

Dose Preparatória Versus Injeção Única. Estudo Comparativo entre Diferentes Doses de Cisatracúrio *

Priming Versus Bolus. A Comparative Study with Different Cisatracurium Doses

Angélica de Fátima de Assunção Braga, TSA¹, Glória Maria Braga Potério, TSA¹, Franklin Sarmiento da Silva Braga¹, Eugesse Cremonesi, TSA², Francisco Pena Siqueira³, Vanessa H Carvalho⁴

RESUMO

Braga AFA, Potério GMB, Braga FSS, Cremonesi E, Siqueira FP, Carvalho VH - Dose Preparatória Versus Injeção Única. Estudo Comparativo entre Diferentes Doses de Cisatracúrio

Justificativa e Objetivos - A técnica da dose preparatória é uma alternativa para encurtar o tempo de latência dos bloqueadores neuromusculares adespolarizantes. O objetivo deste estudo foi avaliar o tempo para instalação do bloqueio neuromuscular máximo, as condições de intubação traqueal e as alterações cardiocirculatórias ocasionadas por diferentes doses de cisatracúrio em injeção única e em doses fracionadas.

Método - Foram estudados 80 pacientes, estado físico ASA I e II, distribuídos em dois grupos de acordo com a dose de cisatracúrio: Grupo I (0,1 mg.kg⁻¹) e Grupo II (0,2 mg.kg⁻¹). Formaram-se subgrupos de acordo com a técnica de curarização usada: Subgrupos P₁ e P₂ (dose preparatória) - 0,02 mg.kg⁻¹ ou 0,04 mg.kg⁻¹ de cisatracúrio, respectivamente, seguido após um minuto de 0,08 mg.kg⁻¹ ou 0,16 mg.kg⁻¹ do mesmo bloqueador neuromuscular, respectivamente; Subgrupos U₁ e U₂ - injeção única de dose total de 0,1 mg.kg⁻¹ ou 0,2 mg.kg⁻¹ de cisatracúrio, respectivamente. A indução anestésica foi feita com etomidato precedido de alfentanil. A função neuromuscular foi monitorizada empregando-se a SQE a cada 12 segundos. Foram avaliados: o tempo para instalação do bloqueio neuromuscular máximo; as alterações de pressão arterial média e de frequência cardíaca, e as condições de intubação traqueal.

Resultados - Os tempos para instalação do bloqueio neuromuscular máximo foram: Grupo I (3,90 ± 0,60 min e 3,88 ± 0,74 min, nos subgrupos P₁ e U₁, respectivamente) e Grupo II (1,40 ± 0,40 min e 2 ± 0,30 min, nos subgrupos P₂ e U₂, respectivamente) sem diferença significativa. A comparação

entre os subgrupos P₁ e P₂ e os subgrupos U₁ e U₂, mostrou diferença significativa. As condições de intubação traqueal foram aceitáveis em todos os pacientes sem alterações cardiocirculatórias.

Conclusões - As doses empregadas de cisatracúrio não encurtou o tempo para a instalação do bloqueio neuromuscular máximo, em relação ao seu emprego em injeção única, porém proporcionaram condições aceitáveis de intubação traqueal, sem alterações cardiocirculatórias.

UNITERMOS: BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES, Adespolarizantes: cisatracúrio

SUMMARY

Braga AFA, Potério GMB, Braga FSS, Cremonesi E, Siqueira FP, Carvalho VH - Priming versus Bolus. A Comparative Study with Different Cisatracurium Doses

Background and Objectives - The priming technique is an alternative to shorten nondepolarizing neuromuscular blockers onset time. This study aimed at evaluating maximum neuromuscular block onset, tracheal intubation conditions and cardiocirculatory changes determined by different cisatracurium single or fractional doses.

Methods - Participated in this study 80 patients physical status ASA I and II, who were distributed into two groups according to cisatracurium doses: Group I (0.1 mg.kg⁻¹) and Group II (0.2 mg.kg⁻¹). Subgroups were constituted according to the curarization technique employed: subgroups P₁ and P₂ (priming-dose) - 0.02 mg.kg⁻¹ or 0.04 mg.kg⁻¹ cisatracurium, respectively, followed one minute later, by 0.08 mg.kg⁻¹ or 0.16 mg.kg⁻¹ of the same neuromuscular blocker, respectively; subgroups U₁ and U₂ - total bolus injection of 0.1 mg.kg⁻¹ or 0.2 mg.kg⁻¹ cisatracurium, respectively. Anesthesia was induced with etomidate, preceded by alfentanil. Train of Four (TOF) stimulation was applied at 12-second intervals to monitor neuromuscular function. Maximum neuromuscular blockade onset time, tracheal intubation conditions and changes in hemodynamic parameters (arterial mean blood pressure and heart rate) were evaluated.

Results - Mean times for maximum neuromuscular block onset were: Group I (3.90 ± 0.60 min and 3.88 ± 0.74 min, for subgroups P₁ and U₁, respectively) and Group II (1.40 ± 0.40 min and 2 ± 0.30 min, for subgroups P₂ and U₂, respectively) with no significant differences. Comparison between subgroups P₁ and P₂ and between subgroups U₁ and U₂, has shown statistically significant differences. Tracheal intubation conditions were acceptable in all patients and there were no cardiovascular changes.

Conclusions - Fractional cisatracurium doses have not shortened maximum neuromuscular block onset as compared to bolus injections. They have however produced acceptable tracheal intubation conditions without cardiovascular changes.

KEY WORDS: NEUROMUSCULAR BLOCKERS, Nondepolarizing: cisatracurium

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

1. Prof.(a) Dr.(a) do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas (UNICAMP)
2. Assessora Científica do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas (UNICAMP)
3. Anestesiologista do CAISM - UNICAMP
4. ME₃ do CET do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP

Apresentado (Submitted) em 18 de abril de 2002
Aceito (Accepted) para publicação em 15 de julho de 2002

Correspondência para (Mail to):
Dra. Angélica de Fátima de Assunção Braga
Rua Luciano Venere Decourt, 245 - Cidade Universitária
13084-040 Campinas, SP

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2003

INTRODUÇÃO

A redução do tempo entre a indução anestésica e a intubação traqueal continua sendo altamente desejável, por ser considerado um período crítico do ato anestésico, devido aos riscos de hipóxia e de aspiração de conteúdo gástrico^{1,2}. Devido a sua curta latência, a succinilcolina ainda permanece como o bloqueador neuromuscular de escolha para indução anestésica em seqüência rápida, não sendo no entanto, isenta de efeitos colaterais indesejáveis. Técnicas alternativas, não isentas de riscos, também têm sido empregadas para encurtar o tempo de latência dos bloqueadores neuromusculares adespolarizantes, entre elas o uso de altas doses de um único agente³. O emprego da técnica da dose preparatória ("priming") com o objetivo de encurtar o tempo de início de ação de alguns bloqueadores neuromusculares adespolarizantes representa uma alternativa às altas doses desses agentes^{2,4-6}. O cisatracúrio, potente bloqueador neuromuscular adespolarizante, de duração de ação intermediária, constitui um dos 10 isômeros do atracúrio, com baixa capacidade de liberar histamina, o que confere maior estabilidade hemodinâmica em relação a ele. Em doses equipotentes, o tempo para obtenção de bloqueio neuromuscular máximo com cisatracúrio é dois minutos mais longo do que com o atracúrio⁷⁻⁸.

Este trabalho tem como objetivo avaliar o tempo para instalação de bloqueio neuromuscular máximo, as condições de intubação traqueal e as repercussões cardiocirculatórias, ocasionadas pelo cisatracúrio nas doses de 0,1 mg.kg⁻¹ e 0,2 mg.kg⁻¹, administradas em injeção única ou fracionada.

MÉTODO

Após aprovação pelo Comitê de Ética do Hospital e consentimento livre e esclarecido dos pacientes, foram incluídos no estudo 80 pacientes, estado físico ASA I e II, com idades entre 26 e 53 anos, selecionados para cirurgias eletivas sob anestesia geral, com indicação de intubação traqueal e ventilação controlada mecânica. Os pacientes foram distribuídos em dois grupos de 40 cada, de acordo com a dose de cisatracúrio: Grupo I (0,1 mg.kg⁻¹) e Grupo II (0,2 mg.kg⁻¹). Em cada grupo, formaram-se dois subgrupos de acordo com a técnica de curarização utilizada: Subgrupos P₁ e P₂ (dose preparatória) e Subgrupos U₁ e U₂ (injeção única). A distribuição dos pacientes em grupos e subgrupos foi aleatória, por sorteio.

Constituíram critérios de exclusão pacientes portadores de doenças neuromusculares, renais ou hepáticas, história de refluxo gastrointestinal, em uso de drogas que interagem com bloqueadores neuromusculares e com sinais indicativos de dificuldades para a realização das manobras de laringoscopia e intubação traqueal - Mallampati 3 e 4⁹.

A medicação pré-anestésica consistiu de midazolam (0,1 mg.kg⁻¹) por via muscular, 30 minutos antes da indução anestésica. Na sala cirúrgica, uma veia do antebraço foi ca-

nulizada para administração de solução de Ringer com lactato e drogas. A indução foi obtida com alfentanil (30 µg.kg⁻¹) seguida de etomidato (0,3 mg.kg⁻¹) e cisatracúrio nas doses de 0,1 mg.kg⁻¹ ou 0,2 mg.kg⁻¹ (Grupo I ou II), administradas de acordo com a técnica de curarização proposta: nos subgrupos P, os pacientes receberam como dose preparatória 1/5 (20%) da dose total do cisatracúrio (0,02 mg.kg⁻¹ ou 0,04 mg.kg⁻¹, para os grupos I e II, respectivamente), seguida, após 1 minuto, da injeção da dose complementar (0,08 mg.kg⁻¹ ou 0,16 mg.kg⁻¹, para os grupos I e II, respectivamente); nos subgrupos U, as doses totais (0,1 mg.kg⁻¹ ou 0,2 mg.kg⁻¹) foram empregadas em injeção única. Os pacientes foram ventilados sob máscara com oxigênio a 100%, realizando-se a laringoscopia e a intubação traqueal, quando pela observação visual se constatou o desaparecimento das quatro respostas do adutor do polegar à seqüência de quatro estímulos (SQE).

Empregou-se como monitorização contínua, cardioscópio na derivação D_{II}, oxímetro de pulso, capnógrafo e monitor não invasivo de pressão arterial. Para avaliação do bloqueio neuromuscular, utilizou-se estimulador de nervo periférico (NP 902). Antes da indução anestésica, foram aplicados estímulos simples de baixa frequência (1 Hz), empregando-se eletrodos de superfície no trajeto do nervo ulnar no punho, durante 5 minutos, até a obtenção da resposta controle do músculo adutor do polegar. Após a hipnose e antes da administração do cisatracúrio, a estimulação do nervo ulnar foi continuada, empregando-se a SQE a cada 12 segundos. Foram avaliados: a) o tempo entre a injeção do cisatracúrio e a abolição das quatro respostas do adutor do polegar a SQE (tempo de instalação do bloqueio neuromuscular máximo); b) a resposta do adutor do polegar 1 minuto após a injeção da dose preparatória e antes da dose complementar nos subgrupos P e 1 minuto após a injeção da dose total nos subgrupos U; c) as condições de intubação traqueal usando-se os critérios de Goldberg e col.¹⁰ (Quadro I), sendo consideradas aceitáveis quando se atribuiu para todas as variáveis pontuações 1 e 2 e inaceitáveis para pontuações 3 e 4. A pressão arterial média (PAM) e a frequência cardíaca (FC) foram registradas em três momentos: antes da indução anestésica (M₀); 1 minuto após a dose preparatória e antes da injeção da dose complementar (Subgrupos P), e 1 minuto após a injeção única da dose total do cisatracúrio - Subgrupos U (M₁); e imediatamente antes das manobras de laringoscopia e intubação traqueal (M₂).

Quadro I - Condições de Intubação Traqueal (Goldberg e col.)¹⁰

Pontuação	Laringoscopia	Cordas Vocais	Resposta a Intubação
(1) Excelente	Boa	Abertas	Ausente
(2) Boa	Regular	Abertas	Tosse Leve
(3) Ruim	Difícil	Movimento	Tosse Moderada
(4) Impossível	Difícil	Fechadas	Tosse Intensa

Para a análise estatística empregou-se ANOVA para verificar a homogeneidade entre grupos e subgrupos; teste de Kruskal-Wallis para o tempo de instalação do bloqueio neuromuscular; teste do Qui-quadrado para as condições de intubação traqueal. O nível de significância estatística foi estabelecido em 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Não houve diferença significativa entre os grupos e subgrupos quanto às características demográficas dos pacientes, sendo estes considerados homogêneos (Tabela I).

Quanto às respostas do adutor do polegar à SQE, observou-se que nos subgrupos em que foram empregadas doses fracionadas (subgrupos P₁ e P₂), 35 pacientes (87,5%) mantinham preservadas as quatro respostas, um minuto após a administração da dose preparatória e antes da injeção da dose complementar, sendo 20 pacientes (100%) do subgrupo P₁ (0,02 mg.kg⁻¹) e 15 (75%) do subgrupo P₂ (0,04 mg.kg⁻¹); nos subgrupos U (injeção única) todos os pacientes (100%) do subgrupo U₂ (0,2 mg.kg⁻¹) já apresentavam abolição de duas respostas à SQE, um minuto após a injeção única da dose total. Os valores médios e desvios padrão (minutos) do tempo para instalação do bloqueio neuromuscular máximo foram: Grupo I: 3,90 ± 0,60 e 3,88 ± 0,74, nos subgrupos P₁ e U₁, respectivamente, sem diferença significativa; no Grupo II: 1,40 ± 0,40 e 2,00 ± 0,30, nos subgrupos P₂ e U₂, respectivamente, sem diferença significativa. A comparação entre os subgrupos P₁ e P₂ e os subgrupos U₁ e U₂, mostrou diminuição estatisticamente significativa ($p < 0,05$) no tempo para instalação do bloqueio neuromuscular máximo.

Em todos os pacientes, as condições de intubação traqueal foram consideradas aceitáveis, tendo sido atribuída pontuação 1 para todas as variáveis avaliadas (laringoscopia, posição e movimento das cordas vocais, presença e intensidade de tosse).

Nos subgrupos, dos dois grupos, as alterações hemodinâmicas foram semelhantes, não havendo diferenças significativas entre os valores médios de PAM e FC, nos diferentes tempos estudados.

DISCUSSÃO

O princípio da dose preparatória consiste na administração de uma dose subparalizante seguida, após 1 a 6 minutos, por uma dose de intubação traqueal do mesmo ou de outro blo-

queador neuromuscular. Esta técnica, por encurtar o tempo de latência de bloqueadores neuromusculares de duração de ação intermediária e de longa duração, constitui alternativa às altas doses para intubação traqueal. Além disso, o emprego de uma menor dose total (dose preparatória mais dose de intubação traqueal) pode levar à menor duração clínica e à rápida recuperação^{2,4-6,11-15}.

Adose subparalizante embora insuficiente para produzir bloqueio neuromuscular, ocuparia um considerável número de receptores pós-sinápticos, diminuindo a margem de segurança da transmissão neuromuscular e permitindo o aparecimento mais rápido do efeito da segunda dose^{16,17}. Alguns autores^{14,18} relataram que a dose preparatória não é capaz de ocasionar efeitos indesejáveis no paciente acordado, antes da indução anestésica, podendo, no entanto, revelar sensibilidade destes aos BNM. Estes achados são contrários aos observados em outros estudos, que relataram que, embora o emprego de doses fracionadas de bloqueadores neuromusculares proporcione instalação mais rápida do bloqueio do que quando a mesma dose é administrada em *bolus*, esta técnica não é isenta de riscos^{13,19-26}. Entre os efeitos indesejáveis atribuídos a dose preparatória, encontram-se fraqueza muscular (ptose, diplopia, dificuldade de deglutição), depressão dos testes de função pulmonar, hipoventilação, redução da habilidade para tossir, redução do volume pulmonar e potencial deteriorização na oxigenação, relaxamento dos músculos da faringe com maior risco de regurgitação gástrica²¹⁻²⁷. Devido ao bloqueio neuromuscular parcial após a dose preparatória, inclusive em pacientes acordados, com conseqüente desconforto e insuficiência respiratória evidenciada por diminuição significativa na saturação de oxigênio e do alto grau de fraqueza muscular, a monitorização é mandatória¹⁹.

De acordo com Foldes², para se obter efeito satisfatório com a técnica da dose preparatória, esta deve ser 15% a 20% da dose total empregada; entretanto, para Donati¹, um guia útil é limitar a quantidade de bloqueador neuromuscular para 10% da DE₉₅ do músculo adutor do polegar. Neste estudo, a dose preparatória igual a 20% da dose total foi escolhida baseada em resultados de estudos prévios, que preconizam que a dose preparatória deve ser de 20 a 30% da dose total^{2,4-6,14,18,28,29}. O intervalo de 1 minuto entre a dose preparatória e a dose de intubação também foi baseado em estudos anteriores, em que se estudou a eficácia da técnica da dose preparatória no início do bloqueio neuromuscular produzido pelo pancurônio, alcurônio, atracúrio e rocurônio^{4-6,29}. Inter-

Tabela I - Características Demográficas dos Pacientes

	Grupo I		Grupo II	
	Subgrupos		Subgrupos	
	P ₁	U ₁	P ₂	U ₂
Idade (anos) *	36,00 ± 8,60	38,20 ± 7,90	39,30 ± 8,65	38,40 ± 8,67
Peso (kg) *	60,90 ± 10,30	61,00 ± 9,60	60,30 ± 12,10	61,80 ± 11,60
Estado Físico (ASA I : II)	15 : 05	14 : 06	17 : 03	15 : 05

* Valores expressos pela Média ± DP

valos muito longos entre as duas doses devem ser evitados, pois podem possibilitar o aparecimento de efeitos colaterais indesejáveis como hipoxemia e perda de reflexos protetores, além de ser um período inaceitável em emergências cirúrgicas³⁰.

Neste estudo, o cisatracúrio empregado em doses fracionadas não encurtou o tempo para instalação do bloqueio neuromuscular máximo, resultados semelhantes aos relatados anteriormente para o rocurônio²⁹ e para o cisatracúrio³¹. Depika e col.³¹ observaram que a administração de cisatracúrio (0,01 mg.kg⁻¹) seguido, após quatro minutos por uma dose de intubação de 0,19 mg.kg⁻¹ não resultou em instalação mais rápida do bloqueio neuromuscular, resultados contrários aos de outros trabalhos³²⁻³⁴. Stevens e col.³² 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. Benefícios desta técnica com cisatracúrio, comparada com o emprego em injeção única, também foram relatados por outros autores³⁴, que recomendam o emprego da combinação de 15 µg.kg⁻¹ seguido quatro minutos após por 85 µg.kg⁻¹, como adequada para a instalação mais rápida do bloqueio neuromuscular.

Adiferença entre os nossos achados no grupo I (0,1 mg.kg⁻¹), os de Stevens e col.³² e os de Puhlinger e col.³⁴, que também utilizaram doses totais correspondentes a 2 X DE₉₅, pode ser atribuída a variações de métodos, envolvendo principalmente o intervalo entre a dose preparatória e a dose complementar (um minuto *versus* cinco e quatro minutos, respectivamente).

Neste estudo, a instalação do bloqueio neuromuscular ocorreu de maneira diferente nos dois subgrupos, dos dois grupos. Nos subgrupos P, no momento da injeção da dose de intubação (60 segundos após a dose preparatória), as quatro respostas a SQE estavam preservadas, na maioria dos pacientes (100% e 75%, nos subgrupos P₁ e P₂, respectivamente), e o bloqueio neuromuscular máximo instalou-se a partir de então. Nos subgrupos U, a instalação do bloqueio ocorreu progressivamente a partir da injeção única da dose total do cisatracúrio, confirmado um minuto após a injeção da dose total, pela avaliação visual da resposta do adutor do polegar, que demonstrava abolição de 2 respostas a SQE, em 100% dos pacientes do subgrupo U₂ (0,2 mg.kg⁻¹). No entanto, apesar do comportamento do músculo adutor do polegar, pela avaliação visual ter sido diferente nos subgrupos P e U, nos dois grupos, o tempo para o bloqueio neuromuscular máximo foi semelhante nos dois subgrupos (P₁- 3,90 min = U₁- 3,88 min e P₂- 1,40 min = U₂- 2,00 min). A comparação entre os dois subgrupos P e os dois subgrupos U, mostrou diferença estatisticamente significativa em relação ao tempo para

instalação do bloqueio neuromuscular máximo, que foi mais curto nos subgrupos P₂ e U₂, onde as doses totais empregadas foram maiores, correspondendo a 4 X DE₉₅ de cisatracúrio (0,2 mg.kg⁻¹). Esta diferença pode ser atribuída à dose maior empregada e não à técnica de curarização.

As condições de intubação traqueal são influenciadas por vários fatores, sendo os mais importantes, o grau de relaxamento dos músculos envolvidos, o plano de anestesia, a associação hipnótico/opiídeo empregada na indução, a anatomia das vias aéreas superiores e a experiência do anestesista na prática das manobras de laringoscopia e intubação traqueal^{35,36}. Neste estudo, as condições de intubação traqueal foram avaliadas por um anestesologista experiente e que desconhecia a técnica de curarização empregada. Todos os pacientes apresentaram condições de intubação traqueal aceitáveis, resultados semelhantes aos observados por Depika e col.³¹ que empregaram 0,2 mg.kg⁻¹ de cisatracúrio em injeção única e em doses fracionadas. Os mesmos resultados também foram relatados por outros autores³³, que utilizaram após indução com alfentanil, etomidato e O₂/N₂O, dose preparatória de 0,01 mg.kg⁻¹ de cisatracúrio seguido de dose de intubação traqueal de 0,14 mg.kg⁻¹ do mesmo agente, obtendo escores aceitáveis de intubação em 120 segundos após a injeção da dose de intubação traqueal.

Os bloqueadores neuromusculares diferem amplamente com relação aos seus efeitos cardiovasculares. Estes efeitos devem-se principalmente a liberação de histamina, ao bloqueio dos receptores muscarínicos, ao bloqueio ganglionar, ao aumento na liberação e ao bloqueio da captação de noradrenalina^{37,38}. O cisatracúrio apresenta afinidade altamente seletiva para os receptores nicotínicos da placa terminal, estando seu uso associado à ausência de efeitos colaterais dependente de bloqueio vagal e ganglionar. Adicionalmente, sua potência 3 a 4 vezes maior que a do atracúrio, e conseqüente uso de doses menores, também reduz a liberação de histamina e as repercussões hemodinâmicas³⁹. Os resultados deste estudo mostram estabilidade hemodinâmica após a administração em injeção única ou fracionada das diferentes doses de cisatracúrio. Estudos anteriores em pacientes hígidos ou portadores de doença coronariana também demonstraram que o cisatracúrio, em doses que variam de 2 a 8 vezes a DE₉₅, não causa liberação de histamina e alterações cardiovasculares⁴⁰⁻⁴³.

Independente da dose utilizada (2 ou 4 DE₉₅), o cisatracúrio em doses fracionadas não encurtou o tempo para a instalação do bloqueio neuromuscular máximo, em relação ao seu emprego em injeção única. A sua administração nas doses de 0,1 mg.kg⁻¹ e 0,2 mg.kg⁻¹, em *bolus* ou fracionada, proporcionou condições aceitáveis de intubação traqueal, sem repercussões hemodinâmicas.

Priming Versus Bolus. A Comparative Study with Different Cisatracurium Doses

Angélica de Fátima de Assunção Braga, TSA, M.D., Glória Maria Braga Potério, TSA, M.D., Franklin Sarmiento da Silva Braga, M.D., Eugesse Cremonesi, TSA, M.D., Francisco Pena Siqueira M.D., Vanessa H Carvalho M.D.

INTRODUCTION

A shorter period between anesthetic induction and tracheal intubation is still highly desirable for being considered a critical anesthetic period due to risks for hypoxia and gastric content aspiration^{1,2}. For its fast onset, succinylcholine is still the neuromuscular blocker of choice for anesthetic induction in rapid sequence, however being not free from side-effects. Alternative, non risk-free techniques are also being employed to shorten nondepolarizing neuromuscular agents onset, among them high doses of a single agent³. The priming dose technique, aiming at shortening some nondepolarizing neuromuscular agents onset, is an alternative for high bolus doses of such agents^{2,4-6}. Cisatracurium, a potent nondepolarizing neuromuscular blocker of intermediate action, is one of the ten atracurium isomers with low histamine-release, which gives it better hemodynamic stability as compared to atracurium. In equipotent doses, time for maximum neuromuscular block with cisatracurium is two minutes longer than with atracurium⁷⁻⁸.

This study aimed at evaluating maximum neuromuscular block onset time, tracheal intubation conditions and cardiocirculatory effects of 0.1 mg.kg⁻¹ and 0.2 mg.kg⁻¹ cisatracurium doses administered in bolus or fractional doses.

METHODS

After the Hospital Ethics Committee approval and their free and informed consent, participated in this study 80 patients, physical status ASA I and II, aged 26 to 53 years, scheduled for elective surgeries under general anesthesia with indications for tracheal intubation and mechanically controlled ventilation. Patients were randomly distributed in two groups of 40, according to cisatracurium dose: Group I (0.1 mg.kg⁻¹) and Group II (0.2 mg.kg⁻¹). Two subgroups were formed within each group, according to the curarization technique: subgroups P₁ and P₂ (priming-dose) and subgroups U₁ and U₂ - (bolus injection).

Exclusion criteria were neuromuscular, renal or liver diseases, gastrointestinal reflux history, use of drugs interacting with neuromuscular blockers and signs of difficult laryngoscopy and tracheal intubation (Mallampati 3 and 4) maneuvers⁹.

Patients were premedicated with intramuscular midazolam (0.1 mg.kg⁻¹) 30 minutes before anesthetic induction. A catheter was inserted in a forearm vein for lactated Ringer's and

drug infusion. Anesthesia was induced with alfentanil (30 µg.kg⁻¹) followed by etomidate (0.3 mg.kg⁻¹) and 0.1 mg.kg⁻¹ or 0.2 mg.kg⁻¹ cisatracurium (Groups I or II), administered according to the proposed curarization technique: in subgroups P, patients received 1/5 (20%) of total cisatracurium dose as the priming dose (0.02 mg.kg⁻¹ or 0.04 mg.kg⁻¹ for groups I and II, respectively), followed by the remaining dose (0.08 mg.kg⁻¹ or 0.16 mg.kg⁻¹, for groups I and II, respectively), one minute later; in subgroups U, total doses (0.1 mg.kg⁻¹ or 0.2 mg.kg⁻¹) were administered in bolus. Patients were ventilated under mask with 100% oxygen and laryngoscopy and tracheal intubation were performed when, at visual observation, there was no response to TOF adductor pollicis muscle stimulation.

Monitoring consisted of cardioscope at D_{II}, pulse oximetry, capnography and non invasive blood pressure. A peripheral nerve stimulator (PN 902) was used to evaluate neuromuscular block. Simple, low-frequency stimulations were applied before anesthetic induction (1 Hz) with surface leads on the ulnar nerve pathway on the wrist during 5 minutes, until adductor pollicis muscle control response was obtained. After hypnosis and before cisatracurium, ulnar nerve stimulation was maintained using TOF at 12-second intervals. The following parameters were evaluated: a) time between cisatracurium injection and lack of adductor pollicis TOF stimulation response (maximum neuromuscular block onset); a) adductor pollicis response 1 minute after priming dose injection and after complementary doses in subgroups P, and 1 minute after bolus injection in subgroups U; b) Response of the adductor pollicis one minute after the priming dose and before the complementary dose on subgroups P and one minute after the total dose in all subgroups U; c) tracheal intubation conditions through Goldberg et al's¹⁰ criteria (Chart I), being considered acceptable when all variables scored 1 and 2 and unacceptable when scoring 3 and 4. Mean blood pressure (MBP) and heart rate (HR) were recorded in three moments: before anesthetic induction (M₀), 1 minute after cisatracurium priming dose and complementary dose injection (Subgroups P), and 1 minute after cisatracurium bolus injection (Subgroups U) (M₁); and immediately before laryngoscopy and tracheal intubation (M₂).

Chart I - Tracheal Intubation Conditions (Goldberg et al.)¹⁰

Score	Laryngoscopy	Vocal Cords	Response to Intubation
(1) Excellent	Good	Open	Absent
(2) Good	Regular	Open	Mild Cough
(3) Poor	Difficult	Movement	Moderate Cough
(4) Impossible	Difficult	Closed	Severe Cough

ANOVA was used for statistical analysis of homogeneity among groups and subgroups; Kruskal-Wallis test was used for neuromuscular blockade onset; Chi-square test was used for tracheal intubation conditions. Statistical significance level was 5% (p < 0.05).

RESULTS

There were no significant differences among groups and subgroups in demographics and groups were considered homogeneous (Table I).

Subgroups receiving fractional doses (subgroups P₁ and P₂) had their four TOF stimulation responses preserved one minute after priming dose administration and before complementary dose, being 20 subgroup P₁ (0.02 mg.kg⁻¹) patients (100%) and 15 subgroup P₂ (0.04 mg.kg⁻¹) patients (75%); in subgroups U (bolus injection) all subgroup U₂ (0.2 mg.kg⁻¹) patients (100%) had two TOF stimulation responses abolished one minute after bolus injection. Maximum neuromuscular block onset means and standard deviations (minutes) were: Group I: 3.90 ± 0.60 and 3.88 ± 0.74 for subgroups P₁ and U₁, respectively, without significant differences; in Group II: 1.40 ± 0.40 and 2.00 ± 0.30 in subgroups P₂ and U₂, respectively, also without significant differences. A comparison between subgroups P₁ and P₂ and subgroups U₁ and U₂ has shown a statistically significant decrease (p < 0.05) in maximum neuromuscular block onset time.

Tracheal intubation was acceptable for all patients and grade 1 was assigned for all variables (laryngoscopy, vocal cords position and movement, presence and intensity of cough). Hemodynamic changes were similar for all groups without significant differences in MBP and HR mean values.

DISCUSSION

The priming dose technique consists of the administration of a sub-paralyzing dose followed 1 to 6 minutes later by a tracheal intubation dose of the same or of a different neuromuscular blocker. This technique, for shortening intermediate and long duration neuromuscular blockers onset time, is an alternative for high tracheal intubation doses. In addition, a lower total dose (priming plus tracheal intubation dose) may lead to shorter duration and faster recovery^{2,4-6,11-15}.

Although not sufficient to promote neuromuscular blockade, the sub-paralyzing dose occupies a significant number of post-synaptic receptors, decreasing neuromuscular transmission safety margin and allowing the faster onset of second dose effects^{16,17}. Some authors¹⁴⁻¹⁸ have reported that the priming dose is unable to induce undesirable effects in awoken patients before anesthetic induction, but may, however, uncover their sensitivity to neuromuscular blockers

(NMBs). These findings are opposed to those observed in other studies where, although neuromuscular blockers fractional doses allowed for a faster blockade onset as compared to bolus administration, this technique was not risk-free^{13,19-26}. Among priming dose-related side-effects, there are muscle weakness (ptosis, diplopia, difficult swallowing), pulmonary function tests depression, hypoventilation, decreased ability to cough, pulmonary volume decrease and potential oxygenation deterioration, pharyngeal muscles relaxation with a higher risk for gastric content regurgitation²¹⁻²⁷. Due to partial neuromuscular block after the priming dose, including awoken patients, with a consequent discomfort and respiratory failure evidenced by significant oxygen saturation decrease and severe muscle weakness, monitoring is mandatory¹⁹.

According to Foldes², for a priming dose to be successful, it should be between 15% and 20% of the total dose; however, for Donati¹, a useful guideline is to limit neuromuscular blocker dose to 10% of DE₉₅ of the adductor pollicis brevis muscle. In this study, the priming dose equal to 20% of the total dose was chosen based on results of previous studies which preconized a priming dose of 20%-30% of total dose^{2,4-6,14,18,28,29}. The one-minute interval between priming and intubation doses was also based on previous studies where the priming dose efficacy was studied for pancuronium, alcuronium, atracurium and rocuronium^{4-6,29}. Very long intervals between both doses should be avoided because they may induce undesirable side-effects such as hypoxemia and loss of protective reflexes, in addition to being an unacceptable period for surgical emergencies³⁰.

In our study, fractional cisatracurium doses have not shortened maximum neuromuscular block onset and this was in line with similar results previously reported for rocuronium²⁹ and cisatracurium³¹. Deepika et al.³¹, have observed that 0.01 mg.kg⁻¹ cisatracurium followed 4 minutes later by a 0.9 mg.kg⁻¹ intubation dose has not resulted in faster neuromuscular block onset, going against other studies³²⁻³⁴. Stevens et al.³² have studied the effects of 3 different cisatracurium priming doses and have observed a significant acceleration in neuromuscular block onset time as compared to its use without priming dose. Benefits of this technique as compared to bolus dose were also reported by other authors³⁴ who recommend 15 µg.kg⁻¹ followed 4 minutes later by 85 µg.kg⁻¹ as the adequate dose for faster neuromuscular block onset.

Table I - Demographics Data

	Group I		Group II	
	Subgroups		Subgroups	
	P ₁	U ₁	P ₂	U ₂
Age (years) *	36.00 ± 8.60	38.20 ± 7.90	39.30 ± 8.65	38.40 ± 8.67
Weight (kg) *	60.90 ± 10.30	61.00 ± 9.60	60.30 ± 12.10	61.80 ± 11.60
Physical status (ASA I : II)	15 : 05	14 : 06	17 : 03	15 : 05

* Values expressed in Mean ± SD

Differences among our Group I (0.1 mg.kg⁻¹) findings and those of Stevens et al.³² and Puhlinger et al.³⁴, who also used total doses equivalent to 2 X DE₉₅, may be attributed to methodological variations, especially involving the interval between priming and complementary doses (one minute versus five and four minutes, respectively).

In our study, neuromuscular block onset time was different in the two subgroups of both groups. In subgroups P, at intubation dose (60 seconds after priming dose), all TOF stimulation responses were preserved in most patients (100% and 75% in subgroups P₁ and P₂, respectively). In subgroups U, blockade was progressively installed as from a bolus dose of cisatracurium and was confirmed one minute later by visual observation of the adductor pollicis, which had 2 TOF stimulation responses abolished in 100% of subgroup U₂ (0.2 mg.kg⁻¹) patients. However, in spite of different adductor pollicis behavior in subgroups P and U, time for maximum neuromuscular block was similar for both subgroups (P₁ - 3.90 min = U₁ - 3.88 min and P₂ - 1.40 min = U₂ - 2.00 min). The comparison between both subgroups P and both subgroups U has shown statistically significant differences in maximum neuromuscular block onset time, which was shorter in subgroups P₂ and U₂ receiving higher doses corresponding to 4 X DE₉₅ cisatracurium (0.2 mg.kg⁻¹). This difference might be attributed to the higher dose and not to the curarization technique.

Tracheal intubation conditions are influenced by several factors, the most important of which are the level of involved muscles relaxation, anesthetic depth, hypnotic/opioid association used for induction, upper airways anatomy and the experience of the anesthesiologist in laryngoscopy and tracheal intubation maneuvers^{35,36}. In our study, tracheal intubation conditions were evaluated by a skilled anesthesiologist blind to the curarization technique. All patients had acceptable tracheal intubation conditions, in line with Deepika et al.³¹ findings, who used 0.2 mg.kg⁻¹ cisatracurium in bolus or fractional doses. Similar results were reported by other authors³³ who used, after induction with alfentanil, etomidate and O₂/N₂O, a priming 0.01 mg.kg⁻¹ cisatracurium dose, followed by tracheal intubation dose of 0.14 mg.kg⁻¹ of the same agent and obtained acceptable intubation scores 120 seconds after tracheal intubation dose injection.

Neuromuscular blockers widely differ in cardiovascular effects. These are primarily due to increased histamine release and muscarinic receptors blockade, to ganglial blockade, increased release and blockade of norepinephrine uptake^{37,38}. Cisatracurium is highly selective for endplate nicotinic receptors and is associated to lack of vagal and ganglial blockade-related side-effects. In addition, its potency is 3 to 4 times higher than atracurium's and the consequent use of lower doses also decreases histamine release and hemodynamic changes³⁹. Our study has shown hemodynamic stability after bolus or fractional injections of different cisatracurium doses. Previous studies with healthy or coronary disease patients have also shown that cisatracurium in doses varying from 2 to 8 times DE₉₅ does

not induce histamine release and cardiovascular changes⁴⁰⁻⁴³.

Regardless of the dose (2 or 4 DE₉₅), fractional cisatracurium doses have not shortened maximum neuromuscular block onset time as compared to bolus injections. Bolus or fractional 0.1 mg.kg⁻¹ and 0.2 mg.kg⁻¹ doses have provided acceptable tracheal intubation conditions without hemodynamic changes.

REFERÊNCIAS - REFERENCES

1. Donati F - Onset of action of relaxants. *Can J Anaesth*, 1988;35:S52-S58.
2. Foldes FF, Nagashima H, Kornak PH - Effect of priming. *Anaesth Pharmacol Rev*, 1993;1:49-56.
3. Koller ME, Husby P - High-dose vecuronium may be an alternative to suxamethonium for rapid-sequence intubation. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1993;37:465-468.
4. Potério GMB, Braga AFA - Condições de intubação traqueal com pancurônio. O princípio do priming-dose. *Rev Bras Anesthesiol*, 1989;39:(Supl11):CBA26.
5. Braga AFA, Potério GMB - Emprego do pancurônio e alcurônio em doses fracionadas na obtenção de relaxamento muscular para intubação traqueal. *Rev Bras Anesthesiol*, 1993;43:(Supl17):CBA76.
6. Braga AA, Potério GB, Rousselet MS et al - Atracúrio e intubação traqueal: priming-dose X injeção única. *Rev Bras Anesthesiol*, 1994;44:(Supl18):CBA115.
7. Mellinshoff H, Radbruch L, Diefenbach C et al - A comparison of cisatracurium and atracurium onset of neuromuscular block after bolus injection and recovery after subsequent infusion. *Anesth Analg*, 1996;83:1072-1075.
8. Bluestein LS, Stinson Jr LW, Lennon RL et al - Evaluation of cisatracurium, a new neuromuscular blocking agent, for tracheal intubation. *Can J Anaesth*, 1996;43:925-931.
9. Mallampati SR, Gatt SP, Gugino LD et al - A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. *Can J Anaesth*, 1985;32:429-434.
10. 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;69:93-99.
11. Baumgarten RK, Carter CE, Reynolds WJ et al - Priming with nondepolarizing relaxants for rapid tracheal intubation: a double-blind evaluation. *Can J Anaesth*, 1988;35:5-11.
12. Storella RJ, Jaffe J, Mehr E et al - In vitro investigation of the priming principle for rapid neuromuscular block. *Br J Anaesth*, 1989;62:478-482.
13. Foldes FF - Rapid tracheal intubation with non-depolarizing neuromuscular blocking drugs: the priming principle. *Br J Anaesth*, 1984;56:663.
14. Schwarz S, Ilias W, Lackner F et al - Rapid tracheal intubation with vecuronium: the priming principle. *Anesthesiology*, 1985;62:388-391.
15. Redai I, Feldman SA - Priming studies with rocuronium and vecuronium. *Eur J Anaesth*, 1995;11:11-13.
16. Paton WDM, Waud DR - The margin of safety of neuromuscular transmission. *J Physiol*, 1967;191:59-90.
17. Waud BE, Waud DR - The margin of safety of neuromuscular transmission in the muscle of the diaphragm. *Anesthesiology*, 1972;37:417-422.

18. Mehta MP, Choi WW, Gergis SD et al - Facilitation of rapid endotracheal intubations with divided doses of non-depolarizing neuromuscular blocking drugs. *Anesthesiology*, 1985;62:392-395.
19. Hofmockel R, Bernad G - Time-course of action and intubating conditions with rocuronium bromide under propofol-alfentanil anaesthesia. *Eur J Anaesth*, 1995;12:69-72.
20. Feldman SA - Rocuronium: onset times and intubating conditions. *Eur J Anaesth*, 1994;9:49-52.
21. Musich J, Walts LF - Pulmonary aspiration after a priming dose of vecuronium. *Anesthesiology*, 1986;64:517-519.
22. Van Aken H, Mertes N, Haess GM et al - Pretreatment technique for fast intubation with vecuronium: intubation conditions and unwanted effects. *Acta Anaesthesiol Belg*, 1986;37:199-204.
23. Engbaek J, Viby-Mogensen J - Pre-curarization: a hazard to the patient? *Acta Anaesthesiol Scand*, 1984;28:61-62.
24. Mahajan RP, Laverty J - Lung function after vecuronium pre-treatment in young, healthy patients. *Br J Anaesth*, 1992;69:318-319.
25. Aziz L, Jahangir SM, Choudhury SNS et al - The effect of priming with vecuronium and rocuronium on young and elderly patients. *Anesth Analg*, 1997;85:663-666.
26. Mirakhor RK, Lavery GG, Gibson FM et al - Intubating conditions after vecuronium and atracurium given in divided doses (the priming technique). *Acta Anaesthesiol Scand*, 1986;30:347-350.
27. Glass PS, Wilson W, Mace JA et al - Is the priming principle both effective and safe? *Anesth Analg*, 1989; 68:127-134.
28. Miller RD - The priming principle. *Anesthesiology*, 1985;62:381-382.
29. Braga AFA, Potério GMB, Braga FSS et al - Rocurônio: dose preparatória versus injeção única. *Rev Bras Anestesiol*, 1999;49:379-384.
30. Harrop-Griffiths AW, Grounds RM, Moore M - Intubating conditions following pre-induction priming with alcuronium. *Anaesthesia*, 1986;41:282-286.
31. Deepika K, Kanaan CA, Bikhazi GB et al - Influence of the priming technique on pharmacodynamics and intubating conditions of cisatracurium. *J Clin Anesth*, 1999;11:572-575.
32. Stevens JB, Walker SC, Fontenot JP - The clinical neuromuscular pharmacology of cisatracurium versus vecuronium during outpatient anesthesia. *Anesth Analg*, 1997;85:1278-1283.
33. Hoffmann W, Schwarz U, Ruoff M et al - Effects of priming technique on onset profile of cisatracurium. *Anaesth Reanim*, 1999;24:130-133.
34. Puhlinger FK, Scheller A, Kleinsasser A et al - The effect of different priming doses on the pharmacodynamics of cisatracurium. *Anaesthesist*, 2000;49:102-105.
35. Naguib M, Abdulatif M, Gyasi HD et al - Priming with atracurium: improving intubating conditions with additional doses of thiopental. *Anesth Analg*, 1986;65:1295-1299.
36. Muir AW, Anderson KA, Pow E - Interaction between rocuronium bromide and some drugs used during anaesthesia. *Eur J Anaesth*, 1994;11:93-98.
37. Muir AW, Houston J, Marshall RJ et al - A comparison of the neuromuscular blocking and autonomic effects of two new short-acting muscle-relaxants with those of succinylcholine in the anesthetized cat and pig. *Anesthesiology*, 1989;70:533-540.
38. Cason B, Baker DG, Hickey RF et al - Cardiovascular and neuromuscular effects of three steroidal neuromuscular blocking drugs in dogs (Org 9619, Org 9426, Org 9991). *Anesth Analg*, 1990;70:382-388.
39. Savarese JJ, Lien CA, Belmont MR et al - The clinical pharmacology of new benzyloisoquinoline-diester compounds, with special consideration of cisatracurium and mivacurium. *Anaesthesist*, 1997;46:840-849.
40. Doenicke AW, Czeslick E, Moss J et al - Onset time, endotracheal intubating conditions, and plasma histamine after cisatracurium and vecuronium administration. *Anesth Analg*, 1998;87:434-438.
41. 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.
42. Bryson HM, Faulds D - Cisatracurium besilate. A review of its pharmacology and clinical potential in anaesthetic practice. *Drugs*, 1997;53:848-866.
43. Reich DL, Mulier J, Viby-Mogensen J et al - Comparison of the cardiovascular effects of cisatracurium and vecuronium in patients with coronary artery disease. *Can J Anaesth*, 1998;45:794-797.

RESUMEN

Braga AFA, Potério GMB, Braga FSS, Cremonesi E, Siqueira FP, Carvalho VH - Dosis Preparatoria Versus Inyección Única. Estudio Comparativo entre Diferentes Dosis de Cisatracúrio

Justificativa y Objetivos - La técnica de la dosis preparatoria es una alternativa para disminuir el tiempo de latencia de los bloqueadores neuromusculares adespolarizantes. El objetivo de este estudio fue evaluar el tiempo para instalación del bloqueo neuromuscular máximo, las condiciones de intubación traqueal y las alteraciones cardiocirculatorias ocasionadas por diferentes dosis de cisatracúrio en inyección única y en dosis fraccionadas.

Método - Fueron estudiados 80 pacientes, estado físico ASA I y II, distribuidos en dos grupos de acuerdo con la dosis de cisatracúrio: Grupo I (0,1 mg.kg⁻¹) y Grupo II (0,2 mg.kg⁻¹). Se formaron subgrupos de acuerdo con la técnica de curarización usada: Subgrupos P₁ y P₂ (dosis preparatoria) - 0,02 mg.kg⁻¹ ó 0,04 mg.kg⁻¹ de cisatracúrio, respectivamente, seguido después de un minuto de 0,08 mg.kg⁻¹ ó 0,16 mg.kg⁻¹ del mismo bloqueador neuromuscular, respectivamente; Subgrupos U₁ y U₂ - inyección única de dosis total de 0,1 mg.kg⁻¹ ó 0,2mg.kg⁻¹ de cisatracúrio, respectivamente. La inducción anestésica fue hecha con etomidato precedido de alfentanil. La función neuromuscular fue monitorizada empleándose la SQE a cada 12 segundos. Fueron evaluados: el tiempo para instalación del bloqueo neuromuscular máximo; las alteraciones de presión arterial media y de frecuencia cardíaca, y las condiciones de intubación traqueal.

Resultados - Los tiempos para instalación del bloqueo neuromuscular máximo fueron: Grupo I (3,90 ± 0,60 min y 3,88 ± 0,74 min, en los subgrupos P₁ y U₁, respectivamente) y Grupo II (1,40 ± 0,40 min y 2 ± 0,30 min, en los subgrupos P₂ y U₂, respectivamente) sin diferencia significativa. La comparación entre los subgrupos P₁ y P₂ y los subgrupos U₁ y U₂, mostró diferencia significativa. Las condiciones de intubación traqueal fueron aceptables en todos los pacientes sin alteraciones cardiocirculatorias.

Conclusiones - Las dosis empleadas de cisatracúrio no disminuyó el tiempo para la instalación del bloqueo neuromuscular máximo, en relación a su empleo en inyección única, sin embargo proporcionaron condiciones aceptables de intubación traqueal, sin alteraciones cardiocirculatorias.