

Influência do Sevoflurano e do Isoflurano na Duração do Bloqueio Neuromuscular Produzido pelo Rocurônio *

Influence of Sevoflurane and Isoflurane in Rocuronium-Induced Neuromuscular Block Duration

Angélica de Fátima de Assunção Braga, TSA¹, Glória Maria Braga Potério, TSA¹, Franklin Sarmiento da Silva Braga¹, Eugesse Cremonesi, TSA², Alessandra Klautau³

RESUMO

Braga AFA, Potério GMB, Braga FSS, Cremonesi E, Klautau A - Influência do Sevoflurano e do Isoflurano na Duração do Bloqueio Neuromuscular Produzido pelo Rocurônio

Justificativa e Objetivos - Os efeitos dos agentes bloqueadores neuromusculares sobre a junção neuromuscular são potencializados por anestésicos voláteis, de forma dose dependente. O objetivo deste estudo foi avaliar a influência do sevoflurano e do isoflurano na recuperação do bloqueio neuromuscular produzido pelo rocurônio.

Método - Foram estudados 60 pacientes, estado físico ASA I e II, submetidos a cirurgias eletivas sob anestesia geral, distribuídos em dois grupos de acordo com o agente volátil empregado: Grupo I (sevoflurano) e Grupo II (isoflurano). Todos os pacientes receberam midazolam ($0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$) por via muscular como medicação pré-anestésica, 30 minutos antes da cirurgia. A indução anestésica foi obtida com propofol ($2,5 \text{ mg.kg}^{-1}$) precedido de alfentanil ($50 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$) e rocurônio ($0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$). Os pacientes foram ventilados com oxigênio a 100% sob máscara até o desaparecimento das quatro respostas à seqüência de quatro estímulos (SQE), quando foram realizadas as manobras de laringoscopia e intubação traqueal. Os agente voláteis para a manutenção da anestesia foram introduzidos logo após a intubação traqueal e empregados nas concentrações de 2% e 1%, respectivamente para o sevoflurano e isoflurano, em mistura de O_2 e N_2O a 50%. Doses adicionais de fentanil foram administradas na vigência de sinais clínicos de anestesia superficial. Os pacientes foram ventilados mecanicamente para manter $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ entre 32 e 36 mmHg. Foram medidas as temperaturas corpórea e da pele sobre a região hipotenar do lado monitorizado, que se mantiveram acima de 35 e 32 °C, respectivamente. A função neuromuscular foi monitorizada com aceleromiografia, empregando-se a SQE a cada 15 segundos. Foram avaliados: a duração clínica do bloqueio neuromuscular ($T_{125\%}$) e o índice de recuperação ($\text{IR} = T_{125-75\%}$).

Resultados - Os tempos médios e desvios padrão para a duração clínica ($T_{125\%}$) e índice de recuperação ($T_{125-75\%}$) foram: Grupo I ($38,73 \pm 5,39 \text{ min}$ e $26,30 \pm 3,55 \text{ min}$) e Grupo II

($32,76 \pm 6,5 \text{ min}$ e $14,74 \pm 4,34 \text{ min}$). Em relação ao índice de recuperação houve diferença significativa entre os grupos.

Conclusões - O sevoflurano prolonga mais a duração do bloqueio neuromuscular produzido pelo rocurônio, quando comparado a isoflurano, evidenciado pelo significativo aumento do índice de recuperação.

UNITERMOS - ANESTÉSICOS, Volátil: isoflurano, sevoflurano; BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES, Não despolarizante: rocurônio; FARMACOLOGIA: interação de drogas

SUMMARY

Braga AFA, Potério GMB, Braga FSS, Cremonesi E, Klautau A - Influence of Sevoflurane and Isoflurane in Rocuronium-Induced Neuromuscular Block Duration

Background and Objectives - The effects of neuromuscular blocking agents on the neuromuscular junction are dose-dependently increased by volatile anesthetic agents. This study aimed at evaluating the influence of sevoflurane and isoflurane in rocuronium-induced neuromuscular block recovery.

Methods - Participated in this study 60 patients, physical status ASA I and II, submitted to elective surgeries under general anesthesia, who were distributed in two groups according to the volatile agent used: Group I (sevoflurane) and Group II (isoflurane). All patients were premedicated with IM midazolam (0.1 mg.kg^{-1}) 30 minutes before surgery. Anesthesia was induced with alfentanil ($50 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$) and propofol (2.5 mg.kg^{-1}), followed by rocuronium (0.6 mg.kg^{-1}). Patients were ventilated with 100% oxygen under mask until total disappearance of responses to TOF stimulation, when laryngoscopy and tracheal intubation were performed. Volatile agents for anesthesia maintenance were introduced soon after tracheal intubation in the concentrations of 2% and 1%, respectively, for sevoflurane and isoflurane, in a mixture of 50% O_2 and N_2O . Additional fentanyl doses were administered in the presence of clinical signs of superficial anesthesia. Mechanical ventilation was adjusted to maintain $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ between 32 and 36 mmHg. Body and skin temperature on the hypothenar region of the monitored side were measured and remained above 35 and 32 °C, respectively. Neuromuscular function was monitored through acceleromyography, with TOF stimulation at every 15 seconds. Neuromuscular block duration ($T_{125\%}$) and recovery index ($\text{RI} = T_{125-75\%}$) were evaluated.

Results - Mean times and standard deviations for clinical duration ($T_{125\%}$) and recovery index ($\text{RI} = T_{125-75\%}$) were: Group I ($38.73 \pm 5.39 \text{ min}$ and $26.30 \pm 3.55 \text{ min}$) and Group II ($32.76 \pm 6.5 \text{ min}$ and $14.74 \pm 4.34 \text{ min}$). There has been a significant difference between groups as to recovery index.

Conclusions - Sevoflurane prolongs rocuronium-induced neuromuscular block as compared to isoflurane, what was evidenced by the significant increase in recovery index.

KEY WORDS - ANESTHETICS, Volatile: isoflurane, sevoflurane; NEUROMUSCULAR BLOCKERS, Nondepolarizing: rocuronium; PHARMACOLOGY: drug interaction

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

1. Professor (a) Doutor (a) do Departamento de Anestesiologia da FCM - UNICAMP
2. Assessora Científica do Departamento de Anestesiologia da FCM - UNICAMP
3. ME do Departamento de Anestesiologia da FCM - UNICAMP

Apresentado (Submitted) em 25 de maio de 2000
Aceito (Accepted) em 8 de agosto de 2000

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

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2001

INTRODUÇÃO

Os efeitos dos bloqueadores neuromusculares sobre a junção neuromuscular são aumentados pelos anestésicos inalatórios, ocorrendo potencialização de forma dose dependente¹⁻⁵. Este fenômeno é menos evidente com o óxido nítrico, mas alcança maior magnitude durante o uso concomitante do enflurano ou do isoflurano e diferentes bloqueadores neuromusculares (BNM) adespolarizantes, enquanto o halotano ocupa posição intermediária⁶⁻⁸. Em relação ao rocurônio, a interação com os halogenados resulta em aumento significativo da duração de ação. Em diferentes estudos este efeito foi atribuído ao emprego de altas doses (900 $\mu\text{g.kg}^{-1}$). Quando o rocurônio é empregado em doses consideradas baixas (300 $\mu\text{g.kg}^{-1}$), observa-se bloqueio de maior intensidade, mas não há aumento na duração ou no tempo de recuperação do bloqueio^{5,9-12}.

Algumas das características físicas do isoflurano e do sevoflurano, que resultam em rápida captação e eliminação igualmente rápida, fazem com que estes anestésicos, frequentemente, sejam indicados em anestésias de curta duração, em especial quando realizadas em regime ambulatorial. Estudos clínicos demonstraram que, com o sevoflurano, a interação com os BNM adespolarizantes torna-se aparente em dez minutos, provavelmente devido a seu menor coeficiente de partição músculo-gás, quando comparado com o isoflurano^{8,13-14}. Nestas circunstâncias não se pode subestimar ou ignorar a possibilidade de aumento da duração do bloqueio neuromuscular pelos halogenados, principalmente quando do uso concomitante de BNM adespolarizantes de curta duração, como o mivacúrio, ou de duração de ação intermediária, como o rocurônio.

Este trabalho tem como objetivo avaliar comparativamente a influência do sevoflurano e do isoflurano na recuperação do bloqueio neuromuscular produzido pelo rocurônio, na dose de duas vezes a DE_{95} .

MÉTODO

Após aprovação pelo Comitê de Ética do Hospital e consentimento livre e esclarecido dos pacientes, foram incluídos no estudo, 60 pacientes, estado físico ASA I e II, com idades entre 23 e 53 anos e peso entre 51 e 77 quilos, selecionados para cirurgias eletivas sob anestesia geral com indicação de intubação traqueal e ventilação controlada mecânica, distribuídas aleatoriamente por sorteio em dois grupos, de acordo com o agente halogenado empregado na manutenção da anestesia: Grupo I - sevoflurano ($n = 30$) e Grupo II - isoflurano ($n = 30$). Constituíram critérios de exclusão pacientes portadores de doenças neuromusculares, renais ou hepáticas, alterações hidroeletrólíticas e ácido-básicas, alterações de temperatura, sinais indicativos de dificuldades para a realização das manobras de laringoscopia e intubação traqueal (Mallampati III e IV)¹⁵, história de refluxo gastroesofágico, assim como pacientes em uso de drogas que interagem com bloqueadores neuromusculares.

A medicação pré-anestésica consistiu de midazolam (0,1 mg.kg^{-1}), por via muscular, 30 minutos antes da indução da anestesia. Na sala cirúrgica, uma veia periférica foi canulizada para hidratação e administração de drogas. A indução da anestesia foi obtida com alfentanil (50 $\mu\text{g.kg}^{-1}$) seguido de propofol (2,5 mg.kg^{-1}) e rocurônio (0,6 mg.kg^{-1}). Os pacientes foram ventilados sob máscara com oxigênio, realizando-se laringoscopia e intubação traqueal quando do desaparecimento das quatro respostas à seqüência de quatro estímulos (SQE). Nos dois grupos, o agente volátil para a manutenção da anestesia foi introduzido logo após a intubação traqueal, em concentração de 2% e 1% para sevoflurano e isoflurano, respectivamente, veiculados em mistura de O_2 e N_2O a 50%. Doses adicionais de fentanil (2 $\mu\text{g.kg}^{-1}$) foram administradas na vigência de sinais clínicos de anestesia superficial (pressão arterial e frequência cardíaca maiores do que os valores basais). Os pacientes foram ventilados mecanicamente para manter $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ entre 32 e 36 mmHg.

Utilizou-se como monitorização contínua o cardioscópio na derivação D_{II} , oxímetro de pulso, capnógrafo, monitor não invasivo de pressão arterial e estimulador de nervo periférico para avaliação do bloqueio neuromuscular. Foram medidas as temperaturas corpórea e da pele sobre o músculo monitorizado (região hipotenar) que se mantiveram acima de 35 e 32 °C, respectivamente. Antes da indução anestésica foram aplicados estímulos supramaximais (1 Hz), durante cinco minutos, para estabilização da resposta neuromuscular do músculo adutor do polegar, empregando-se eletrodos de superfície no trajeto do nervo ulnar no punho. Um transdutor de aceleração (piezoelétrico), foi fixado na falange distal do polegar do membro monitorizado. Após a administração do opióide e do propofol e antes da administração do rocurônio, a estimulação do nervo ulnar foi continuada empregando-se a SQE a cada 15 segundos. As respostas do músculo adutor do polegar mostradas em gráficos de barras e em números digitais eram armazenadas em um cartão memória e posteriormente reproduzidas em computador compatível, previamente programado. Nos registros dos traçados das respostas musculares (Figura 1) observou-se: 1) momento da indução anestésica; 2) início da administração do agente volátil (S-sevoflurano; I-isoflurano); 3) duração clínica do bloqueio neuromuscular ($T_{125\%}$) - intervalo de tempo em minutos, decorrido entre a administração do rocurônio e a recuperação de 25% da primeira resposta à SQE; 4) índice de recuperação ($IR = T_{125-75\%}$) - intervalo de tempo em minutos para a recuperação de 25% até 75% da altura da primeira resposta à SQE. Para análise estatística empregou-se ANOVA e teste *t* de Student pareado, adotando-se nível de significância 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Com relação aos dados demográficos dos pacientes, não houve diferença significativa entre os grupos, sendo considerados uniformes.

INFLUÊNCIA DO SEVOFLURANO E DO ISOFLURANO NA DURAÇÃO DO BLOQUEIO NEUROMUSCULAR PRODUZIDO PELO ROCURÔNIO

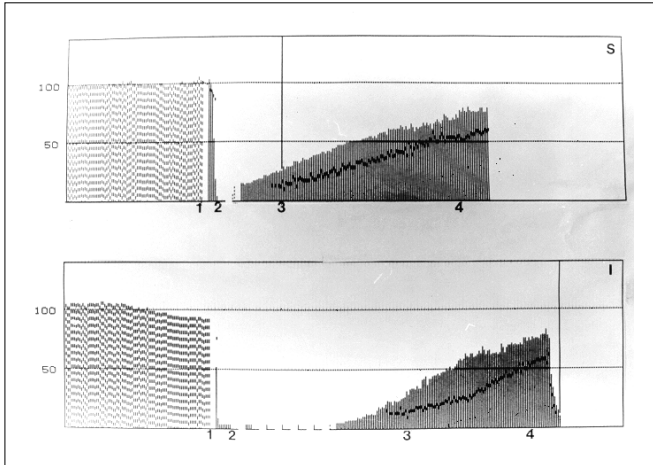


Figura 1 - Respostas do Músculo Adutor do Polegar: S (sevoflurano - Grupo I). I (isoflurano - Grupo II). 1- indução anestésica; 2- início da administração do agente volátil; 3- duração clínica (T1_{25%}); 4- índice de recuperação (IR= T1_{25-75%})

O mesmo foi observado para a temperatura da região hipotenar, temperatura corpórea e pressão de CO₂ expirado (Tabela I).

Tabela I - Características Demográficas de Pacientes e Valores de Temperatura da Região Hipotenar, Temperatura Central e Pressão de CO₂ Expirado

	Grupo I	Grupo II
Idade (anos)*	35,0 ± 6,72	34,7 ± 8,73
Peso (kg)*	60,1 ± 4,25	61,5 ± 4,69
Estado Físico (ASA I : II)	28:02	29:01
Temperatura Região Hipotenar (°C)*	33,4 ± 0,59	33,5 ± 0,57
Temperatura Corpórea (°C)*	36,2 ± 0,40	36,3 ± 0,43
P _{ET} CO ₂ (mmHg)*	34,7 ± 0,3	34,5 ± 0,5

* Dados expressos pela Média ± DP

A duração clínica (T1_{25%}) e o índice de recuperação (T1_{25%-75%}) do bloqueio neuromuscular foram mais prolongados no Grupo I que no Grupo II, porém, estes resultados só foram considerados significativos para o índice de recuperação, que se mostrou mais longo com o sevoflurano (Tabela II e Figura 1).

Tabela II - Parâmetros Neuromusculares (Média ± DP)

	Grupo I (Sevoflurano)	Grupo II (Isoflurano)
Duração clínica (T1 _{25%}) - min.	38,73 ± 5,39	32,76 ± 6,5
Índice de recuperação* (T1 _{25%-75%}) - min.	26,30 ± 3,55	14,74 ± 4,34

* p < 0,05

Em ambos os grupos, no per-operatório, houve necessidade de dose adicional de fentanil, que variou de 150 a 250 µg, empregada em 12 pacientes do grupo I e 11 pacientes do grupo II.

DISCUSSÃO

A potencialização dos bloqueadores neuromusculares por anestésicos voláteis resulta em aumento na duração e na recuperação do bloqueio neuromuscular, mesmo quando são empregadas pequenas concentrações, com conseqüente redução do consumo de BNM adespolarizante^{1-5,8,16-17}. O mecanismo de ação desta interação ainda não está totalmente esclarecido¹⁸. Sabe-se que os anestésicos voláteis não diminuem a liberação de acetilcolina da terminação nervosa motora nem alteram a conformação dos receptores colinérgicos¹⁹⁻²⁰. Alguns efeitos que podem favorecer a potencialização já foram bem estabelecidos. Entre eles citam-se: a) os agentes voláteis atuam nos canais dos receptores para acetilcolina; b) atuam no sistema nervoso central, causando depressão reflexa medular e contribuindo para a redução do tônus com relaxamento muscular esquelético; c) diminuem a sensibilidade da membrana pós-juncional à despolarização causada pela acetilcolina; d) mostra que o isoflurano aumenta o fluxo sangüíneo muscular e assim maior quantidade de bloqueador neuromuscular chega ao local de ação²¹⁻²⁴.

Os modelos experimentais para o estudo da interação entre os BNM adespolarizantes e os anestésicos voláteis levam em consideração um período de 30 a 45 minutos necessário para estes agentes se difundirem para o compartimento muscular e, assim, atingir o equilíbrio entre as concentrações inaladas/alveolares/plasmáticas/musculares antes da administração dos BNM adespolarizante^{2,4,5,8,25}. Os resultados assim obtidos são de relevância discutível quando transpostos para a clínica, pois distanciam-se dos modelos clínicos nos quais a dose curarizante é, quase sempre, aplicada antes da intubação traqueal, ou seja, na ausência dos halogenados²⁶⁻²⁷. Assim, neste estudo, buscou-se seguir o modelo de uma anestesia de rotina e seguiu-se a seqüência habitual de emprego das drogas, optando-se pela dose de rocurônio de 0,6 mg.kg⁻¹.

Foi utilizado o músculo adutor do polegar para monitorizar a recuperação do bloqueio neuromuscular porque este músculo é mais sensível aos BNM adespolarizantes e recupera-se mais tardiamente do que o orbicular do olho²⁸. Para a completa recuperação da ventilação outros músculos estão envolvidos e portanto não basta apenas que o diafragma esteja totalmente livre de bloqueio. Por esta razão é indicada a monitorização de um músculo periférico que não superestime a velocidade de recuperação dos músculos responsáveis pela patência das vias aéreas²⁹. A correlação entre a recuperação dos músculos periféricos e dos respiratórios é a base dos testes clínicos rotineiramente empregados. A capacidade de manter a cabeça erguida por 5 segundos, de exteriorizar a língua e a força da pegada correlacionam-se com a recuperação do volume corrente, da capacidade vital, da força inspiratória máxima e também com a razão T4/T1 ≥ 0,7³⁰.

O índice de recuperação (T1₂₅₋₇₅) representa um padrão de comparação que em grande parte é independente da dose total de BNM adespolarizante empregada e correlaciona-se de maneira inversa com a eliminação da droga³¹. Os IR₂₅₋₇₅ de diferentes BNM adespolarizantes são: 6 a 8 minutos para

o mivacúrio; 10 a 15 minutos para o atracúrio, o vecurônio e o rocurônio; 35 minutos para o pipercurônio; e 40 minutos para o doxacúrio³². Estes índices podem ser afetados pelo uso contínuo, por doses repetidas, por altas doses de BNM adespolarizantes e por outras drogas cuja redistribuição interfira com a regressão do bloqueio neuromuscular³³⁻³⁴.

Os valores de IR_{25-75} e os tempos correspondentes à duração clínica do rocurônio obtidos neste estudo, nos dois grupos, são muito próximos aos obtidos por outros autores³⁵, que usaram dose semelhante à padronizada neste estudo. Alguns autores que relataram tempos menos prolongados avaliaram estes parâmetros na vigência de anestésicos de uso venoso e/ou de menores doses de rocurônio (300 e 400 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)^{4-5,12}.

O valor médio do IR_{25-75} do rocurônio observado no grupo do sevoflurano foi significativamente mais prolongado do que no do isoflurano (26,30 \pm 3,55 vs 14,74 \pm 4,34). Como o coeficiente de partição músculo-gás do sevoflurano é menor do que o do isoflurano é possível que no grupo do sevoflurano a estabilização no compartimento muscular tenha ocorrido mais rapidamente^{8,13,35-36}. Com o isoflurano, para que haja interferência com o bloqueio produzido pelo rocurônio, é necessário a exposição por tempo mais prolongado e/ou a altas concentrações, antes da administração do bloqueador neuromuscular^{2,8,37}. Neste estudo, nos dois grupos, a avaliação da regressão do bloqueio foi efetuada após um tempo de exposição ao halogenado superior a 20 minutos. Como não houve diferença significativa entre os grupos quanto à duração clínica, pode-se admitir que o tempo de exposição foi suficiente para que se detectasse a interação do rocurônio com ambos os halogenados. Este fato sugere que no curso de anestésias a exposição ao isoflurano ou ao sevoflurano pode prolongar a duração da dose inicial de rocurônio.

Neste estudo, nos dois grupos, os IR_{25-75} do rocurônio foram maiores do que os tempos relatados por outros autores, obtidos na ausência de halogenados^{5,12}. Um fator que pode ter contribuído para a maior duração do bloqueio é a manutenção do anestésico volátil nas concentrações padronizadas, durante a regressão. Ao final das anestésias o anestésico inalatório é interrompido alguns minutos antes da descurarização. Outros autores³⁸ avaliaram a regressão do bloqueio produzido pelo atracúrio em pacientes que estavam inalando concentrações inspiradas de enflurano de 1% e 2% e constataram tempos de recuperação maiores do que quando o enflurano foi suspenso no momento da reversão. Os efeitos de concentrações residuais de isoflurano sobre a regressão do bloqueio produzido pelo vecurônio foram estudados, comparativamente, em pacientes que continuaram inalando isoflurano a 1,5% durante a reversão do bloqueio e em outros nos quais houve interrupção do halogenado 15 minutos antes da neostigmina. Estes resultados indicaram que a recuperação do bloqueio residual pode ser prolongada pelos anestésicos halogenados³⁹.

Embora sejam escassos os estudos sobre a interação do rocurônio com os novos agentes voláteis como o desflurano e o sevoflurano, os resultados indicam que em baixas concentrações (0,4 CAM) estes halogenados não alteram significa-

tivamente o bloqueio produzido pelo rocurônio. Entretanto, as maiores concentrações (0,8 CAM) aumentam a duração do bloqueio de maneira mais pronunciada com o sevoflurano. Estes resultados confirmam que concentrações diferentes destes agentes voláteis potencializam a ação do rocurônio de maneira dose dependente³.

Outra possível explicação para a diferença observada na regressão do bloqueio neuromuscular, entre os dois grupos, é o efeito diferenciado do sevoflurano e do isoflurano sobre o fluxo sanguíneo hepático, uma vez que o rocurônio, um aminoesteróide, apresenta captação hepática³⁵. No entanto, não há consenso quanto aos efeitos dos dois halogenados sobre o fluxo hepático. Estudo⁴⁰ mostra o que o isoflurano aumenta o fluxo sanguíneo hepático enquanto que o sevoflurano o mantém inalterado. No entanto, outros autores⁴¹ observaram efeitos similares para os dois agentes.

Considerando que os halogenados prolongam a duração do bloqueio produzido pelo rocurônio, alguns aspectos tornam-se relevantes durante as anestésias de curta duração. Não há necessidade de se diminuir a dose inicial do BNM adespolarizante, mas as doses adicionais devem ser menores e seu emprego postergado. Além disso, para se evitar o risco de curarização residual, recomenda-se a monitorização com estimuladores de nervos periféricos.

O sevoflurano prolonga mais a duração do bloqueio neuromuscular produzido pelo rocurônio, quando comparado ao isoflurano. Este efeito mais pronunciado é evidenciado pelo maior índice de recuperação do bloqueio.

Influence of Sevoflurane and Isoflurane in Rocuronium-Induced Neuromuscular Block Duration

Angélica de Fátima de Assunção Braga, M.D., Glória Maria Braga Potério, M.D., Franklin Sarmiento da Silva Braga, M.D., Eugesse Cremonesi, M.D., Alessandra Klautau, M.D.

INTRODUCTION

Neuromuscular blocker effects on the neuromuscular junction are potentiated by inhalational anesthetics in a dose-dependent manner¹⁻⁶. This phenomenon is less evident with nitrous oxide and halothane, but is observed with enflurane and isoflurane when used with different nondepolarizing neuromuscular blockers (NMB)⁶⁻⁸. The interaction of rocuronium with halogenated anesthetics results in a significant increase in the duration of paralysis. Different studies have attributed such effect to the high doses (900 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) of rocuronium employed. When rocuronium is used in lower doses (300 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) the blockade is more intense, but there is no increase in the duration or in the recovery time^{6,9-12}.

Some physical characteristics of isoflurane and sevoflurane, which result in fast uptake and elimination, often make them the anesthetic of choice for short anesthesia, especially in

outpatient surgery. Clinical trials have shown that the interaction of sevoflurane with nondepolarizing NMB is apparent in ten minutes, probably due to its lower muscle-gas partition coefficient as compared to isoflurane^{8,13-14}. Under such circumstances one cannot overlook the possibility of halogenated agents increasing neuromuscular block duration, especially when simultaneously used with short-duration nondepolarizing NMB, such as mivacurium, or with intermediate-action drugs such as rocuronium. This study aimed at comparing the influence of sevoflurane and isoflurane in rocuronium-induced neuromuscular block recovery in the dose of twice DE₉₅.

METHODS

After the Hospital's Ethics Committee approval and their informed consent, participated in this study 60 patients, physical status ASA I and II, aged 23 to 53 years and weighing 51 to 77 kg, scheduled for elective surgeries under general anesthesia with tracheal intubation and controlled mechanical ventilation. The patients were randomly assigned to two groups according to the halogenated agent used for anesthetic maintenance: Group I - sevoflurane (n=30) and Group II - isoflurane (n=30). Patients with neuromuscular, kidney or liver diseases, hydroelectrolytic or acid-base disturbances, temperature alterations, indications of difficult laryngoscopy and tracheal intubation (Mallampati III and IV)¹⁶, history of gastroesophageal reflux and those using drugs interacting with neuromuscular blockers were excluded from this study. Patients were premedicated with intra-muscular midazolam (0.1 mg.kg⁻¹) 30 minutes before anesthetic induction. In the operating room a peripheral vein was catheterized for fluid and drug administration. Anesthesia was induced with alfentanil (50 µg.kg⁻¹) followed by propofol (2.5 mg.kg⁻¹) and rocuronium (0.6 mg.kg⁻¹). Patients were ventilated with oxygen under mask and laryngoscopy and tracheal intubation were only performed in the absence of responses to TOF stimulation. In both groups, volatile agents were introduced soon after tracheal intubation in a concentration of 2% and 1% for sevoflurane and isoflurane, respectively, in mixture with O₂ and 50% N₂O. Additional fentanyl doses (2 µg.kg⁻¹) were administered when clinical signs of superficial anesthesia (blood pressure and heart rate higher than baseline) were present. Patients were mechanically ventilated to maintain P_{ET}CO₂ between 32 and 36 mmHg.

Cardioscopy (D_{II} lead), pulse oximetry, capnography, non-invasive blood pressure and the neuromuscular response to peripheral nerve stimulation were continuously monitored. Body and skin temperature over the monitored muscle (hypothenar region) were controlled and maintained above 35 and 32 °C, respectively. Supramaximal stimuli (1 Hz) were applied for five minutes after anesthetic induction to stabilize neuromuscular response of the adductor pollicis brevis using surface electrodes on the ulnar nerve path on the wrist. An acceleration transducer (piezoelectric) was fixed on the distal thumb phalanx of the monitored limb. After opioid and propofol administration but before rocuronium, the ulnar nerve sti-

mulation was continued using TOF stimulation at every 15 seconds. Adductor pollicis brevis responses, presented as bar charts and digital numbers, were stored in a memory card and subsequently reproduced in a previously programmed compatible computer. It was observed on the plotted muscular responses chart (Figure 1): 1) anesthetic induction time; 2) start of volatile agent administration (S - sevoflurane; I - isoflurane); 3) neuromuscular block duration (T_{125%}) - time in minutes between rocuronium administration and 25% recovery of the first TOF response; 4) recovery index (RI = T_{125%-75%}) - time in minutes for the recovery of 25% to 75% of first TOF response height. ANOVA and Student's *t* paired tests were used for statistical analysis and were considered significant when *p* < 0.05.

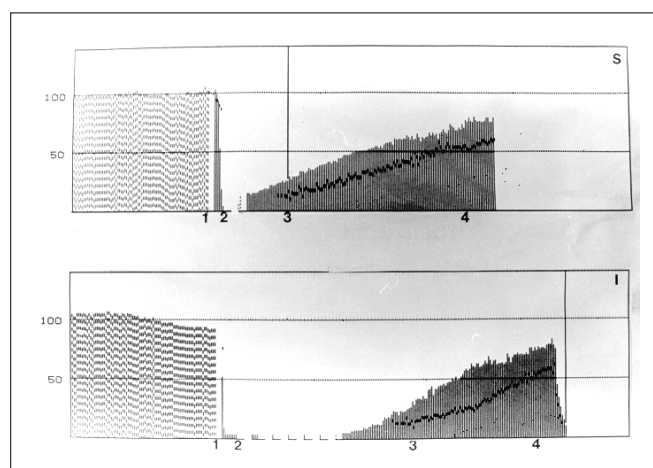


Figure 1 - Adductor Pollicis Brevis Responses: S (Sevoflurane - Group I). I (Isoflurane - Group II). 1 - Anesthetic induction; 2 - beginning of volatile agent administration; 3 - clinical duration (T_{125%}); Recovery Index (RI = T_{122-75%})

RESULTS

No significant differences were observed in demographic data between groups. The same was true for the hypothenar skin temperature, body temperature and end tidal CO₂ (P_{ET}CO₂) (Table I).

Table I - Demographics Data and Skin Temperature, Core Temperature and End Tidal CO₂

	Group I	Group II
Age (years)*	35.0 ± 6.72	34.7 ± 8.73
Weight (kg)*	60.1 ± 4.25	61.5 ± 4.69
Physical Status (ASA I: II)	28:02	29:01
Hypothenar SkinTemperature (°C)*	33.4 ± 0.59	33.5 ± 0.57
Core Temperature (°C)*	36.2 ± 0.40	36.3 ± 0.43
P _{ET} CO ₂ (mmHg)*	34.7 ± 0.3	34.5 ± 0.5

* Data as the Mean ± SD

Neuromuscular block duration (T_{125%}) and recovery time (T_{125%-75%}) were longer in Group I as compared to Group II,

but only the difference in recovery time for sevoflurane was considered significant (Table II).

Both groups needed additional perioperative fentanyl doses, which varied from 150 to 250 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ and were administered in 12 Group I and 11 Group II patients.

Table II - Neuromuscular Parameters (Mean \pm SD)

	Group I (Sevoflurane)	Group II (Isoflurane)
Clinical Duration (T _{125%}) - min	38.73 \pm 5.39	32.76 \pm 6.5
Recovery Index * (T _{125%-75%}) - min	26.30 \pm 3.55	14.74 \pm 4.34

* p < 0.05

DISCUSSION

The potentiation of neuromuscular blockers by volatile anesthetics results in longer neuromuscular block duration and recovery, even when these agents are used in low concentrations, with the consequent reduction in the dose of nondepolarizing NMB^{1-5,8,16-17}. The mechanism of such interaction is not yet well established¹⁸. It is known that volatile anesthetics neither decrease acetylcholine release by motor nerve terminals nor change the conformation of cholinergic receptors^{19,20}. Some actions, however, could induce potentiation: a) volatile agents act on acetylcholine receptor channels; b) they act on the central nervous system causing spinal reflex depression, contributing to tonus decrease and skeletal muscle relaxation; c) they decrease postjunctional membrane sensitivity to the depolarization caused by acetylcholine; d) they increase muscle blood flow, thus facilitating the access of the neuromuscular blocker to the action site²¹⁻²⁴.

Experimental models used to study the interaction between nondepolarizing NMB and volatile anesthetics, take into account a period of 30 to 45 minutes as necessary for those agents to spread into the muscle compartment and to establish an equilibrium between inhaled/alveolar/plasma/muscle concentrations of nondepolarizing NMB^{2,4,5,8,25}. The results obtained, however, did not fit into the clinical model where the curarizing dose is almost always administered before tracheal intubation, that is, in the absence of the halogenate²⁶⁻²⁷. So, our study followed the model of a standard anesthesia, keeping the normal sequence of drug administration.

Adductor pollicis brevis was used to monitor neuromuscular block recovery because it is more sensitive to nondepolarizing NMB and has a later recovery than orbicularis oculi²⁸. Recovery of other muscles are necessary for total ventilation recovery so it is not enough the diaphragm to be totally free of blockade. So, the monitoring of a peripheral muscle, which does not overestimate the speed of recovery of the muscles responsible for airway patency, is recommended²⁹. Correlation between peripheral and respiratory muscles recovery is the basis for the clinical tests normally used. The ability to maintain the head up for 5 seconds, to show the tongue and the

grip strength are correlated to tidal volume, vital capacity and maximum inspiratory strength recovery, and with the T₄/T₁ \geq 0.7 ratio³⁰.

Recovery rate (T_{125%-75%}) is a comparison standard largely independent of total nondepolarizing NMB dose and is inversely correlated to drug elimination³¹. RI₂₅₋₇₅ of different nondepolarizing NMB are: 10 to 15 minutes for atracurium, vecuronium and rocuronium; 35 minutes for pipecuronium; and 40 minutes for doxacurium³². Such indices may be affected by continuous infusion, repeated doses, high nondepolarizing NMB doses and other drugs which redistribution may interfere with neuromuscular block regression³³⁻³⁴.

Other authors³⁵, using similar doses of rocuronium, obtained RI₂₅₋₇₅ values and clinical duration times very close to those observed in this study. Some authors reporting shorter recovery times have either used lower rocuronium doses (300 and 400 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) or venous anesthetics^{4-5,12}.

In this study the mean rocuronium RI₂₅₋₇₅ value in the sevoflurane group was significantly higher as compared to that of isoflurane (26.30 \pm 3.55 min vs. 14.74 \pm 4.34 min). Since the muscle-gas partition coefficient of sevoflurane is lower than that of isoflurane it is possible that the muscular compartment stabilization in the sevoflurane group is faster^{8,13,35-36}. For isoflurane to interfere with rocuronium-induced block, it is necessary a prolonged exposure and/or higher concentrations before the neuromuscular blocker administration^{2,8,37}. In this study, evaluation of blockade regression was done after an exposure time to the halogenate greater than 20 minutes. Since no significant differences in the clinical duration of the block in both groups was observed, the exposure time was probably enough for the interaction of rocuronium with both halogenates. This suggests that during anesthesia, the exposure to isoflurane and sevoflurane may prolong rocuronium initial dose duration.

In this study, rocuronium RI₂₅₋₇₅ was higher than that reported by other authors in the absence of halogenates^{5,12}. A factor which may have contributed for a longer blockade was the maintenance of the volatile anesthetic during regression period. At the end of anesthesia, inhalational anesthetics are usually withdrawn some minutes before decararization. Other authors³⁸ have evaluated the regression of atracurium-induced blockade in patients inhaling 1% and 2% enflurane and reported longer recovery times than those observed when enflurane was withdrawn before reversion. The effect of isoflurane (1.5%) on vecuronium-induced block regression has been compared in patients where the halogenated agent was maintained or withdrawn 15 minutes before neostigmine administration indicating that the residual block recovery is prolonged by isoflurane³⁹.

Although there are few studies on the interaction of rocuronium with the new volatile agents, such as desflurane and sevoflurane, results indicate that in low concentrations (0.4 MAC) these halogenate agents do not significantly change blockade produced by rocuronium. However, higher concentrations (0.8 MAC) markedly increase blockade duration with sevoflurane. Such results confirm that different volatile agent concentrations potentiate rocuronium action in a dose-de-

pendent manner³. Another possible explanation for the difference in neuromuscular block regression time between groups is the different sevoflurane and isoflurane effect on liver blood flow, since rocuronium, an aminosteroid, is poorly absorbed by the liver³⁵. However, there is no consensus on the effects of both halogenates on liver blood flow. A study⁴⁰ shows that isoflurane increases liver blood flow while sevoflurane does not change it. Other authors⁴¹, however, have observed similar effects for both agents. Considering that halogenates prolong rocuronium-induced blockade duration, some aspects become relevant during short-duration anesthesia: a) sevoflurane prolongs rocuronium-induced neuromuscular block more than isoflurane, effect that is evidenced by the faster blockade recovery rate with the later agent; b) there is no need for decreasing nondepolarizing NMB initial dose, but additional doses should be lower and postponed; c) to avoid the risk of residual curarization, it is desirable to monitor the block with a peripheral nerve stimulator.

REFERÊNCIAS - REFERENCES

- Rupp SM, Miller RD, Gencarelli PJ - Vecuronium - induced neuromuscular blockade during enflurane, isoflurane, and halothane anesthesia in humans. *Anesthesiology*, 1984;60: 102-105.
- Vanlinthout LEH, Booij LHDJ, van Egmond J et al - Effect of isoflurane and sevoflurane on the magnitude and time course of neuromuscular block produced by vecuronium, pancuronium and atracurium. *Br J Anaesth*, 1996;76:389-395.
- Schmidt J, Gäbler R, Speckmann E et al - Influence of sevoflurane on rocuronium- induced neuromuscular block compared to propofol anaesthesia. *Eur J Anaesth*, 1997;14: (Supl.16):7.
- Xue FS, Liao X, Tong SY et al - Dose - response and time-course of the effect of rocuronium bromide during sevoflurane anaesthesia. *Anaesthesia*, 1998;53:25-30.
- Wulf H, Ledowski T, Linstedt U et al - Neuromuscular blocking effects of rocuronium during desflurane, isoflurane, and sevoflurane anaesthesia. *Can J Anaesth*, 1998;45:526-532.
- Miller RD, Eger EI II, Way WL et al - Comparative neuromuscular effects of forane and halothane alone and in combination with d-tubocurarine in man. *Anesthesiology*, 1971;35:38-42.
- Miller RD, Way WL, Dolan WM et al - Comparative neuromuscular effects of pancuronium, gallamine and succinylcholine during forane and halothane anesthesia in man. *Anesthesiology*, 1971;35:509-514.
- Agoston S - Interactions of volatile anaesthetics with rocuronium bromide in perspective. *Eur J Anaesth*, 1994;11:(Supl.9): 107-111.
- Maddineni VR, McCoy EP, Mirakhor RK et al - Onset and duration of action and hemodynamic effects of rocuronium bromide under balanced and volatile anesthesia. *Acta Anaesthesiol Belg*, 1994;45:41-47.
- Kumar N, Mirakhor RK, Symington MJJ et al - Potency and time course of action of rocuronium during desflurane and isoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1996;77:488-491.
- Klinzing S, Klein U, Eiselt U - Effect of rocuronium under sufentanil/isoflurane and sufentanil/propofol anaesthesia. *Anaesthesiol Reanim*, 1996;21:149-152.
- Servin FS, Lavaut E, Kleef U et al - Repeated doses of rocuronium bromide administered to cirrhotic and control patients receiving isoflurane. *Anesthesiology*, 1996;84: 1092-1100.
- Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI II et al - Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans. *Anesth Analg*, 1991;72:316-324.
- Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI II et al - Kinetics of desflurane, isoflurane, and halothane in humans. *Anesthesiology*, 1991;74:489-498.
- Mallampati SR, Gatt SP, Gugino LD et al - A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. *Can Anaesth Soc J*, 1985;32:429-434.
- Oris B, Crul JF, Vandermeersch E et al - Muscle paralysis by rocuronium during halothane, enflurane, isoflurane, and total intravenous anesthesia. *Anesth Analg*, 1993;77:570-573.
- Shanks CA, Fragen RJ, Ling D - Continuous intravenous infusion of rocuronium (ORG 9426) in patients receiving balanced, enflurane, or isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1993;78: 649-651.
- Pollard BJ - Interactions involving relaxants, em: Pollard BJ - Applied Neuromuscular Pharmacology. Oxford University Press, 1994;202-228.
- Waud BE, Cheng MC, Waud DR - Comparison of drugs receptor dissociation constants at the mammalian neuromuscular junction in the presence and absence of halothane. *J Pharmacol Exp Ther*, 1973; 187:40-46.
- Mainzer JJr - Awareness, muscle relaxants and balanced anesthesia. *Can J Anaesth*, 1979;26:386-393.
- Vitez TS, Miller RD, Eger EI II et al - Comparison in vitro of isoflurane and halothane potentiation of d-tubocurarine and succinylcholine neuromuscular blockades. *Anesthesiology*, 1974;41:53-56.
- Waud BE, Waud DR - The effects of diethyl ether, enflurane and isoflurane at the neuromuscular junction. *Anesthesiology*, 1975;42:275-280.
- Waud BE - Decrease in dose requirements of d-tubocurarine by volatile anesthetics. *Anesthesiology*, 1979;51:298-302.
- Brett RS, Dilger JP, Yland KF - Isoflurane causes "flickering" of the acetylcholine receptor channel: observations using the patch clamp. *Anesthesiology*, 1988;69:161-170.
- Lowry DW, Mirakhor RK, Carroll MT et al - Potency and time course of mivacurium block during sevoflurane, isoflurane and intravenous anesthesia. *Can J Anaesth*, 1999;46:29-33.
- Driessen JJ, Crul JF, Jansen R et al - Isoflurane and neuromuscular blocking drugs. *Anaesth Intensive Care*, 1986;182: 76-82.
- Cannon JF, Fahey MR, Castagnoli KP et al - Continuous infusion of vecuronium: the effect of anesthetic agents. *Anesthesiology*, 1987;67:503-506.
- Caffrey R, Warren ML, Becker KE - Neuromuscular blockade monitoring comparing the orbicularis oculi and adductor pollicis muscles. *Anesthesiology*, 1986;65:95-97.
- Pavlin EG, Holle RH, Schoene RB - Recovery of airway protection compared with ventilation in humans after paralysis with curare. *Anesthesiology*, 1989;70:381-385.
- Brand JB, Cullen DJ, Wilson NE et al - Spontaneous recovery from nondepolarizing neuromuscular blockade: correlation between clinical and evoked responses. *Anesth Analg*, 1977; 56:55-58.
- Shanks CA - Pharmacokinetics of the nondepolarizing neuromuscular relaxants applied to the calculation of bolus and infusion dosage regimens. *Anesthesiology*, 1986;64:72-86.

32. Hunter JM - New neuromuscular blocking drugs. N England J Med, 1995;332:1691-1699.
33. Fisher DM, Rosen JI - A pharmacokinetic explanation for increasing recovery time following larger or repeated doses of nondepolarizing muscle relaxants. Anesthesiology, 1986;65: 286-291.
34. Ginsberg B, Glass PS, Quill T et al - Onset and duration of neuromuscular blockade following high-dose vecuronium administration. Anesthesiology, 1989;71:201-205.
35. Lowry DW, Mirakhur RK, McCardthy GJ et al - Neuromuscular effects of rocuronium during sevoflurane, isoflurane, and intravenous anesthesia. Anesth Analg, 1998;87:936-940.
36. Carpenter RL, Eger EI II, Johnson BH et al - Pharmacokinetics of inhaled anesthetics in humans: measurements during and after the simultaneous administration of enflurane, isoflurane, methoxyflurane and nitrous oxide. Anesth Analg, 1986;65: 575-582.
37. Morita T, Tsukagoshi H, Sugaya T et al - The effects of sevoflurane are similar to those of isoflurane on the neuromuscular block produced by vecuronium. Br J anaesth, 1994;72:465-467.
38. Gill SS, Bevan DR, Donati F - Edrophonium antagonism of atracurium during enflurane anaesthesia. Br J Anaesth, 1990; 64:300-305.
39. Baurain MJ, d'Hollander AA, Melot C et al - Effects of residual concentrations of isoflurane on the reversal of vecuronium-induced neuromuscular blockade. Anesthesiology, 1991;74: 474-478.
40. Kobayashi M - The effects of sevoflurane and isoflurane on hepatic blood flow in man. Masui, 1996;45:281-286.
41. Kanaya N, Nakayama M, Fujita S et al - Comparison of the effects of sevoflurane, isoflurane and halothane on indocyanine green clearance. Br J Anaesth, 1995;74:164-167.

RESUMEN

Braga AFA, Potério GMB, Braga FSS, Cremonesi E, Klautau A - Influencia del Sevoflurano y del Isoflurano en la Duración del Bloqueo Neuromuscular Producido por el Rocuronio

Justificativa y Objetivos - Los efectos de los agentes bloqueadores neuromusculares sobre la unión neuromuscular son potencializados por anestésicos volátiles, de forma de dosis dependiente. El objetivo de este estudio fue evaluar la influencia del sevoflurano y del isoflurano en la recuperación del bloqueo neuromuscular producido por el rocuronio.

Método - Fueron estudiados 60 pacientes, estado físico ASA I y II, sometidos a cirurgías electivas bajo anestesia general, distribuidos en dos grupos de acuerdo con el agente volátil empleado: Grupo I (sevoflurano) y Grupo II (isoflurano). Todos los pacientes recibieron midazolam ($0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$) por vía muscular como medicación pre-anestésica, 30 minutos antes de la cirugía. La inducción anestésica fue obtenida con propofol ($2,5 \text{ mg.kg}^{-1}$) precedido de alfentanil ($50 \mu\text{g.kg}^{-1}$) y rocuronio ($0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$). Los pacientes fueron ventilados con oxígeno a 100% bajo máscara hasta el desaparecimiento de las cuatro respuestas a la secuencia de cuatro estímulos (SQE), cuando fueron realizadas las maniobras de laringoscopia e intubación traqueal. Los agentes volátiles para la mantención de la anestesia fueron introducidos luego después de la intubación traqueal y empleados en las concentraciones de 2% y 1%, respectivamente para el sevoflurano e isoflurano, en mezcla de O_2 y N_2O a 50%. Dosis adicionales de fentanil fueron administrados en la vigencia de señales clínicas de anestesia superficial. Los pacientes fueron ventilados mecánicamente para mantener $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ entre 32 y 36 mmHg. Fueron medidas las temperaturas corpórea y de la piel sobre la región hipotenar del lado monitorizado, que se mantuvieron arriba de 35 y 32 °C, respectivamente. La función neuromuscular fue monitorizada con aceleromiografía, empleándose la SQE a cada 15 segundos. Fueron evaluados: la duración clínica del bloqueo neuromuscular ($T_{125\%}$) y el índice de recuperación ($\text{IR} = T_{125-75\%}$).

Resultados - Los tiempos medios y desvíos padrón para la duración clínica ($T_{125\%}$) e índice de recuperación ($T_{125-75\%}$) fueron: Grupo I ($38,73 \pm 5,39 \text{ min}$ y $26,30 \pm 3,55 \text{ min}$) y Grupo II ($32,76 \pm 6,5 \text{ min}$ y $14,74 \pm 4,34 \text{ min}$). En relación al índice de recuperación hubo diferencia significativa entre los grupos.

Conclusiones - El sevoflurano prolonga más la duración del bloqueo neuromuscular producido por el rocuronio, cuando comparado al isoflurano, evidenciado por el significativo aumento del índice de recuperación.