

Farmacodinâmica do Cisatracúrio no Transplante Renal *

Cisatracurium Pharmacodynamics in Renal Transplantation

Ismar Lima Cavalcanti, TSA¹, Maria Angela Tardelli, TSA², Rita de Cássia Rodrigues, TSA²

RESUMO

Cavalcanti IL, Tardelli MA, Rodrigues RC - Farmacodinâmica do Cisatracúrio no Transplante Renal

Justificativa e Objetivos - A escolha do cisatracúrio, especialmente nos doentes com insuficiência orgânica, parece ser benéfica, devido a sua eliminação orgânica independente de Hofmann e menor tendência a liberar histamina. Este trabalho tem como objetivo determinar, em doentes portadores de insuficiência renal crônica, a farmacodinâmica do cisatracúrio durante o transplante renal.

Método - Foram estudados 30 pacientes divididos em dois grupos, 15 com função renal normal submetidos a cirurgia bucomaxilo-facial e 15 portadores de insuficiência renal crônica submetidos a transplante renal sob anestesia geral com etomidato, sufentanil e sevoflurano em concentrações entre 0,5 e 1% de fração expirada. Receberam dose venosa de 0,15 mg.kg⁻¹ de cisatracúrio na indução e 0,05 mg.kg⁻¹ todas as vezes que T₁ recuperava 25%. A função neuromuscular foi monitorizada de forma contínua por aceleromiografia utilizando o padrão de estimulação seqüência de quatro estímulos, através da estimulação supramáxima do nervo ulnar.

Resultados - Os resultados referentes à farmacodinâmica do cisatracúrio mostram que o início de ação (4,1 e 4,9 min), a duração clínica (68,9 e 75,4 min) e o índice de recuperação (20,2 e 28 min) foram semelhantes entre os grupos normal e insuficiência renal, respectivamente. Os tempos para a relação T₄/T₁ atingir 0,7 (34,3 e 51,4 min) e 0,9 (49,7 e 68,6 min) a partir do último 25% de T₁ apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos, com os maiores valores no grupo insuficiência renal. A razão de acumulação foi igual a 1,08.

Conclusões - O início de ação, a duração clínica e o índice de recuperação são semelhantes entre os dois grupos, o tempo para a relação T₄/T₁ atingir 0,7 ou 0,9 foi maior no grupo insuficiência renal do que no grupo normal e o cisatracúrio não apresentou efeito acumulativo no grupo insuficiência renal.

UNITERMOS: BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES, Não-despolarizante: cisatracúrio; CIRURGIA, Urológica: transplante renal

SUMMARY

Cavalcanti IL, Tardelli MA, Rodrigues RC - Cisatracurium Pharmacodynamics in Renal Transplantation

Background and Objectives - Cisatracurium seems to be beneficial, especially for patients with organ dysfunction, due to organ-independent Hofmann elimination and a lower trend to histamine release. This study aimed at determining cisatracurium pharmacodynamic profile in renal transplantation.

Methods - Participated in this study 30 patients who were distributed in two groups: 15 healthy patients submitted to maxillofacial surgery, and 15 patients with chronic renal failure submitted to renal transplantation. All patients were anesthetized with etomidate, sufentanil and 0.5% to 1% sevoflurane. Intravenous cisatracurium was administered after anesthetic induction and additional 0.05 mg.kg⁻¹ was injected whenever T₁ recovered 25%. Neuromuscular function was continuously monitored by acceleromyography using TOF stimulation, through supramaximal ulnar nerve stimulation.

Results - Onset time (4.1 and 4.9 min), clinical duration (68.9 and 75.4 min) and recovery time (20.2 and 28 min) were similar between normal and renal failure groups, respectively. Time spent until T₄/T₁ > 0.7 (34.3 and 51.4 min), and > 0.9 (49.7 and 68.6 min) since the last 25% recovery of T₁ were statistically different between groups, with the higher values observed in the renal failure group. Accumulation ratio was 1.08.

Conclusions - Onset, clinical duration and recovery time were comparable between groups. Time to T₄/T₁ > 0.7 and > 0.9 was longer in the renal failure group as compared to the normal group and cisatracurium did not show cumulative effects in the renal failure group.

KEY WORDS: NEUROMUSCULAR BLOCK, Nondepolarizing: cisatracurium; SURGERY, Urologic: renal transplantation

INTRODUÇÃO

A insuficiência renal crônica é o resultado da degeneração irreversível da função renal. O empobrecimento da função excretora, metabólica e endócrina dos rins leva ao desenvolvimento da síndrome urêmica que se caracteriza por diversas alterações sistêmicas, com destaque para as metabólicas, neurológicas e musculares. O manuseio da insuficiência renal crônica inclui diversos tratamentos. Nos pacientes com destruição progressiva do tecido renal, a diálise e o transplante estão indicados para restabelecer a função renal. O transplante oferece a possibilidade de restabelecer a função renal e ainda corrigir as anormalidades metabólicas da uremia¹. Nos Estados Unidos da América, o transplante renal corresponde a um terço dos transplantes de órgãos sólidos².

A anestesia geral é a técnica mais freqüentemente utilizada para o transplante renal. Os bloqueadores neuromusculares fazem parte da anestesia geral com o objetivo de garantir o relaxamento muscular necessário à intubação traqueal, ventilação artificial e facilitação do campo cirúrgico³.

* Recebido do (Received from) Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro e da Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva Cirúrgica da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

1. Responsável pelo CET/SBA do Hospital Geral de Nova Iguaçu, RJ.
2. Professora Adjunta da Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva Cirúrgica da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP.

Apresentado (Submitted) em 15 de agosto de 2001
Aceito (Accepted) para publicação em 29 de outubro de 2001

Correspondência para (Mail to):
Dr. Ismar Lima Cavalcanti
Rua Alberto de Campos, 77 - Cob. 1106 - Ipanema
22471-020 Rio de Janeiro, RJ
E-mail: ismarc@uol.com.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2002

As características farmacológicas, especialmente a peculiaridade de praticamente não depender dos rins para ser eliminado, tornam o cisatracúrio um agente potencialmente indicado em pacientes portadores de insuficiência renal⁴.

Os estudos sobre a utilização de cisatracúrio em pacientes com insuficiência renal crônica, até agora publicados, não foram realizados em doentes submetidos a transplante renal, o que motivou a realização desta pesquisa.

O objetivo deste estudo foi determinar, em doentes portadores de insuficiência renal crônica, a farmacodinâmica do cisatracúrio, durante o transplante renal.

MÉTODO

Após aprovação pela Comissão de Ética em Pesquisa, trinta pacientes, com idades entre 16 e 65 anos foram informados sobre o estudo e concordaram por escrito em dele participar. Foram divididos em dois grupos de acordo com a função renal. No grupo controle (NL) foram incluídos pacientes com função renal normal, estado físico ASA I, submetidos a operações eletivas bucomaxilofaciais. No grupo insuficiência renal (IR) foram incluídos os pacientes com insuficiência renal crônica, estado físico ASA III e que seriam submetidos a transplante renal. Todos apresentavam depuração de creatinina menor que 10 ml.min⁻¹ e foram dialisados até 24 horas antes da operação. Para inclusão neste grupo todos os doentes fizeram uso de azatioprina, ciclosporina e prednisolona. Todos os pacientes foram avaliados clinicamente no período pré-operatório.

Foram realizados os seguintes exames complementares: hemoglobina, hematócrito, creatinina, eletrólitos (sódio, potássio e cálcio), albumina, glicemia de jejum, radiografia de tórax e eletrocardiograma. Foram explicados a todos os procedimentos planejados para o ato anestésico. A medicação pré-anestésica constou de midazolam (7,5 mg), por via oral, uma hora antes da operação.

A monitorização padronizada foi: cardioscopia, oximetria de pulso, multianálise de gases inspirados e expirados, pressão arterial invasiva, temperatura periférica e esofágica.

A função neuromuscular (FNM) foi monitorizada de forma contínua no membro superior contralateral ao do acesso venoso, por aceleromiografia, utilizando como padrão de estimulação a seqüência de quatro estímulos (SQE), através da estimulação supramáxima do nervo ulnar por dois eletrodos de superfície de 1 cm de diâmetro dispostos no punho. A instalação dos eletrodos de superfície era precedido pela limpeza, desengorduramento, tricotomia e secagem da pele. A amplitude da força de contração do músculo adutor do polegar, obtida como resposta à estimulação, foi registrada pelo monitor, utilizando o método de acelerometria. O membro monitorizado foi permanentemente imobilizado. A temperatura periférica foi mantida através do aquecimento por convecção, utilizando manta térmica.

O grau de bloqueio neuromuscular (BNM) foi quantificado por percentual da amplitude da resposta padrão inicial - T_1/T_0 - onde T_1 representa a amplitude da primeira resposta a SQE e T_0 a resposta padrão sem nenhum grau de BNM.

O acesso venoso foi feito em uma veia de grosso calibre, puncionada com cateter 16G, e utilizado para hidratação e administração de fármacos.

Nos dois grupos a indução da anestesia foi feita com alfentanil (0,5 mg), por via venosa, acompanhado de pré-oxigenação com O₂ a 100%, sob máscara, em sistema ventilatório com absorvedor de CO₂. O fluxo de admissão de gases foi de 6 L.min⁻¹. Após 3 minutos, seguiu-se a injeção venosa de (0,2 mg.kg⁻¹) de etomidato. Os pacientes foram ventilados com oxigênio a 100% e sevoflurano entre 0,5 e 1% de fração expirada, sob máscara, por alguns minutos, enquanto um observador (número um) pesquisava o estímulo supramáximo que foi considerado como resposta padrão inicial. Após cinco minutos de resposta muscular estável a SQE foram injetados cisatracúrio na dose de 0,15 mg.kg⁻¹ com velocidade de injeção de 10 segundos e sufentanil (1 µg.kg⁻¹) por via venosa na mesma velocidade de injeção, seguido de sua infusão contínua na dose máxima de 0,5 µg.kg⁻¹.h⁻¹. Decorridos 3 minutos da injeção do cisatracúrio, procedeu-se à intubação traqueal. A ventilação artificial controlada foi instituída, mantendo-se pressão expirada de CO₂ (P_{ET}-CO₂) entre 34 e 38 mmHg. O aquecimento dos pacientes foi controlado de modo a manter a temperatura esofágica entre 36 e 37 °C.

A anestesia foi mantida com oxigênio a 100% e sevoflurano, entre 0,5 e 1% de fração expirada, e sufentanil na mesma velocidade de infusão. Quando a pressão arterial ou frequência cardíaca excedia 20% dos valores basais do pré-anestésico, foi injetado sufentanil na dose de 0,2 µg.kg⁻¹.

Para manutenção do bloqueio neuromuscular, no grupo IR foi administrado cisatracúrio na dose de 0,05 mg.kg⁻¹, por via venosa, quando T_1 recuperava 25% da contração inicial. No grupo NL não foram utilizadas doses de manutenção.

A pressão arterial sistólica, diastólica e a frequência cardíaca foram anotadas nos seguintes momentos:

0 = pré-anestésico;

1 = 1 minuto após o final da injeção inicial do cisatracúrio;

2 = 3 minutos após o final da injeção inicial do cisatracúrio;

3 = imediatamente após a intubação traqueal;

4 = 5 minutos após o final da injeção inicial do cisatracúrio;

5 = quando T_1 atingiu 0%;

6 = quando ocorreu a primeira recuperação de 25% de T_1 ;

7 = quando ocorreu a última recuperação de 75% de T_1 ;

8 = quando a relação T_4/T_1 atingiu 0,7;

9 = quando a relação T_4/T_1 atingiu 0,9.

Após a administração de cisatracúrio, foi observado o tempo para abolição total da resposta muscular (bloqueio de 100%, $T_1 = 0$).

Ao final da operação foram registrados os tempos decorridos para recuperação de 25 e 75% da função neuromuscular e o tempo decorrido, considerando a última recuperação de $T_1 = 25%$, para que a relação entre a altura de contração da última com a primeira resposta à seqüência de quatro estímulos fosse igual a 0,7 e 0,9.

A anestesia foi mantida até ocorrer recuperação de 100% da função neuromuscular. Todos os pacientes foram extubados na sala operatória.

Em todos os momentos em que foram anotados os dados referentes à monitorização da função neuromuscular foram também registrados os valores de pressão arterial, frequência cardíaca, temperatura periférica e central.

Utilizou-se os seguintes conceitos para os parâmetros abaixo discriminados:

- 1) Início de ação: tempo decorrido para abolição de 100% da resposta muscular, $T_1 = 0$, após o término da injeção do bloqueador neuromuscular;
- 2) Duração clínica: tempo decorrido, desde o final da administração do bloqueador neuromuscular até que a primeira resposta à seqüência de quatro estímulos recuperasse 25% do valor controle;
- 3) Índice de recuperação: intervalo de tempo decorrido entre a recuperação espontânea de 25% e 75% da resposta muscular;
- 4) Relação $T_4/T_1 = 0,7$ e $0,9$: tempo decorrido, considerando a última recuperação de $T_1 = 25\%$, para que a relação entre a altura de contração da última com a primeira resposta à seqüência de quatro estímulos fosse igual a $0,7$ e $0,9$;
- 5) Razão de acumulação: duração da última dose de manutenção dividida pela duração da primeira dose de manutenção.

Os dados foram submetidos ao teste *t* de Student para idade, altura e índice de massa corporal, Qui-quadrado para gênero, Mann-Whitney U para parâmetros farmacocinéticos e Kruskal-Wallis para frequência cardíaca e pressão arterial média. Adotou-se o nível de significância de 5% de probabilidade ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Os dois grupos foram semelhantes quanto a idade, peso, altura, gênero e índice de massa corporal (Tabela I).

Tabela I - Dados Demográficos

	Grupo NL	Grupo IR
Idade (anos)*	39,5 ± 9,4	31,4 ± 13,6
Amplitude	26 - 58	16 - 56
Peso (kg)*	65,7 ± 12,6	63,1 ± 18,6
Amplitude	45 - 92	30 - 100
Altura (cm)*	162 ± 8,4	165,3 ± 11,8
Amplitude	141 - 179	138 - 181
IMC (kg/cm ²)*	25,3 ± 5,9	22,7 ± 4,5
Amplitude	18 - 41,7	15,6 - 31,5
Sexo	N (%)	N (%)
Masculino	10 (66,7%)	6 (40%)
Feminino	5 (33,3%)	9 (60%)

* Valores expressos pela Média ± DP e Amplitude

Os resultados referentes à farmacodinâmica do cisatracúrio mostram que o início de ação, a duração clínica e o índice de recuperação foram semelhantes entre os grupos. Os tempos para a relação T_4/T_1 atingir $0,7$ e $0,9$ a partir do último 25% de T_1 apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos, com os maiores valores no grupo insuficiência renal (Tabela II).

Nos pacientes submetidos a transplante renal a utilização do cisatracúrio não mostrou efeito acumulativo (Tabela III).

A frequência cardíaca permaneceu estável no grupo normal e no grupo insuficiência renal (Tabela IV).

No grupo normal, houve queda de 24% e 19% na pressão arterial média nos momentos 4 e 5, quando comparados com o momento 0. As variações na pressão arterial média dos pacientes com insuficiência renal crônica não apresentaram significância estatística no transcurso da anestesia (Tabela V).

Tabela II - Tempo (Minutos) de Início de Ação, Duração Clínica, Índice de Recuperação e Recuperação $T_4/T_1 = 0,7$ e $0,9$ (Média ± DP)

Grupos	Início de Ação	Duração Clínica	Índice de Recuperação	$T_4/T_1 = 0,7$	$T_4/T_1 = 0,9$
NL	4,1 ± 1,4 (2 - 6,5)	68,9 ± 13,4 (53 - 91)	20,2 ± 12,4 (7,5 - 47,9)	34,3 ± 12,4 (19,4 - 64,1)	49,7 ± 19,3 (25,3 - 101)
IR	4,9 ± 2,1 (3,3 - 11,3)	75,4 ± 24,6 (26,6 - 117,6)	28,0 ± 16,7 (8,5 - 67,7)	51,4 ± 25,3* (11,4 - 95,6)	68,6 ± 28,7* (31,2 - 124,7)

* Significante $p < 0,05$. Teste Mann-Whitney U

Tabela III - Intervalos de Tempo (Minutos) entre o Primeiro e o Segundo 25% e entre o Penúltimo e o Último 25% (Média ± DP) e a Razão de Acumulação nos Pacientes com Insuficiência Renal Crônica

	I_1 = Intervalo entre Primeiro 25% e o Segundo 25%	I_2 = Intervalo entre o Penúltimo 25% e o Último 25%	Relação I_2/I_1
Média ± DP	47,56 ± 17,22	51,52 ± 12,42	1,08
Amplitude	14,52 - 70,72	40,50 - 75,90	1,08

Tabela IV - Medidas da Frequência Cardíaca (bpm) nos Momentos Estudados (Média ± DP)

Grupos	Momentos									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
NL	66,8 ± 9,1	63,07 ± 9,2	62,27 ± 8,8	62,53 ± 12,3	58,53 ± 9,5	62,07 ± 13,1	60,6 ± 12,5	61,6 ± 12,1	61,93 ± 9,5	62,4 ± 10,7
IR	87,13 ± 12,3	81,73 ± 12,3	78,6 ± 12,4	80 ± 17,6	80,13 ± 13,7	80,07 ± 13,7	75,07 ± 11,2	76,73 ± 11,9	79,47 ± 16,8	79,2 ± 16,8

Teste Kruskal - Wallis / Dunn para momentos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 e 9 em comparação com o momento 0

Tabela V - Medidas da Pressão Arterial Média (mmHg), nos Momentos Estudados (Média ± DP e Amplitude)

Grupos	Momentos									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
NL	95,9 ± 10,5	85,5 ± 17	84,0 ± 21,8	80,1 ± 16,1	73,3** ± 10,7	78,0* ± 16	84,1 ± 14,1	80,8 ± 11,1	81,1 ± 13,1	82,5 ± 16
IR	110,8 ± 18,7	97 ± 19,7	89,7 ± 14,9	99,3 ± 27	94,5 ± 22,6	95,1 ± 22,2	100,5 ± 19,1	103,9 ± 18,6	99,3 ± 17	100,1 ± 15,7

* Significante $p < 0,05$; ** significante $p < 0,01$. Teste Kruskal - Wallis / Dunn para momentos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 e 9 em comparação com o momento 0

DISCUSSÃO

A experiência clínica demonstrou que o isômero 1R-*cis*, 1'R-*cis* atracúrio (cisatracúrio) presente em aproximadamente 15% da mistura racêmica que compõe o atracúrio, apresentava menor tendência de liberação de histamina e maior potência relaxante muscular quando comparada ao atracúrio, confirmando o que antes havia sido encontrado em pesquisas com animais⁶.

A eliminação de Hofmann é responsável por 77% da depuração corporal total e a eliminação órgão-dependente por 23%. A depuração renal, um dos componentes da depuração órgão-dependente, é 16% da depuração corporal total⁷.

A aceleromiografia é um método comparável à mecanomiografia que é considerada o método-padrão de monitorização em pesquisas que envolvem o estudo de bloqueadores neuromusculares. A utilização da aceleromiografia em estudos clínicos na fase IV é considerada uma monitorização adequada⁸.

O início de ação de um bloqueador neuromuscular é definido como o tempo decorrido entre a injeção do bloqueador neuromuscular e a ocorrência de depressão de $T_1 \geq 95\%$ ⁸, sofrendo interferência da perfusão da junção neuromuscular, da potência do bloqueador neuromuscular, da dose empregada, da forma de administração, do tipo de anestesia e do padrão de estimulação⁹⁻¹¹.

Em nossas observações, o início de ação do cisatracúrio, embora maior no grupo IR, não diferiu estatisticamente entre os grupos, resultado semelhante ao encontrado por Boyd e col.¹² e Soukup e col.¹³ que consideraram este parâmetro como depressão de $T_1 \geq 95\%$. Entretanto, nos estudos de Boyd e col.¹² e de Hunter e col.¹⁴, quando avaliado o tempo para depressão de 90% de T_1 , foi observado diferença estatisticamente significativa entre os grupos com os maiores tempos nos pacientes com insuficiência renal crônica. Resultado semelhante foi obtido por Dahaba e col.¹⁵ que adotaram como padrão de início de ação a depressão de 100% da resposta motora.

Os autores que têm encontrado diferença significativa no início de ação do bloqueio neuromuscular entre pacientes com e sem insuficiência renal explicam seus resultados consubstanciados na diferença do comportamento hemodinâmico entre os grupos. A diminuição do débito cardíaco em resposta aos agentes anestésicos, nos pacientes com insuficiência renal, responderia pela diminuição de oferta do bloqueador neuromuscular à junção neuromuscular^{12,16}. Considerando que os dois grupos de nosso estudo não apresentaram alterações nos parâmetros cardiovasculares no transcórter da indução da anestesia, isto justificaria a semelhança observada no início de ação. Em todos estudos comparativos onde foi avaliada a farmacodinâmica do cisatracúrio, incluindo nossa pesquisa, o início de ação no grupo com insuficiência renal crônica sempre foi maior, independentemente da significância estatística. Hunter¹⁶ sugere que esse comportamento poderia ser consequência do discreto aumento do volume de distribuição nos doentes portadores de insuficiência renal crônica.

O tempo para o início de ação do bloqueio neuromuscular relaciona-se inversamente com a dose administrada do bloqueador neuromuscular. O tempo para o bloqueio máximo diminui acentuadamente com doses entre uma e três vezes a DE_{95} . Acima de três vezes a DE_{95} não ocorre diminuição evidente do tempo para 100% de bloqueio com o aumento da dose^{17,18}.

Quando comparamos nosso estudo com o de Dahaba e col.¹⁵ que também consideram como início de ação o tempo para 100% de bloqueio da resposta motora, observamos que os valores diferem em 2 minutos. No estudo de Dahaba e col.¹⁵ foi utilizada duas vezes a DE_{95} enquanto que no nosso estudo utilizamos três vezes a DE_{95} .

Soukup e col.¹³, que utilizaram três vezes a DE_{95} , encontraram valores aproximadamente um minuto abaixo daqueles observados nesta pesquisa. Poderíamos inferir que esta diferença de resultados seria consequência do fato de que Soukup e col.¹³ consideraram como início de ação a abolição igual ou maior que 95% da resposta muscular inicial enquanto que adotamos como padrão a abolição de 100%.

Os agentes anestésicos inalatórios interferem com a farmacodinâmica dos bloqueadores neuromusculares por ação direta na junção neuromuscular ou indiretamente por modificar a farmacocinética destes agentes como resultado das alterações hemodinâmicas que promovem. Os anestésicos inalatórios causam relaxamento muscular de modo dose-dependente¹⁹.

Soukoup col.¹³, durante a indução, administraram 1 CAM de isoflurano associado ao óxido nítrico a 60%. A participação do efeito do halogenado no início de ação deve ter sido secundária uma vez que não houve tempo para o equilíbrio entre a concentração expirada do isoflurano e o compartimento muscular¹¹.

Nossos resultados não foram influenciados pelo agente inalatório uma vez que a utilização de sevoflurano em concentrações abaixo de 0,5 CAM é comparável à anestesia venosa total quando considerado seu efeito sobre a função neuromuscular²⁰.

O tiopental pode causar diminuição do débito cardíaco e prolongar o início de ação dos bloqueadores neuromusculares^{12,16}.

Nesta pesquisa, a utilização do etomidato promoveu estabilidade hemodinâmica excluindo a possibilidade de interferência do débito cardíaco sobre o início de ação²¹⁻²³.

O início de ação modifica-se também em função da frequência do estímulo empregado na monitorização da função neuromuscular. A supressão da resposta muscular é mais rápida quando se utiliza frequências de estimulação mais elevadas (1 Hz) e mais lenta com frequências mais baixas (0,1 Hz)²⁴. A interferência do padrão de estimulação sobre o início de ação não foi um fator que deva ser considerado para comparação dos resultados das pesquisas sobre a farmacodinâmica do cisatracúrio uma vez que todos empregaram como padrão de estimulação a seqüência de quatro estímulos.

A duração clínica, ou duração 25 é definida como o tempo, em minutos, desde a administração do bloqueador neuromuscular até que a primeira resposta à seqüência de quatro estímulos recupere 25% do valor controle⁸.

Os estudos que avaliaram a duração de ação do cisatracúrio em pacientes com insuficiência renal, incluindo esta pesquisa, registraram tempo de recuperação maior embora sem significância estatística quando comparado aos valores dos pacientes normais^{12,13,15}.

O estudo farmacocinético do cisatracúrio em pacientes com insuficiência renal terminal demonstrou diminuição de 13% na depuração quando comparada aqueles com função renal normal. Esta diferença apresentou alta significância estatística ($p < 0,005$)⁵. Este resultado contrasta com o do atracúrio onde a depuração é similar nos dois grupos²⁵. O $t_{1/2\beta}$ do cisatracúrio é aproximadamente 4 minutos mais longo nos doentes renais crônicos⁴. Estas diferenças farmacocinéticas confirmam os achados dos estudos farmacodinâmicos das características de recuperação do cisatracúrio em pacientes normais em comparação com doentes com insuficiência renal. Poderiam sugerir, na depuração do cisatracúrio, alguma participação dos rins e menor dependência da eliminação de Hofmann.

A duração de ação do cisatracúrio, à semelhança dos outros bloqueadores neuromusculares, se prolonga com o aumento da dose administrada, entretanto este efeito não é tão dependente da dose como ocorre com os agentes aminoesteróides²⁶. Assim, a administração de 0,1 mg.kg⁻¹, 0,2 mg.kg⁻¹, 0,25 mg.kg⁻¹ e 0,4 mg.kg⁻¹, em adultos sadios, resulta em duração clínica de 45, 68, 79 e 91 minutos, respectivamente, quando comparado ao atracúrio^{26,27}.

Os estudos não apresentam uniformidade de resultados quando se avaliam os tempos obtidos para a duração clínica em relação à dose empregada de cisatracúrio. Os resultados de Boyd e col.¹² e Soukoup e col.¹³ mostram tempos semelhantes, entre 45 e 50 minutos, embora as doses avaliadas tenham sido diferentes, 0,1 e 0,15 mg.kg⁻¹, respectivamente. Nossos resultados, empregando a dose de 0,15 mg.kg⁻¹, apresentam duração clínica cerca de 20 minutos maiores nos dois grupos. Esta diferença poderia ser atribuída ao fato do isoflurano aumentar o fluxo sanguíneo muscular mais que o sevoflurano o que promoveria maior remoção do bloqueador neuromuscular da placa motora²⁸.

O índice de recuperação é definido como o tempo transcorrido para a recuperação da resposta ao estímulo único entre 25% e 75% do controle. Esta medida representa a fase inicial da recuperação do bloqueio neuromuscular⁸. Geralmente, nesta faixa de recuperação do bloqueio neuromuscular, ocorre uma relação linear entre o logaritmo da concentração plasmática e o efeito do fármaco²⁹.

O índice de recuperação é uma medida objetiva do grau de acúmulo dos bloqueadores neuromusculares³⁰. Bozo³⁰ classifica os bloqueadores neuromusculares com alto acúmulo aqueles com índice de recuperação entre 40 e 45 minutos, com acúmulo mínimo aqueles com valores entre 12 e 14 minutos e ausência de acúmulo entre 7 e 10 minutos. À exceção de alguns autores^{13,27} que registraram 9 e 12 minutos para o índice de recuperação em pacientes hígidos, em outros estudos onde o cisatracúrio foi avaliado em pacientes com função renal normal ou insuficiente, incluindo o nosso, os valores situam-se mais próximos a 20 minutos^{12,15,26,31}. Estes valores classificariam o cisatracúrio como um bloqueador com possibilidade de algum efeito acumulativo, segundo a classificação proposta por Bozo³⁰.

Enquanto, sob o ponto de vista farmacodinâmico, se diz que um bloqueador neuromuscular não se acumula quando o índice de recuperação 25 a 75% é independente da dose e da duração do bloqueio, na prática clínica o termo não acumulativo se refere à duração de ação inalterada com doses repetidas³⁰.

A considerar a duração clínica, o efeito acumulativo pode ser medido objetivamente com a razão de acumulação. A razão de acumulação é a duração da última dose de manutenção dividida pela duração da primeira dose de manutenção. Quanto mais próxima de 1 a relação e quanto mais alto o número de doses de repetição, menor será a acumulação de um bloqueador neuromuscular³⁰.

O efeito acumulativo pode ser explicado do ponto de vista farmacocinético. A recuperação dos bloqueadores neuromusculares é paralela à diminuição de sua concentração

plasmática. Após dose única de um bloqueador neuromuscular com pequeno grau de metabolização plasmática, a concentração plasmática diminui rapidamente devido a redistribuição dos compartimentos centrais para os compartimentos periféricos. Com as doses de manutenção, a quantidade de bloqueador neuromuscular nos compartimentos periféricos limita esta fase de distribuição. Assim sendo, a diminuição das concentrações plasmáticas é o resultado do metabolismo e da excreção do fármaco. Apresentam este perfil, o pancurônio, o pipecurônio, o doxacúrio e, em menor grau, o vecurônio e o rocurônio. A análise farmacocinética dos bloqueadores neuromusculares não despolarizantes com maior grau de metabolização plasmática, como o mivacúrio, o atracúrio e o cisatracúrio, demonstra que não há uma clara fase de distribuição, com uma rápida diminuição da concentração plasmática. O resultado é que a recuperação do bloqueio depende mais do metabolismo do que da redistribuição, por isso a recuperação destes fármacos é similar entre a primeira dose e as doses de repetição³⁰. Na análise da literatura pertinente à utilização do cisatracúrio não encontramos referência sobre o valor da razão de acumulação deste agente. A aplicação deste conceito nos nossos resultados demonstra, no grupo com insuficiência renal, razão de acumulação igual a 1,08 quando foram consideradas duas ou mais doses de repetição. A partir deste resultado poder-se-ia concluir que, nas condições estudadas, não há efeito acumulativo com cisatracúrio no paciente com insuficiência renal. A recuperação total de um bloqueador neuromuscular pode ser definida como o estado em que qualquer teste clínico (por exemplo a capacidade de levantar a cabeça por cinco segundos) ou o modelo de estimulação nervosa (como a relação $T_4/T_1 > 0,7$) produz uma resposta indiferenciada daquela observada em doentes que emergem de uma anestesia geral comparável onde não foi utilizado bloqueador neuromuscular³⁰.

A incidência de bloqueio residual, definido como relação $T_4/T_1 < 0,7$, na sala de recuperação está entre 0 e 10% para bloqueadores neuromusculares de duração intermediária e entre 20 e 50% para os de longa duração³²⁻⁴¹.

Até recentemente, uma relação $T_4/T_1 > 0,7$ era aceita como padrão de recuperação adequada do bloqueio neuromuscular por traduzir capacidade vital e esforço inspiratório normal^{42,43}. Na vigência de relação $T_4/T_1 = 0,7$, podem ocorrer sinais e sintomas de bloqueio neuromuscular residual tais como diplopia, diminuição da força ao aperto de mão, incapacidade de sentar sem ajuda e intensa fraqueza facial⁴⁴. Eriksson e col.^{45,46} demonstraram que apenas a relação $T_4/T_1 = 0,9$ se relaciona com resposta ventilatória normal à hipoxemia. O tônus do esfíncter esofágico superior está significativamente reduzido, com possibilidade de regurgitação de conteúdo gástrico, na presença de uma relação T_4/T_1 de 0,8. Todavia, a dificuldade na deglutição desaparece apenas com uma relação $T_4/T_1 \geq 0,9$ ⁴⁷. Além disso, faz-se necessário atingir uma relação $T_4/T_1 = 0,9$ para assegurar um controle normal da ventilação durante o pós-operatório imediato⁴⁸.

Neste estudo, nos dois grupos, o valor registrado para a relação $T_4/T_1 \geq 0,7$ situou-se abaixo dos dados da literatura, mes-

mo quando comparado com aqueles que utilizaram 0,1 mg.kg⁻¹^{12,13,27,49,50}. Os menores valores observados podem ser explicados pela diferença no método de avaliação do tempo da recuperação $T_4/T_1 \geq 0,7$. Enquanto consideramos como o intervalo entre a recuperação de 25% de T_1 até a relação $T_4/T_1 \geq 0,7$ ⁸, os autores citados consideraram este tempo a partir da injeção do cisatracúrio.

Diferente de outros autores^{12,13} encontramos valor da relação $T_4/T_1 \geq 0,7$ maior no grupo com insuficiência renal crônica, sendo a diferença estatisticamente significativa. O mesmo resultado foi observado para o valor da relação $T_4/T_1 \geq 0,9$. Entretanto, não encontramos dados na literatura sobre a avaliação da relação $T_4/T_1 \geq 0,9$.

Algumas considerações devem ser feitas para auxiliar a procura de explicações para o maior tempo que observamos, no grupo renal, na recuperação final do bloqueio neuromuscular avaliada pela relação $T_4/T_1 \geq 0,7$ e/ou $T_4/T_1 \geq 0,9$.

A seqüência de quatro estímulos é um padrão de estimulação que determina o grau de bloqueio neuromuscular de modo mais sensível que o estímulo simples e é comparável ao tétano de 50 Hz⁴³.

A depressão da resposta muscular ao estímulo simples e a fadiga da seqüência de quatro estímulos resultam da ligação dos bloqueadores a diferentes sítios. Bowman⁵¹ sugeriu que a fadiga pode ser a expressão da ligação do bloqueador neuromuscular ao receptor pré-sináptico enquanto a resposta ao estímulo simples parece ser mais função de ligações pós-sinápticas.

Estudos miográficos e eletrofisiológicos indicam que a fadiga pode resultar tanto de efeitos pré-sinápticos como de pós-sinápticos, na dependência do bloqueador neuromuscular empregado⁵². Com base nos sítios pré- e pós-sinápticos, os agentes bloqueadores neuromusculares poderiam ser diferenciados em dois grupos. Aparentemente, drogas que discriminam pouco entre os sítios pré e pós-sinápticos diferenciam pouco entre contrações isoladas e tetânicas como o pancurônio e o vecurônio. Entretanto, agentes com maior poder discriminativo entre os sítios pré-sináptico (atracúrio) e pós-sináptico (hexametônio) discriminam melhor entre as contrações isoladas e tetânicas⁵³.

A fadiga, expressa nas relações $T_4/T_1 = 0,7$ e 0,9, encontrada nos resultados desta pesquisa poderia, supostamente, ser explicada utilizando a teoria da capacidade discriminativa dos bloqueadores neuromusculares sobre contrações isoladas e tetânicas.

Os agentes que são capazes de diferenciar bem os sítios pré e pós-sinápticos são os que têm maior capacidade discriminativa sobre contrações isoladas e tetânicas. Por outro lado, as drogas que atuam semelhantemente nos sítios pré e pós-sinápticos têm pequena capacidade de discriminar as contrações isoladas das tetânicas⁵³.

A diferenciação entre os dois grupos de comportamentos eletrofisiológicos dos bloqueadores neuromusculares se faz pela observação de que para os agentes que discriminam bem os sítios pré e pós-sinápticos (isoquinolínicos) é necessário aumentar substancialmente a concentração na qual o composto atua na contração tetânica para que ele passasse

também a afetar a contração isolada, fato que não ocorre com os agentes que pouco discriminam os sítios (esteróides). Desta maneira, poderíamos dizer que o primeiro grupo afeta a margem de segurança da transmissão neuromuscular em apenas um componente enquanto que o segundo grupo em seus dois componentes⁵³.

O cisatracúrio, por sua estrutura isoquinolínica, poderia apresentar comportamento de discriminar bem os sítios pré e pós-sinápticos; e, por ser um dos isômeros componentes do atracúrio, teria comportamento semelhante, expresso pela maior afinidade por receptores pré-sinápticos.

Além disso, o grupo renal diferiu do controle pelo uso de imunossuppressores e corticosteróides. A interação com imunossuppressores e bloqueadores neuromusculares é controversa. A ciclosporina potencializa o atracúrio e o vecurônio e está associada com o aumento da incidência de insuficiência respiratória no pós-operatório^{54,55}. A azatioprina não interfere com o grau de bloqueio neuromuscular. O tratamento crônico com altas doses de corticosteróides prolonga a recuperação do bloqueio induzido pelo vecurônio⁵⁶.

Concluimos que o início de ação, a duração clínica e o índice de recuperação são semelhantes entre os grupos normal e insuficiência renal, o tempo para a relação T_4/T_1 atingir 0,7 ou 0,9 foi maior no grupo insuficiência renal e nos pacientes com insuficiência renal crônica, o cisatracúrio não parece acumular-se.

Cisatracurium Pharmacodynamics in Renal Transplantation

Ismar Lima Cavalcanti, TSA, M.D., Maria Angela Tardelli, TSA, M.D., Rita de Cássia Rodrigues, TSA, M.D.

INTRODUCTION

Chronic renal failure is a consequence of irreversible renal function degeneration. The poor kidney excretion, metabolic and endocrine function leads to uremic syndrome characterized by several systemic changes, especially metabolic, neurological and muscular. Chronic renal failure approach involves different techniques. In patients with progressive renal tissue destruction, dialysis and renal transplantation are indicated to reestablish renal function. Transplantations offer the possibility of reestablishing renal function in addition to correcting uremia metabolic abnormalities¹. In the USA, renal transplantation corresponds to one third of solid organ transplantations².

General anesthesia is the most widely used anesthesia technique for renal transplantation. Neuromuscular blockers are part of general anesthesia and are necessary to assure muscle relaxation needed for tracheal intubation, assisted ventilation and surgical field facilitation³.

Cisatracurium pharmacological properties, especially the uniqueness of having virtually kidney-independent excretion, make it a potential agent for renal failure patients⁴.

Studies published to date on cisatracurium in chronic renal failure patients have not been performed in renal transplanted patients and this has motivated our study.

This study aimed at establishing cisatracurium pharmacodynamics in chronic renal failure patients, during renal transplantation.

METHODS

After the Ethical Research Committee approval and the patients informed consent, participated in this study 30 patients aged 16 to 65 years. Patients were distributed in two groups according to their renal function. Patients with normal renal function, physical status ASA I and submitted to elective maxillofacial surgeries were included in the control group (LN). Patients with chronic renal failure, physical status ASA III, to be submitted to renal transplantation were included in the renal failure group (RF). All patients had creatinine clearance $< 10 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ and were submitted to dialysis up to 24 hours before surgery. To be included in this group, all patients received azathioprine, cyclosporine and prednisolone.

All patients were clinically evaluated before surgery. The following parameters were evaluated: hemoglobin, hematocrit, creatinine, electrolytes (sodium, potassium and calcium), albumin, fasting glycemia, chest X-ray and ECG. All patients were informed about the anesthetic technique. Patients were premedicated with oral midazolam (7.5 mg), one hour before surgery.

Standardized monitoring consisted of pulse oximetry, inspired and expired gases multianalysis, invasive blood pressure and peripheral and esophageal temperature.

Neuromuscular function (NMF) was continuously monitored by acceleromyography in the upper contralateral limb to the venous access using TOF stimulation with supramaximal ulnar nerve stimulation through two 1 cm surface electrodes placed on the wrist. Surface electrode installation was preceded by cleaning, degreasing, trichotomy and skin drying. Abductor pollicis muscle contraction strength amplitude obtained as response to stimulation was recorded by accelerometry. The monitored limb was permanently immobilized. Peripheral temperature was maintained by convection heating with a thermal blanket.

Neuromuscular blockade level (NMB) was quantified as a percentage of initial standard response amplitude - T_1/T_0 - where T_1 represents first TOF response amplitude and T_0 the standard response with no NMB level.

Venous access was obtained in a large vein punctured with a 16G catheter which was used for hydration and drug administration.

Anesthesia was induced in both groups with intravenous alfentanil (0.5 mg), followed by preoxygenation with 100% O_2 under mask in a ventilatory system with CO_2 absorber. The admission gas flow was $6 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$. Intravenous etomidate ($0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) was administered 3 minutes later. Patients

were ventilated under mask with 100% O₂ and 0.5% to 1% end tidal sevoflurane for some minutes, while an observer (number 1) checked supramaximal stimulation response which was considered as the first standard response. Five minutes after stabilizing muscle response to TOF stimulation, 0.15 mg.kg⁻¹ cisatracurium was injected in 10 seconds and intravenous sufentanil (1 µg.kg⁻¹) was administered at the same speed, followed by its continuous infusion in a maximum dose of 0.5 µg.kg⁻¹.h⁻¹. Tracheal intubation was performed 3 minutes after cisatracurium injection.

Controlled ventilation was installed and end tidal CO₂ (P_{ET}CO₂) was maintained between 34 and 38 mmHg.

Patients' warming was controlled to maintain esophageal temperature between 36 and 37 °C.

Anesthesia was maintained with 100% oxygen, 0.5% to 1% sevoflurane end tidal concentration and sufentanil in the same infusion speed. When blood pressure or heart rate were > 20% of preanesthetic baseline values, 0.2 µg.kg⁻¹ sufentanil were injected. To maintain neuromuscular block in Group RF, 0.05 mg.kg⁻¹ intravenous cisatracurium was administered when T₁ recovered 25% of initial contraction. Group LN has not received maintenance doses.

Systolic and diastolic blood pressure and heart rate were recorded in the following moments:

0 = preanesthetic;

1 = 1 minute after cisatracurium injection;

2 = 3 minutes after cisatracurium injection;

3 = immediately after tracheal intubation;

4 = 5 minutes after cisatracurium injection;

5 = when T₁ = 0%;

6 = at first T₁ 25% recovery;

7 = at last T₁ 75% recovery;

8 = when T₁/T₀ = 0.7;

9 = when T₁/T₀ = 0.9.

Time elapsed for total absence of muscle response (100% blockade, T₁ = zero) was observed after cisatracurium injection.

Time for 25% and 75% neuromuscular function recovery and time elapsed considering the last T₁ 25% recovery were recorded at surgery completion, so that the ratio between contraction height of last and first TOF response was = 0.7 and 0.9.

Anesthesia was maintained until recovery of 100% neuromuscular function. All patients were extubated in the operating room.

In all moments in which neuromuscular function data were recorded, blood pressure, heart rate, peripheral and central temperature data were also recorded.

The following parameters were adopted:

- 1) Onset: time - Time elapsed until 100% block of muscle response (T₁ = 0), after end of neuromuscular blocker injection;
- 2) Clinical duration - Time elapsed from the end of neuromuscular blocker administration to the first TOF response of 25% of baseline value;
- 3) Recovery time - Time elapsed between 25% and 75% spontaneous muscle response recovery;
- 4) T₄/T₁ ratio = 0.7 and 0.9 - Time elapsed until the T₄/T₁ ratio reaches 0.7 and 0.9 after the last T₁ 25% recovery.
- 5) Accumulation ratio - Duration of last maintenance dose divided by duration of first maintenance dose.

Data were submitted to Student's *t* test for age, height and body mass index, to Chi-square test for gender, to Mann-Whitney's U test for pharmacokinetic parameters and to Kruskal-Wallis test for heart rate and mean blood pressure. Significance level was 5% (p < 0.05).

RESULTS

Groups were similar in age, weight, height, gender and body mass index (Table I).

Table I - Demographics Data

	Group LN	Group RF
Age (years)*	39.5 ± 9.4	31.4 ± 13.6
range	26 - 58	16 - 56
Weight (kg)*	65.7 ± 12.6	63.1 ± 18.6
range	45 - 92	30 - 100
Height (cm)*	162 ± 8.4	165.3 ± 11.8
range	141 - 179	138 - 181
BMI (kg/cm ²)*	25.3 ± 5.9	22.7 ± 4.5
range	18 - 41.7	15.6 - 31.5
Gender	N (%)	N (%)
Male	10 (66.7%)	6 (40%)
Female	5 (33.3%)	9 (60%)

* Values expressed in Mean ± SD and Range

Table II - Time (Minutes) for Onset, Clinical Duration, Recovery Time and Time for T₄/T₁ = 0.7 and 0.9 (Mean ± SD)

Groups	Onset	Clinical Duration	Recovery Time	T ₄ /T ₁ = 0.7	T ₄ /T ₁ = 0.9
LN	4.1 ± 1.4 (2 - 6.5)	68.9 ± 13.4 (53 - 91)	20.2 ± 12.4 (7.5 - 47.9)	34.3 ± 12.4 (19.4 - 64.1)	49.7 ± 19.3 (25.3 - 101)
RF	4.9 ± 2.1 (3.3-11.3)	75.4 ± 24.6 (26.6-117.6)	28.0 ± 16.7 (8.5-67.7)	51.4 ± 25.3* (11.4-95.6)	68.6 ± 28.7* (31.2 - 124.7)

* Significant p < 0.05. Mann-Whitney's U test

Cisatracurium clinical duration and recovery time were similar between groups. Times for T_4/T_1 to reach 0.7 and 0.9 counted from the last 25% recovery of T_1 were statistically different between groups with higher values for the renal failure group (Table II).

Cisatracurium has not shown cumulative effects in patients submitted to renal transplantation (Table III).

Heart rate remained stable in both groups (Table IV).

The normal group had a 24% and 19% mean blood pressure decrease in moments 4 and 5, as compared to moment 0. Mean blood pressure variations in the chronic renal failure group were not statistically significant during anesthesia (Table V).

DISCUSSION

Clinical experience has shown that the isomer 1R-*cis*, 1'R-*cis* atracurium (cisatracurium), present in approximately 15% of the racemic mixture making up atracurium, had a lower trend to release histamine and higher muscle relaxation potency as compared to atracurium, confirming what had been previously found in animal experiments⁶.

Hoffmann's elimination accounts for 77% of total body clearance and organ-dependent elimination accounts for 23%. Renal clearance, a component of organ-dependent clearance, accounts for 16% of total body clearance⁷.

Acceleromyography is similar to mechanomyography which is considered the standard monitoring method in neuromuscular blocker studies. Acceleromyography in clinical phase IV studies, is considered an adequate monitoring method⁸.

NMB onset is defined as time elapsed between NMB injection and T_1 depression below 95%⁸, and is affected by neuromuscular junction perfusion, neuromuscular blocker potency, dose and administration route, type of anesthesia and stimulation pattern⁹⁻¹¹.

In our observations, cisatracurium onset, although longer in the RF group was not statistically different from control and similar to that of Boyd et al.¹² and Soukup et al.¹³, who applied as parameter T_1 depression $\geq 95\%$. However, in studies by Boyd et al.¹² and Hunter et al.¹⁴, there has been a statistically significant difference in time for 90% depression of T_1 , with longer times in chronic renal failure patients. Similar result was obtained by Dahaba et al.¹⁵ who adopted as onset standard 100% of motor response depression.

Authors who have found significant neuromuscular blocker onset differences between patients with and without renal failure explain their results by the difference in hemodynamic behavior between groups. Cardiac output decrease in response to anesthetic agents in renal failure patients would account for the decrease in neuromuscular blocker supply to the neuromuscular junction^{12,16}. Considering that both studied groups showed no cardiovascular changes throughout anesthetic induction, this would justify onset time similarity. In all comparative studies where cisatracurium pharmacodynamics has been evaluated, including our study, onset was always longer in the chronic renal failure group, regardless of statistical significance. Hunter¹⁶ suggests that such behavior could be a consequence of the mild increase in distribution volume in chronic renal failure patients.

Neuromuscular blocker onset is inversely related to the dose. Time for maximum blockade is markedly decreased

Table III - Time Intervals (Minutes) between the first and second 25% T_1 recovery and between the last two 25% T_1 recoveries (Mean \pm SD) and Accumulation Ratio in Chronic Renal Failure Patients

	I_1 =Interval between First and Second T_1 25%	I_2 =Interval between the Last two T_1 25%	I_2/I_1 Ratio
Mean \pm SD	47.56 \pm 17.22	51.52 \pm 12.42	1.08
Amplitude	14.52 - 70.72	40.50 - 75.90	1.08

Table IV - Heart Rate (bpm) in Studied Moments (Mean \pm SD)

Groups	Moments									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
LN	66.8 \pm 9.1	63.07 \pm 9.2	62.27 \pm 8.8	62.53 \pm 12.3	58.53 \pm 9.5	62.07 \pm 13.1	60.6 \pm 12.5	61.6 \pm 12.1	61.93 \pm 9.5	62.4 \pm 10.7
RF	87.13 \pm 12.3	81.73 \pm 12.3	78.6 \pm 12.4	80 \pm 17.6	80.13 \pm 13.7	80.07 \pm 13.7	75.07 \pm 11.2	76.73 \pm 11.9	79.47 \pm 16.8	79.2 \pm 16.8

Kruskal - Wallis / Dunn test for moments 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 and 9 as compared to moment 0

Table V - Mean Blood Pressure (mmHg), in Studied Moments (Mean \pm SD and Amplitude)

Groups	Moments									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
LN	95.9 \pm 10.5	85.5 \pm 17	84.0 \pm 21.8	80.1 \pm 16.1	73.3 \pm 10.7**	78.0 \pm 16*	84.1 \pm 14.1	80.8 \pm 11.1	81.1 \pm 13.1	82.5 \pm 16
RF	110.8 \pm 18.7	97 \pm 19.7	89.7 \pm 14.9	99.3 \pm 27	94.5 \pm 22.6	95.1 \pm 22.2	100.5 \pm 19.1	103.9 \pm 18.6	99.3 \pm 17	100.1 \pm 15.7

* Significant $p < 0.05$; **: significant $p < 0.01$. Kruskal-Wallis / Dunn test for moments 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 and 9 as compared to moment 0

with doses one to three times DE_{95} . Above three times DE_{95} there is no apparent decrease of the for 100% blockade when doses are increased^{17,18}.

When comparing our study to Dahaba et al.'s¹⁵ who also considered onset as time to 100% motor block, it can be observed that values differed in 2 minutes. Dahaba et al.¹⁵ used two times DE_{95} , while our study used three times DE_{95} , however. Soukoup et al.¹³, using three times DE_{95} , have found values approximately 1 minute below our study. This difference could be a consequence of the fact that Soukoup et al.¹³ have defined onset as the time to 95% depression of the initial muscular response, while we have adopted 100% depression as the standard.

Inhalational anesthetics interfere with NMB pharmacodynamics by directly acting on the neuromuscular junction or indirectly by modifying their pharmacokinetics as result of hemodynamic changes. Inhalational anesthetics induce muscle relaxation in a dose-dependent manner¹⁹.

Soukoup et al.¹³ have used during induction 1 MAC sevoflurane associated to 60% nitrous oxide. Halogenate participation in onset must have been secondary since there was not enough time for the equilibrium between isoflurane end tidal concentration and the muscular compartment¹¹. Our results were not influenced by the inhalational agent since sevoflurane in concentrations below 0.5 MAC is similar to total intravenous anesthesia in terms of neuromuscular function effects²⁰.

Concerning the hemodynamics effects of induction, etomidate did not induce significant changes of the hemodynamic parameters, so excluding the possibility of cardiac output changes interfering on onset²¹⁻²³.

Onset is also changed as a function of the frequency of neuromuscular function monitoring stimulation. Muscle response suppression is faster when higher stimulation frequencies are used (1 Hz) and slower with lower frequencies (0.1 Hz)²⁴. Stimulation pattern interference on onset was not a factor to be taken in consideration since all studies on cisatracurium pharmacodynamics have used TOF as the stimulation standard.

Clinical duration, or duration 25, is defined as the time, in minutes, from neuromuscular blocker administration to the first TOF stimulation response to recover 25% of baseline values⁸.

Studies evaluating cisatracurium duration in renal failure patients, including ours, have recorded longer recovery times, however without statistical significance as compared to normal patients^{12,13,15}.

Cisatracurium pharmacokinetics study in end-stage renal failure patients has shown a 13% decrease in clearance as compared to normal renal function patients. This difference was highly significant ($p < 0.005$)⁵. This result contrasts with atracurium's where clearance is similar for both groups²⁵.

Cisatracurium $t_{1/2\beta}$ is approximately 4 minutes longer in chronic renal failure patients⁴. These pharmacokinetic differences confirm pharmacodynamic studies findings on cisatracurium recovery characteristics in normal patients as compared to renal failure patients and could suggest some

renal participation in cisatracurium clearance and less dependence on Hoffmann's elimination.

Cisatracurium duration, similar to other neuromuscular blockers, is prolonged with increased doses, however this effect is not as dose-dependent as it is the case with aminosteroid agents²⁶. So, 0.1 mg.kg⁻¹, 0.2 mg.kg⁻¹, 0.25 mg.kg⁻¹ and 0.4 mg.kg⁻¹ of cisatracurium in healthy adults result in clinical duration of 45, 68, 79 and 91 minutes, respectively^{26,27}.

Results were not uniform when clinical duration was evaluated as a function of cisatracurium dose. Boyd et al.¹² and Soukoup et al.¹³ results have shown similar times, between 45 and 50 minutes, although evaluating different doses (0.1 and 0.5 mg.kg⁻¹, respectively). Our results with 0.15 mg.kg⁻¹ of cisatracurium showed a clinical duration approximately 20 minutes longer for both groups. This difference could be attributed to the fact that isoflurane further increases muscle blood flow as compared to sevoflurane, what would promote faster neuromuscular blocker removal from the endplate²⁸.

Recovery time is defined as time elapsed for single stimulation response recovery between 25% and 75% of baseline values. This represents the initial neuromuscular blocker recovery phase⁸. Generally in this phase there is a linear correlation between the logarithm of plasma concentration and drug effect²⁹. Recovery time is an objective measurement of neuromuscular blocker accumulation³⁰. Bozo³⁰ considers high accumulating neuromuscular blockers those with recovery time between 40 and 45 minutes, low accumulating those with values between 12 and 14 minutes and no accumulating those with values between 7 and 10 minutes. With the exception of some authors^{13,27}, who recorded 9 and 12 minutes for healthy patients' recovery, in other studies where cisatracurium was evaluated in normal or renal failure patients, including ours, values were closer to 20 minutes^{12,15,26,31}. This value would classify atracurium as a blocker with some cumulative effect according to Bozo's classification³⁰.

While in pharmacodynamic terms it is said that a neuromuscular blocker does not accumulate when 25% to 75% recovery does not depend on dose or blockade duration, in practice the term non-cumulative refers to those whose duration is not changed by repeated doses³⁰.

As to clinical duration, cumulative effect may be objectively measured by the accumulation ratio. Accumulation ratio is the last maintenance dose duration divided by the first maintenance dose duration. The closer to 1 and the higher the number of repeated doses, the lower will be a neuromuscular blocker accumulation³⁰.

The cumulative effect may be explained by pharmacokinetic factors. Neuromuscular blockers recovery is a function of their plasma concentration decrease. After a single neuromuscular blocker dose with minor plasma metabolism, plasma concentration is rapidly decreased due to redistribution from central to peripheral compartments. With maintenance doses, neuromuscular blocker amounts in peripheral compartments limit this distribution phase. So, decreased plasma concentrations are the result of drug metabolism and

excretion. This is seen with pancuronium, pipecuronium, doxacuronium and, in a lesser degree, with vecuronium and rocuronium. Pharmacokinetic analysis of nondepolarizing neuromuscular blockers with high plasma metabolism, such as mivacurium, atracurium and cisatracurium, shows that there is no clear distribution phase with rapid plasma concentration decrease. The result is that blockade recovery depends more on metabolism than on redistribution, so the recovery is similar between first dose and repetition doses³⁰. There are no data in the literature on cisatracurium accumulation ratio. The use of this concept in our study has shown, in the renal failure group, an accumulation ratio of 1.08 when two or more repetition doses were administered. So, from this result, one could conclude that, in the conditions of our study, there is no cisatracurium cumulative effect in renal failure patients.

Total neuromuscular blocker recovery may be defined as the state in which any clinical test (for example, ability to raise the head for 5 seconds) or nervous stimulation model (with T_4/T_1 ratio > 0.7) will produce a response similar to that observed in patients awakening from a comparable general anesthesia where no NMB was used³⁰.

The incidence of residual blockade defined as $T_4/T_1 < 0.7$ in the recovery room, varies between 0% and 10% for intermediate action neuromuscular blockers and between 20% and 50% for long acting NMBs³²⁻⁴¹.

Until recently, a $T_4/T_1 > 0.7$ ratio was accepted as adequate neuromuscular blocker standard recovery for reflecting normal vital capacity and inspiratory effort^{42,43}. When $T_4/T_1 = 0.7$, there may be signs and symptoms of residual neuromuscular block, such as diplopia, weakened grip, inability to seat without help and intense facial weakness⁴⁴. Eriksson et al.^{45,46}, have shown that only $T_4/T_1 \geq 0.9$ is related to normal ventilatory response to hypoxemia. Upper esophageal sphincter tone is significantly decreased with potential gastric content regurgitation when $T_4/T_1 = 0.8$. However, swallowing difficulty disappears when $T_4/T_1 \geq 0.9$ ⁴⁷. In addition, it is necessary a $T_4/T_1 = 0.9$ to assure normal ventilation control during immediate postoperative period⁴⁸.

In our study, $T_4/T_1 \geq 0.7$ was below values reported in the literature, even as compared to those using $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ^{12,13,27,49,50}. Lower values could be explained by the difference in $T_4/T_1 \geq 0.7$ recovery evaluation method. While we considered this time as from 25% of T_1 to $T_4/T_1 \geq 0.7$ ⁸, the above mentioned authors measured this time since cisatracurium injection.

Differently from other authors^{12,13}, we have found higher $T_4/T_1 \geq 0.7$ values in the chronic renal failure group with statistically significant differences. The same result was seen for $T_4/T_1 \geq 0.9$, although we did not find data in the literature on $T_4/T_1 \geq 0.9$.

Some considerations are needed to help explain the longer time found in the renal group for total neuromuscular block recovery evaluated by $T_4/T_1 \geq 0.7$ and/or $T_4/T_1 \geq 0.9$.

TOF stimulation is the standard procedure to determine neuromuscular block level in a more sensitive way than single stimulation and is comparable to 50 Hz tetanus⁴³.

Muscle response depression to single stimulation and TOF stimulation fatigue result from blockers binding to different sites. Bowman⁵¹ has suggested that fatigue could be the expression of neuromuscular blocker binding to presynaptic receptors while single stimulation response would be more a function of postsynaptic binding. Myographical and electrophysiological studies indicate that fatigue could result both from presynaptic and postsynaptic effects, depending on the neuromuscular blocker⁵². Based on pre and postsynaptic sites, neuromuscular blockers could be divided in two groups. It seems that drugs with poor discrimination of pre and postsynaptic sites poorly differentiate between isolated and tetanic contractions, such as pancuronium and vecuronium. However, agents with more discriminating power between presynaptic (atracurium) and postsynaptic (hexamethonium) sites, better discriminate isolated from tetanic contractions⁵³.

Fatigue, expressed in the $T_4/T_1 = 0.7$ and 0.9 ratio and found in our study, can be explained by the theory of neuromuscular blockers ability of discriminating isolated and tetanic contractions.

Agents able to well differentiate pre and postsynaptic sites are those which better discriminate isolated and tetanic contractions. On the other hand, drugs with similar action in pre and postsynaptic sites poorly differentiate isolated and tetanic contractions⁵³.

The difference between both neuromuscular blockers electrophysiological behaviors is determined by the observation that for agents that discriminate pre and postsynaptic sites (isoquinolines) it is necessary to substantially increase the concentration in which the compound acts on tetanic contractions for them to also affect isolated contractions, what is not true for agents that poorly discriminate the sites (steroids). This way, it can be said that the first group affects neuromuscular transmission safety margin in just one component, while the second group would affect both components⁵³.

Cisatracurium, due to its isoquinoline structure, could well discriminate pre and postsynaptic sites; and being one of the atracurium components, it would have a similar behavior expressed by a higher presynaptic receptors affinity.

In addition, the renal group has differed from the control group by the use of immunosuppressants and steroids. The interaction of immunosuppressants and neuromuscular blockers is controversial. Cyclosporine potentiates atracurium and vecuronium and is associated to increased postoperative respiratory failure^{54,55}. Azathioprine does not interfere with neuromuscular blocker level. Chronic treatment with high steroid doses delays vecuronium-induced blockade⁵⁶.

The conclusion was that onset, clinical duration and recovery time were similar for normal and renal failure groups; time for T_4/T_1 ratio = 0.7 or 0.9 was longer in renal failure patients and cisatracurium does not seem to accumulate in chronic renal failure patients.

REFERÊNCIAS - REFERENCES

01. Davidson AM, Cumming AD, Swainson PG - Diseases of the Kidney and Genito-Urinary System, em: Edwards CRW, Bouchier IAD, Haslett C et al - Davidson's Principles and Practice of Medicine. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1995;611-668.
02. Sladen RN - Anesthetic Considerations for the Patient with Renal Failure, em: Benumof JL, O'Hara JF - Anesthesiology Clinics of North America. Philadelphia: WB Saunders; 2000; 863-882.
03. Sprung J, Kapural L, Bourke DL et al - Anesthesia for Kidney Transplant Surgery, em: Benumof JL, O'Hara JF - Anesthesiology Clinics of North America, 2000;18:919-951.
04. Firestone L, Firestone S, Feiner JR et al - Organ Transplantation, em: Miller RD - Anesthesia. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2001;1973-2001.
05. Eastwood NB, Boyd AH, Parker JR et al - Pharmacokinetics of 1'R-cis atracurium besilate (51W89) and plasma laudanosine concentrations in health and chronic renal failure. Br J Anaesth, 1995;75:431-435.
06. Ortiz JR, Perczaj JA, Carrascosa F - Cisatracurium. Rev Esp Anestesiol Reanim, 1998;45:242-247.
07. Kisor DF, Schmith VD - Clinical pharmacokinetics of cisatracurium besilate. Clin Pharmacokinet, 1996;36:27-40.
08. Viby-Mogensen J, Engbaek J, Erikson LI et al - Good clinical research practice (GCRP) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents. Acta Anaesthesiol Scand, 1996;40: 59-74.
09. Marin JS, Arañó JA, Miranda FG - Monitorización del Bloqueo Neuromuscular, em: Gomez JAA, Miranda FG, Bozzo RB - Relajantes Musculares. Madrid, Arán, 2000;107-120.
10. Doenicke AW, Czeslick E, Roizen MF et al - Does the induction agent influence the onset time of cisatracurium? Etomidate vs propofol. Anesth Analg, 1999;88:S324.
11. Wulf H, Kahl M, Ledowski T - Augmentation of the neuromuscular blocking effects of cisatracurium during desflurane, sevoflurane, isoflurane or total i.v. anaesthesia. Br J Anaesth, 1998;80:308-312.
12. Boyd AL, Eastwood NB, Parker CJR et al - Pharmacodynamics of 1R cis-1'R cis isomer of atracurium (51W89) in health and chronic renal failure. Br J Anaesth, 1995;74:400-404.
13. Soukup J, Czeslick E, Bunk S et al - Cisatracurium bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion pharmakodynamik und Intubationsbedingungen unter Isofluran-lachgas-anästhesie. Anaesthesist, 1998;47:669-676.
14. Hunter JM, De Wolf A - The pharmacodynamics and pharmacokinetics of cisatracurium in patients with renal or hepatic failure. Cur Op Anesthesiol, 1996;9:S42-S46.
15. Dahaba AA, Von Klobucar F, Rehak PH et al - Total intravenous anesthesia with remifentanyl, propofol and cisatracurium in end-stage renal failure. Can J Anesth, 1999;46:696-700.
16. Hunter JM - Muscle relaxants in renal disease. Acta Anaesthesiol Scand, 1984;102:(Suppl)2-5.
17. Savarese JJ, Deriaz H, Mellinshoff H et al - The pharmacodynamics of cisatracurium in healthy adults. Cur Opin Anaesthesiol, 1996;9:S16-S22.
18. Donati F - Onset of action of relaxants. Can J Anaesth, 1988;35: S52-S58
19. Withington DE, Donati F, Bevan DR et al - Potentiation of atracurium neuromuscular blockade by enflurane: time-course of effect. Anesth Analg, 1991;72:469-473.
20. Melloni C, Antolini F - Effective doses of cisatracurium. Potentiation by sevoflurane and increasing requirements with age. Minerva Anestesiol; 2000;66:115-122.
21. Colvin MP, Savege TM, Newland PE et al - Cardiorespiratory changes following induction of anesthesia with etomidate in patients with cardiac disease. Br J Anaesth, 1979;51:551-556.
22. Criado A, Maseda J, Navarro E et al - Induction of anaesthesia with etomidate: haemodynamic study of 36 patients. Br J Anaesth, 1980;803-806.
23. Goodind JM, Corssen G - Effect of etomidate on the cardiovascular system. Anesth Analg, 1977;56:717-719.
24. Ali H, Savarese J - Stimulus frequency and dose-response curve to d-tubocurarine in man. Anesthesiology, 1980;52:36-39.
25. Ward S, Boheimer N, Weatherley BC et al - Pharmacokinetics of atracurium and its metabolites in patients with normal renal function, and in patients in renal failure. Br J Anaesth, 1987;59:697-706.
26. Belmont MR, Lien CA, Quessy S et al - The clinical neuromuscular pharmacology of 51W89 in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. Anesthesiology, 1995;82:1139-1145.
27. Lepage JY, Malinovsky JM, Malinge M et al - Pharmacodynamic dose response and safety study of cisatracurium (51W89) in adult surgical patients during N₂O-O₂-opioid anesthesia. Anesth Analg, 1996;83:823-829.
28. Marshall BE, Longnecker DE - General Anesthetics, em: Gilman AG, Rall TW, Nies AS et al - Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York, Pergamon Press, 1990;285-310.
29. Shanks CA - Pharmacokinetics of nondepolarizing neuromuscular relaxants applied to calculation of bolus and infusion dosage regimens. Anesthesiology, 1986;64:72-86.
30. Bozzo RB - Recuperación Espontánea y Revision Farmacológica de los Relajantes Musculares, em: Gomez JAA, Miranda FG, Bozzo RB - Relajantes Musculares. Madrid, Arán, 2000; 129-137.
31. Ornstein E, Lien CA, Matteo RS et al - Pharmacodynamics and pharmacokinetics of cisatracurium in geriatric surgical patients. Anesthesiology, 1996;84:520-525.
32. Viby-Mogensen J, Jorgensen BC, Ording H - Residual curarization in the recovery room. Anesthesiology, 1979;50:539-541.
33. Lennmarken C, Löfström JB - Partial curarization in the postoperative period. Acta Anaesthesiol Scand, 1984;28:260-262.
34. Beemer GH, Rozental P - Postoperative neuromuscular function. Anaesth Intensive Care, 1986;14:41-45.
35. Andersen BN, Madsen JV, Schurizek BA et al - Residual curarization: a comparative study of atracurium and pancuronium. Acta Anaesthesiol Scand, 1988;32:79-81.
36. Bevan DR, Smith CE, Donati F - Postoperative neuromuscular blockade: a comparison between atracurium, vecuronium and pancuronium. Anesthesiology, 1988;69:272-276.
37. Jensen E, Engbaek J, Andersen BN - The frequency of residual neuromuscular blockade following atracurium (A), vecuronium (V), and pancuronium (P). A multicenter randomized study. Anesthesiology, 1990;73:A913.
38. Brull SJ, Ehrenwerth J, Connelly NR et al - Assessment of residual curarization using low-current stimulation. Can J Anaesth 1991;38:164-168.
39. Berg H, Viby-Mogensen J, Roed J et al - Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. A prospective, randomized, and blinded study of postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium and pancuronium. Acta Anaesthesiol Scand, 1997;41:1095-1103.
40. Viby-Mogensen J - Postoperative residual curarization and evidence-based anaesthesia. Br J Anaesth, 2000;84:301-303.

41. Baillard C, Gehan G, Reboul-Marty J et al - Residual curarization in the recovery room after vecuronium. Br J Anaesth, 2000;84: 394-395.
42. Ali H, Wilson RS, Savarese JJ et al - The effect of tubocurarine on indirectly elicited train-of-four muscle response and respiratory measurements in humans. Br J Anaesth, 1975;47:570-574.
43. Ali H, Savarese JJ, Lebowitz PW et al - Twitch, tetanus and train of four as indices of recovery from non depolarizing neuromuscular blockade. Anesthesiology, 1981;54:294-297.
44. Kopman AF, Yee PS, Neuman GG - Relationship of the train of four fade ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers. Anesthesiology, 1997;86:765-771.
45. Eriksson LI, Lennmarken C, Wyon N et al - Attenuated ventilatory response to hypoxaemia at vecuronium induced partial neuromuscular block. Acta Anaesthesiol Scand, 1992;36: 710-715.
46. Eriksson LI, Sato M, Severinghaus JW - Effect of a vecuronium-induced partial neuromuscular block on hypoxic ventilatory response. Anesthesiology, 1993;78:693-699.
47. Eriksson LI, Sundman E, Olson R - Functional assessment of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralyzed humans. Anesthesiology, 1997;87:1035-1043.
48. Eriksson LI - The effects of residual neuromuscular blockade and volatile anesthetics on the control of ventilation. Anesth Analg, 1999;89:243-251.
49. Wright MC, Ornstein E - Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of cisatracurium in elderly patients. Curr Opin Anaesth, 1996;9:(Suppl 1):S32-S35.
50. Smith VD, Phillips L, Kisor DF et al - Pharmacokinetics/ pharmacodynamics of cisatracurium in healthy adult patients. Curr Opin Anaesth, 1996;9:(Suppl 1):S9-S15.
51. Bowman WB - Prejunctional and postjunctional cholinergic receptors at the neuromuscular junction. Anesth Analg, 1980;59:935-943.
52. Nascimento DJ - Avaliação miográfica e eletrofisiológica dos efeitos farmacológicos do atracúrio na transmissão neuromuscular de rato. [tese] São Paulo: Universidade de São Paulo; 1999.
53. Ching LH - Bloqueadores neuromusculares: avaliação quantitativa dos efeitos diferenciais sobre contrações isoladas e tetânicas. [Dissertação] São Paulo: Universidade de São Paulo; 2000.
54. Gramstad L, Gjerlow JA, Hysing ES et al - Interaction of cyclosporin and its solvent, cremofor, with atracurium and vecuronium. Br J Anaesth, 1986;58:1149-1155.
55. Sidi A, Kaplan RF, Davis RF - Prolonged neuromuscular blockade and ventilatory failure after renal transplantation and cyclosporine. Can J Anaesth, 1990;37:543-548.
56. Shima H - The effect of corticosteroids on the recovery from vecuronium induced block. Masui, 1990;39:619-625.

RESUMEN

Cavalcanti IL, Tardelli MA, Rodrigues RC - Farmacodinâmica del Cisatracúrio en el Transplante Renal

Justificativa y Objetivos - La escoja del cisatracúrio, especialmente en los enfermos con insuficiencia orgánica, parece ser benéfica, debido a su eliminación órgano independiente de Hofmann y menor tendencia a liberar histamina. Este trabajo tiene como objetivo determinar, en enfermos portadores de insuficiencia renal crónica, la farmacodinámica del cisatracúrio durante el transplante renal.

Método - Fueron estudiados 30 enfermos divididos en dos grupos, 15 con función renal normal sometidos a cirugía bucomaxilo-facial y 15 portadores de insuficiencia renal crónica sometidos a transplante renal bajo anestesia general con etomidato, sufentanil y sevoflurano en concentraciones entre 0,5 y 1% de fracción expirada. Recibieron dosis venosa de 0,15 mg.kg⁻¹ de cisatracúrio en la inducción y 0,05 mg.kg⁻¹ todas las veces que T₁ recuperaba 25%. La función neuromuscular fue monitorizada de forma continua por aceleromiografía utilizando el patrón de estimulación secuencia de cuatro estímulos, a través de la estimulación supramáxima del nervio ulnar.

Resultados - Los resultados referentes a la farmacodinámica del cisatracúrio muestran que el inicio de acción (4,1 y 4,9 min), la duración clínica (68,9 y 75,4 min) y el índice de recuperación (20,2 y 28 min) fueron semejantes entre los grupos normal e insuficiencia renal, respectivamente. Los tiempos para la relación T₄/T₁ llegar a 0,7 (34,3 y 51,4 min) y 0,9 (49,7 y 68,6 min) a partir del último 25% de T₁ presentaron diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, con los mayores valores en el grupo de insuficiencia renal. La razón de acumulación fue igual a 1,08.

Conclusiones - El inicio de acción, la duración clínica y el índice de recuperación son semejantes entre los dos grupos, el tiempo para la relación T₄/T₁ llegar a 0,7 ó 0,9 fue mayor en el grupo de insuficiencia renal de que en el grupo normal y el cisatracúrio no presentó efecto acumulativo en el grupo de insuficiencia renal.