

EFEITO DO PROPOFOL ASSOCIADO À EFEDRINA NO TEMPO DE LATÊNCIA DO CISATRACÚRIO

EDUARDO TOSHIYUKI MORO, GIANE NAKAMURA, RODOLFO SILVA DE MARTINO, MÁRCIO LUIZ NAKAMOTO, GERALDO ROLIM RODRIGUES JÚNIOR, ELIANA MARISA GANEM, NORMA SUELI PINHEIRO MÓDOLO*

Pesquisa realizada no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Unesp, campus de Botucatu/SP

RESUMO

OBJETIVO. Este estudo teve por objetivo avaliar a eficácia da efedrina na prevenção dos efeitos hemodinâmicos induzidos pela associação do propofol e do remifentanil, assim como os efeitos sobre o tempo de latência do cisatracúrio.

MÉTODOS. Sessenta pacientes com idade entre 18 e 52 anos, estado físico ASA I ou II, foram divididos em três grupos, aleatoriamente: G I - propofol 1%; G II - propofol 1% + efedrina 0,5 mg.ml⁻¹ e G III - propofol 1% + efedrina 1,0 mg.ml⁻¹ (velocidade de infusão igual a 180 ml.h⁻¹), até a perda da consciência. Administrou-se remifentanil (0,5 mg.kg⁻¹.min⁻¹) e cisatracúrio na dose de 0,15 mg.kg⁻¹. Foram registrados os dados demográficos, os sinais vitais (PAS, PAM, PAD, FC e SpO₂) e o tempo de latência do cisatracúrio.

RESULTADOS. Os grupos foram homogêneos com relação aos dados demográficos. Houve diminuição estatisticamente significativa dos valores de PAS, PAM, PAD e FC, um e três minutos após a administração do propofol, porém sem significado clínico importante e sem diferença entre os grupos. As medianas para os tempos de latência do cisatracúrio foram: 178 s (G2 e G3) e 183 s (G1), mas sem diferença significativa entre os grupos.

CONCLUSÃO. Não houve diminuição clinicamente importante dos parâmetros hemodinâmicos avaliados nos grupos que receberam ou não a efedrina e o tempo de latência do cisatracúrio foi o mesmo para os diferentes grupos.

UNITERMOS: Anestésicos intravenosos. Propofol. Remifentanil. Bloqueador neuromuscular. Cisatracúrio. Farmacocinético. Efedrina.

*Correspondência

Departamento de Anestesiologia
da FMB-UNESP
Distrito de Rubião Júnior -
Caixa Postal 530
Cep: 18618-970 - Botucatu - SP
nmodolo@fmb.unesp.br

INTRODUÇÃO

O início da ação dos agentes bloqueadores neuromusculares pode ser influenciado por fatores que incluem a distância do músculo ao coração, o fluxo sanguíneo muscular e o débito cardíaco¹. O propofol administrado na indução da anestesia pode causar hipotensão arterial, principalmente quando associado a um opióide², o que diminuiria o fluxo sanguíneo muscular e, portanto, tem sido citado como um fator responsável pelo aumento do tempo de latência dos bloqueadores neuromusculares³. Este estudo teve por objetivo avaliar a eficácia da efedrina na prevenção dos efeitos hipotensores arteriais induzidos pela associação do propofol e do remifentanil, assim como a influência dos efeitos sobre o tempo de latência do cisatracúrio.

MÉTODOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Clínica da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, e iniciado após informação e consentimento por escrito dos pacientes ou responsáveis legais.

Participaram desta pesquisa 60 pacientes com idade entre 18 e 52 anos, estado físico ASA I ou ASA II, que seriam submetidos à cirurgia eletiva sob anestesia geral. Foram excluídos do estudo os pacientes cuja técnica anestésica não foi considerada adequada para o procedimento cirúrgico, os portadores de hipertensão arterial,

angina pectoris, insuficiência cardíaca congestiva, doença cerebrovascular e tireotoxicose, os pacientes com suspeita de intubação difícil, com história sugestiva de reação alérgica aos bloqueadores neuromusculares ou a qualquer agente empregado no estudo e os que apresentavam IMC > 35.

Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em três grupos de 20 pacientes cada, de acordo com a solução empregada durante a indução da anestesia: propofol 1% (grupo I), propofol 1% associado à efedrina 0,5 mg.ml⁻¹ (grupo II) e propofol 1% associado à efedrina 1,0 mg.ml⁻¹ (grupo III).

Dois anestesiólogistas estiveram presentes durante o estudo de cada anestesia.

A monitorização constou de medida da pressão arterial não-invasiva, eletrocardiografia na derivação DII e oxímetro de pulso, para que seus sinais fossem registrados continuamente durante a anestesia. Midazolam, na dose de 0,05 mg.kg⁻¹ foi administrado por via venosa cinco minutos antes da indução da anestesia. O grupo no qual foi incluído o paciente foi definido por sorteio e a solução preparada por enfermeira sem o conhecimento do anestesiólogista responsável pela anestesia ou do investigador.

Para a monitorização do bloqueio neuromuscular empregou-se o método da aceleromiografia (TOF-Guard®). Após a hipnose e antes da administração do cisatracúrio, o monitor de BNM foi ligado, passando a funcionar através de controle automático que

determina o nível da estimulação supramáxima necessária para que a contração muscular do primeiro estímulo, T1, atinja o nível de 100% (nível controle); isto foi seguido automaticamente de estimulação supramáxima da salva de quatro estímulos a cada 12 segundos. Considerou-se o tempo de latência como o período de tempo medido entre o término da injeção do BNM e a depressão de T1 a 5% e, considerando também a ausência de T2, T3 e T4⁴.

Após a pré-oxigenação com O₂ a 100% sob máscara facial, foi administrado remifentanil em infusão contínua, por via venosa (0,5 mg.kg⁻¹.min⁻¹), por 90 segundos seguido da solução de propofol 1% (associada ou não à efedrina), com velocidade de infusão igual a 180 ml.h⁻¹, até perda da resposta ao estímulo auditivo e dos reflexos palpebral e corneano. O cisatrácúrio na dose de 0,15 mg.kg⁻¹ (3 x DE 95) foi responsável pelo bloqueio neuromuscular. Os pacientes foram ventilados manualmente sob máscara facial com O₂ a 100% até que T1 fosse igual ou menor que 5% do valor controle. Em seguida os pacientes foram entubados e mantidos em ventilação mecânica com O₂ a 40% em N₂O a 60%. A infusão de remifentanil foi reduzida para 0,3 mg.kg⁻¹.min⁻¹ e o propofol mantido com 80 mg.kg⁻¹.min⁻¹.

Os atributos avaliados foram as características antropométricas (idade, sexo, peso, altura, índice de massa corpórea, estado físico ASA), teste de Mallampati modificado por Sansoon & Young⁵, condições de laringoscopia segundo Cormack & Lehane⁶, tempo de início de ação do cisatrácúrio e dose de propofol empregada na indução da anestesia.

A pressão arterial média, a frequência cardíaca e a saturação de oxigênio foram observados para a aplicação da análise estatística, nos momentos: cinco minutos após administração do midazolam (M0), um minuto após a administração do propofol (M1), três minutos após a administração do propofol (M3), cinco minutos após a administração do propofol (M5) e dez minutos após a administração do propofol (M10). A diminuição de 40% no valor da PAM observada no período pré-indução foi considerada como hipotensão arterial e a redução da frequência cardíaca para valores inferiores a 50 bpm foi considerada como bradicardia sinusal.

A hipotensão arterial, quando presente, seria tratada com efedrina na dose de 5 mg e repetida em intervalos de dois minutos quando necessário. Atropina (10 mg.kg⁻¹) foi administrada quando houvesse redução da frequência cardíaca para valores menores que 50 batimentos por minuto. Quanto à análise estatística dos resultados, para as variáveis quantitativas de caracterização dos grupos foi utilizada a análise de variância; para as variáveis Mallampati e Cormack, o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis e para se estudar a variável sexo e a distribuição dentro dos grupos, o teste do Qui-Quadrado. A análise de perfil foi utilizada para as variáveis FC, PAM e SpO₂, pois havia o interesse em se estudar os grupos, os momentos e também a interação grupo *versus* momento. O nível de significância utilizado foi de 5%.

RESULTADOS

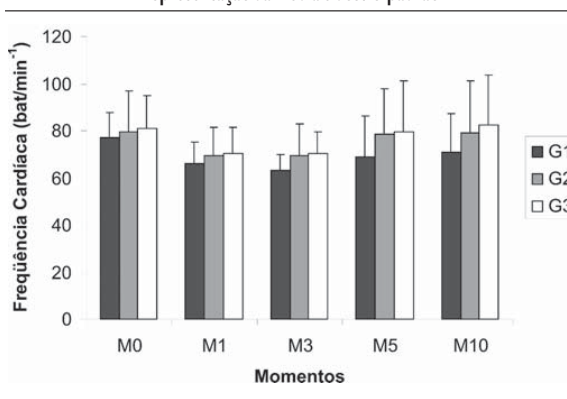
Os grupos foram homogêneos quanto à idade, ao peso, à altura, ao índice de massa corpórea (IMC), ao sexo e ao estado físico (Tabela 1).

Tabela 1 – Média e desvio-padrão dos valores de idade, altura, peso e IMC observados em G1, G2 e G3. Mediana, 1º e 3º quartis, entre colchetes, para as variáveis tempo de latência e dose de propofol, segundo o grupo

Variável	Grupos			Valor p
	G1	G2	G3	
Idade (anos)	29,7±9,0	32,4±7,9	33,3±9,4	0,411
Peso (kg)	66,4±14,0	65,8±15,0	66,4±12,9	0,990
Altura (m)	1,67±0,1	1,64±0,08	1,65±0,09	0,488
IMC	23,6±3,9	24,4±4,6	24,3±3,6	0,824
Δt(seg)	183,0[162;233]	178,0[143,5;216,5]	178,0[147,5;252,5]	0,802
Propofol(ml)	5,0[4,0;7,0]	4,0[3,0;9,0]	5,2[4,5;8,5]	0,584

Quanto ao sexo, a distribuição dentro dos grupos foi homogênea (p=0,324)

Figura 1 – Frequência cardíaca (bat.min⁻¹), nos grupos e momentos estudados. Representação da média e desvio-padrão



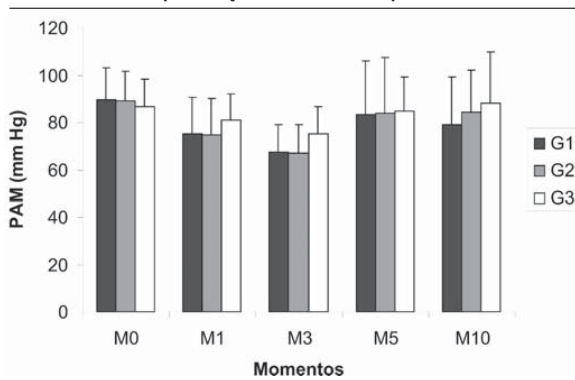
Quanto à pontuação dos pacientes de acordo com o teste de Mallampati e a classificação de Cormack & Lehane, não houve diferença estatística entre os grupos. A avaliação do tempo de latência e da dose empregada de propofol não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Tabela 1).

Parâmetros hemodinâmicos

A análise de perfil da FC (Figura 1) e da PAM (Figura 2) mostrou não existir diferença entre os grupos estudados (G1=G2=G3), porém houve diferença entre os momentos, ou seja, os valores observados foram menores em M1 e M3 de todos os grupos (p<0,05), mas sem significado clínico pois a variação destes valores aconteceram dentro de valores normais considerados para a faixa etária dos pacientes.

Desta forma, a administração de doses adicionais da efedrina não foi necessária em nenhum grupo, assim como o emprego da atropina para tratamento de bradicardia. A hipertensão arterial, segundo critérios estabelecidos pelo estudo (pressão arterial maior que 200 mmHg ou aumento acima de 30% dos valores iniciais), não foi observada em nenhum paciente.

Figura 2 – Pressão arterial média (PAM), em mmHg, nos grupos estudados. Representação da média e desvio-padrão



DISCUSSÃO

A população estudada nesta pesquisa foi caracterizada como adultos não idosos, como mostram os dados antropométricos da Tabela 1, que evidenciou grupos de estudo homogêneos.

A investigação da possibilidade de entubação difícil realizada pelo teste de Mallampati (modificado por Sansoon & Young)⁵ e as condições de entubação observadas também não mostraram diferenças estatisticamente significativas.

A análise dos valores da PAM e da FC mostraram uma diminuição estatisticamente significativa nos momentos M1 e M3, com recuperação a partir de M5. Porém, não houve diferença entre os diferentes grupos, e os valores observados não foram clinicamente importantes, pois não puderam ser considerados como hipotensão arterial (valores abaixo de 40% dos observados antes da indução) ou bradicardia (valores abaixo de 50 batimentos cardíacos por minuto). A efedrina não foi capaz de alterar os valores de pressão arterial e de frequência cardíaca nos grupos em que foi empregada.

Apesar de ser considerado o agente hipnótico que melhor atenua a resposta cardiovascular à entubação traqueal⁷, o propofol, quando empregado durante a indução anestésica, pode causar diminuição da pressão arterial em alguns pacientes, especialmente nos idosos². Dependendo da dose empregada durante a indução da anestesia, o propofol reduz de 15 a 30% a pressão arterial⁸. A diminuição da resistência vascular sistêmica (até 50%) causada pelo propofol depende da dose e da velocidade de injeção e geralmente ocorre nos primeiros cinco minutos⁹.

O remifentanil é um opióide agonista seletivo dos receptores μ que apresenta um rápido início de ação, meia-vida ultracurta e, ao contrário do alfentanil, sua duração é pouco influenciada pela dose¹⁰. O sinergismo resultante da associação do propofol com o remifentanil é superior ao observado com os demais opióides e hipnóticos. Os efeitos adversos mais comuns após a administração destes agentes são a hipotensão arterial e a bradicardia, que poderão ser profundas quando a infusão for rápida¹¹.

Diferentes autores têm investigado meios para prevenir os efeitos depressores do propofol sobre o sistema cardiovascular

durante a indução da anestesia. A administração de fluidos antes da indução da anestesia tem mostrado resultados conflitantes¹²⁻¹³. O glicopirrolato¹⁴ e o metaraminol¹⁵ não foram eficazes na prevenção da hipotensão arterial induzida pelo propofol. A efedrina é um agente adrenérgico, não catecolamínico, cuja ação é predominantemente indireta por liberação de noradrenalina. A principal vantagem do seu emprego decorre do potente efeito venoconstritor, o que aumenta o retorno venoso¹⁶. A ação β_1 adrenérgica induzida pela efedrina parece não produzir aumento da frequência cardíaca em pacientes cuja indução da anestesia foi empregado o propofol¹⁷, já que este bloqueia os mecanismos de barorreflexo¹⁸ e a resposta simpática¹⁹⁻²⁰.

Gamlin et al.¹⁷ compararam pacientes cujo estado físico era ASA I e que receberam propofol associado ou não a diferentes doses de efedrina, sem o emprego de opióides ou bloqueadores neuromusculares durante a indução da anestesia. Segundo os autores, houve diminuição na incidência de hipotensão arterial, sem aumento da frequência cardíaca ou hipertensão nos pacientes que receberam efedrina (0,20 a 0,26 mg.kg⁻¹).

A avaliação do tempo de latência 183 e 178 segundos, respectivamente nos grupos 1, 2 e 3, bem como o consumo do propofol não apresentou diferença significativa.

O cisatracúrio, um dos dez isômeros do atracúrio, é um agente bloqueador neuromuscular benzilisoquinolínico potente (DE₉₅ igual a 0,05 mg.kg⁻¹), cujo início de ação é considerado longo e a duração, intermediária²².

Albert et al.²³ observaram uma diminuição do tempo de latência do cisatracúrio quando se administrou efedrina (70 μ g.kg⁻¹) cinco segundos antes da indução da anestesia de pacientes que receberam sufentanil e propofol. Outros estudos também observaram o efeito da efedrina na diminuição do tempo de início de ação de diferentes bloqueadores neuromusculares. Segundo os autores, a administração da efedrina permitiu que o tempo entre a administração do bloqueador neuromuscular e sua chegada na junção neuromuscular diminuísse, por impedir a redução do débito cardíaco produzido pelo propofol. Porém, em outro estudo, Komatsu et al.²⁴ observaram que a administração da efedrina, apesar de aumentar o índice cardíaco dos pacientes durante a indução da anestesia com propofol, não diminuiu o tempo de latência do vecurônio quando comparado aos indivíduos que não receberam este agente vasopressor. Assim, é provável que o tempo de latência dos bloqueadores neuromusculares não dependa somente de fatores circulatórios, mas também de fatores não-circulatórios ainda não esclarecidos.

É possível que o ritmo de administração do propofol (30 mg.min⁻¹) adotado neste trabalho tenha sido o responsável pela ausência de alterações importantes da pressão arterial e da frequência cardíaca, já que na maior parte dos estudos que avaliaram os efeitos hemodinâmicos do propofol empregado durante a indução da anestesia, bem como da ação deste hipnótico sobre o tempo de latência dos bloqueadores neuromusculares, a dose administrada foi de 2 a 2,5 mg.kg⁻¹, "em bolus". Segundo Peacock et al.²⁵, a redução da pressão arterial, após o emprego do propofol, é menor quando o ritmo da administração for reduzido para 50 mg.min⁻¹. É provável que a ausência de alterações hemodinâmicas importantes observadas no estudo, justifique a semelhança do tempo de latência

do cisatracúrio nos diferentes grupos. A administração de efedrina, por não alterar os parâmetros hemodinâmicos observados, foi incapaz de diminuir o tempo de início de ação do cisatracúrio.

CONCLUSÃO

Não houve diminuição clinicamente importante dos parâmetros hemodinâmicos avaliados nos grupos que receberam ou não a efedrina e o tempo de latência do cisatracúrio foi o mesmo para os diferentes grupos.

Conflito de interesse: não há

SUMMARY

EFFECT OF PROPOFOL IN COMBINATION WITH EPHEDRINE UPON THE ONSET TIME OF CISATRACURIUM

OBJECTIVE. *The onset time of neuromuscular blocking drugs is partially determined by circulatory factors, including muscle blood flow and cardiac output. The aim of the present paper was to: 1) compare the haemodynamic effects of adding different doses of ephedrine to an induction dose of propofol and remifentanyl. 2) onset time of cisatracurium.*

METHODS. *Sixty patients were randomly allocated into three groups: G1 – 1% propofol; G2 – 1% propofol + 0.5 mg.ml⁻¹ ephedrine and G3 – 1% propofol + 1.0 mg.ml⁻¹ ephedrine. All patients received continuous infusion of remifentanyl (0.5 mg.kg⁻¹.min⁻¹). The rate of propofol infusion was 180 ml.h⁻¹ until loss of consciousness and a loading dose of cisatracurium (0.15 mg.kg⁻¹) was then given. After induction of anesthesia, the ulnar nerve was stimulated supramaximally every 10s, and the evoked twitch response of the adductor pollicis was recorded by accelerometry.*

RESULTS. *There was no statistical difference between groups with respect to age, weight, dose of propofol administered and onset time of cisatracurium (tables 1, 2). Heart rate, SpO₂, systolic, diastolic and mean blood pressures were compared at 1 and 3 min post-induction. There were statistical differences in HR, SAP, DAP and MAP, without significant adverse clinical effects.*

CONCLUSIONS. *There were no clinically important decreases in the hemodynamic parameters evaluated in the groups receiving ephedrine or not, and the onset time of cisatracurium was the same for all groups. [Rev Assoc Med Bras 2007; 53(3): 272-5]*

KEY WORDS: Anesthetics intravenous. Propofol. Remifentanyl. Neuromuscular blockers. Cisatracurium. Pharmacokinetics. Ephedrine.

REFERÊNCIAS

1. Donati F. Onset of action of relaxants. *Can J Anaesth.* 1988;35: S52-S58.
2. Hug CC Jr, McLeskey CH, Nahrwold MI, Roizen MF, Stanley TH, Thisted RA. Hemodynamic effects of propofol: data from over 25 000 patients. *Anesth Analg.* 1993;77(Suppl 4):S21-9.
3. Tan CH, Onisong MK, Chiu WKY. The influence of induction technique on intubation conditions 1 min after rocuronium administration: a comparison of a propofol-ephedrine combination and propofol. *Anaesthesia.* 2002;57:223-6
4. Viby-Mogensen J, Engbaek J, Eriksson L, Gramstad L, Jensen E, Jensen FS, et al. Good clinical research practice (GCRP) in pharmacodynamic

- studies of neuromuscular blocking agents. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1996;40:59-74.
5. Sansoon GL, Young JR. Difficult tracheal intubation: a retrospective study. *Anaesthesia.* 1987;42:487-90.
6. Cormack RS, Lehane J. Difficult tracheal intubation in obstetrics. *Anaesthesia.* 1984;39:1105-11.
7. Kovac AL. Controlling the hemodynamic response to laryngoscopy and endotracheal intubation. *J Clin Anesth.* 1996;8:63-79.
8. White FP. Propofol: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Semin Anesth.* 1988;7(Suppl 1):1-4.
9. Bagatini A, Falcão ACCL, Albuquerque MAC. Propofol. In: Duarte NMC, Bagatini A, Anzoategui LC. Curso de educação à distância em anesthesiologia. São Paulo: Segmento Farma; 2005. p.143-59.
10. Moro ET, Módolo NSP. Indução anestésica com a técnica de seqüência rápida. *Rev Bras Anesthesiol.* 2004;54:595-606.
11. Nora FS, Videira RLR. Infusão alvo-controlada de drogas venosas. In: Yamashita AM, Abrão J, Cunha LBP. Curso de educação à distância em anesthesiologia. São Paulo: Office Editora; 2003. v.3, p.157-67.
12. Turner RJ, Gatt SP, Kam PCA, Ramzan I, Dayley M. Administration of a crystalloid fluid preload does not prevent the decrease in arterial blood pressure after induction on anaesthesia with propofol and fentanyl. *Br J Anaesth.* 1998;80:737-41.
13. El-Beheiry H, Kim J, Milne B. Prophylaxis against the systemic hypotension induced by propofol during rapid sequence intubation. *Can J Anaesth.* 1995;42:875-8.
14. Sneyd JR, Mayall R. The effect of pre-induction glycopyrronium on the haemodynamic response of the elderly patients to anaesthesia with propofol. *Anaesthesia.* 1992;47:620-1.
15. Chiu CL, Tew GP, Wang CY. The effect of prophylactic metaraminol on systemic hypotension caused by induction of anaesthesia with propofol in patients over 55 years old. *Anaesthesia.* 2001;56:893-7.
16. Rocha JÁ. Inotrópicos e vasoconstritores de uso venoso. In: Auler JOC, Vane LA. Atualização em anesthesiologia. São Paulo: Atheneu; 1994. v.1, p.101-5.
17. Gamlin F, Vucevic M, Winslow L, Berridge J. The haemodynamic effects of propofol in combination with ephedrine. *Anaesthesia.* 1996;51:488-91.
18. Cullen PM, Turtle M, Prys-Roberts C, Way WL, Dye J. Effect of propofol anesthesia on baroreflex activity in humans. *Anesth Analg.* 1987;66:1115-20.
19. Ebert TJ, Muzi M, Berens R, Goff D, Kampine JP. Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. *Anesthesiology.* 1992;76:725-33.
20. Lindgren L, Yliu-Hankala A, Randell T, Kirvela M, Scheinin M, Neuvonen PJ. Haemodynamic and catecholamine responses to induction of anaesthesia and tracheal intubation: comparison between propofol and thiopentone. *Br J Anaesth.* 1993;70:306-10.
21. Lien CA, Schmith VD, Belmont MR, Abalos A, Kisor DF, Savarese JJ. Pharmacokinetics of cisatracurium in patients receiving nitrous oxide/opioid/ barbiturate anesthesia. *Anesthesiology.* 1996;84:300-8.
22. Albert F, Hans P, Bitar Y, Brichant JF, Dewandre PY, Lamy M. Effects of ephedrine on the onset time of neuromuscular block and intubating conditions after cisatracurium: preliminary results. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2000;51:167-71.
23. Kim KS, Cheong MA, Jeon JW, Lee JH, Shim JC. The dose effect of ephedrine on the onset time of vecuronium. *Anesth Analg.* 2003;53:1042-6.
24. Komatsu R, Nagata O, Ozaki M, Sessler DI. Ephedrine fails to accelerate the onset of neuromuscular block by vecuronium. *Anesth Analg.* 2003;97:480-3.
25. Peacock JE, Lewis RP, Reilly CS, Nimmo WS. Effect of different rates of infusion of propofol for induction of anaesthesia in elderly patients. *Br J Anaesth.* 1990;65:346-52.

Artigo recebido: 06/11/06
Aceito para publicação: 08/02/07