



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Official Publication of the Brazilian Society of Anesthesiology
www.sba.com.br



ARTIGO CIENTÍFICO

Influência dos Hipnóticos no Bloqueio Neuromuscular Produzido pelo Cisatracúrio. Emprego da Aceleromiografia

Angélica de Fátima de Assunção Braga ¹, Franklin Sarmiento da Silva Braga ², Glória Maria Braga Potério ³, José Aristeu Fachini Frias ⁴, Fernanda Maria Silva Pedro ⁵, Derli Conceição Munhoz ⁶

1. TSA; Professora Associada do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, Campinas, SP, Brasil
 2. Professor Doutor do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, Campinas, SP, Brasil
 3. TSA; Professora Associada do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, Campinas, SP, Brasil
 4. TSA; Médico Anestesiologista do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (Caism), São Bernardo do Campo, SP, Brasil
 5. Residente do Centro de Ensino e Treinamento (CET), Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, Campinas, SP, Brasil
 6. Doutora e Médica Anestesiologista do Hospital de Clínicas da Unicamp, Campinas, SP, Brasil
- Trabalho feito no Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, Campinas, SP, Brasil.

Recebido em 21 de abril de 2012. Aprovado para publicação em 16 de maio de 2012.

Unitermos:
HIPNÓTICOS, Propofol, etomidato;
BLOQUEADOR MUSCULAR, Cisatracúrio;
TÉCNICAS DE MEDIÇÃO, Aceleromiografia.

Resumo

Justificativa e objetivos: Os efeitos farmacodinâmicos dos bloqueadores neuromusculares (BNM) podem ser influenciados por diferentes drogas, entre elas os hipnóticos. O objetivo deste estudo foi avaliar a influência do propofol e do etomidato sobre o bloqueio neuromuscular produzido pelo cisatracúrio.

Método: Foram incluídos 60 pacientes, ASA I e II, submetidos a cirurgias eletivas sob anestesia geral, distribuídos aleatoriamente em dois grupos de acordo com o hipnótico empregado: GI (propofol) e GII (etomidato). As pacientes receberam midazolam (0,1 mg.kg⁻¹) por via muscular como medicação pré-anestésica, a indução foi com propofol (2,5 mg.kg⁻¹) ou etomidato (0,3 mg.kg⁻¹) precedido de fentanil (250 µg) e seguido de cisatracúrio (0,1 mg.kg⁻¹). Os pacientes foram ventilados com oxigênio a 100% até a obtenção de redução de 95% ou mais na amplitude da resposta do adutor do polegar, quando foi feita a laringoscopia e a intubação traqueal. A função neuromuscular foi monitorizada com aceleromiografia. Avaliaram-se o início de ação do cisatracúrio, as condições de intubação traqueal e as repercussões hemodinâmicas.

Resultados: Os tempos médios e os desvios padrão para o início de ação do cisatracúrio foram: GI (86,6 ± 14,3") e GII (116,9 ± 11,6"), com diferença significativa (p < 0,0001). As condições de intubação traqueal foram aceitáveis em 100% dos pacientes do GI e em 53,3% no GII (p < 0,0001).

Conclusões: A instalação do bloqueio neuromuscular com o cisatracúrio foi mais rápida e as condições de intubação traqueal foram melhores nos pacientes que receberam propofol em relação ao grupo que recebeu etomidato, sem repercussões hemodinâmicas.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

*Autor para correspondência: Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

E-mail: franklinbraga@terra.com.br

ISSN/\$ - see front matter © 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

O início de ação de um bloqueador neuromuscular (BNM) pode ser definido como o intervalo entre o fim da injeção do BNM e a depressão máxima da resposta de um músculo periférico, sendo o adutor do polegar o mais frequentemente empregado na prática clínica¹. Esse tempo pode ser influenciado por alguns fatores, como agentes hipnóticos e aqueles relacionados à monitoração do bloqueio neuromuscular, como o tempo para estabilização da resposta muscular controle e a frequência de estímulo usada¹⁻⁵. Entre os fármacos usados na indução anestésica, alguns hipnóticos apresentam certas peculiaridades e por diferentes mecanismos podem interferir no relaxamento muscular induzido pelos bloqueadores neuromusculares adespolarizantes (BNMA)^{5,6-8}. Entre os bloqueadores neuromusculares benzilisoquinolínicos, o cisatracúrio tem afinidade altamente seletiva para a placa motora terminal, o que pode explicar a ausência de efeitos autonômicos ganglionares e vagais e o baixo potencial para liberar histamina. Apresenta alta potência bloqueadora neuromuscular, o que contribui para o lento início de ação⁹.

O objetivo deste estudo foi avaliar comparativamente a influência do propofol e do etomidato na instalação do bloqueio neuromuscular produzido pelo cisatracúrio.

Método

Trata-se de ensaio clínico aleatorizado, feito após aprovação pelo Comitê de Ética Médica e de Pesquisa da instituição e assinatura de consentimento livre e esclarecido. Foram incluídos pacientes do sexo feminino, estado físico ASA I e II, selecionados para cirurgias eletivas sob anestesia geral com indicação de intubação traqueal e ventilação controlada mecânica. Constituíram critérios de exclusão pacientes portadores de doenças neuromusculares, renais ou hepáticas, alterações hidroeletrólíticas e ácido-básicas, história de refluxo gastroesofágico, em uso de drogas que interagem com os bloqueadores neuromusculares e com sinais indicativos de dificuldades para a feita das manobras de laringoscopia e intubação traqueal (Mallampati III e IV).

O cálculo do tamanho amostral foi baseado em resultados de estudo prévio de Munhoz e col.¹⁰ em que os tempos de início de ação do rocurônio foram $48,2 \pm 1,85$ e $51,2 \pm 13,8$ segundos, quando os agentes hipnóticos empregados na indução da anestesia foram o propofol e o etomidato, respectivamente, representando uma diferença percentual de 6% entre as associações das drogas. Também foi observado por outros autores¹¹ um tempo de $4,6 \pm 0,3$ minutos para o início de ação do cisatracúrio ($2DE_{95}$), em anestesia em que o hipnótico empregado foi o propofol. Não foram encontrados na literatura estudos comparativos da associação etomidato e cisatracúrio, portanto foi presumida uma diferença esperada de 6%, pelos critérios acima relatados. Considerando-se um nível de significância de 5% e um poder do teste de 80%, baseado nos parâmetros descritos acima, o tamanho necessário foi calculado em $n = 60$.

Foram incluídos em cada grupo 30 sujeitos, distribuídos aleatoriamente em dois grupos de acordo com o hipnótico empregado para a indução da anestesia, por meio de randomização feita pelo software SAS 9.1: Grupo I - propofol ($n = 30$) e Grupo II - etomidato ($n = 30$). Nos dois grupos o cisatracúrio foi administrado em 5 segundos, na dose de

$0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$, correspondendo a duas vezes a DE_{95} . A medicação pré-anestésica consistiu de midazolam ($0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$), por via muscular, 30 minutos antes da indução anestésica. Na sala cirúrgica, uma veia periférica foi canulizada para hidratação e administração de drogas. A indução da anestesia foi obtida com fentanil ($250 \mu\text{g}$), seguido de propofol ($2,5 \text{ mg.kg}^{-1}$) ou etomidato ($0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$), e cisatracúrio ($0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$). Os pacientes foram ventilados sob máscara com oxigênio a 100%, fazendo-se as manobras de laringoscopia e intubação traqueal quando da obtenção da redução de 95% ou mais na amplitude da resposta controle no músculo adutor do polegar.

Usou-se como monitoração contínua o cardioscópio na derivação DII, oxímetro de pulso, capnografia e monitor não invasivo de pressão arterial. Para a avaliação do bloqueio neuromuscular foi empregado monitor de transmissão neuromuscular (Aceleromiógrafo - TOF-GUARD). Antes da indução anestésica foram aplicados estímulos supramaximais ($0,1 \text{ Hz}$), durante cinco minutos, para a estabilização da resposta controle, empregando-se eletrodos de superfície no punho, no trajeto do nervo ulnar. Um transdutor de aceleração (piezoelétrico) foi fixado na falange distal do polegar do membro monitorizado e um sensor de temperatura sobre a pele na região tenar. Durante e após a indução anestésica a função neuromuscular foi monitorada continuamente com estímulos isolados até a obtenção de bloqueio neuromuscular total. As respostas do adutor do polegar mostradas em gráficos de barras e em números digitais foram armazenadas em um cartão de memória e posteriormente reproduzidas em computador compatível, previamente programado. Nos registros dos traçados das respostas musculares (Figura 1) observa-se: 1) injeção do hipnótico; 2) injeção do cisatracúrio; 3) início de ação do cisatracúrio (momento da intubação traqueal).

Foram avaliados: 1) início de ação do cisatracúrio: intervalo de tempo (seg), decorrido entre o início da injeção do cisatracúrio e a obtenção da redução de 95% ou mais na amplitude das respostas do músculo adutor do polegar; 2) condições clínicas de intubação traqueal avaliadas de acordo com escores propostos por Viby-Mogensen e col.² considerando as variáveis: grau de dificuldade à laringoscopia, posição das pregas vocais, reação à inserção do tubo traqueal (Tabela 1). A intubação foi considerada aceitável quando se atribuíram excelente e bom a todas as variáveis e não aceitável quando se atribuiu pobre a pelo menos uma variável; 3) parâmetros hemodinâmicos: pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC), avaliados nos seguintes momentos: imediatamente antes da indução anestésica (M_0), após a indução anestésica e antes das manobras de laringoscopia e intubação traqueal (M_1) e um minuto após a intubação traqueal (M_2).

Para a análise estatística das características das pacientes e do início de ação do bloqueador neuromuscular foi empregado o teste *t* de Student; para estudar as condições de intubação traqueal, o teste exato de Fisher e para os parâmetros hemodinâmicos; os testes MANOVA e de Mann-Whitney. Foi assumido um nível de significância de 5% ($p < 0,05$). O software usado para análise foi o SAS versão 10.2.

Resultados

Os dois grupos não diferiram significativamente em relação à idade, peso e estado físico - ASA (Tabela 2).

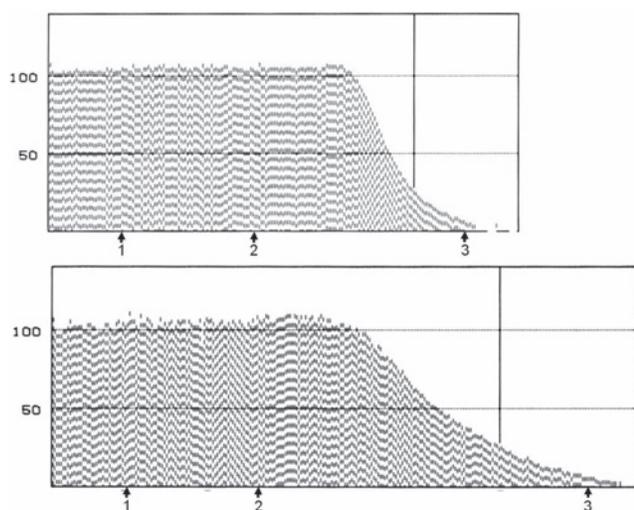


Figura 1 Resposta do músculo adutor do polegar. Grupo I propofol (traçado superior); Grupo II - etomidato (traçado inferior). 1 - injeção do hipnótico; 2 - injeção do cisatracúrio; 3 - início de ação do cisatracúrio (momento da intubação traqueal).

Tabela 1 Avaliação das Condições de Intubação Traqueal.²

Variáveis	Aceitáveis		Não aceitáveis
	Excelente	Bom	
Laringoscopia	Fácil	Razoável	Difícil
Pregas vocais	Abertas	Com movimento	Fechadas
Tosse	Ausente	Leve	Vigorosa

Aceitáveis: todas as variáveis são excelentes e boas. Não aceitáveis: pelo menos uma das variáveis pobre.

Tabela 2 Características Demográficas dos Pacientes.

	Grupo I (propofol)	Grupo II (etomidato)	P
Idade (anos)*	44,6 ± 7,1	43,6 ± 7,7	0,627
Peso (kg)*	62,9 ± 8,6	62,6 ± 5,6	0,684
Estado físico (ASA I:II)**	20:10	20:10	

* Dados expressos pela média ± DP; ** número de pacientes; teste *t* de Student.

Tabela 3 Parâmetros Cardiocirculatórios (Média ± DP).

	PAM (mm Hg)			FC (bpm)		
	M0	M1	M2	M0	M1	M2
Grupo I	86,0 ± 9,4	78,9 ± 9,6	83,8 ± 11,1	78,5 ± 11,8	74,8 ± 11,8	75,4 ± 10,2
Grupo II	83,5 ± 8,5	78,7 ± 7,6	86,4 ± 8,6	79,3 ± 13,0	75,0 ± 12,0	80,1 ± 13,4
p	0,13	0,92	0,17	0,78	0,93	0,13

Testes MANOVA e Mann-Whitney.

O tempo de início de ação do cisatracúrio foi significativamente menor ($p < 0,0001$) no grupo I ($86,6 \pm 14,3$ segundos) em relação ao grupo II ($116,9 \pm 11,6$ segundos).

As condições clínicas de intubação traqueal foram aceitáveis (excelentes e boas) em todos os pacientes do Grupo I e no Grupo II foram aceitáveis em 16 pacientes (53,3%) e não aceitáveis (pobre) em 14 pacientes (46,7%), com diferença significativa entre os grupos ($p < 0,0001$). Nos dois grupos, em relação à laringoscopia, atribuiu-se escore excelente a todos os pacientes. Quanto à posição e ao movimento das pregas vocais, todos os pacientes do grupo I apresentaram escore excelente e no grupo II um paciente apresentou escore bom (prega vocal aberta com movimento). A presença de tosse vigorosa foi observada em 14 pacientes do Grupo II e leve em cinco pacientes do Grupo I, com diferença significativa entre os grupos ($p < 0,0001$).

Os valores médios e os desvios padrão dos parâmetros cardiocirculatórios (PAM e FC) nos grupos I e II encontram-se na Tabela 3. Não houve diferença significativa entre os grupos nos diferentes tempos estudados. Nos dois grupos, as alterações da PAM e da FC ao longo do tempo não mostraram diferença significativa ($p = 0,98$ e $0,50$; respectivamente).

Discussão

Na prática clínica constituem características desejáveis na seleção do bloqueador neuromuscular a estabilidade hemodinâmica, o rápido início de ação e a capacidade de proporcionar adequado relaxamento muscular que possibilitem a feitura das manobras de laringoscopia e intubação traqueal¹¹. O cisatracúrio constitui um dos dez isômeros do atracúrio, com DE95 de $0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$ em anestesia balanceada, desprovido de efeitos cardiovasculares por causa da liberação de histamina, o que representa uma importante vantagem sobre o atracúrio^{11,12}.

Este estudo avaliou o início de ação, as condições de intubação traqueal e as repercussões hemodinâmicas obtidos com o cisatracúrio, na dose correspondente a duas DE95, empregando-se como agentes hipnóticos na indução anestésica o propofol ou etomidato, uma vez que a instalação do bloqueio neuromuscular e as condições de intubação traqueal são influenciadas por efeitos inerentes ao agente hipnótico usado na indução anestésica.

O etomidato, por causa do perfil hemodinâmico e, consequentemente, da manutenção do grau de perfusão muscular, pode contribuir para a menor latência dos BNMA⁵. Nossos dados mostraram que em todos os pacientes, nos dois grupos, o cisatracúrio na dose de $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ proporcionou laringoscopia excelente com pregas vocais completamente relaxadas. No entanto, em relação às condições clínicas de intubação,

a análise estatística mostrou diferença significativa entre os grupos, o que pode ser atribuído à ocorrência de tosse vigorosa em 47% dos pacientes do Grupo II.

O propofol tem sido amplamente usado como agente de indução, com certas vantagens sobre outros hipnóticos, como o thiopental e etomidato¹³⁻¹⁶. A menor incidência de tosse observada no grupo do propofol (dois pacientes com tosse leve) em relação ao grupo do etomidato (tosse vigorosa em 14 pacientes) pode ser devida a maior ação depressora sobre os reflexos laríngeos e faríngeos apresentada pelo propofol^{15,17,18}.

O propofol é capaz de diminuir a reatividade do tônus muscular da laringe e faringe e possibilitar a intubação traqueal sem o uso de bloqueadores neuromusculares^{8,13,16-20}. Embora ainda não haja na literatura relatos da ação direta sobre as pregas vocais, experimentos *in vitro* demonstraram que o propofol em doses semelhantes às usadas na clínica tem ação sobre a junção neuromuscular e reduz o tempo de abertura do canal do receptor nicotínico muscular^{6,7}.

Os escores excelentes e bons são considerados indicativos de condições clinicamente aceitáveis de intubação traqueal, mas estão na dependência da habilidade do profissional que faz as manobras de intubação traqueal e da profundidade da anestesia, assim como do grau de bloqueio neuromuscular^{1,11}. Portanto, torna-se difícil avaliar as propriedades farmacodinâmicas do bloqueador neuromuscular levando em consideração somente as condições de intubação traqueal. Além disso, é importante ressaltar que quando se avaliam condições de intubação traqueal, a monitoração do adutor do polegar é questionada, visto que a sensibilidade desse músculo aos BNMA não apresenta paralelismo com a dos músculos envolvidos nas manobras de laringoscopia e intubação traqueal²¹. Assim, neste estudo, adotaram-se as diretrizes preconizadas por Fuchs-Buder e col.¹, para evitar fatores que pudessem interferir no bloqueio neuromuscular e permitir a avaliação de forma adequada das características farmacodinâmicas do cisatracúrio.

Na avaliação do início de ação, foi empregada a acelero-miografia, considerando-se para esse parâmetro a redução de 95% ou mais na amplitude das respostas do adutor do polegar a estímulos isolados, momento em que foram feitas as manobras de laringoscopia e intubação traqueal.

Fatores relacionados à monitoração de bloqueio neuromuscular também interferem no tempo de instalação do bloqueio^{1,22}. Estudos experimentais comprovaram que o início de ação de um BNMA é inversamente proporcional ao tempo para estabilização da resposta muscular controle e a frequência do estímulo, sendo tanto mais curtos quanto maiores o período de estabilização e a frequência de estímulo aplicada na obtenção dessa resposta, antes da administração do BNM^{1,23,24}. A explicação mais provável é que a sucessão de contrações provocadas pela estimulação do nervo, mantida por um tempo mais prolongado, aumenta o fluxo sanguíneo muscular e resulta em maior aporte de droga para o músculo estimulado. Outra explicação é que altas frequências de estímulos podem levar à depleção do neurotransmissor no local da estimulação, com conseqüente encurtamento da latência e aumento do grau de bloqueio neuromuscular^{25,26}.

Neste estudo, o início de ação do cisatracúrio foi significativamente menor no grupo do propofol em relação ao observado no grupo do etomidato (86,6 ± 14,3 segundos versus 116,9 ± 11,6 segundos). Esses resultados diferem dos descritos por Bluestein e col.¹¹, que estudaram pacientes que receberam propofol como agente hipnótico, cisatracúrio em doses variadas e diferentes tempos para a intubação traqueal. Na dose de 0,1 mg.kg⁻¹ de cisatracúrio obtiveram um início de ação de 4,6 minutos e as condições de intubação traqueal após dois minutos da injeção do BNM foram boas ou excelentes em 89% dos pacientes. O uso de doses maiores de cisatracúrio iguais a 3 ou 4 DE₉₅ aumentou esse percentual para 100%, 1,5 minuto após o BNM, e o início de ação também foi encurtado para 3,4 e 2,8 minutos com 3 e 4 DE₉₅, respectivamente.

O uso de grandes doses de BNM (maiores do que 2DE95) é uma prática que pode ser adotada para diminuir o início de ação dos bloqueadores neuromusculares e a rápida obtenção de relaxamento muscular para as manobras de intubação traqueal, mas tem como inconvenientes o maior risco de efeitos cardiovasculares, além de ocasionar maior duração do bloqueio^{11,27,28}.

Embora um dos efeitos adversos do propofol seja a redução do índice cardíaco e da resistência vascular sistêmica, com conseqüente hipotensão arterial²⁹, nos dois grupos deste estudo não foram observadas alterações significativas nos parâmetros hemodinâmicos que pudessem ter influenciado na instalação do bloqueio neuromuscular.

Concluímos que a instalação do bloqueio neuromuscular com o cisatracúrio foi mais rápida e as condições de intubação traqueal foram melhores nos pacientes que receberam propofol em relação ao grupo que recebeu etomidato.

Referências

1. Fuchs-Buder T, Claudius C, Skovgaard LT et al. - Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007;51:789-808.
2. Viby-Mogensen J, Engbaek J, Eriksson LI et al. - Good clinical research practice (GCRP) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1996;40:59-74.
3. Viby-Mogensen J, Ostergaard D, Donati F et al. - Pharmacokinetic studies of neuromuscular blocking agents: good clinical research practice (GCRP). *Acta Anaesthesiol Scand.* 2000;44:1169-1190.
4. Muir AW, Anderson KA, POW E - Interaction between rocuronium bromide and some drugs, used during anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol.* 1994;11(Suppl 9):93-98.
5. Gill RS, Scott RPF - Etomidate short the onset time of neuromuscular block. *Br J Anaesth.* 1992;69:444-446.
6. Dilger JP, Liu Y, Vidal AM - Interactions of general anaesthetics with single acetylcholine receptor channels. *Eur J Anaesthesiol.* 1995;12:31-39.
7. Abdel-Zaher AO, Askar FG - The myoneural effects of propofol emulsion (Diprivan) on the nerve-muscle preparations of rats. *Pharmacol Res.* 1997;36(4):323-332.
8. Braga AFA, Braga FSB, Potério GMB et al. - The effect of different doses of propofol on tracheal intubating conditions without muscle relaxant in children. *Eur J Anaesthesiol.* 2001;18:384-388.

9. 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.
10. Munhoz DC, Braga AFA, Potério GMB - Influência do propofol e do etomidato no bloqueio neuromuscular produzido pelo rocurônio. Avaliação pela aceleromiografia. *Rev Bras Anesthesiol*. 2002;52:673-680.
11. Bluestein LS, Stinson LW Jr, Lennon RL et al. - Evaluation of cisatracurium, a new neuromuscular blocking agent, for tracheal intubation. *Can J Anaesth*. 1996;43:925-931.
12. Kirov K, Motamed C, Decailliot F et al. - Comparison of the neuromuscular blocking effect of cisatracurium and atracurium on the larynx and adductor pollicis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004;48:577-581.
13. Taha SK, Siddik-Sayyid SM, Alameddine M et al. - Propofol is superior to thiopental for intubation without muscle relaxants. *Can J Anaesth*. 2005;52:249-253.
14. Erhan E, Ugur G, Gunusen I et al. - Propofol - not thiopental or etomidate - with remifentanyl provides adequate intubating conditions in the absence of neuromuscular blockade. *Can J Anaesth*. 2003;50:108-115.
15. Barker P, Langton JA, Wilson IG et al. - Movements of the vocal cords on induction of anaesthesia with thiopentone or propofol. *Br J Anaesth*. 1992;69:23-25.
16. Brown GW, Patel, Ellis FR - Comparison of propofol and thiopentone for laryngeal mask insertion. *Anaesthesia*. 1991;46:771-772.
17. Kallar MD - Propofol allows intubation without relaxants. *Anesthesiology*. 1990;73:A21.
18. Woods AW, Allam S - Tracheal intubation without the use neuromuscular blocking agents. *Br J Anaesth*. 2005;94:151-158.
19. Sneyd R, O' Sullivan E - Tracheal intubation without neuromuscular blocking agents: is there any point? *Br J Anaesth*. 2010;104:535-537.
20. Siddik-Sayyid SM, Taha SK, Aouad MT et al. - Propofol 2m/kg is superior to propofol 2mg/kg for tracheal intubation in children during sevoflurane induction. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55:535-538.
21. De Mey JC, De Baerdemaeker L, De Laat M et al. - The onset of neuromuscular block at the masseter muscle as a predictor of optimal intubating conditions with rocuronium. *Eur J Anaesthesiol*. 1999;16:387-389.
22. Braga Ade F, Munoz DC, Braga FS et al. - Influence of stimulus frequency on blockade induced by pancuronium and rocuronium: study on rats phrenic nerve-diaphragm preparation. *Acta Cir Bras*. 2007;22:446-450.
23. Curran MJ, Donati F, Bevan DR - Onset and recovery of atracurium and suxamethonium - induced neuromuscular blockade with simultaneous train-of-four and single twitch stimulation. *Br J Anaesth*. 1987;59:989-994.
24. Girling KJ, Mahajan RP - The effect of stabilization on the onset of neuromuscular block when assessed using accelerometry. *Anesth Analg*. 1996;82:1257-1260.
25. McCoy EP, Mirakhur RK, Maddineni VR et al. - Pharmacokinetics of rocuronium after bolus and continuous infusion during halothane anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1995;76:29-33.
26. Saxena PR, Dhasmana KM, Prakash O - A comparison of systemic and regional haemodynamic effects of d-tubocurarine, pancuronium. and vecuronium. *Anesthesiology*. 1983;59:102-108.
27. Scott RPF, Savarese JJ, Basta SJ et al. - Clinical pharmacology of atracurium given high dose. *Br J Anaesth*. 1986;58:834-838.
28. Tullock WC, Diana P, Cook DR et al. - Neuromuscular and cardiovascular effects of high-dose vecuronium. *Anesth Analg*. 1990;70: 86-90.
29. Aun CST, Sung RYT, O'Meara ME et al. - Cardiovascular effects of intravenous induction in children: comparison between propofol and thiopentone. *Br J Anaesth*. 1993;70:647-653.