência de hipotensão arterial no grupo que recebeu hidratação com solução cristalóide antes do início da anestesia.

Sneyd *et al.*, em 1992, observaram que o glicopirrolato foi incapaz de impedir a hipotensão arterial induzida pelo propofol em idosos, resultado semelhante ao obtido por Chiu *et al.* (2001) que administraram metaraminol em pacientes com idade acima de 55 anos que receberam o propofol como agente indutor da anestesia. Segundo Short *et al.* (1991), o sinergismo entre o midazolam e o propofol é capaz de diminuir a dose necessária deste último em

até 52% como agente indutor da anestesia. Porém, apesar da diminuição significativa da dose do propofol, não foi observada melhora da estabilidade cardiovascular quando comparada aos pacientes que não receberam o benzodiazepínico (Cressey *et al.*, 2001).

A efedrina é um agente adrenérgico, não catecolamínico, cuja ação é predominantemente indireta por liberação de noradrenalina. A principal vantagem do seu emprego decorre do potente efeito venoconstritor, o que aumenta o retorno venoso. No presente estudo, as soluções empregadas na indução da anestesia foram baseadas no estudo de Gamlim *et al.* (1996) que observaram que a administração do propofol e da efedrina, preparados em uma mesma seringa, permitiu a manutenção da proporção entre os dois agentes, independente do volume injetado, o que é particularmente interessante nos casos em que a dose de propofol administrada na indução da anestesia é determinada por critérios como a perda da consciência. Segundo estes autores, os pacientes que receberam o propofol associado à efedrina apresentaram menor incidência de hipotensão arterial, sem aumento da frequência cardíaca ou hipertensão quando comparados aos pacientes que não receberam este agente vasopressor. A ação β_1 adrenérgica induzida pela efedrina parece não produzir aumento da frequência cardíaca em pacientes cuja indução da anestesia foi utilizado o propofol, já que este bloqueia os mecanismos de barorreflexo (Cullen, 1987) e a resposta simpática (Ebert, 1992; Lindgren *et al.*, 1993).

A dose média de efedrina empregada na indução da anestesia nos grupos 1 e 2 variou de 2,9 a 6,2 mg, respectivamente, o que corresponde a 45

a $95 \mu\text{g.kg}^{-1}$. Os valores observados foram baixos quando comparados aos obtidos por Gamlim *et al.* (1996), que empregaram em média 140 a $260 \mu\text{g.kg}^{-1}$ de efedrina. Como a solução de propofol e efedrina administrada por estes autores foi a mesma quando comparada à adotada no presente estudo, é provável que a explicação para esta diferença seja a dose necessária de propofol para que ocorresse a perda da consciência. Gamlin *et al.* administraram 2,7 a $2,9 \text{ mg.kg}^{-1}$ deste hipnótico, enquanto nesta pesquisa a dose utilizada variou de 0,6 a $0,75 \text{ mg.kg}^{-1}$

5.1.2 Monitorização do bloqueio neuromuscular

A monitorização da junção neuromuscular por meio de um estimulador de nervo é útil durante anestésias que envolvem o emprego 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. Contudo, quando se visa a intubação da traquéia, o perfil de resposta do músculo adutor do polegar não encontra paralelismo com o dos músculos intrínsecos da laringe (McCoy *et al.*, 1995). 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 periféricos (Munhoz *et al.*, 2004). Além disso, quando se administra duas vezes a DE_{95} , a instalação do bloqueio no diafragma e nos músculos intrínsecos da laringe é sensivelmente mais curta. Desta forma, com doses elevadas, como a empregada no presente estudo (três vezes a DE_{95}), quando a resposta no músculo adutor do polegar é nula, pode se prever que exista pleno relaxamento dos músculos mais resistentes à ação dos bloqueadores neuromusculares (Almeida, 1996).

Outros fatores inerentes a monitorização da função neuromuscular podem influenciar na instalação do bloqueio neuromuscular, como a freqüência dos estímulos. Feldman *et al.*, em 1995, estudaram os efeitos da freqüência de estimulação do nervo ulnar na instalação do bloqueio produzido por diferentes doses de rocurônio, e observaram uma redução de cerca de 50% no tempo de latência quando aumentaram a freqüência de 0,1Hz para 1Hz. Munhoz *et al.*, em 2004, observaram 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 freqüência 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. 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 frequência, aumenta a atividade metabólica e o fluxo sanguíneo muscular, resultando em maior aporte de droga para o músculo estimulado. Uma outra explicação é que estímulos mais frequentes podem levar a depleção do neurotransmissor no local de estimulação, causando bloqueio maior e mais precoce das respostas musculares (Munhoz *et al.*, 2004).

5.1.3 Anestesia administrada

5.1.3.1 Propofol

O progresso da anestesia venosa possibilitou a distinção dos componentes fundamentais da anestesia, conhecidos como hipnose, analgesia, relaxamento muscular e supressão da resposta ao estresse. Atualmente busca-se a obtenção de cada um deles, por meio da administração do fármaco específico para cada ação que se deseja.

Kissin & Gelman (1987) conceituaram a anestesia como a prevenção de efeitos adversos somáticos e psicológicos pelo uso de diferentes fármacos. Definiram um amplo espectro de ações farmacológicas, incluindo analgesia, ansiólise, amnésia, inconsciência, supressão das respostas motoras somáticas, hormonais e hemodinâmicas a um determinado estímulo cirúrgico que podem ser usadas para se criar um “estado anestesiado”. Talvez sejam estes fatos os maiores sinalizadores do processo evolutivo por que passamos, pois são várias

as alternativas farmacológicas e não existe mais espaço para a anestesia geral sinônimo da utilização de umas poucas medicações administradas empiricamente, com pouco conhecimento farmacodinâmico e farmacocinético. Atualmente tornou-se necessário que o anestesiológista saiba fazer escolhas racionais dos fármacos e das técnicas de anestesia que vai empregar.

O propofol (2,3 diisopropilenofenol) é um alcalifenol com propriedades hipnóticas. Este grupo farmacológico é composto de substâncias insolúveis em solução aquosa, porém altamente lipossolúveis em temperatura ambiente. É preparado em solução a 1% ou 2% em emulsão leitosa branca, constituída de 10% de óleo de soja, 2,25% de glicerol e 1,2% de fosfato purificado de ovos. Essa solução tem um pH de 7,0, sendo discretamente viscosa, estável à luz solar e à temperatura ambiente.

A concentração sangüínea e conseqüentemente a cerebral declinam rapidamente após administração de dose única de propofol, devido à extensa distribuição e rápida eliminação. Nos estudos em que foram empregados modelos cinéticos com dois compartimentos, a meia-vida de distribuição inicial foi de 2 a 8 minutos. Nos modelos com três compartimentos os valores de meia-vida de distribuição inicial e lenta foram de 1 a 8 minutos e 30 a 70 minutos, respectivamente (Chiu & White, 2004). Por ser um composto altamente lipofílico, é inicialmente distribuído para os tecidos melhor perfundidos e em seguida para os tecidos que apresentam menor perfusão, como os músculos e a gordura. O propofol é rapidamente removido do compartimento central por metabolismo hepático, produzindo glucoronídeos hidrossolúveis e conjugados sulfatados que são eliminados pela urina. Quando

administrado em *bolus* de 2,5 mg.kg⁻¹, atinge uma concentração plasmática 5 vezes maior que a necessária para induzir hipnose em um paciente adulto. Da mesma forma que a hipnose ocorre rapidamente, os efeitos colaterais, como a hipotensão arterial, também aparecem como conseqüência da sobredose inicial a que o paciente é submetido.

5.1.3.2 Remifentanil

Segundo Peacock & Philip (1999), o opióide ideal deve possuir como características:

- 1) rápido início de ação para: a) oferecer proteção aos reflexos da laringoscopia e intubação, nos casos em que a utilização de uma técnica de seqüência rápida está indicada; b) propiciar analgesia profunda desde o início do procedimento;
- 2) permitir rápida titulação para oferecer variabilidade da profundidade da analgesia, de acordo com o momento do perioperatório;
- 3) tempo de recuperação adequado aos novos agentes hipnóticos de ação muito rápida para que não ocorra retardo do tempo de recuperação dos pacientes, ocasionado pelo efeito adverso dos opióides, como a depressão respiratória;
- 4) baixa incidência de efeitos colaterais - a fim de que sejam evitadas situações como depressão respiratória tardia, retenção urinária, prurido intenso e, principalmente, náuseas e vômitos;
- 5) baixo custo;

- 6) melhor sinergismo possível com os demais anestésicos utilizados, pois: a) quanto maior o sinergismo entre os anestésicos, menores as doses de ambos para determinado efeito e menos efeitos colaterais e, b) menor custo relacionado à diminuição do consumo de ambas as drogas;
- 7) pequena variabilidade farmacocinética e farmacodinâmica entre os pacientes, resultando em produtividade e segurança no manuseio do opióide;
- 8) promover boa estabilidade hemodinâmica perioperatória e proteção das respostas metabólicas ocasionadas pelo trauma.

Durante a indução da anestesia, o emprego de opióides em associação com os agentes hipnóticos, tem como objetivo atenuar a resposta à laringoscopia e à intubação traqueal. Uma associação cada vez mais freqüente, dado as características individuais destes fármacos, é a do propofol com o remifentanil, especialmente nos pacientes em que se deseja retorno rápido da consciência e da ventilação espontânea, como é o caso da anestesia ambulatorial (Chiu & White, 2004).

O remifentanil, uma 4-anilinpiperidina com uma cadeia lateral metil éster, agonista seletivo dos receptores opióides μ , desenvolvido para preencher a necessidade de um opióide de ação ultracurta, foi descrito pela primeira vez em 1990 e aprovado para uso clínico em 1996 (Coda, 2004). A cadeia lateral éster deste fármaco é suscetível ao metabolismo por esterases sangüíneas e

teciduais, produzindo um composto 800 a 2000 vezes menos potente (Glass *et al.*, 1999).

A meia-vida do remifentanil varia de 3,8 a 8,3 minutos, o que faz dele o opióide de ação mais rápida disponível no mercado. Seu perfil de depuração determina uma meia-vida de eliminação terminal de 8,8 a 20 minutos, menor do que a do alfentanil que é de 60 a 120 minutos. Sua meia-vida contexto dependente para infusões de tempo indeterminado é de 3 a 10 minutos, não ultrapassando 10 minutos para infusões superiores até mesmo a 24 horas (Nora & Fortis, 2001).

O T_{1/2} Keo, derivado de uma constante de velocidade chamada Keo, é o tempo para que seja alcançada a metade da concentração do opióide no local efetor ou biofase. Quanto maior o Keo de um fármaco, maior a velocidade de entrada deste no local efetor e, portanto, menor o seu T_{1/2} Keo. Uma dose alta e única, em *bolus*, de fentanil ou sufentanil gera concentrações plasmáticas elevadas e uma curva de depuração relativamente rápida, mas está associado ao lento início de ação devido ao T_{1/2} Keo elevado desses opióides. Ambos têm pico de ação acima de 3 minutos e tempo de recuperação de, pelo menos, 45 minutos, quando utilizados em doses consideradas adequadas para bloquear o estresse perioperatório de médio a pequeno porte. Uma vez utilizados em infusão contínua, apresentam tempos de recuperação ainda maiores, que variam de 45 a 60 minutos, dependendo do tempo de infusão (Camu *et al.*, 1994; Glass *et al.*, 1994). O alfentanil, antes do remifentanil, era o representante do grupo que mais se aproximava do opióide ideal. Tem um pico de ação rápido, em média de um minuto, boa qualidade de

proteção aos reflexos de laringoscopia e de intubação e proporciona boa analgesia perioperatória, mas comparativamente ao alfentanil, o remifentanil apresenta vantagens em dois aspectos fundamentais: 1) melhor estabilidade hemodinâmica, sendo facilmente titulável com respostas mais rápidas; e, 2) recuperação mais rápida, aspecto vantajoso principalmente em cirurgias ambulatoriais (Philip *et al.*, 1997).

Vianna, em 2000, determinou taxas de remifentanil que devem ser mantidas para obtenção de determinadas concentrações plasmáticas de tal forma que, taxas fixas de remifentanil de 0,1, 0,25, 0,5 e 1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, geram concentrações de 2,5, 7, 14 e 25 $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$, respectivamente. Albertin *et al.*, em 2005, avaliaram a concentração do remifentanil no órgão-alvo necessária para bloquear a resposta simpática à intubação traqueal em 50% dos pacientes que receberam o propofol até a perda consciência de acordo com o BIS (índice bispectral) e concluíram que ela era de 5 $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$. Para efeitos práticos, segundo estes autores, esta concentração pode ser obtida com a infusão manual de remifentanil com ritmo de 0,5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ por 60 segundos, seguido de manutenção com 0,2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$. Neste estudo, adotou-se o ritmo de infusão do remifentanil proposto por Vianna *et al.* (2000), que foi de 0,5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ até a intubação traqueal, seguido de manutenção com 0,3 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$.

Segundo Jhaveri *et al.* (1997), a dose necessária para a perda da consciência em 50% dos pacientes que receberam remifentanil foi de 12 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, enquanto doses abaixo de 5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ não produziram inconsciência em nenhum indivíduo. Mesmo quando a menor dose foi adotada, houve rigidez muscular

moderada em 40% dos pacientes, e com a dose mais elevada, 60% apresentaram rigidez muscular intensa. Esse efeito limita a utilidade dos opióides como agentes isolados para indução da anestesia.

5.2 Discussão dos resultados

5.2.1 Variáveis antropométricas

Após a análise estatística, observou-se que os grupos foram homogêneos em relação à idade, sexo, peso, altura, IMC e estado físico (Tabela 1), constituindo-se esta população de adultos não idosos.

5.2.2 Classificação de Mallampati, Cormack & Lehane e Goldberg

Quanto à pontuação dos pacientes de acordo com o teste de Mallampati, a classificação de Cormack & Lehane e de Goldberg, não houve diferença estatística entre os grupos, como observado na tabela 2.

Neste estudo, o teste de Mallampati modificado por Sansoon & Young foi empregado para avaliação da previsão de intubação difícil. A tabela 13 (apêndice) evidenciou poucos pacientes pertencentes à classe III segundo esta classificação e nenhum indivíduo considerado como classe IV. As condições de laringoscopia e intubação foram consideradas satisfatórias na maioria dos pacientes e podem ser justificadas pelo bloqueio concomitante dos músculos responsáveis pela força da mandíbula e dos músculos laríngeos, em grau suficiente para a intubação.

A laringoscopia e/ou a intubação difícil ocorrem em 1% a 8% das anestésias gerais (Crosby *et al.* 1998). Dos métodos disponíveis, o de Mallampati original (Mallampati *et al.*, 1985) e o modificado por Sansoon & Young (1987) são os mais utilizados como instrumentos de previsão para possível dificuldade no manuseio da via aérea. Lee *et al.* (2006), realizaram uma revisão sistemática sobre a eficiência dos testes de Mallampati (original e modificado), e concluíram que existe uma boa correlação entre os resultados destas avaliações e a identificação da qualidade da laringoscopia, que pode ser classificada como o proposto por Cormack & Lehane (1984) (Figura 2). Porém, quando a dificuldade de intubação é considerada, os testes de Mallampati, quando empregados de forma isolada, não foram definidos por Lee *et al.* (2006) como meios fidedignos de avaliação. Assim, no presente estudo, avaliaram-se também as condições de intubação, segundo critério proposto por Goldberg *et al.* para estabelecer se houve relação entre os achados pré-anestésicos, durante a laringoscopia e na intubação traqueal.

5.2.3 Tempo de latência

A análise estatística dos valores das medianas do tempo de latência do cisatracúrio foram de 183 segundos para o grupo que não recebeu a efedrina e de 178 segundos para os grupos que receberam o vasopressor, porém não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Tabela 3). No presente estudo, a intubação traqueal foi realizada quando a resposta ao estímulo do músculo adutor do polegar era menor que 5% da resposta controle e as condições de intubação avaliadas pelos

anestesiologistas que participaram do estudo (Tabela 15) parecem ter traduzido os achados obtidos com a monitorização empregada para avaliar a transmissão neuromuscular no momento da intubação traqueal.

Não foram aplicados métodos para avaliação do débito cardíaco ou do fluxo sangüíneo muscular, portanto apenas podemos especular que as alterações da pressão arterial e da freqüência cardíaca traduziriam variações do débito cardíaco e conseqüentemente da irrigação sangüínea dos músculos. No entanto, não observamos alterações hemodinâmicas importantes nos pacientes após a administração do remifentanil e do propofol, com ou sem a efedrina (Tabelas 4, 5, 6 e 7; Figuras 4, 5, 6 e 7). Talvez este seja o motivo para que os tempos de início de ação do cisatracúrio nos três grupos estudados tenham sido semelhantes. Uma outra explicação seria a de que o tempo de latência dos bloqueadores neuromusculares não dependa somente de fatores circulatórios, mas também de fatores não-circulatórios ainda pouco esclarecidos (Audibert & Donati, 1996).

A indução da anestesia deve ser realizada com atenção especial para a possibilidade de hipóxia e aspiração pulmonar do conteúdo gástrico. Estas complicações podem ser evitadas pela apropriada inserção de um tubo na traquéia e pela ventilação mecânica. Porém, o grau de paralisia necessária para a laringoscopia e a intubação traqueal não é obtido imediatamente após a administração do bloqueador neuromuscular. O tempo entre a indução da anestesia e o correto posicionamento do tubo na traquéia deve ser considerado como um período crítico que deve ser diminuído ao menor possível (Donati, 1988a).

A succinilcolina foi introduzida na prática clínica em 1951 e, a despeito de seus inúmeros efeitos colaterais, continua sendo empregada até os dias atuais. Sua popularidade se deve ao curto tempo de latência, que se situa entre 30 e 60 segundos e a sua ultracurta duração (menos de 10 minutos). A incidência de complicações graves, tais como o desencadeamento de hipertermia maligna, da hipercalemia fatal, assim como bradidisritmias, o aumento das pressões intragástrica e intra-ocular, tem levado à busca de agentes do tipo adespolarizante, sem estes efeitos indesejáveis, mas com tempo latência e duração semelhantes.

Grant *et al.* (1998) e Stevens & Wheatley (1998) demonstraram a possibilidade de intubar pacientes que receberam propofol e remifentanil, sem o emprego de BNM. Mas, Schlaich *et al.* (2000), avaliaram as condições de intubação 3 minutos após a administração de diferentes doses de rocurônio em pacientes que receberam remifentanil e propofol para indução da anestesia e concluíram que a incidência de condições aceitáveis (boas ou excelentes) foi a mesma entre os pacientes que receberam rocurônio nas doses de 0,3, 0,45 ou 0,6 mg.kg⁻¹. No entanto, condições consideradas ruins de intubação foram encontradas em 40% dos pacientes que não receberam o bloqueador neuromuscular. Mencke *et al.*, em 2003, avaliaram as condições de intubação em pacientes que receberam o propofol e o fentanil, com ou sem o atracúrio. Foram avaliadas também as incidências de rouquidão e de seqüelas pós-operatórias nas cordas vocais. Os autores concluíram que a qualidade da intubação traqueal contribuiu para a morbidade da laringe, e que excelentes condições são menos freqüentemente associadas com estas complicações. A

adição do atracúrio ao propofol e ao fentanil melhorou de forma significativa a qualidade da intubação traqueal e, portanto diminuiu a probabilidade de trauma da laringe.

O cisatracúrio, potente bloqueador neuromuscular adespolarizante (DE_{95} igual a $0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$), de duração de ação intermediária, constitui um dos 10 isômeros do atracúrio, com baixa capacidade de liberar histamina, o que confere maior estabilidade hemodinâmica. Porém, em doses equípotentes, o tempo para obtenção de bloqueio neuromuscular máximo com cisatracúrio é longo. Segundo Mak & Irwin (2004), o tempo de latência do cisatracúrio observado após a administração de $0,15 \text{ mg.kg}^{-1}$ foi de $148,7 \pm 43,1$ segundos. A depuração, por eliminação de Hofmann, é maior que a do atracúrio (77% *versus* 39%), mas a hidrólise por esterases plasmáticas inespecíficas ocorre em menor proporção (Kisor *et al.*, 1993). O bloqueio neuromuscular pode ser mantido estável por infusão venosa contínua de cisatracúrio, sugerindo a falta de efeito cumulativo importante e ausência de dependência de mecanismos renais e/ou hepáticos de depuração (Bevan & Donati, 2004).

O início de ação dos bloqueadores neuromusculares não é determinado apenas pela concentração plasmática, pois esta atinge o nível mais elevado menos de 1 minuto após a injeção, mas o bloqueio neuromuscular máximo é alcançado apenas depois de 2 a 7 minutos se forem dadas doses subparalisantes (Bevan & Donati, 2004). O retardo entre as concentrações plasmáticas máximas e o bloqueio é causado por todos os fatores que modificam o acesso do fármaco à junção neuromuscular, e sua remoção da mesma. Estes incluem o débito cardíaco, a distância do músculo

ao coração e o fluxo sanguíneo muscular (Donati, 1988a). Goat *et al.*, em 1976, demonstraram que o tempo de início de ação da galamina avaliado no músculo tibial anterior de cães era menor quando o fluxo sanguíneo para este músculo era aumentado.

Harrison & Junius, em 1972, já haviam identificado a importância do débito cardíaco no tempo de início de ação da succinilcolina. Bevan *et al.*, em 1985, observaram que o tempo de início de ação do pancurônio era menor nas crianças, que supostamente apresentavam relativamente maior débito cardíaco quando comparadas às crianças com idade mais avançada. Da mesma forma, Donati & Bevan (1986), observaram maior tempo de latência do pancurônio em idosos, que teoricamente apresentavam menor débito cardíaco quando comparados aos indivíduos mais jovens. O tempo de início de ação dos BNM também depende da distância entre o músculo e o coração e do fluxo sanguíneo muscular. Assim, o relaxamento muscular tem início mais rápido nos músculos da mandíbula, faringe, laringe e diafragma do que o observado nas mãos e nos pés, pois se encontram mais próximos da circulação central e recebem maior fluxo sanguíneo. No entanto, o diafragma e os músculos da laringe são os mais resistentes à ação dos agentes não-despolarizantes (Bevan & Donati, 2004).

O tempo de início de ação dos BNM também pode ser influenciado pela potência destes fármacos. Segundo Lien *et al.* (1994), sendo de menor potência, o agente utilizado apresentará um tempo de latência mais curto em comparação com os de maior potência, o que poderia justificar a instalação rápida do bloqueio neuromuscular. Este fenômeno poderia estar relacionado

com a maior quantidade de moléculas dos bloqueadores neuromusculares menos potentes na corrente sangüínea, levando à ocupação de um número de receptores necessário para produzir bloqueio neuromuscular (Meistelman & Donati, 1992). A partir dessa idéia foi sintetizado o rocurônio, um análogo do vecurônio com 1/6 de sua potência, que possui como principal característica uma latência sensivelmente mais curta do que os demais agentes disponíveis para uso clínico (Wierda *et al.*, 1995). No entanto a sua potência molar assemelha-se à da d-tubocurarina e é 7 vezes maior do que a da galamina (Kopman, 1994). Se a potência fosse o único fator responsável pelo seu rápido início de ação, esse tempo de instalação seria semelhante ao da d-tubocurarina e mais lento do que o da galamina. Isto não é o que se observa na prática. Assim supõe-se que a baixa potência não seja o único motivo para o seu extraordinário rápido início de ação (Kopman, 1994). Chaudhry *et al.* (1991) sugerem que a menor ligação protéica do rocurônio (72%), quando comparado ao seu análogo, o vecurônio (91%), possa ser também um dos responsáveis por sua breve instalação.

Casson & Jones, em 1986, demonstraram que o tempo para que ocorra bloqueio neuromuscular máximo diminui de forma acentuada quando se aumenta a dose empregada do vecurônio de 1 a 3 vezes a DE_{95} . Quando doses maiores são administradas, o fator limitante para que ocorra menor tempo de latência parece ser o tempo para que a droga alcance a junção neuromuscular (Donati, 1988a). Quando se deseja tempo de latência curto e condições de intubação traqueal semelhantes àsquelas encontradas com a administração de succinilcolina, doses de rocurônio (1 mg.kg^{-1}) ou mais podem

ser empregadas (Heier *et al.*, 2000). No entanto, estas doses implicam em maior tempo de ação, limitando seu uso em procedimentos curtos ou impõem maior risco aos pacientes caso haja falha na intubação traqueal (Engbaek & Viby-Mogensen, 1999). Uma solução promissora para estes possíveis inconvenientes relacionados ao emprego do rocurônio é o sugammadex, um complexo de ciclodextrinas, moléculas de açúcares, já amplamente empregadas em medicina como agentes solubilizantes, cujos efeitos são aumentar a solubilidade em água dos compostos-alvo, promover a estabilidade metabólica e a biodisponibilidade de compostos lipossolúveis. No caso dos bloqueadores, os únicos que são encapsulados por essas ciclodextrinas são os compostos com núcleo esteroideal, em particular, o rocurônio. O complexo dessa gama ciclodextrina, o Org 25 969 (Sugammadex) e o rocurônio, agora muito hidrossolúvel, é excretado sem dificuldade pelos rins. Esse novo agente verdadeiramente reversor vem sendo testado em animais de laboratório e, mais recentemente, no homem, com resultados bastante animadores (Almeida, 2006).

Técnicas alternativas, não isentas de riscos, têm sido empregadas para encurtar o tempo de latência dos bloqueadores neuromusculares adespolarizantes, entre elas a utilização de altas doses de um único agente (Koller & Husby, 1993). O emprego da técnica da dose preparatória com o objetivo de encurtar o tempo de início de ação de alguns bloqueadores neuromusculares adespolarizantes representa uma alternativa às altas doses desses agentes. Esta técnica foi denominada por Foldes, em 1984, como *priming*, e a dose subparalisante, *priming-dose*. Embora ineficaz para produzir

bloqueio neuromuscular, esta primeira dose ocuparia um considerável número de receptores pós-sinápticos, permitindo o aparecimento mais rápido do efeito da segunda dose do bloqueador neuromuscular. Entretanto, esta técnica não é isenta de riscos, encontrando-se, entre os efeitos indesejáveis, fraqueza muscular (ptose, diplopia, dificuldade de deglutição), hipoventilação, redução da capacidade de tossir, redução do volume pulmonar e potencial deterioração na oxigenação. Pode ocorrer relaxamento da musculatura da faringe, e com isto, maior risco de regurgitação gástrica (Moro & Modolo, 2004). Não existe até o momento um consenso sobre a quantidade da *priming-dose*. Embora alguns autores (Stevens *et al.*, 1997; Puhlinger *et al.*, 2000) recomendem doses entre 20% e 30% da DE_{95} , outros (Donati, 1988b; Kopman & Khan, 2001) enfatizam que a mesma não deve ultrapassar 10% da DE_{95} . Além disso, o intervalo entre a *priming-dose* e a dose de intubação varia entre os diferentes bloqueadores neuromusculares. Para o cisatracúrio e o rocurônio, os intervalos propostos por Kopman & Khan, em 2001 são de 6 e 3 minutos, respectivamente. Embora Naguib (1994) tenha observado diminuição de 20% no tempo de latência do rocurônio com o emprego da *priming-dose* (20% da DE_{95}), quando comparado com a injeção única, outros autores (Foldes *et al.*, 1991; Redai & Feldman, 1995), não observaram esta mesma diminuição.

Segundo Braga *et al.* (2003), o cisatracúrio empregado em doses fracionadas não encurtou o tempo para instalação do bloqueio neuromuscular máximo, resultados semelhantes aos relatados anteriormente por Deepika *et al.* (1999) que empregaram o cisatracúrio ($0,01 \text{ mg.kg}^{-1}$) seguido, após quatro minutos, por uma dose de intubação de $0,19 \text{ mg.kg}^{-1}$, e contrários aos

observados por Stevens *et al.* (1997) que estudaram os efeitos de três diferentes doses preparatórias de cisatracúrio e observaram uma significativa aceleração na instalação do bloqueio neuromuscular quando comparado com o seu emprego sem dose preparatória. A diferença entre os achados, que também utilizaram doses totais correspondentes a 2 vezes a DE_{95} , pode ser atribuída a variações de métodos, envolvendo principalmente o intervalo entre a dose preparatória e a dose complementar.

Gill & Scott (1992) estudaram o tempo de latência do vecurônio em pacientes que receberam o etomidato ou o tiopental como agentes indutores da anestesia e observaram menor tempo de início de ação no grupo que recebeu o etomidato. Esta diferença foi atribuída à menor repercussão hemodinâmica induzida por este hipnótico. Szmuk *et al.* (2000), demonstraram que o tempo de início de ação do rocurônio era aumentado (26%) após administração do esmolol e diminuído após a efedrina (22%).

Muñoz *et al.* (1997), observaram que a administração de efedrina na dose de $70 \mu\text{g.kg}^{-1}$ durante a indução da anestesia diminuiu o tempo de latência do rocurônio em pacientes que receberam tiopental e fentanil. Tan *et al.*, em 2002, estudaram as condições de intubação, 1 minuto após a administração do rocurônio, em pacientes que receberam propofol ($2,5 \text{ mg.kg}^{-1}$) associado ou não à efedrina (15 mg) e observaram uma proporção significativamente maior de condições classificadas como excelentes, no grupo que recebeu propofol e efedrina (84%) quando comparadas às encontradas no grupo em que não se empregou este agente vasopressor (32%).

Kim *et al.* (2003), avaliaram os efeitos da efedrina (70 ou 110 $\mu\text{g.kg}^{-1}$) no tempo de início de ação do vecurônio em pacientes que receberam propofol (2 a 2,5 mg.kg^{-1}) e fentanil. Este estudo se distingue dos demais anteriormente citados por avaliar o débito cardíaco (Doppler transcutâneo). Os autores observaram que o grupo que recebeu a efedrina houve aumento do débito cardíaco e diminuição do tempo de latência do rocurônio, embora a dose de 110 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ tenha provocado maior incidência de efeitos indesejados como hipertensão arterial e taquicardia. Por outro lado, Komatsu *et al.*, em 2003, avaliaram o tempo de início de ação do vecurônio em pacientes que receberam o propofol como agente indutor da anestesia associado ou não à efedrina (210 $\mu\text{g.kg}^{-1}$) e avaliaram, por métodos não-invasivos, o débito cardíaco e concluíram que apesar de observar um aumento dos parâmetros hemodinâmicos aferidos no grupo que recebeu a efedrina, não houve diminuição do tempo de início de ação do vecurônio. Herweling *et al.* (2004) estudaram os efeitos da efedrina no tempo de latência do rocurônio em porcos que receberam tiopental na indução da anestesia e aferiram, por métodos invasivos, o débito cardíaco e a pressão arterial, enquanto o fluxo sanguíneo muscular foi avaliado por meio de microesferas fluorescentes. Os autores observaram um aumento do débito cardíaco e do fluxo sanguíneo muscular no grupo de animais que receberam a efedrina, mas não houve diminuição no tempo de latência do rocurônio quando comparado ao grupo que não recebeu o vasopressor.

Audibert & Donati (1996), aplicaram um torniquete durante 5 minutos (quando $T1=80\%$ do $T1$ inicial) no membro superior de pacientes que

receberam o tiopental e o fentanil como agentes indutores da anestesia e avaliaram o tempo de latência do rocurônio, do vecurônio e do mivacúrio, por meio de estímulos simples (0,1 Hz) em ambos os braços. Os autores observaram que a aplicação do torniquete, e, portanto a diminuição do fluxo sanguíneo muscular, não afetou o tempo de início de ação dos bloqueadores neuromusculares considerados potentes como o vecurônio e o mivacúrio, mas apenas do rocurônio. A explicação seria que os bloqueadores neuromusculares dependem não apenas de fatores circulatórios para terem acesso à junção neuromuscular. Existe a hipótese de que ocorra uma redistribuição da área extrajuncional para a juncional durante o início de ação dos bloqueadores neuromusculares e que este processo é mais importante para os agentes mais potentes como o vecurônio, o mivacúrio e o cisatracúrio, quando comparados ao rocurônio.

Um avanço na anestesia venosa está sendo delineado com o AV430A, denominado gantracurium. Trata-se de uma nova classe de bloqueadores neuromusculares chamada de clorofumarato, rapidamente inativado por cisteínas plasmáticas, resultando em um fármaco de rápido início de ação e uma ultracurta duração (Lien, 2002). Em experimentação animal e no homem, a administração do fármaco mostrou insignificantes efeitos colaterais em doses até três vezes a DE95 (Savarese *et al.*, 2004).

5.2.4 Variáveis hemodinâmicas

A análise dos valores de FC, PAS, PAD e PAM (Tabelas 4, 5, 6 e 7; Figuras 4, 5, 6 e 7) mostraram uma diminuição estatisticamente significativa nos

momentos M1 e M3, com recuperação a partir de M5. Porém, não houve diferença entre os diferentes grupos e os valores observados não foram clinicamente importantes, pois não puderam ser considerados como hipotensão arterial (valores abaixo de 40% dos observados antes da indução) ou bradicardia (valores abaixo de 60 batimentos cardíacos por minuto). A efedrina não alterou os valores de pressão arterial e de frequência cardíaca nos grupos em que foi empregada.

Apesar de ser considerado o agente anestésico que melhor atenua a resposta cardiovascular à intubação traqueal (Kovac, 1996), o propofol quando empregado durante a indução anestésica, pode causar hipotensão arterial em alguns pacientes, especialmente nos idosos (Hug *et al.*, 1993). Este efeito tem sido atribuído à diminuição da resistência vascular periférica (Claeys *et al.*, 1988) e/ou do débito cardíaco (Larsen *et al.*, 1988), resultado da vasodilatação venosa (Brussel *et al.*, 1989; Robinson *et al.*, 1997), da inibição dos mecanismos de barorreflexo (Sellgren *et al.*, 1994) e da depressão da contratilidade miocárdica (Coetzee *et al.*, 1989; Pagel *et al.*, 1993).

Dependendo da dose empregada durante a indução da anestesia, o propofol reduz de 15 a 30% a pressão arterial (White, 1988 A). Este efeito é acentuado pela administração de opióides, principalmente em pacientes idosos e hipovolêmicos, assim como nos indivíduos com função do ventrículo esquerdo limitada (Shuttler *et al.*, 1988). A diminuição da resistência vascular sistêmica (até 50%) causada pelo propofol depende da dose e da velocidade de injeção e geralmente ocorre nos primeiros 10 minutos. Hug *et al.*, em 1993, investigaram a incidência de hipotensão arterial e bradicardia

em mais de 25.000 pacientes, com idade entre 18 e 80 anos, que receberam o propofol durante a indução da anestesia e observaram que 15,7% deles apresentaram PAS menor que 90 mmHg e que 77% destes episódios ocorreram dentro de um intervalo de 10 minutos após a administração deste hipnótico. Os autores observaram bradicardia (FC menor que 50 batimentos por minuto) em apenas 4,8% dos pacientes. A hipotensão arterial foi significativamente maior nos idosos, nas mulheres, nos indivíduos submetidos à cirurgia abdominal e nos casos em que houve associação do propofol com opióides ou benzodiazepínicos.

Em um estudo retrospectivo, Reich *et al.*, em 2005, concluíram que os fatores predisponentes para hipotensão arterial durante os 10 primeiros minutos após a indução da anestesia em pacientes estado físico ASA I e II eram: idade igual ou superior a 50 anos, pressão arterial média pré-operatória inferior a 70 mmHg, emprego de midazolam durante a indução e o uso do propofol (independente da dose empregada).

Quando alguns fármacos são associados, por causa do sinergismo entre eles, é possível se obter um maior efeito de cada agente com uma menor dose. Pode-se citar como exemplo a concentração plasmática de remifentanil necessária para a abolição dos movimentos em 95% dos pacientes na incisão na pele: $7,61 \text{ ng.ml}^{-1}$, quando associado a uma concentração plasmática de propofol de $2,82 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$ (Vuyk *et al.*, 1997). Essa concentração está abaixo da concentração plasmática necessária do remifentanil, quando administrado de forma isolada. Tem-se demonstrado maior sinergismo entre a associação propofol/remifentanil do que quando se compara o propofol com outros

opióides, ou seja, a dose necessária de propofol para a abolição de um reflexo é menor quando o opióide utilizado é o remifentanil (Vuyk *et al.*, 1997).

Wilhelm *et al.*, em 2002, observaram que o tempo de início de ação e as doses empregadas do propofol, do etomidato e do tiopental, estavam significativamente diminuídas nos pacientes que receberam o remifentanil (0,5 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ por 5 minutos) quando comparados aos pacientes que receberam o fentanil (*bolus* de 1,5 $\mu\text{g.kg}^{-1}$). Segundo estes autores, houve diminuição da pressão arterial em todos os grupos, mas a hipotensão foi maior no grupo que recebeu a associação propofol-remifentanil (26%), quando comparado aos grupos tiopental-remifentanil (18%) e etomidato-remifentanil (16%).

É possível que o ritmo de administração do propofol (30 mg.min^{-1}) adotado no presente estudo, tenha sido o responsável pela ausência de alterações significativas da pressão arterial e da frequência cardíaca, já que na maior parte dos trabalhos em que foram avaliados os efeitos hemodinâmicos do propofol empregado durante a indução da anestesia, bem como a ação deste hipnótico sobre o tempo de latência dos bloqueadores neuromusculares, a dose administrada foi de 2 a 2,5 mg.kg^{-1} , “em bolus”. Segundo Peacock *et al.* (1990), a redução dos valores de pressão arterial, após o emprego do propofol, é menor quando o ritmo da administração for reduzido para 50 mg.min^{-1} .

Outra possibilidade para a estabilidade hemodinâmica observada no presente estudo foram as baixas doses de propofol empregadas até a perda da consciência dos pacientes estudados (40 a 50 mg, o que equivale a 0,6 a 0,75 mg.kg^{-1}). É provável que o ritmo de infusão lento deste hipnótico, a

administração prévia do midazolam e o sinergismo com o remifentanil tenham permitido a significativa redução da dose necessária de propofol.

A análise dos valores da saturação de pulso do oxigênio, embora tenha demonstrado diferença estatisticamente significativa (Tabela 8, Figura 8), do ponto de vista clínico é irrelevante. Não se pode considerar como hipoxemia, pois todos os valores situaram-se entre 97 e 98%.

6 Conclusões

Nas condições utilizadas neste estudo pode-se concluir que:

1. a administração de efedrina não influenciou os efeitos hemodinâmicos da associação remifentanil e propofol;
2. não houve diferença no tempo de latência do cisatracúrio nos três grupos estudados.

7 Referências*

Albert F, Hans P, Bitar Y *et al.* Effects of ephedrine on the onset time of neuromuscular block and intubating conditions after cisatracurium: preliminary results. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2000; 51: 167-71.

Albertin C, Casati A, Federica L, Roberto V, Travaglini V *et al.* The effect-site concentration of remifentanil blunting cardiovascular responses to tracheal intubation and skin incision during bispectral index-guided propofol anesthesia. *Anesth Analg.* 2005; 101: 125-30.

Ali HH, Savarese JJ. Monitoring of neuromuscular function. *Anesthesiology.* 1976; 45: 216-49.

Almeida MCS. Monitorização da transmissão neuromuscular. *Rev Bras Anesthesiol.* 1996; 46: 2: 75-7.

Almeida MCS. A revolução na anestesia venosa: sugammadex e gantracurium. *Rev Bras Anesthesiol.* 2006;56(4):427.

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

Bagatini A, Falcão ACCL, Albuquerque MAC. Propofol. In: Duarte NMC, Bagatini A, Anzoategui LC. *Curso de Educação à Distância em Anestesiologia.* São Paulo: Segmento Farma Editores; 2005. p.143-59.

Bevan JC, Donati F, Bevan DR. Attempted acceleration of the onset of pancuronium. Effect of divided doses in infants and children. *Br J Anaesth.* 1985; 57: 1205-8.

* International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Ann Intern Med* 1997; 126:36-47.
National Library of Medicine. List of journals indexed in Index Medicus. Washington, 2001. 248p.

Bevan DR, Donati F. Relaxantes musculares. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. Anestesia Clínica. 4^a ed. Barueri: Manole; 2004. Cap. 16: 419-47.

Braga AFA, Potério GMB, Braga FSS, Cremonesi E, Siqueira FP, Carvalho VH - Dose preparatória versus injeção única. Estudo comparativo entre diferentes doses de cisatracúrio. Rev Bras Anesthesiol. 2003;53:(1):9-16.

Brussel T, Theissen JL, Vigfusson G et al. Hemodynamic and cardiodynamic effects of propofol and etomidate: negative inotropic properties of propofol. Anesth Analg. 1989;69: 35-40.

Camu F, Lauwers M, Vanlersberghe C. Total Intravenous Anesthesia. In: White PF. Textbook of Intravenous Anesthesia. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997. p.375-92.

Casson WR, Jones RM. Vecuronium induced neuromuscular blockade. The effect of increasing dose on speed of onset. Anaesthesia. 1986; 41: 354-7.

Chaudhry I, Foldes FF, Ohta Y et al. The protein binding of org 9426 and its inhibitory effect of human cholinesterases. Anesthesiology. 1991; 75:786A.

Chiu CL, Tew GP, Wang CY. The effect of prophylactic metaraminol on systemic hypotension caused by induction of anaesthesia with propofol in patients over 55 years old. Anaesthesia. 2001; 56: 893-7.

Chiu JW, White PF. Anestesia intravenosa não-opióide. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. Anestesia Clínica, 4^a ed. Barueri: Manole; 2004. Cap.13:327-43.

Coda BA. Opióides. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. Anestesia Clínica. 4^a ed. Barueri: Manole; 2004. Cap. 14, p.345-75.

Coetzee A, Fourie P, Coetzee J et al. Effect of various propofol plasma concentrations on regional myocardial contractility and left ventricular afterload. Anesth Analg. 1989; 69: 473-83.

Cormack RS, Lehane J. Difficult tracheal intubation in obstetrics. *Anaesthesia*. 1984;39:1105-11.

Claeys MA, Gepts E, Camu F. Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol. *Br J Anaesth*. 1988; 60: 3-9.

Cressey DM, Claydon P, Bhaskaran NC et al. Effect of midazolam pre-treatment on induction dose requirements of propofol in combination with fentanyl in younger and older adult. *Anaesthesia*. 2001; 56:108-13.

Crosby ET, Cooper RM, Douglas MJ et al. The unanticipated difficult airway with recommendations for management. *Can J Anaesth*. 1998; 45:757-76.

Cullen PM, Turtle M, Prys-Roberts C et al. Effect of propofol anesthesia on baroreflex activity in humans. *Anesth Analg*. 1987; 66:1115-20.

Deepika K, Kenaan CA, Bikhazi GB et al. Influence of the priming technique on pharmacodynamics and intubating conditions of cisatracurium. *J Clin Anesth*. 1999;11:572-5.

Donati F, Bevan DR. The influence of patient's sex, age and weight on pancuronium onset time. *Can Anaesth Soc J*. 1986;33: S86.

Donati F. Onset of action of relaxants. *Can J Anaesth*. 1988a; 35:S52-8.

Donati F. The priming saga: where do we stand now? *Can J Anesth*. 1988b;35:1-4.

Ebert TJ, Muzi M, Berens R et al. Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. *Anesthesiology*. 1992;76: 725-33.

El-Beheiry H, Kim J, Milne B. Prophylaxis against the systemic hypotension induced by propofol during rapid sequence intubation. *Can J Anaesth*. 1995;42: 875-87.

Engbaek J, Viby-Mogensen J. Can rocuronium replace succinylcholine in a rapid-sequence induction of anesthesia? *Acta Anaesthesiol Scand.* 1999; 43: 1-3.

Ezri T, Szmuk P, Warters RD et al. Changes in onset time of rocuronium in patients pretreated with ephedrine and esmolol: the role of cardiac output. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003; 47:1067-72.

Feldman SA, Khaw K. The effect of dose and the rate of stimulation on the action of rocuronium. *Eur J Anaesth.* 1995;12:15-7.

Foldes FF. Rapid tracheal intubation with non-depolarizing neuromuscular blocking drugs: the priming principle. *Br J Anaesth.* 1984; 56:663.

Foldes FF, Nagashima H, Nguyen HD et al. The neuromuscular effects of ORG 9426 in patients receiving balanced anesthesia. *Anesthesiology.* 1991;75:191-6.

Fragen RJ. Diprivan (Propofol): a historical perspective. *Semin Anesth.* 1988;7 (suppl.1): 1-4.

Gamlin F, Vucevic M, Winslow L et al. The haemodynamic effects of propofol in combination with ephedrine. *Anaesthesia.* 1996; 51: 488-91.

Gill RS, Scott RPF. Etomidate shortens the onset time of neuromuscular block. *Br J Anaesth.* 1992;69: 444-6.

Glass PSA, Shafer SL, Jacobs JR et al. Intravenous drug delivery systems. In: Miller RD. *Anesthesia*, 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1994; p.389-416.

Glass PS, Gan TJ, Howell S. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. *Anesth Analg.* 1999;89:S7-14.

Goat VA, Yeung ML, Blakeney C, Feldman SA. The effect of blood flow upon the activity of gallamine triethiodide. *Br J Anaesth.* 1976; 48:69-73.

Goldberg ME, Larijani GE, Azad SS et al. Comparison of tracheal intubating conditions and neuromuscular blocking profiles after intubating doses of mivacurium chloride or succinylcholine in surgical outpatients. *Anesth Analg.* 1989;69:93-9.

Grant S, Noble S, Woods A, Murdoch J, Davidson A. Assessment of intubating conditions in adults after induction with propofol and varying doses of remifentanil. *Br J Anaesth.* 1998; 81: 540-3.

Hans P, Dewé W, Albert A. Onset time of neuromuscular block and intubating conditions: influence of different stimulation patterns. *Acta Anaesthesiol Belg.* 1997; 48:15-21.

Harrison GA, Junius F. The effect of circulation time on the neuromuscular action of suxamethonium. *Anesth Intensive Care.* 1972;1:33-9.

Harsten A, Gillberg L. Intubations conditions provided by propofol and alfentanil-acceptable, but not ideal. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1997;41:985-7.

Heier T, Caldwell JE. Rapid tracheal intubation with large dose rocuronium: a probability- based approach. *Anesth Analg.* 2000; 90:175-9.

Herweling A, Latorre F, Herwig A, Horstick G, Kempfski O, Gervai HW. The hemodynamic effects of ephedrine on the onset time of rocuronium in pigs. *Anesth Analg.* 2004; 99:1703-7.

Hug CC Jr, McLeskey CH, Nahrwold MI et al. Hemodynamic effects of propofol: data from over 25 000 patients. *Anesth Analg.* 1993; 77(suppl 4): S21-9.

Jhaveri R, Joshi P, Batenhorst R et al. Dose comparison of remifentanil and alfentanil for loss of consciousness. *Anesthesiology.* 1997; 87:253-9.

Katz RL. Neuromuscular effects of d-tubocurarine, edrophonium and neostigmine in man. *Anesthesiology.* 1967; 28:327-36.

Katz RL, Stirt J, Murray AL, Lee C. Neuromuscular effects of atracurium in man. *Anesth Analg.* 1982; 61:730-4.

Kim KS, Cheong MA, Jeon JW, Lee JH, Shim JC. The dose effect of ephedrine on the onset time of vecuronium. *Anesth Analg.* 2003;96(4):1042-6.

Kisor DF, Schmith VD, Wargin WA et al. Importance of organ-independent elimination of cisatracurium. *Anesth Analg.* 1996;83:1065-71.

Kissin I. General anesthetic action: an absolute notion? *Anesth Analg.* 1993;76:215-8.

Kissin I, Gelman S. Three components of anesthesia: one more reason to accept the concept. *Anesth Analg.* 1987;66(1):98.

Koller ME, Husby P. High-dose vecuronium may be an alternative to suxamethonium for rapid-sequence intubation. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1993;37:465-8.

Kopman AF. Molar potency and the onset of action of rocuronium. *Anesth Analg.* 1994;78:815.

Kopman AF, Khan NA. Precurarization and priming: a theoretical analysis of safety and timing. *Anesth Analg.* 2001;93:1253-6.

Komatsu R, Nagata O, Ozaki M, Sessler DI. Ephedrine fails to accelerate the onset of neuromuscular block by vecuronium. *Anesth Analg.* 2003; 97: 480-3.

Kovac AL. Controlling the hemodynamic response to laryngoscopy and endotracheal intubation. *J Clin Anesth.* 1996; 8:63-79.

Larsen R, Rathgeber J, Bagdahn A et al. Effects of propofol on cardiovascular dynamics and coronary blood flow in geriatric patients. *Anaesthesia.* 1988; 43(suppl): 25-31.

Lavazais S, Debaene B. Choice of the hypnotic and the opioid for rapid-sequence induction. *Eur J Anaesth.* 2001; 23:66-70

Lee A, Fan LTY, Gin T, Karmakar MK, Kee WDN. A systematic review (meta-analysis) of the accuracy of the Mallampati tests to predict the difficult airway. *Anesth Analg*. 2006; 102:1867-78.

Lewis CB. Endotracheal intubation under thiopental. *Anaesthesia*. 1948;3:113-5.

Lien CA, Belmont MR, Kopman AF et al. New and currently available muscle relaxants. *Refresher Courses in Anesthesiology*. 1994; 21:255-82.

Lien CA. The Pharmacology of GW280430A: a new nondepolarizing neuromuscular blocking agent. *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain*, 2002;21:86-91.

Lindgren L, Yliu-Hankala A, Randell T et al. Haemodynamic and catecholamine responses to induction of anaesthesia and tracheal intubation: comparison between propofol and thiopentone. *Br J Anaesth*. 1993; 70: 306-10.

Mak PH, Irwin MG. The effect of cisatracurium and rocuronium on cisatracurium precurarization and the priming principle. *J Clin Anesth*. 2004; 16:83-7.

Mallampati SR, Gatt SP, Gugino LD et al. A clinical sign to predict difficult tracheal intubation : a prospective study. *Can Anaesth Soc J*. 1985; 32: 429-34.

McCoy EP, Mirakhur RK, Connolly FM et al. The influence of the duration of control stimulation on the onset and recovery of neuromuscular block. *Anesth Analg*. 1995; 80:364-7.

McKeating K, Bali IM, Dundee JW. The effects of thiopentone and propofol on upper airway integrity. *Anaesthesia*. 1988; 43: 638-40

Meistelman C, Donati F. Rocuronium (ORG 9426) neuromuscular blockades at the adductor muscle of the larynx and adductor pollicis in humans. *Can J Anaesth*. 1992; 39:665-9.

Mencke T, Echternach M, Kleinschmidt S, Lux P, Barth V et al. Laryngeal morbidity and quality of tracheal intubation. A randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2003; 98:1049-56.

Minto CF, Schnider TW, Egan TD et al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. I. Model development. *Anesthesiology*. 1997; 86:24-33.

Moro ET, Módolo NSP. Indução anestésica com a técnica de seqüência rápida. *Rev Bras Anesthesiol*. 2004; 54:(4): 595-606.

Munhoz DC, Braga AFA, Potério GMB. Influência da freqüência de estímulos na instalação do bloqueio neuromuscular produzido pelo rocurônio e pancurônio. Avaliação pelo método acelerográfico. *Rev Bras Anesthesiol*. 2004; 54(1): 3-12.

Muñoz HR, Gonzáles AG, Dagnino JA et al. The effect of ephedrine on the onset time of rocuronium. *Anesth Analg*. 1997; 85: 437-40.

Naguib M, Abdulatif M, Gyasi HD et al. Priming with atracurium: improving intubating conditions with additional doses of thiopental. *Anesth Analg*. 1986; 65:1295-9.

Naguib M. Different priming techniques, including mivacurium, accelerate the onset of rocuronium. *Can J Anesth*. 1994;41:902-7.

Nora FS, Fortis EAF. Remifentanil: por que precisamos de outro opióide? *Rev Bras Anesthesiol*. 2001; 51(2): 146-59.

Pagel PS, Warltier DC. Negative inotropic effects of propofol as evaluated by the regional preload recruitable stroke work relationship in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology*. 1993; 78: 100-8.

Pavlin EG, Holle RH. Recovery of airway protection compared with ventilation in humans after paralysis with curare. *Anesthesiology*. 1989; 70: 381-5.

Peacock JE, Lewis RP, Reilly CS et al. Effect of different rates of infusion of propofol for induction of anaesthesia in elderly patients. *Br J Anaesth.* 1990; 65: 346-52.

Peacock JE, Philip BK. Ambulatory anesthesia experience with remifentanyl. *Anesth Analg*,1999; 89: 22-7.

Philip BK, Schuderi PE, Chung F et al. Remifentanyl compared with alfentanil for ambulatory surgery using total intravenous anesthesia. *Anesth Analg.* 1997; 84: 515-21.

Puhringer FK, Scheller A, Kleinsasser A et al. The effect of different priming doses on the pharmacodynamics of cisatracurium. *Anaesthesist.* 2000; 49: 102-5.

Redai I, Feldman SA. Priming studies with rocuronium and vecuronium. *Eur J Anaesthesiol.* 1995; 11: 11-3.

Reich DL, Hossain S, Krol M, Baez B, Patel P, Ariel B et al. Predictors of hypotension after induction of general anesthesia. *Anesth Analg.* 2005; 101: 622-8.

Robinson BJ, Ebert Tj, O`Brian TJ et al. Mechanisms whereby propofol mediates peripheral vasodilation in humans. *Anesthesiology.* 1997; 86: 64-72.

Saarnivaara L, Klemola UM. Injection pain, intubation conditions and cardiovascular changes following induction of anaesthesia with propofol alone or in combination with alfentanil. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1991; 35: 19-23.

Sansoon GL, Young JR. Difficult tracheal intubation: a retrospective study. *Anaesthesia.* 1987; 42: 487-90.

Savarese JJ, Belmont MR, Hashim MA et al. Preclinical pharmacology of GW280430A (AV430A) in the rhesus monkey and in the cat: a comparison with mivacurium. *Anesthesiology.* 2004;100: 835-45.

Schlaich N, Mertzlufft F, Soltész S, Fuchs-Buder T. Remifentanil and propofol without muscle relaxants or different doses of rocuronium for tracheal intubation in outpatient anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2000; 44: 720-6.

Sellgren J, Ejnell H, Elam M. Sympathetic muscle nerve activity, peripheral blood flows, and baroreceptor reflexes in humans during propofol anesthesia and surgery. *Anesthesiology.* 1994; 80: 534-44.

Short TG, Chui PT. Propofol and midazolam act synergistically in combination. *Br J Anaesth.* 1991; 67: 539-45.

Shuttler J, Kloos S, Schwilden H et al. Total intravenous anaesthesia with propofol and alfentanil by computer-assisted infusion. *Anaesthesia.* 1988; 43: 2-7.

Sneyd JR, Mayall R. The effect of pre-induction glycopyrronium on the haemodynamic response of the elderly patients to anaesthesia with propofol. *Anaesthesia.* 1992; 47: 620-1.

Stevens JB, Wheatley L. Tracheal intubation in ambulatory surgery patients: using remifentanil and propofol without muscle relaxants. *Anesth Analg.* 1998; 86: 45-9.

Stevens JB, Walker SC, Fontenot JP. The clinical neuromuscular pharmacology of cisatracurium versus vecuronium during outpatient anesthesia. *Anesth Analg.* 1997; 85: 1278-83.

Szmuk P, Ezri T, Chelly JE, Katz J. The onset time of rocuronium is slowed by esmolol and accelerated by ephedrine. *Anesth Analg.* 2000; 90: 1217-9.

Tan CH, Onisong MK, Chiu WKY. The influence of induction technique on intubation conditions 1 min after rocuronium administration: a comparison of a propofol-ephedrine combination and propofol. *Anaesthesia.* 2002; 57: 223-6

Turner RJ, Gatt SP, Kam PCA et al. Administration of a crystalloid fluid preload does not prevent the decrease in arterial blood pressure after induction on anaesthesia with propofol and fentanyl. *Br J Anaesth.* 1998; 80: 737-41.

Vianna PTG. Novos opióides e opções de uso. In: Auler Jr JOC, Yamashita AM. *Atualização em Anestesiologia.* São Paulo: Office Editora e Publicidade Ltda; 2000. V.5, p.72-83.

Viby-Mogensen J. Clinical assessment of neuromuscular transmission. *Br J Anaesth.* 1982; 54: 209-3.

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.

Vuyk J, Mertens MJ, Olofsen E et al. Propofol anesthesia and rational opioid selection- determination of optimal EC50-EC95 propofol-opioid concentrations that assure adequate anesthesia and a rapid return of consciousness. *Anesthesiology.* 1997;87:1549-62.

White FP. Propofol: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Semin Anesth.* 1988; 7(suppl 1): 1-4.

Wierda JMKH, Hommes FDM, Nap HJA et al. Time course of action and intubating conditions following vecuronium, rocuronium and mivacurium. *Anaesthesia.* 1995; 50: 393-6.

Wilhelm W, Biedler A, Huppert A, Kreuer S, Bücheler S et al. Comparison of the effect of remifentanil or fentanil on anesthetic induction characteristics of propofol, thiopental or etomidato. *Eur J Anaesthesiol.* 2002; 19: 350-6.

Apêndice

Tabela 9 - Idade dos pacientes (anos) pertencentes ao grupo 1, grupo 2 e grupo 3

	Grupo 1 n=20	Grupo 2 n=20	Grupo 3 n=20
1	32	36	27
2	31	36	20
3	20	27	24
4	24	37	22
5	24	31	48
6	23	37	29
7	44	35	27
8	46	43	44
9	21	37	24
10	21	18	38
11	29	30	31
12	20	22	43
13	48	36	20
14	43	44	44
15	32	29	40
16	28	19	37
17	28	24	37
18	23	47	24
19	23	27	45
20	34	34	42

Tabela 10 - Peso aferido dos pacientes (kg) pertencentes ao grupo 1, grupo 2 e grupo 3

	Grupo 1 n=20	Grupo 2 n=20	Grupo 3 n=20
1	57	59	61
2	60	58	90
3	90	62	58
4	85	59	42
5	63	50	75
6	90	55	73
7	72	104	90
8	90	75	80
9	47	69	50
10	57	54	59
11	47	72	62
12	75	46	82
13	68	43	67
14	65	83	68
15	51	84	55
16	63	77	54
17	61	68	70
18	50	74	74
19	75	74	60
20	63	51	57

Tabela 11 - Altura dos pacientes (metros) pertencentes ao grupo 1, grupo 2 e grupo 3

	Grupo 1 n=20	Grupo 2 n=20	Grupo 3 n=20
1	1,56	1,50	1,68
2	1,60	1,62	1,76
3	1,80	1,80	1,56
4	1,81	1,65	1,50
5	1,70	1,60	1,65
6	1,70	1,56	1,65
7	1,64	1,74	1,71
8	1,68	1,60	1,76
9	1,57	1,68	1,75
10	1,74	1,65	1,64
11	1,55	1,66	1,61
12	1,84	1,56	1,67
13	1,52	1,51	1,73
14	1,68	1,73	1,60
15	1,55	1,63	1,56
16	1,67	1,79	1,55
17	1,64	1,70	1,65
18	1,67	1,61	1,83
19	1,82	1,58	1,50
20	1,70	1,60	1,62

Tabela 12 - Índice de massa corpórea (IMC) dos pacientes pertencentes ao grupo 1, grupo 2 e grupo 3

	Grupo 1 n=20	Grupo 2 n=20	Grupo 3 n=20
1	23,5	26,2	21,6
2	23,4	22,1	29,0
3	27,8	19,1	23,9
4	25,9	21,7	18,7
5	21,8	19,5	27,6
6	31,1	22,6	26,8
7	26,7	34,3	30,8
8	31,9	29,2	25,8
9	19,1	24,5	16,3
10	18,9	19,8	21,9
11	19,6	26,1	23,8
12	22,2	18,9	29,4
13	29,4	18,8	22,3
14	23,0	27,8	26,6
15	21,2	31,6	22,6
16	22,6	24,0	22,5
17	22,7	23,5	25,7
18	17,9	28,5	22,0
19	22,6	29,6	26,6
20	21,8	19,9	21,8

Tabela 13 - Pontuação segundo teste de Mallampati obtida nos pacientes pertencentes ao grupo 1, grupo 2 e grupo 3

	Grupo 1 n=20	Grupo 2 n=20	Grupo 3 n=20
1	2	1	3
2	2	3	2
3	1	3	1
4	1	1	2
5	2	2	2
6	1	1	1
7	2	3	2
8	1	1	2
9	1	1	1
10	2	3	2
11	2	2	2
12	1	1	3
13	2	1	1
14	2	2	1
15	1	2	1
16	1	1	1
17	1	1	1
18	2	2	1
19	1	1	1
20	2	1	1

Tabela 14 - Pontuação para condições de laringoscopia segundo Cormack & Lehane ao grupo 1, grupo 2 e grupo 3

	Grupo 1 n=20	Grupo 2 n=20	Grupo 3 n=20
1	1	1	1
2	2	1	1
3	1	1	2
4	1	1	1
5	2	2	1
6	2	1	1
7	3	1	1
8	3	1	1
9	1	1	1
10	1	1	2
11	1	2	1
12	2	3	1
13	1	1	2
14	1	2	1
15	1	2	1
16	2	1	1
17	1	1	2
18	1	2	3
19	1	2	1
20	2	1	1

Tabela 15 - Pontuação segundo teste proposto por Goldberg obtida nos pacientes pertencentes ao grupo 1, grupo 2 e grupo 3

	Grupo 1 n=20	Grupo 2 n=20	Grupo 3 n=20
1	3	3	3
2	3	3	3
3	2	3	3
4	3	3	3
5	3	3	3
6	3	1	3
7	1	3	3
8	1	3	3
9	3	3	3
10	3	3	3
11	3	3	3
12	3	2	3
13	3	3	3
14	3	3	3
15	3	3	3
16	3	3	3
17	3	3	1
18	3	3	1
19	3	3	3
20	3	3	3

Tabela 16 - Valores de pressão arterial diastólica (mmHg) obtidas em cada paciente pertencente ao grupo 1 nos diferentes momentos

	M0	M1	M3	M5	M10
1	80	54	38	72	47
2	72	48	49	50	81
3	87	81	56	124	83
4	76	45	49	53	54
5	65	43	47	50	78
6	48	47	59	58	82
7	65	44	51	66	51
8	71	46	46	43	51
9	62	46	47	69	93
10	68	54	42	58	40
11	50	43	32	47	43
12	63	55	34	39	30
13	97	76	58	87	65
14	72	77	77	100	77
15	83	75	57	88	77
16	75	75	78	83	72
17	64	71	39	51	46
18	65	42	36	42	49
19	66	64	38	37	42
20	61	75	60	49	51

Tabela 17 - Valores de pressão arterial diastólica (mmHg) obtidas em cada paciente pertencente ao grupo 2 nos diferentes momentos

	M0	M1	M3	M5	M10
1	94	53	45	85	71
2	57	36	37	59	46
3	64	51	46	53	68
4	61	34	35	32	50
5	74	67	50	43	69
6	69	49	60	72	62
7	94	68	68	78	74
8	75	48	52	62	55
9	71	51	47	90	80
10	60	46	60	79	70
11	74	64	52	69	64
12	49	55	48	52	46
13	59	59	40	63	50
14	80	80	67	105	93
15	84	66	51	64	71
16	71	48	46	49	47
17	85	61	65	59	69
18	77	75	32	23	44
19	64	54	46	67	57
20	64	74	56	87	71

Tabela 18 - Valores de pressão arterial diastólica (mmHg) obtidas em cada paciente pertencente ao grupo 3 nos diferentes momentos

	M0	M1	M3	M5	M10
1	59	78	66	68	65
2	75	53	53	61	57
3	95	68	64	97	119
4	56	44	61	54	58
5	73	55	57	51	64
6	70	70	75	80	73
7	64	68	66	51	88
8	79	69	63	62	74
9	54	46	46	37	57
10	64	53	56	62	82
11	67	64	53	88	60
12	74	65	71	71	58
13	39	42	43	56	48
14	80	64	54	73	67
15	46	42	54	78	54
16	70	84	84	74	79
17	73	68	61	71	57
18	58	47	55	68	56
19	82	60	43	70	57
20	74	77	51	69	109

Tabela 19 - Valores de pressão arterial sistólica (mmHg) obtidas em cada paciente pertencente ao grupo 1 nos diferentes momentos

	M0	M1	M3	M5	M10
1	120	110	81	124	92
2	123	107	106	119	136
3	157	156	132	175	175
4	130	112	89	115	110
5	143	91	83	97	110
6	112	118	108	133	142
7	116	84	81	109	86
8	112	91	85	92	93
9	128	88	94	116	143
10	125	107	101	110	99
11	111	83	88	91	75
12	117	124	83	105	90
13	167	138	98	141	100
14	105	104	101	140	110
15	126	119	97	117	102
16	119	119	120	123	107
17	112	125	95	102	101
18	112	93	82	87	89
19	128	114	100	98	101
20	95	116	110	84	92

Tabela 20 - Valores de pressão arterial sistólica (mmHg) obtidas em cada paciente pertencente ao grupo 2 nos diferentes momentos

	M0	M1	M3	M5	M10
1	148	130	112	148	135
2	108	88	86	103	91
3	110	99	92	97	117
4	100	78	75	70	87
5	129	102	114	97	125
6	114	113	94	120	122
7	155	123	123	128	135
8	110	85	85	96	106
9	119	118	106	134	133
10	116	111	103	132	114
11	126	105	94	122	99
12	107	110	104	110	100
13	101	86	84	112	97
14	126	123	108	170	169
15	136	126	130	115	114
16	123	106	109	100	107
17	127	108	111	104	117
18	141	140	83	81	101
19	130	106	101	116	103
20	111	116	76	123	108

Tabela 21 - Valores de pressão arterial sistólica (mmHg) obtidas em cada paciente pertencente ao grupo 3 nos diferentes momentos

	M0	M1	M3	M5	M10
1	115	121	106	102	113
2	127	93	100	113	106
3	137	122	120	146	163
4	100	110	98	108	110
5	95	82	86	72	90
6	121	121	111	133	121
7	109	103	97	100	133
8	132	118	138	123	153
9	108	90	90	90	112
10	112	99	105	115	128
11	100	115	102	150	114
12	115	117	118	111	98
13	103	103	111	125	110
14	121	117	97	136	122
15	95	109	92	118	112
16	139	128	128	136	132
17	116	127	98	116	88
18	123	119	101	108	106
19	117	109	99	119	91
20	124	111	85	137	188

Tabela 22 - Valores de pressão arterial média (mmHg) obtidas em cada paciente pertencente ao grupo 1 nos diferentes momentos

	M0	M1	M3	M5	M10
1	93	80	52	102	70
2	97	76	69	86	106
3	115	100	77	140	117
4	89	67	65	74	75
5	96	64	63	68	92
6	63	71	86	85	111
7	85	65	62	73	66
8	90	59	58	62	71
9	90	53	62	86	115
10	93	70	69	83	66
11	74	61	58	67	45
12	77	57	54	66	56
13	122	100	77	111	81
14	87	84	83	121	85
15	98	90	64	100	88
16	96	96	96	97	76
17	79	84	64	72	67
18	82	60	53	56	65
19	90	75	61	62	65
20	76	95	76	60	63

Tabela 23 - Valores de pressão arterial média (mmHg) obtidas em cada paciente pertencente ao grupo 2 nos diferentes momentos

	M0	M1	M3	M5	M10
1	101	87	67	108	107
2	77	46	53	76	57
3	82	63	62	65	89
4	74	51	54	49	61
5	92	76	77	63	90
6	87	78	74	104	92
7	117	90	90	102	101
8	85	57	58	70	80
9	95	82	67	102	101
10	78	66	69	108	92
11	93	79	67	88	77
12	70	79	74	78	66
13	70	51	49	79	63
14	96	99	87	136	129
15	105	89	78	88	86
16	90	71	67	66	70
17	96	77	77	74	89
18	102	100	43	32	71
19	92	77	59	88	77
20	81	80	66	100	89

Tabela 24 - Valores de pressão arterial média (mmHg) obtidas em cada paciente pertencente ao grupo 3 nos diferentes momentos

	M0	M1	M3	M5	M10
1	82	95	78	82	87
2	90	73	71	85	73
3	109	89	86	103	134
4	74	71	71	74	71
5	76	62	61	54	68
6	93	93	84	73	85
7	83	76	77	72	106
8	103	86	96	87	113
9	73	63	63	53	79
10	85	72	75	86	98
11	76	75	77	109	86
12	91	87	93	89	70
13	71	72	68	86	69
14	87	88	73	99	88
15	67	67	63	87	76
16	107	99	97	88	99
17	90	97	76	87	68
18	87	83	78	84	78
19	91	76	61	89	74
20	96	91	60	105	144

Tabela 25 - Valores em segundos relativos ao tempo de latência do cisatracúrio encontrados nos diferentes grupos

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
1	170	148	265
2	186	158	148
3	170	278	137
4	180	240	327
5	313	370	282
6	439	102	188
7	120	194	205
8	210	139	297
9	166	188	477
10	240	139	147
11	129	177	148
12	176	156	150
13	135	227	120
14	255	179	146
15	210	175	150
16	158	198	193
17	226	238	120
18	150	206	240
19	194	133	225
20	265	130	168

Tabela 26 - Dose de propofol (ml) empregada na indução da anestesia dos pacientes pertencentes aos diferentes grupos

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
1	5	9	10
2	5	3	5,5
3	12	5	6
4	6	13	5
5	5	3	5
6	10	7	3,5
7	3	2	4
8	3	3	9
9	5	10	5
10	4	2	6
11	7	7	5
12	6	5	6
13	7	4	9
14	5	4	4
15	4	5	3
16	7	13	12
17	11	10	6
18	3	3	10
19	3	4	5
20	4	4	4

Tabela 27 - Valores (em porcentagem) da saturação de pulso de oxigênio (SpO₂) encontrados nos diferentes momentos, nos pacientes pertencentes ao grupo 1

	M0	M1	M3	M5	M10
1	100	100	99	97	100
2	97	98	98	98	99
3	96	98	98	98	98
4	99	100	99	100	100
5	100	97	98	99	100
6	98	98	97	98	98
7	97	99	99	99	98
8	97	96	98	99	96
9	97	99	99	98	99
10	98	99	98	98	98
11	97	98	98	98	98
12	97	99	99	98	98
13	96	98	98	98	98
14	97	97	98	98	98
15	96	98	97	97	98
16	98	100	100	100	100
17	99	99	99	97	97
18	98	99	99	99	99
19	97	99	99	98	98
20	99	98	99	99	99

Tabela 28 - Valores (em porcentagem) da saturação de pulso de oxigênio (SpO₂) encontrados nos diferentes momentos, nos pacientes pertencentes ao grupo 2

	M0	M1	M3	M5	M10
1	98	97	100	100	99
2	99	98	98	98	98
3	99	98	99	98	98
4	98	98	98	98	98
5	97	100	99	99	99
6	97	99	99	99	98
7	93	98	98	98	98
8	92	93	97	99	99
9	96	98	98	98	98
10	97	96	99	98	98
11	97	98	99	99	98
12	94	99	99	99	99
13	98	100	100	100	100
14	98	99	98	99	98
15	98	99	99	99	98
16	99	99	99	98	99
17	98	98	98	99	99
18	99	100	100	100	100
19	96	100	99	98	98
20	98	99	99	99	98

Tabela 29 - Valores (em porcentagem) da saturação de pulso de oxigênio (SpO₂) encontrados nos diferentes momentos, nos pacientes pertencentes ao grupo 3

	M0	M1	M3	M5	M10
1	100	99	99	98	97
2	92	82	98	98	97
3	98	99	99	99	98
4	97	99	99	99	99
5	95	98	97	97	96
6	99	99	99	99	99
7	97	92	98	98	99
8	96	90	99	99	99
9	98	98	98	98	98
10	96	95	99	98	99
11	97	99	99	99	99
12	98	98	98	99	98
13	96	98	98	99	98
14	96	100	100	100	100
15	95	99	99	100	100
16	99	100	100	100	99
17	96	99	99	99	99
18	96	98	98	98	99
19	98	99	98	99	99
20	99	99	99	99	99