

Influência da Dose Priming em Acelerar o Bloqueio Neuromuscular do Atracúrio

Flávia Denise Lemmertz Grillo¹ & Rogério Silveira Martins, TSA²

Grillo F D L & Martins R S - Priming dose influence on atracurium maximal effect.

The efficiency of the priming dose in accelerating the onset of atracurium neuromuscular blockade was studied. Sixty-three patients divided at random in three groups were observed. Succinylcholine 1 mg.kg⁻¹, IV, was given to Group I. A single dose of atracurium, 0.5 mg.kg⁻¹, was given to Group II. Atracurium 0.45 mg.kg⁻¹, preceded of a priming dose of 0.05 mg.kg⁻¹, was given to Group III. The onset time to establish maximal neuromuscular blockade was evaluated through the continuous 2 Hz stimulus of the ulnar nerve, while thumb adduction was observed. Succinylcholine attained the maximum blockade in 50 ± 12 seconds. Atracurium showed a significant longer onset time than succinylcholine, and the priming dose was not effective in reduce this time. Atracurium in a single dose attained a complete neuromuscular blockade in 137 ± 38 seconds, while in divided doses the time was of 140 ± 40 seconds.

Key Words: NEUROMUSCULAR RELAXANTS: atracurium

Uma das propriedades atribuídas ao bloqueador neuromuscular ideal é o rápido início de ação, permitindo uma intubação endotraqueal em curto espaço de tempo¹. A succinilcolina é o único bloqueador neuromuscular que permite boas condições de intubação em aproximadamente 60 a 90 segundos^{2,4}. No entanto, seu uso está associado a uma série de efeitos colaterais, como fasciculações musculares, hiperpotassemia, alterações do sistema cardiovascular, aumento nas pressões intragástrica, intracraniana e intra-ocular, bloqueio fase II, mialgias pós-operatórias e hipertermia maligna^{5,6}. Já os bloqueadores neuromusculares adespolarizantes não permitem uma intubação endotraqueal, em boas condições, antes de 2 a 3 minutos⁴. Assim, na tentativa de encontrar um substituto para a succinilcolina, especial-

mente para situações nas quais seu uso seria indesejado ou contra-indicado, alguns autores têm recomendado um esquema alternativo com doses elevadas de bloqueadores adespolarizantes^{1,7-9}. Entretanto, o uso desse esquema também se relaciona a uma alta incidência de efeitos colaterais, além de prolongar a duração de ação de tais fármacos.

Atualmente, vários autores têm estudado a utilidade do princípio *priming* em acelerar o início de ação das drogas adespolarizantes^{3,10-16}. Acredita-se que com a utilização de uma pequena dose de droga adespolarizante (*priming*), poucos minutos antes da administração da dose de intubação, o bloqueio neuromuscular teria uma instalação mais rápida. Se esse tempo fosse curto suficiente, essa manobra permitiria a substituição da succinilcolina, nas situações nas quais ela é indesejada.

O atracúrio, um dos novos bloqueadores adespolarizantes, apresenta um curto início de ação, uma baixa incidência de efeitos colaterais e uma curta duração de efeito^{1,8}. Devido a essas particularidades, escolhemo-lo para verificar a eficácia da dose *priming*. Esse estudo tem como objetivo comparar o efeito da administração de succinilcolina e de atracúrio, em dose única ou em dose dividida, sobre a latência de aparecimento de bloqueio neuromuscular completo.

¹ Médica em especialização do CET-SBA do Hospital das Clínicas de Porto Alegre

² Instrutor do CET-SBA dos Hospital das Clínicas de Porto Alegre

Correspondência para Flávia Denise Lemmertz Grillo
Rua dos Andradas, 211/401
90010 - Porto Alegre - RS

Recebido em 17 de julho de 1990

Aceito para publicação em 18 de setembro de 1990

© 1991, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

METODOLOGIA

Foram estudados 83 pacientes, estado físico ASA I ou II, de ambos os sexos, com idade variando de 18 a 50 anos e peso entre 50 e 80 kg. Nenhum apresentava doença renal, hepática, neuromuscular ou usava qualquer medicação que pudesse interferir com a transmissão neuromuscular. Todos foram pré-medicados com diazepam 10 mg, por via oral, 90 minutos antes da cirurgia.

Na sala cirúrgica, além da monitorização de rotina (cardioscópio, estetoscópio pré-cordial, esfigmomanômetro), procedia-se à monitorização da junção neuromuscular, utilizando-se o estimulados de nervo periférico EN 3377-S (Narcosul).

A indução da anestesia era realizada com diazepam 5 mg, fentanil 3-5 mg.kg⁻¹ e tiopental sódico 4-5 mg.kg⁻¹, por via venosa. A seguir, iniciava-se a estimulação do nervo ulnar a nível do punho com eletrodos de superfície. Os estímulos tinham a duração de 0,2 min, intensidade de 340v e eram aplicados de maneira contínua na frequência de 2Hz.

Os pacientes foram divididos ao acaso em três grupos. O grupo 1 (n = 23) recebeu succinilcolina na dose de 1 mg.kg⁻¹, após a indução da anestesia. Nos dois grupos restantes, a intubação traqueal foi realizada com o uso de atracúrio. O grupo 2 (n = 20) recebeu uma dose única de atracúrio de 0,5 mg.kg⁻¹. O grupo 3 recebeu uma dose *priming* de 0,05 mg.kg⁻¹, três minutos antes da dose de intubação de 0,45 mg.kg⁻¹. A dose *priming* era administrada antes da indução da anestesia.

O período de tempo decorrido entre a administração do bloqueador neuromuscular e a paralisia completa dos movimentos de adução do polegar foi considerado como o tempo de ação máxima do bloqueador. O registro desse tempo era realizado sempre pelo mesmo assistente, através da observação visual da movimentação do mar. Ao final da coleta de dados, procedeu-se a análise comparativa dos tempos necessários para o bloqueio completo da adução do polegar nos três grupos propostos.

Os dados foram analisados pelo teste de Student-Newmann-Keub (SNK), observando-se limite de confiança de 99%.

RESULTADOS

Os pacientes foram comparados em relação à idade, ao sexo e ao peso, não *havendo* diferença significativa entre os três grupos (Tabela I).

Tabela I - Idade, peso e sexo dos pacientes estudados, segundo sua distribuição nos 3 grupos propostos

Grupo	Nº	Idade (anos)	Peso (kg)	Sexo	
				M	F
I	23	33,47 ± 8,80	61,21±7,95	9	14
II	20	36,45 ± 9,38	61,05±8,69	8	12
III	20	35,25 ± 9,78	63,95 ± 9,41	9	11

Idade e peso apresentados como média ± DP. Sexo apresentado como frequência absoluta. Não há diferença significativa entre os 3 grupos.

O tempo para a instalação do bloqueio neuromuscular completo dos diferentes grupos é demonstrado na Tabela II. No grupo em que os pacientes receberam succinilcolina houve abolição da movimentação do polegar em média em 50 segundos. No grupo 2, que recebeu atracúrio em dose única, o tempo médio para que o bloqueio se instalasse foi de 137 segundos e, no grupo 3, que recebeu atracúrio em doses divididas, o tempo médio foi de 140 segundos. Não houve diferença significativa entre a utilização do atracúrio em bolo ou em doses divididas. Já a succinilcolina apresentou um tempo para o aparecimento do bloqueio completo significativamente mais curto, quando comparado com os grupos em que se utilizou atracúrio ($p < 0,01$) (Tabela II).

Tabela II - Esquemas de administração dos bloqueadores neuromusculares estudados, com seus respectivos tempos de bloqueio neuromuscular máximo (apresentados como média ± desvio-padrão)

Grupo	Bloqueador neuromuscular	Dose <i>priming</i> (mg.kg ⁻¹)	Dose de entubação (mg.kg ⁻¹)	Dose total (mg.kg ⁻¹)	Tempo para bloqueio neuromuscular máximo(s)
I	succinilcolina (n = 23)	-	1,0	1,0	50,21±12,59
II	atracúrio (n=20)	-	0,5	0,5	137,45 ± 38,47
III	atracúrio (n= 20)	0,05	0,45	0,5	140,55 ± 40,87

O tempo para bloqueio neuromuscular máximo foi significativamente mais curto no grupo I do que nos outros dois grupos ($p < 0,01$). Não houve diferença significativa entre os grupos II e III.

DISCUSSÃO

Nenhum dos bloqueadores neuromusculares adespolarizantes existentes no nosso meio produz um início de ação tão rápido quanto a succinilcolina⁴. Por isso, esta droga continua sendo a de escolha para

intubação traqueal, apesar de seus efeitos colaterais. O atracúrio tem sido proposto como um substituto para a succinilcolina, já que é um potente bloqueador neuromuscular adespolarizante, de rápido início de ação, de curta duração de ação, e poucos efeitos colaterais a nível do sistema cardiovascular^{1,8}. Alguns buscaram acelerar seu início de ação através de um aumento da dose empregada^{1,7-9}, enquanto outros têm utilizado o princípio da dose *priming*^{2,12,16}.

Nossos resultados concordam com os dados de outros autores, mostrando que o atracúrio, apesar de ser um agente de ação rápida, continua sendo significativamente mais lento do que a succinilcolina^{2,3}. O uso de 0,5 mg.kg⁻¹ de atracúrio, em dose única, propicia um bloqueio neuromuscular completo em aproximadamente 140 segundos, enquanto a succinilcolina produz um relaxamento máximo em torno de 50 segundos.

Estudos recentes mostram que o início do bloqueio neuromuscular pode ser acelerado quando uma pequena dose do bloqueador adespolarizante (dose *priming*) precede a administração da sua dose em bolo^{3,10-16}. Acredita-se que esta pequena dose de bloqueador ocuparia parcialmente os receptores pós-juncionais, permitindo um efeito mais rápido da segunda dose^{3,11,13}. Tal fenômeno não seria *exclusivo* do atracúrio, podendo ocorrer com outros bloqueadores^{10,11,13-16}.

Em nosso estudo, utilizamos uma dose total de 0,5 mg.kg⁻¹ de atracúrio^{3,11,18}. A dose *priming* escolhida foi de 0,05 mg.kg⁻¹, pois esta tem se mostrado como a mais efetiva e com menores efeitos colaterais¹⁹. O intervalo entre uma dose e outra foi de três minutos. Intervalos menores não acelerariam o início de ação da segunda dose, e tempos maiores não trariam nenhuma vantagem²⁰.

Ao contrário dos achados de outros autores^{3,16,19,20}, nossos resultados não mostraram diferença significativa entre o uso de atracúrio em bolo ou precedido pela dose *priming* no que diz respeito ao bloqueio completo. O tempo para a instalação do bloqueio neuromuscular máximo não foi diferente entre um e outro grupo. A dose *priming*, portanto, não foi efetiva em estabelecer um bloqueio neuromuscular mais rápido em nossos pacientes.

Weiberg et al. obtiveram resultados semelhantes aos nossos, descrevendo que o uso da dose *priming* não altera o tempo necessário para atingir o bloqueio neuromuscular máximo. No entanto, este autor relata um início mais rápido da depressão da contração, quando se utiliza o esquema de doses divididas¹².

As condições de intubação endotraqueal não foram avaliadas, pois esta pode ser realizada sem a instalação do bloqueio neuromuscular máximo^{3,11,16}. Alguns de nossos pacientes foram intubados antes da paralisação completa dos movimentos do polegar. Não foram avaliados critérios clínicos, como a facilidade para intubação, por serem muito subjetivos. Além do grau de relaxamento muscular, eles dependem da profundidade da anestesia, da configuração anatômica do paciente e da habilidade do anestesista. Por isto, preferimos utilizar um critério mais objetivo para comparar o tempo para obtenção de efeito máximo dos três esquemas propostos. Este critério foi o tempo de bloqueio neuromuscular máximo, observado com a paralisação completa do adutor do polegar.

Por fim, é importante lembrar que a dose *priming* não é isenta de riscos. Os pacientes, principalmente os mais sensíveis, podem apresentar efeitos colaterais, como pálpebras pesadas, visão embaçada, dificuldade de deglutição, desconforto geral e alguma dificuldade respiratória^{10,14,19,21}. Por isso os pacientes devem ser cuidadosamente observados após o uso da dose *priming*.

Em conclusão, o uso da succinilcolina continua sendo a maneira mais rápida de se obter um adequado bloqueio neuromuscular. A dose *priming* foi ineficaz em promover uma ação mais rápida para o atracúrio, quando o parâmetro avaliado é o tempo para o desenvolvimento de bloqueio neuromuscular completo.

Grillo F D L, Martins R S - Eficácia da Dose Priming em Acelerar o Bloqueio Neuromuscular do Atracúrio.

A utilidade da dose *priming* em acelerar o início do bloqueio neuromuscular do atracúrio foi analisada. Foram estudados 63 pacientes, divididos ao acaso em três grupos. O grupo 1 recebeu succinilcolina 1 mg.kg⁻¹ por via venosa. O grupo 2 recebeu atracúrio 0,5 mg.kg⁻¹, em dose única. O grupo 3 recebeu atracúrio 0,45 mg.kg⁻¹, precedido por uma dose *priming* de 0,05 mg.kg⁻¹. O tempo para obtenção do bloqueio neuromuscular máximo foi avaliado através da estimulação do nervo ulnar, com estímulos de 2Hz, observando-se os movimentos de adução do polegar. A succinilcolina atingiu um bloqueio máximo de 50 ± 13 segundos. O atracúrio mostrou uma latência de efeito significativamente mais longa do que a succinilcolina, não tendo sido a dose *priming* efetiva em reduzir esse tempo. Em dose única, determinou - bloqueio neuromuscular

completo em 137 ± 38 segundos, enquanto que, em doses divididas, esse tempo foi de 140 ± 40 segundos.

Unitermos: RELAXANTES NEUROMUSCULARES, Adespolarizantes: atracúrio

Grillo F D L, Martins R S - Eficacia y tolerancia de la dosis priming en acelerar el bloqueo neuromuscular del atracurio.

Fu e analizada la utilidad de la dosis priming en acelerar el inicio del bloqueo neuromuscular del atracurio. Fueron estudiados 63 pacientes, divididos al acaso en tres grupos. El grupo 1 recib o succinilcolina 1 mg.kg^{-1} por via venosa. El grupo 2 recib o atracurio 0.5 mg.kg^{-1} , en dosis única. El grupo

3 recib o atracurio 0.45 mg.kg^{-1} , precedido por una dosis *priming* de 0.05 mg.kg^{-1} . El tiempo para obtener el bloqueo neuromuscular máximo fué evaluado atraves de la estimulación del nervio ulnar, con estímulos de 2 Hz, observándose los movimientos de aducción del pulgar. La succinilcolina alcanzó un bloqueo máximo en 50 ± 13 segundos. El atracurio mostró una latencia de efecto significativamente más prolongado que la succinilcolina, no habiendo sido la dosis *priming* efectiva para reducir ese tiempo. En dosis única, determinó bloqueo neuromuscular completo en 137 ± 38 segundos, mientras que, en dosis divididas, ese tiempo fué de 140 ± 40 segundos.

Agradecimentos:   Dra. Maria Beatriz Ferreira, pela realiza o da análise estatística e revis o do texto.

REFER NCIAS

1. Basta S J, Ali H H, Savarese J J, Sunder N et al. Clinical pharmacology of atracurium besylate (BW 33A): a new non-depolarizing muscle relaxant. *Anesth Analg* 1982; 61: 723-729.
2. Soot R P F, Goat V A. Atracurium: its speed of onset. A comparison with suxamethonium. *Br J Anaesth* 1982; 54:909-11.
3. Gergis S D, Solol M D, Mehta M, Kemmotsu O, Rudd GD. Incubations conditions after atracurium an suxamethonium. *Br J Anaesth* 1983; 55: 83S-86s.
4. Bevan D R, Bevan J C, Donati F. Muscle relaxants in clinical anesthesia. Chicago: Year Book Medical Publishers Inc 1988:247-77.
5. Grando T A. Efeitos colaterais adversos da succinilcolina. *Rev Bras Anest* 1986;36: 493-98.
6. Bevan D R, Donati F. Neuromuscular relaxants: complications. *Seminars in Anesthesia* 1985; 4:65-72.
7. Lennon R L, Olson R A, Gronert G A. Atracurium or vecuronium for rapid sequence endotracheal intubation. *Anesthesiology* 1986; 64:510-513.
8. Katz R L, Stirt J, Murray A L, Lee C. Neuromuscular effects of atracurium in man. *Anesth Analg* 1982; 61: 730-734.
9. Twohig M M, Ward S, Corall I M. Conditions for tracheal intubation using atracurium compared with pancuronium. *Br J Anaesth* 1983; 55: 87S-89S.
10. Kunjappan V E, Brown E M, Alexander G D. Rapid sequence induction using vecuronium. *Anesth Analg* 1986; 65:503-506.
11. Schwarz S, Ilias W, Lackner F, Mayrhofer O, Foldes F F. Rapid tracheal intubation with vecuronium: the priming principle. *Anesthesiology* 1985; 62: 388-391.
12. Weinberg G, Stirt JA, Longnecker D E. Single versus divided doses of atracium: dose 0,05 + 0,10 equal 0,15? *Anesthesiology* 1986; 64:111-113.
13. Doherty WG, Breen PJ, Donati F, Bevan D R. Accelerated onset of pancuronium with divided doses. *Can Anaesth Soc J* 1985; 32:1-4.
14. Taboada JA, Rupp S M, Miller RD. Refining the priming principle for vecuronium during rapid-sequence induction of anesthesia. *Anesthesiology* 1986; 64: 243-47.
15. Foldes F. Rapid tracheal intubation with non-depolarizing neuromuscular blocking drugs: the priming principle (fetter). *Br J Anaesth* 1984; 56:663.
16. Mehta MP, Choi WW, Gergis S D, Sokoll M D, Adolphson A J. Facilitation of rapid endotracheal intubations with divided doses of non-depolarizing neuromuscular blocking drugs. *Anesthesiology* 1985; 62:392-395.
17. Ali HH, Savarese J J, Basta S J, Sunder N, Gionfriddo M. Tracheal intubation with BW 33A (atracurium): dosage, timing and correlation with degree of twitch suppression (abstract). *Anesth Analg* 1983; 62:246-47.
18. Payne J P. Atracurium. *Seminars in Anesthesia* 1984; 3:303-311.
19. Naguib M, Abullatif M, Absood GH. The optimal priming dose for atracurium. *Can Anaesth Soc J* 1986; 33:453-57.
20. Naguib M, Gyasi H K, Abdulatif M, Absood G H. Rapid tracheal intubation with atracurium - A comparison of priming intervals. *Can Anaesth Soc J* 1986;33:150-156.
21. Howardy-Hansen P, Moller J, Hansen B. Pretreatment with atracurium: the influence on neuromuscular transmission and pulmonary function. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987; 31: 642-644.