

# Efeitos Neuromusculares e Cardiovasculares do Pipecurônio. Estudo Comparativo entre Diferentes Doses\*

## Neuromuscular and Cardiovascular Effects of Pipecuronium. A Comparative Study between Different Doses

Angélica de Fátima de Assunção Braga, TSA<sup>1</sup>, Leandro Yoshioka<sup>2</sup>, Franklin Sarmiento da Silva Braga<sup>3</sup>,  
Gloria Maria Braga Potério, TSA<sup>1</sup>, José Aristeu F. Frias, TSA<sup>4</sup>, Rita de Cássia Rodrigues, TSA<sup>5</sup>

### RESUMO

Braga AFA, Yoshioka L, Braga FSS, Potério GMP, Frias JAF, Rodrigues RC — Efeitos Neuromusculares e Cardiovasculares do Pipecurônio. Estudo Comparativo entre Diferentes Doses.

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** O pipecurônio é um bloqueador neuromuscular não-despolarizante, com propriedades similares as do pancurônio, mas desprovido de efeitos cardiovasculares. Foram avaliados os efeitos neuromusculares, as condições de intubação traqueal e as repercussões hemodinâmicas de duas diferentes doses de pipecurônio.

**MÉTODO:** Pacientes foram distribuídos em dois grupos de acordo com a dose de pipecurônio: Grupo I (0,04 mg.kg<sup>-1</sup>) e Grupo II (0,05 mg.kg<sup>-1</sup>). A medicação pré-anestésica consistiu em midazolam (0,1 mg.kg<sup>-1</sup>) por via muscular, 30 minutos antes da operação. A indução anestésica foi obtida com propofol (2,5 mg.kg<sup>-1</sup>) precedido de fentanyl (5 µg.kg<sup>-1</sup>) e pipecurônio nas doses de 0,04 e 0,05 mg.kg<sup>-1</sup> para os Grupos I e II, respectivamente. Os pacientes foram ventilados com O<sub>2</sub> a 100% sob máscara até a redução de 75% da amplitude da resposta a estímulo isolado (1 Hz), quando foram realizadas a laringoscopia e intubação traqueal. O isoflurano (0,5 a 1%) em mistura de O<sub>2</sub> e N<sub>2</sub>O a 50% para a manutenção da anestesia, foi introduzido logo após a intubação traqueal. Os pacientes foram ventilados mecanicamente para manter P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> entre 32 e 36 mmHg. A farmacodinâmica do pipecurônio foi avaliada por aceleromiografia.

**RESULTADOS:** Os tempos médios e desvios-padrão para o início de ação, duração clínica (T<sub>1 25%</sub>) e índice de recuperação (T<sub>1 25-75%</sub>)

foram: Grupo I (122,10 ± 4,18 s, 49,63 ± 9,54 min e 48,21 ± 6,72 min) e Grupo II (95,78 ± 8,91 s, 64,84 ± 13,13 min e 48,52 ± 4,95 min). O início de ação, a duração clínica e as condições de intubação traqueal foram significativamente diferentes entre os grupos.

**CONCLUSÕES:** O pipecurônio na dose 0,05 mg.kg<sup>-1</sup> pode ser usado em procedimentos de longa duração, nos quais é desejável evitar alterações cardiocirculatórias.

**Unitermos:** BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES, Não-Despolarizantes, Pipecurônio; FARMACOLOGIA, Farmacodinâmica, Farmacocinética.

### SUMMARY

Braga AFA, Yoshioka L, Braga FSS, Potério GMP, Frias JAF, Rodrigues RC — Neuromuscular and Cardiovascular Effects of Pipecuronium. A Comparative Study between Different Doses.

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Pipecuronium is a non-depolarizing neuromuscular blocker with similar properties to pancuronium, but without cardiovascular effects. Neuromuscular effects, conditions of tracheal intubation, and hemodynamic repercussions of two different doses of pipecuronium were evaluated.

**METHOD:** Patients were divided into two groups according to the dose of pipecuronium: Group I (0.04 mg.kg<sup>-1</sup>) and Group II (0.05 mg.kg<sup>-1</sup>). Intramuscular midazolam (0.1 mg.kg<sup>-1</sup>) was administered 30 minutes before the surgery. Propofol (2.5 mg.kg<sup>-1</sup>), preceded by fentanyl (5 µg.kg<sup>-1</sup>) and pipecuronium (0.04 and 0.05 mg.kg<sup>-1</sup> for Groups I and II, respectively), was administered for anesthetic induction. Patients were ventilated with 100% oxygen via a face mask until a 75% reduction in the amplitude of the response to an isolated stimulus (1 Hz) is achieved, at which time laryngoscopy and intubation were carried out. Anesthetic maintenance was achieved with isoflurane (0.5 to 1%) with a mixture of 50% O<sub>2</sub> and N<sub>2</sub>O. Mechanical ventilation was used to maintain P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> between 32 and 36 mmHg. The pharmacodynamics of pipecuronium was evaluated by acceleromyography.

**RESULTS:** Mean times and standard deviation for the onset of action, clinical duration (T<sub>1 25%</sub>), and recovery index (T<sub>1 25-75%</sub>) were: Group I (122.10 ± 4.18 sec, 49.63 ± 9.54 min, and 48.21 ± 6.72 min), and Group II (95.78 ± 8.91 sec, 64.84 ± 13.13 min, and 48.52 ± 4.95 min). Onset of action, clinical duration, and conditions of tracheal intubation were significantly different for both groups.

**CONCLUSIONS:** Pipecuronium at a dose of 0.05 mg.kg<sup>-1</sup> can be used in prolonged procedures in which cardiovascular changes should be avoided.

**Key Words:** NEUROMUSCULAR BLOCKERS, Non-depolarizing, Pipecuronium; PHARMACOLOGY: Pharmacodynamics, Pharmacokinetics.

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

1. Professora Livre-Docente em Anestesiologia; Professora-Associada do Departamento de Anestesiologia da FCM/UNICAMP  
2. Anestesiologista  
3. Professor-Assistente Doutor do Departamento de Anestesiologia da FCM/UNICAMP  
4. Anestesiologista CAISM — UNICAMP  
5. Professora Adjunta Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva Cirúrgica da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP

Apresentado (Submitted) em 22 de janeiro de 2008  
Aceito (Accepted) para publicação em 18 de agosto de 2008

Endereço para correspondência (Correspondence to):  
Dra. Angélica de Fátima de Assunção Braga  
R. Luciano Venere Decourt, 245  
Cidade Universitária  
13083-740 Campinas, SP  
E-mail: franklinbraga@terra.com.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2008

## INTRODUÇÃO

O pipecurônio é um bloqueador neuromuscular não-despolarizante (BNMA<sub>d</sub>), aminoesteróide, de estrutura bisquaternária. Resultou de modificações na molécula do pancurônio, com a substituição do anel piperidínico, ligado às posições 2 e 16 do núcleo esteróide, por um anel piperazínico. Essas modificações contribuíram para aumentar a potência em cerca de 20% a 30% ( $DE_{95} = 35 \mu\text{g.kg}^{-1}$  a  $50 \mu\text{g.kg}^{-1}$  durante anestesia balanceada) e reduzir em cerca de dez vezes a atividade vagolítica, com menor afinidade pelos receptores cardíacos. A duração de ação e a latência dependem da dose administrada, sendo semelhantes às do pancurônio. Os rins são a principal via de eliminação (70% a 80%) e pequena fração é eliminada pela bile após metabolização pelo fígado. A semelhança do observado para outros bloqueadores neuromusculares com núcleo esteroidal tem mínima atividade bloqueadora ganglionar e liberadora de histamina. Com isso, os efeitos cardiovasculares do pipecurônio não se tornam evidentes mesmo quando utilizadas doses acima de  $4 DE_{95}^{1-10}$ . Este trabalho teve como objetivo avaliar os efeitos neuromusculares e cardiovasculares e as condições de intubação traqueal de diferentes doses de pipecurônio.

## MÉTODO

Após aprovação pelo Comitê de Ética do hospital e consentimento livre e esclarecido dos pacientes, foram incluídos no estudo 38 pacientes, adultos, estados físicos I e II pela ASA, com idades entre 26 e 63 anos e peso entre 51 e 90 quilos, selecionados para procedimentos cirúrgicos eletivos sob anestesia geral com indicação de intubação traqueal e ventilação controlada mecânica. Os pacientes foram distribuídos de forma aleatória por sorteio em dois grupos ( $n = 19$ ), de acordo com a dose de pipecurônio empregada: Grupo I ( $0,04 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) e Grupo II ( $0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$ ). Constituíram critérios de exclusão história de doenças neuromusculares, renais ou hepáticas, alterações hidroeletrólíticas e do equilíbrio ácido-básico, de temperatura, sinais indicativos de dificuldades para a realização das manobras de laringoscopia e intubação traqueal (Mallampati III e IV)<sup>11</sup>, história de refluxo gastroesofágico, assim como o uso de fármacos que interagem com bloqueadores neuromusculares.

A medicação pré-anestésica consistiu em midazolam ( $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ ), por via intramuscular, 30 minutos antes da indução da anestesia. Na sala cirúrgica, uma veia periférica foi canulizada para hidratação e administração de fármacos. A indução da anestesia foi obtida com fentanil ( $5 \mu\text{g.kg}^{-1}$ ) seguido de propofol ( $2,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) e pipecurônio nas doses de  $0,04$  e  $0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$  para os Grupos I e II, respectivamente. Os pacientes foram ventilados sob máscara com oxigênio, realizando-se a laringoscopia e intubação traqueal quando se obteve redução de 75% da amplitude das respostas musculares a estímulo isolado (1 Hz). Nos dois grupos, o agente volátil para a manutenção da anestesia foi o isoflu-

rano (0,5 a 1%), veiculado em mistura de  $\text{O}_2$  e  $\text{N}_2\text{O}$  a 50% e introduzido logo após a intubação traqueal. 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 acima dos valores basais). Os pacientes foram ventilados mecanicamente para manter  $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$  entre 32 e 36 mmHg.

Foram utilizados como monitorização contínua: cardioscópio na derivação  $D_{\text{II}}$ , oxímetro de pulso, capnógrafo, monitor não-invasivo de pressão arterial e monitor de transmissão neuromuscular (aceleromiografia). Foi medida a temperatura da pele sobre o músculo monitorizado (adutor do polegar), que se manteve acima de  $32^\circ\text{C}$ . Antes da indução anestésica foram aplicados estímulos supramaximais (1 Hz) durante 3 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. A estimulação com estímulos isolados foi mantida durante a indução da anestesia até a intubação traqueal, para registro do tempo de latência do bloqueador neuromuscular. Após a intubação traqueal a estimulação do nervo ulnar foi continuada empregando-se a seqüência de quatro estímulos (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 (Figuras 1 e 2) observou-se nos dois grupos: 1) início de ação do pipecurônio — intervalo de tempo em segundos, decorrido entre a administração do pipecurônio e a redução de 75% na amplitude das respostas do adutor do polegar, a estímulos isolados; 2) duração clínica do pipecurônio ( $T1_{25\%}$ ) — intervalo de tempo em minutos, decorrido entre a administração do pipecurônio e a recuperação de 25% da altura da primeira resposta à SQE; 3) índice de recuperação ( $IR=T1_{25-75\%}$ ) — intervalo de tempo em minutos para a recuperação de 25% até 75% da altura da primeira resposta à SQE. As condições de intubação traqueal foram analisadas de acordo com o método proposto por Goldberg e col.<sup>12</sup>, considerando o grau de dificuldade à laringoscopia, a presença e intensidade de tosse e a posição e movimento das cordas vocais, atribuindo-se valores de 1 a 4 a cada um desses parâmetros (Quadro I). Pontuação menor ou igual a 2 para os três parâmetros correspondeu a condições satisfatórias de intubação traqueal e pontuações acima de 2 para um dos parâmetros foram consideradas insatisfatórias. Os parâmetros cardiocirculatórios (frequência cardíaca — bpm e pressão arterial média — mmHg) foram registrados para análise nos seguintes momentos: após a medicação pré-anestésica, imediatamente antes da indução anestésica (M0); 5 minutos após a administração do fentanil (M1); imediatamente antes da intubação traqueal (M2); 1 minuto após a intubação traqueal (M3).

Quadro I — Parâmetros para Avaliação das Condições de Intubação Traqueal (Goldberg e col.)<sup>12</sup>

Pontuação	Laringoscopia	Cordas Vocais	Tosse
1 — excelente	Boa	Abertas	Ausente
2 — boa	Regular	Abertas	Tosse leve
3 — ruim	Difícil	Fechadas	Tosse moderada
4 — impossível	Difícil	Movimentação	Tosse intensa

Os resultados foram expressos em médias e desvios-padrão. Para a análise estatística empregou-se ANOVA para testar a homogeneidade entre grupos e parâmetros hemodinâmicos; teste de Kruskal-Wallis para os parâmetros neuromusculares; teste do Qui-quadrado para as condições de intubação traqueal. O nível de significância estatística foi estabelecido em 5% ( $p < 0,05$ ).

## RESULTADOS

Com relação aos dados demográficos dos pacientes, não houve diferença significativa entre os grupos, sendo considerados uniformes. O mesmo foi observado para a temperatura na região tenar (adutor do polegar) e a pressão de  $CO_2$  expirado (Tabela I).

O início de ação foi significativamente mais curto no Grupo II (pipecurônio —  $0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) que no Grupo I (pipecurônio —  $0,04 \text{ mg.kg}^{-1}$ ). A duração clínica ( $T1_{25\%}$ ) foi significati-

vamente maior no Grupo II com relação ao Grupo I, e o índice de recuperação foi semelhante nos dois grupos (Tabela II e Figuras 1 e 2).

As condições clínicas de intubação traqueal no Grupo I foram consideradas satisfatórias em seis pacientes (31,57%) e insatisfatórias em 13 pacientes (68,42%). No Grupo II, foram satisfatórias em 15 casos (78,94%) e insatisfatórias em quatro casos (21,05%), com diferença estatística significativa entre os dois grupos.

Nos dois grupos as alterações hemodinâmicas foram semelhantes, não havendo diferenças significativas entre os valores médios de PAM e de FC, nos diferentes momentos estudados. Os valores médios e desvios-padrão dos parâmetros cardiocirculatórios nos diferentes tempos estudados, nos dois grupos, encontram-se na Tabela III. Em ambos os grupos, no intra-operatório, houve necessidade de dose adicional de fentanil, variando de 200 a 300  $\mu\text{g}$ .

Tabela I — Características Demográficas, Valores de Temperatura da Região Tenar e Pressão de  $CO_2$  expirado

	Grupo I	Grupo II
Idade (anos)*	$38,05 \pm 7,96$	$41,94 \pm 8,72$
Peso (kg)*	$62,78 \pm 7,64$	$62,63 \pm 9,03$
Estado físico (ASA I/II)**	13/06	15/04
Temperatura região tenar ( $^{\circ}\text{C}$ )*	$33,6 \pm 0,6$	$33,6 \pm 0,5$
$P_{\text{ET}}CO_2$ (mmHg)*	$34,3 \pm 0,6$	$34,5 \pm 0,3$

Tabela II — Parâmetros Neuromusculares

	Grupo I	Grupo II
Início de ação (s)*	$122,10 \pm 4,18$	$95,78 \pm 8,91$
Duração clínica ( $T1_{25\%}$ ) — min.*	$49,63 \pm 9,54$	$64,84 \pm 13,13$
Índice de recuperação ( $T_{125\%-75\%}$ ) — min.	$48,21 \pm 6,72$	$48,52 \pm 4,95$

Valores expressos pela Média  $\pm$  DP.

Grupo I — pipecurônio —  $0,04 \text{ mg.kg}^{-1}$ ; Grupo II — pipecurônio —  $0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$ .

\*  $p < 0,05$ .

\* Valores expressos pela Média  $\pm$  DP.

Grupo I — pipecurônio —  $0,04 \text{ mg.kg}^{-1}$ ; Grupo II — pipecurônio —  $0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$ .

\*\* Número de pacientes.

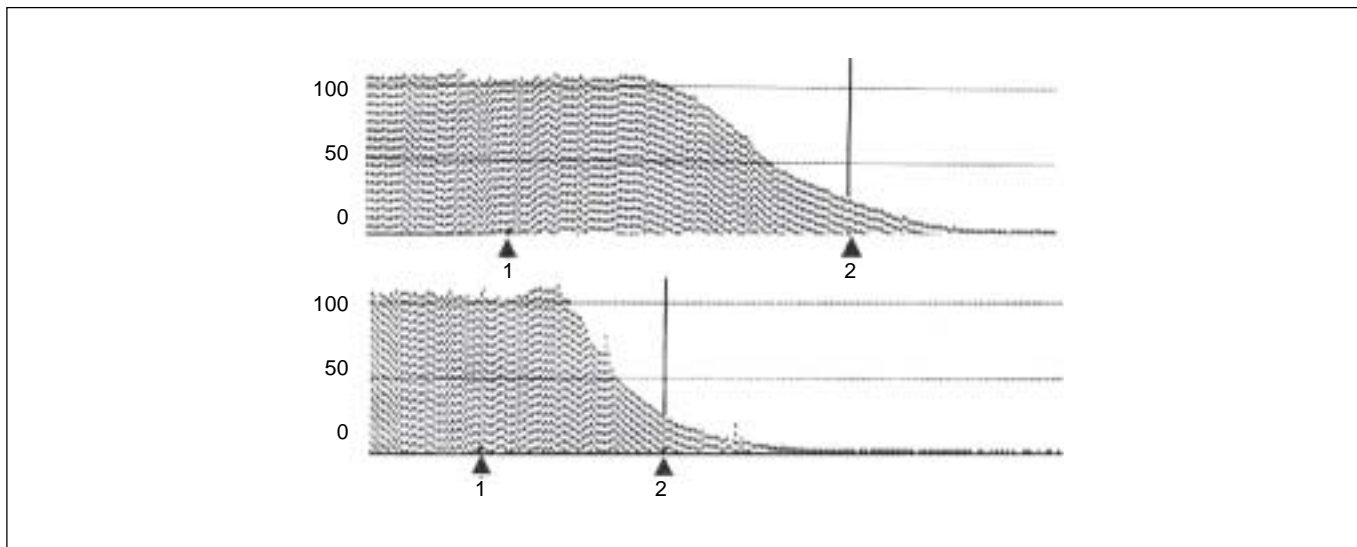


Figura 1 — Respostas do Músculo Adutor do Polegar a Estímulos Isolados (1Hz) — Aceleromiografia: traçado superior (Grupo I: pipecurônio — 0,04 mg.kg<sup>-1</sup>); traçado inferior (Grupo II: pipecurônio — 0,05 mg.kg<sup>-1</sup>). 1 — injeção do BNM; 2 — início de ação do pipecurônio (redução de 75% T1 — momento da intubação traqueal).

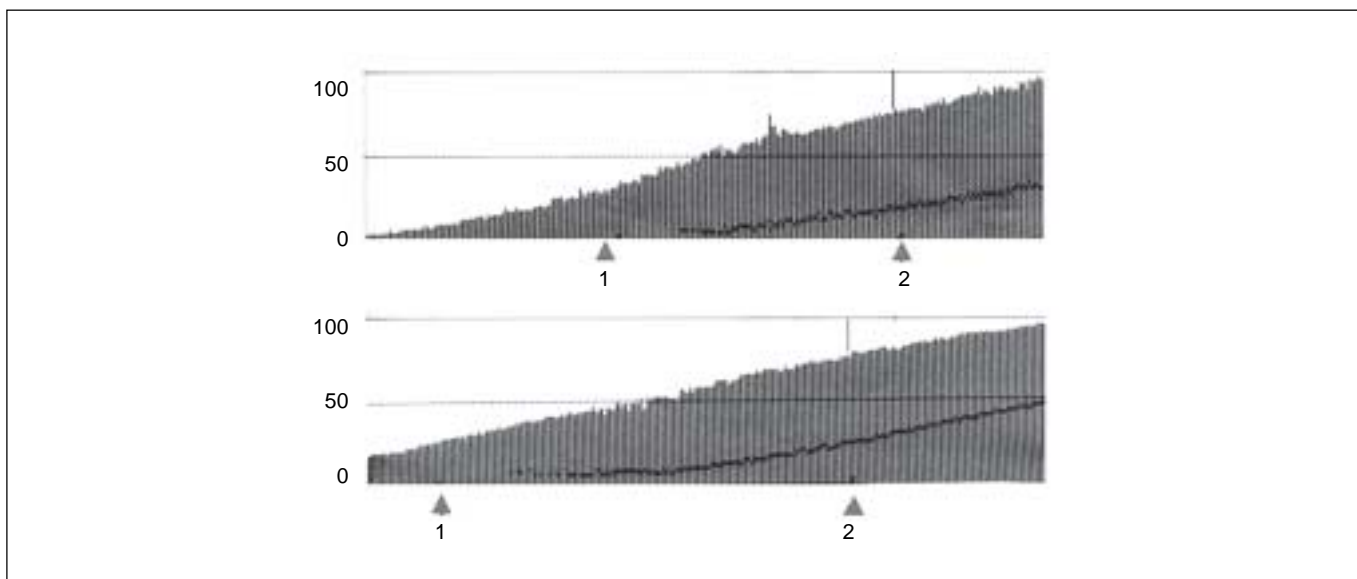


Figura 2 — Respostas do Músculo Adutor do Polegar à SQE — Aceleromiografia: traçado superior (Grupo I: pipecurônio — 0,04 mg.kg<sup>-1</sup>); traçado inferior (Grupo II: pipecurônio — 0,05 mg.kg<sup>-1</sup>). 1 — duração clínica (T1<sub>25%</sub>); 2 — índice de recuperação (IR = T1<sub>25-75%</sub>).

Tabela III — Parâmetros Cardiocirculatórios nos Diferentes Momentos Estudados

Parâmetros	Grupo I		Grupo II	
	PAM (mmHg)	FC (bpm)	PAM (mmHg)	FC (bpm)
M0	84,5 ± 6,76	74,8 ± 13,15	82,7 ± 6,67	79,2 ± 10,24
M1	80,4 ± 5,86	72,4 ± 12,83	80,8 ± 6,61	76,1 ± 11,20
M2	79,5 ± 5,18	73,5 ± 13,20	81,5 ± 5,95	77,6 ± 11,28
M3	79,4 ± 6,46	74,3 ± 13,32	83,6 ± 6,51	79,3 ± 11,17

Valores expressos em Média ± DP.

Grupo I — pipecurônio — 0,04 mg.kg<sup>-1</sup>, Grupo II — pipecurônio — 0,05 mg.kg<sup>-1</sup>.

## DISCUSSÃO

Este estudo teve como objetivo estudar as características farmacodinâmicas do pipecurônio em condições que se aproximem daquelas rotineiramente empregadas na prática clínica. Em anestesia, a indução é um dos momentos considerados críticos pelo risco de hipóxia e aspiração, sobretudo em certas situações clínicas nas quais é grave o risco de vômitos e/ou aspiração de conteúdo gástrico para as vias aéreas. Esses problemas são solucionados a partir da pronta intubação traqueal e ventilação pulmonar e a redução do tempo decorrido entre o início da indução anestésica e a obtenção de condições de segurança para via aérea, é de suma importância, pois nesse período as vias aéreas estão desprotegidas. No entanto, para que se consiga grau de relaxamento adequado para as manobras de laringoscopia e intubação traqueal há um período de latência, variável com o bloqueador neuromuscular empregado<sup>13</sup>.

As pesquisas em busca de novos bloqueadores neuromusculares não-despolarizantes conseguiram avanços significativos quanto ao encurtamento do início de ação, da duração e a ausência de efeitos colaterais, mas, infelizmente, ainda não se chegou ao ideal, ou seja, um fármaco que propicie condições de intubação em tempo semelhante ao da succinilcolina, associada à rápida duração de ação.

Algumas características farmacocinéticas dos bloqueadores neuromusculares, como difusão, afinidade e velocidade de ligação ao receptor e a potência podem influenciar na instalação do bloqueio. Também influenciam fatores relacionados com o paciente, como idade, débito cardíaco, tempo circulatório e fluxo sanguíneo muscular<sup>13-14</sup>.

De acordo com o descrito por alguns autores, existe associação entre a potência do bloqueador neuromuscular e a velocidade de instalação do bloqueio, estando essas inversamente relacionadas. O início de ação também pode estar na dependência da dose administrada, sendo encurtado quando do emprego de doses maiores ou pela técnica da *priming dose*<sup>13,15-17</sup>.

Na dose de 2 DE<sub>95</sub> o bloqueio neuromuscular produzido pelo pipecurônio se instala em cerca de 2,5 minutos, tempo similar ao observado para o pancurônio<sup>2,3,7</sup>. Como descrito para a maioria dos bloqueadores neuromusculares não-despolarizantes, o pipecurônio pode ter o seu tempo de início de ação diminuído se utilizada a dose *priming* alguns minutos antes da dose total ou após o emprego de doses maiores<sup>2,6,13,15-17</sup>. Neste estudo, os pacientes que receberam pipecurônio na dose de 0,05 mg.kg<sup>-1</sup> apresentaram redução de 75% da amplitude das respostas a estímulo isolado (1Hz), em tempo significativamente mais curto (95 segundos) do que o observado nos pacientes que receberam 0,04 mg.kg<sup>-1</sup> (122 segundos). O início de ação muito mais rápido com o emprego de doses maiores é similar ao relatado por outros autores<sup>6</sup>, mas contrários aos descritos por Larijani e col.<sup>2</sup>. Esses autores, empregando diferentes doses de pipecurônio (0,07 e 0,1 mg.kg<sup>-1</sup>) observaram que embora o tempo

para obtenção de 90% de bloqueio neuromuscular tenha apresentado relação inversa à dose, a diferença entre os resultados não foi significativa pela estatística. Outros autores<sup>18</sup> obtiveram maior latência (5,0 minutos) com dose de 0,04 mg.kg<sup>-1</sup> de pipecurônio; no entanto, nesse período o bloqueio observado também foi maior (93,7%).

As condições de intubação traqueal, avaliadas quando da obtenção de 75% de bloqueio da amplitude das respostas a estímulos isolados (1 Hz) após a injeção do pipecurônio, foram significativamente melhores nos pacientes que receberam doses maiores. Resultados similares foram também observados em outros estudos, mas ao contrário deste trabalho, as doses de pipecurônio empregadas foram maiores e variaram de 70 a 100 µg.kg<sup>-1</sup>,<sup>2,19-20</sup>.

É sabido que a duração dos efeitos dos bloqueadores neuromusculares é influenciada por inúmeros fatores, tais como alterações de temperatura, equilíbrio ácido-básico e fármacos, entre os quais, com particular interesse, encontram-se os agentes voláteis, resultando em prolongada recuperação do bloqueio neuromuscular, com conseqüente redução do consumo dos bloqueadores, mesmo quando empregados em pequenas concentrações<sup>3,7,21-26</sup>. Sabe-se que a temperatura da pele abaixo de 32°C diminui a amplitude da resposta muscular evocada e o aumento da temperatura diminui a impedância do eletrodo, superestimando ou subestimando, respectivamente, o bloqueio neuromuscular<sup>26,27</sup>. Alterações ventilatórias com conseqüente acidose ou alcalose respiratória podem também modificar os efeitos dos bloqueadores neuromusculares, aumentando ou diminuindo o bloqueio neuromuscular<sup>23,26</sup>. Neste estudo, a temperatura da pele do músculo monitorizado e a concentração de CO<sub>2</sub> ao final da expiração foram continuamente monitorizadas e mantidas próximos de 33,6°C e 34 mmHg, respectivamente, o que permite descartar a influência desses fatores nos resultados observados.

A duração clínica, isto é, o tempo para recuperação de 25% de T<sub>1</sub>, variou com a dose empregada, sendo muito maior no grupo em que se utilizou 0,05 mg.kg<sup>-1</sup> (64,84 minutos) em comparação com o que recebeu 0,04 mg.kg<sup>-1</sup> (49,63 minutos). A maior duração de ação associada a doses maiores e ao emprego de agentes voláteis também foi descrita em outros trabalhos<sup>2,19,20</sup>.

Neste estudo, o agente de manutenção empregado foi o isoflurano, fator que pode contribuir para a maior duração do bloqueio. Estudos anteriores descreveram que o isoflurano é duas vezes mais efetivo em aumentar a potência dos BNM e reduzir em 30% a DE<sub>95</sub> do pipecurônio<sup>3,28</sup>. Essa propriedade dos agentes voláteis pode ser atribuída a modificações nas propriedades cinéticas nos canais dos receptores para a acetilcolina na sinapse neuromuscular, de maneira similar a observada com os anestésicos locais; a ação no sistema nervoso central causando depressão reflexa medular e contribuindo para a redução do tônus com relaxamento muscular esquelético; a diminuição da sensibilidade da membrana pós-juncional à despolarização causada pela

acetilcolina; e ao aumento no fluxo sanguíneo muscular permitindo que maior quantidade de bloqueador neuromuscular chegue ao sítio de ação<sup>29-31</sup>. Também se discute que os agentes voláteis e os bloqueadores neuromusculares não-despolarizantes podem apresentar atividade pré-juncional sinérgica na junção neuromuscular. Embora todos os bloqueadores neuromusculares causem bloqueio de receptores pré- e pós-juncionais, eles podem, no entanto, diferir com relação a maior ou menor afinidade por esses receptores, fato que pode explicar a variabilidade na potência dos bloqueadores pelos diferentes anestésicos voláteis<sup>3,32</sup>.

Os valores médios do índice de recuperação — IR ( $T_{1_{25-75\%}}$ ) após as duas diferentes doses de pipecurônio foram semelhantes. Esse parâmetro farmacodinâmico é aferido pela análise de  $T_{1_{25-75\%}}$  e representa um padrão de comparação que em grande parte é independente da dose total empregada do bloqueador não-despolarizante. Correlaciona-se de maneira inversa com a eliminação da droga, podendo ser alterado por drogas que interfiram na regressão do bloqueio neuromuscular<sup>33-35</sup>. Como descrito em outros trabalhos<sup>2,6,9,10,36,37</sup>, neste estudo não houve alterações de pressão arterial e frequência cardíaca ou outros efeitos adversos que pudessem ser atribuídos ao pipecurônio. À semelhança do vecurônio, mas diferente do pancurônio, o pipecurônio não apresenta efeitos cardiovasculares. Essa diferença deve-se ao fato de o pipecurônio apresentar mínimo ou nenhum efeito inibitório em receptores muscarínicos localizados em terminais nervosos noradrenérgicos e, conseqüentemente, não causar elevação da pressão arterial e da frequência cardíaca, eventos adversos comumente observados com o pancurônio<sup>38,39</sup>. O pipecurônio na dose de 0,05 mg.kg<sup>-1</sup>, pode ser considerado alternativa aceitável em procedimentos de longa duração onde é desejável se evitar elevação de pressão arterial e de frequência cardíaca.

## ***Neuromuscular and Cardiovascular Effects of Pipecuronium. A Comparative Study between Different Doses***

Angélica de Fátima de Assunção Braga, TSA, M.D.; Leandro Yoshioka, M.D.; Franklin Sarmiento da Silva Braga, M.D.; Glória Maria Braga Potério, TSA, M.D.; José Aristeu F. Frias, TSA, M.D.; Rita de Cássia Rodrigues, TSA, M.D.

### **INTRODUCTION**

Pipecuronium is an aminosteroid, bisquaternary, non-depolarizing neuromuscular blocker. It resulted from modifications in the molecule of pancuronium, substituting the piperidinic ring, bound to positions 2 and 16 of the steroidal nucleus, by a piperazinic ring. Those modifications increased potency by 20% to 30% ( $ED_{95} = 35 \mu\text{g.kg}^{-1}$  to  $50 \mu\text{g.kg}^{-1}$  during balanced anesthesia) and reduced by about ten times its vagolytic

activity, with reduced affinity for cardiac receptors. Duration of action and latency depend on the dose and are similar to pancuronium. It is eliminated mainly by the kidneys (70% to 80%), and a small fraction is eliminated through the bile after being metabolized in the liver. Similarly to other neuromuscular blockers with a steroid ring, it has minimal ganglionic blocking and release of histamine activities. For this reason, the cardiovascular effects of pipecuronium are not evident even with doses above  $4 ED_{95}^{1-10}$ . The objective of this study was to evaluate the neuromuscular and cardiovascular effects as well as the conditions of tracheal intubation of different doses of pipecuronium.

### **METHODS**

After approval by the Ethics Commission of the hospital and signing of the informed consent, 38 adult patients, physical status ASA I and II, ages varying from 26 to 63 years, and weight between 51 and 90 kg, scheduled for elective surgeries under general anesthesia with indication of tracheal intubation and controlled mechanical ventilation were included in this study. Patients were randomly divided into two groups (n = 19) according to the dose of pipecuronium administered: Group I ( $0.04 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) and Group II ( $0.05 \text{ mg.kg}^{-1}$ ). Exclusion criteria included history of neuromuscular, renal, or liver disease, water and electrolyte and acid-base imbalances, temperature changes, indicative signs of difficult laryngoscopy and tracheal intubation maneuvers (Mallampati II and IV)<sup>11</sup>, history of gastroesophageal reflux, and use of drugs that interact with neuromuscular blockers. Intramuscular midazolam ( $0.1 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) was administered 30 minutes before the surgery. In the operating room, a peripheral venous access was established for hydration and administration of drugs. Anesthetic induction was achieved with fentanyl ( $5 \mu\text{g.kg}^{-1}$ ) followed by propofol ( $2.5 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) and pipecuronium,  $0.04$  and  $0.05 \text{ mg.kg}^{-1}$  for Groups I and II respectively. Patients were ventilated with oxygen via a face mask, and laryngoscopy and tracheal intubation were carried out when a 75% reduction in the amplitude of muscular responses to isolated stimulus (1 Hz) was achieved. In both groups, isoflurane (0.5 to 1.0%) in a mixture of 50% O<sub>2</sub> and N<sub>2</sub>O, instituted immediately after the intubation, was used for anesthetic maintenance. Additional doses of fentanyl ( $2 \mu\text{g.kg}^{-1}$ ) were administered whenever signs of superficial anesthesia were evident (blood pressure and heart rate above baseline levels). Mechanical ventilation was instituted to maintain  $P_{ET}\text{CO}_2$  between 32 and 36 mmHg.

Patients were monitored with continuous cardioscopy in  $D_{II}$ , pulse oximetry, capnography, non-invasive blood pressure, and acceleromyography. The temperature of the skin above the monitored muscle (adductor pollicis) was measured and maintained at 32°C. Before anesthetic induction, supramaximal stimuli (1 Hz) were applied for 3 minutes to stabilize the neuromuscular response of the adductor pollicis muscle, using surface electrodes on the route of the ulnar nerve in

the wrist. An acceleration transducer (piezoelectric) was placed on the distal phalange of the monitored limb. Stimulation with isolated stimuli was maintained during anesthetic induction until tracheal intubation to record the latency time of the neuromuscular blocker. After tracheal intubation, ulnar nerve stimulation continued with train-of-four (TOF) stimuli every 15 seconds. The response of the adductor pollicis muscle, shown in charts and digital numbers, were stored in a memory card and reproduced later in a previously programmed computer. In the tracing recordings of the muscular responses (Figures 1 and 2), one can observe in both groups: 1) onset of action of pipecuronium – time in seconds between the administration of pipecuronium and a 75% reduction in the amplitude of the muscular response to isolated stimuli; 2) clinical duration of pipecuronium ( $T_{1_{25\%}}$ ) – time in minutes between the administration of pipecuronium and a 25% recovery in the amplitude of the first response to TOF; and 3) recovery index ( $RI = T_{1_{25-75\%}}$ ) – time in minutes until the recovery from 25% to 75% in the amplitude of the response to the first response to TOF. The conditions of tracheal intubation were analyzed according to the method proposed by Goldberg et al.<sup>12</sup>, including the degree of difficulty of laryngoscopy, presence and severity of cough, and position and movement of the vocal cords, which received a score of one to four (Chart I). A score equal to or below two for the three parameters corresponded to satisfactory intubation conditions, and scores above 2 for one of the parameters were considered unsatisfactory. Cardiovascular parameters (heart rate – bpm, and mean arterial pressure – mmHg) were recorded at the following moments for analysis: after administration of pre-anesthetic medication and immediately before anesthetic induction (M0); five minutes after the administration of fentanyl (M1); immediately before tracheal intubation (M2); and one minute after intubation (M3). Results are expressed in means and standard deviation. ANOVA was used to test the homogeneity between groups and hemodynamic parameters; the Kruskal-Wallis test was used to analyze neuromuscular parameters; and the Chi-square test for the conditions of tracheal intubation. It was established a level of statistical significance of 5% ( $p < 0.05$ ).

## RESULTS

Groups did not show significant differences in demographic data, and were deemed homogenous. This was also observed for the temperature in the tenar region (adductor pollicis muscle) and pressure of expired  $CO_2$  (Table I). The onset of action was significantly shorter in Group II (pipecuronium –  $0.05 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) than in Group I (pipecuronium –  $0.04 \text{ mg.kg}^{-1}$ ). Clinical duration ( $T_{1_{25\%}}$ ) was significantly longer in Group II, and the recovery index was similar in both groups (Table II and Figures 1 and 2).

Table I – Demographic Parameters, Temperature in the Tenar Region, and Expired Fraction of  $CO_2$

	Group I	Group II
Age (years)*	38.05 ± 7.96	41.94 ± 8.72
Weight (kg)*	62.78 ± 7.64	62.63 ± 9.03
Physical Status (ASA I/II)**	13/06	15/04
Temperature in the Tenar Region (°C)*	33.6 ± 0.6	33.6 ± 0.5
$P_{ET}CO_2$ (mmHg)*	34.3 ± 0.6	34.5 ± 0.3

\* Results expressed as Mean ± SD.

Group I - pipecuronium –  $0.04 \text{ mg.kg}^{-1}$ ; Group II - pipecuronium –  $0.05 \text{ mg.kg}^{-1}$ .

\*\* Number of patients.

Table II – Neuromuscular Parameters

	Group I	Group II
Onset of action (sec)*	122.10 ± 4.18	95.78 ± 8.91
Clinical duration ( $T_{1_{25\%}}$ ) - min.*	49.63 ± 9.54	64.84 ± 13.13
Recovery index ( $T_{1_{25\%-75\%}}$ ) - min.	48.21 ± 6.72	48.52 ± 4.95

\* Results expressed as Mean ± SD.

Group I – pipecuronium –  $0.04 \text{ mg.kg}^{-1}$ ; Group II - pipecuronium –  $0.05 \text{ mg.kg}^{-1}$ .

\*  $p < 0.05$ .

Chart I – Parameters to Evaluate the Conditions for Tracheal Intubation (Goldberg et al.)<sup>12</sup>

Score	Laryngoscopy	Vocal cords	Cough
1 – excellent	Good	Opened	Absent
2 – good	Regular	Opened	Mild coughing
3 – bad	Difficult	Closed	Moderate coughing
4 – impossible	Difficult	Moving	Severe coughing

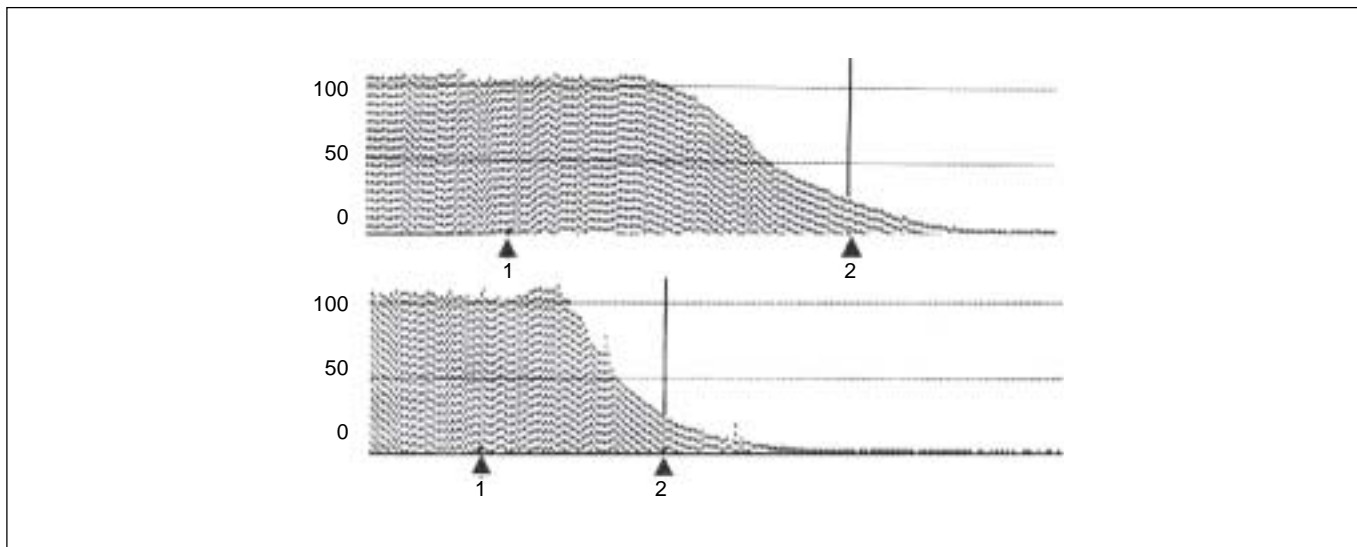


Figure 1 – Responses of the Adductor Pollicis Muscle to Isolated Stimuli (1Hz) – Acceleromyography: upper tracing (Group I: pipecuronium – 0.04 mg.kg<sup>-1</sup>); lower tracing (Group II: pipecuronium – 0.05 mg.kg<sup>-1</sup>). 1 – Administration of NMB; 2 – onset of action of pipecuronium (75% reduction in T1 – moment of tracheal intubation).

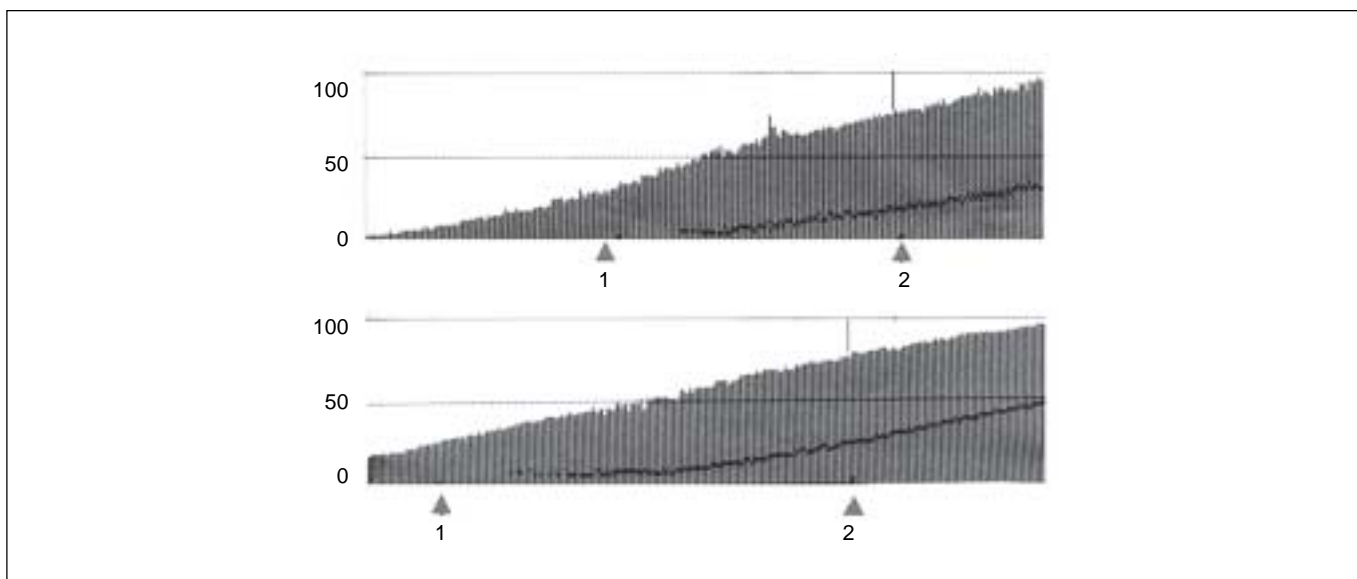


Figure 2 – Responses of the Adductor Pollicis Muscle to TOF – Acceleromyography: upper tracing (Group I: pipecuronium – 0.04 mg.kg<sup>-1</sup>); lower tracing (Group II: pipecuronium – 0.05 mg.kg<sup>-1</sup>). 1 – clinical duration (T1<sub>25%</sub>); 2 – recovery index (RI = T1<sub>25-75%</sub>).

Clinical conditions for intubation in Group 1 were considered satisfactory in six patients (31.57%) and unsatisfactory in 13 patients (68.42%). In Group II, they were satisfactory in 15 cases (78.94%) and unsatisfactory in four (21.05%). The difference between both groups was statistically significant.

Hemodynamic changes were similar in both groups; mean MAP and HR did not show statistically significance differences at all evaluation moments. Table III shows mean values and standard deviation of cardiovascular parameters. Both groups needed and extra dose of fentanyl intraoperatively, which ranged from 200 to 300 µg.



Table III – Cardiocirculatory Parameters at the Different Evaluation Times

Parameters	Group I		Group II	
	MAP (mmHg)	HR (bpm)	MAP (mmHg)	HR (bpm)
M0	84.5 ± 6.76	74.8 ± 13.15	82.7 ± 6.67	79.2 ± 10.24
M1	80.4 ± 5.86	72.4 ± 12.83	80.8 ± 6.61	76.1 ± 11.20
M2	79.5 ± 5.18	73.5 ± 13.20	81.5 ± 5.95	77.6 ± 11.28
M3	79.4 ± 6.46	74.3 ± 13.32	83.6 ± 6.51	79.3 ± 11.17

Results expressed as Mean ± SD.

Group I - pipecuronium – 0.04 mg.kg<sup>-1</sup>, Group II - pipecuronium – 0.05 mg.kg<sup>-1</sup>.

## DISCUSSION

The objective of this study was to evaluate the pharmacodynamic characteristics of pipecuronium in conditions similar to those in which this drug is normally used. In anesthesia induction is one of the critical moments due to the risk of hypoxia and aspiration, especially in specific clinical situations, with a high risk of vomiting and/or aspiration of gastric contents. Those problems are solved by immediate intubation and mechanical ventilation, and the reduction in the time between anesthetic induction and the development of safe airways conditions is extremely important since in this period the airways are unprotected. However, the latency period to achieve adequate muscle relaxation for laryngoscopy and tracheal intubation varies according to the neuromuscular blocker used<sup>13</sup>.

The search for new non-depolarizing neuromuscular blockers has been successful in accelerating the onset of action, as well as improving the duration and decreasing collateral effects, but, unfortunately, the ideal has not yet been achieved, i.e., a drug that provides intubation conditions as quickly as succinylcholine associated to a long-acting profile.

Some pharmacokinetic characteristics of neuromuscular blockers such as diffusion, affinity, rate receptor binding and potency can influence the development of the blockade. The same is true for patient-related factors such as age, cardiac output, circulatory time, and muscular blood flow<sup>13-14</sup>.

According to some authors, the potency of the neuromuscular blocker is inversely related with the onset of action. It is also influenced by the dose administered, decreasing with the increase in dose or by a priming dose<sup>13,15-17</sup>.

At a dose of 2 ED<sub>95</sub>, the neuromuscular blockade produced by pipecuronium develops in approximately 2.5 minutes, which is similar to that of pancuronium<sup>2,3,7</sup>. As described for most non-depolarizing neuromuscular blockers, the onset of action of pipecuronium can be accelerated if a priming dose is used a few minutes before the full dose or after the administration of higher doses<sup>2,6,13,15-17</sup>. In the present study, patients who received 0.05 mg.kg<sup>-1</sup> of pipecuronium presented a 75% reduction in the amplitude of the response to an isolated stimulus (1 Hz) significantly faster (95 seconds) than

patients who received 0.04 mg.kg<sup>-1</sup> (122 seconds). The significantly faster onset of action with higher doses is similar to that reported by other authors<sup>6</sup>, but contrary to the results reported by Larinjani et al.<sup>2</sup> Those authors, using different doses of pipecuronium (0.07 and 0.1 mg.kg<sup>-1</sup>) observed that although the time necessary to obtain 90% of motor blockade was inversely proportional to the dose, the difference was not statistically significant. Other authors<sup>18</sup> observed a greater latency period (5 minutes) with a 0.04 mg.kg<sup>-1</sup> of pipecuronium; however, the blockade was also greater (93.7%). Conditions for tracheal intubation with 75% blockade of the amplitude of the responses to isolated stimulus (1 Hz) were significantly better in the group of patients who received higher doses. Other studies reported similar results but, unlike the present study, the doses of pipecuronium were higher and ranged from 70 to 100 µg.kg<sup>-1</sup><sup>2,19,20</sup>.

It is known that the duration of action of neuromuscular blockers is affected by several factors, such as changes in temperature, acid-base balance, and drugs, among which volatile anesthetics should be mentioned because they prolong recovery from the neuromuscular blockade even with low concentration leading, consequently, to a reduction in the consumption of those drugs<sup>3,7,21-26</sup>. It is known that skin temperature below 32°C decreases the amplitude of the evoked muscular response, while an increase in temperature decreases electrode impedance, overestimating or underestimating, respectively, the neuromuscular blockade<sup>26,27</sup>. Ventilatory changes and the resulting respiratory acidosis or alkalosis can also affect the response to neuromuscular blockers, increasing or reducing the blockade<sup>23,26</sup>. In the present study, the temperature of the skin above the muscle and end-expiratory CO<sub>2</sub> concentration were monitored continuously and maintained around 33.6°C and 34 mmHG, respectively, and therefore one can rule out their influence on the results.

The clinical duration of the blockade, i.e., to recover 25% of T<sub>1</sub>, varied according to the dose, being significantly longer in patients who received 0.05 mg.kg<sup>-1</sup> (64.84 minutes) than in those who received 0.04 mg.kg<sup>-1</sup> (49.63 minutes). Longer duration of action associated with higher doses and the use of volatile agents has also been reported by other authors<sup>2,19,20</sup>.

In the present study, isoflurane, which might increase the duration of the blockade, was used for anesthesia maintenance. Prior studies indicated that isoflurane is twice effective increasing the potency of neuromuscular blockers and decreasing the ED<sub>95</sub> of pipecuronium by 30%<sup>3,28</sup>. This property of volatile agents can be attributed to changes in the kinetic properties of the channels of acetylcholine receptors in the neuromuscular synapse, similar to what is observed with local anesthetics; effects on the central nervous system, which cause reflex spinal cord depression and contribute to reduce muscle tone leading to relaxation of skeletal muscles; reduction in the sensitivity of post-synaptic membrane to the depolarization caused by acetylcholine; and the increase of muscular blood flow, increasing the concentration of the neuromuscular blocker in the muscles<sup>29-31</sup>. It has also been argued that volatile agents and non-depolarizing neuromuscular blockers may have synergic pre-synaptic activity. Although all neuromuscular blockers affect pre- and post-synaptic receptors, their affinity for those receptors may vary, which would explain the different degrees by which different volatile anesthetics affect the potency of neuromuscular blockers<sup>3,32</sup>. Mean recuperation indexes – RI (T<sub>1</sub><sub>25-75%</sub>) after different doses of pipecuronium were similar. This pharmacodynamic parameter results from the analysis of T<sub>1</sub>, representing an independent comparison standard that is not influenced by the total dose of non-depolarizing neuromuscular blocker. It is inversely related to the elimination of the drug, and it can be changed by drugs that interfere with the regression of the neuromuscular blockade<sup>33-35</sup>. Similar to other reports<sup>2,6,9,10,36,37</sup>, in the present study changes in blood pressure and heart rate, or other adverse effects that could be attributed to pipecuronium, were not observed. In a similar way as vecuronium, but unlike pancuronium, pipecuronium does not have cardiovascular actions. This difference occurs because pipecuronium has minimal or no inhibitory effects on muscarinic receptors in noradrenergic nerve endings; therefore, it does not cause an increase in blood pressure and heart rate, which are commonly observed with pancuronium<sup>38,39</sup>. Pipecuronium at a dose of 0.05 mg.kg<sup>-1</sup> can be considered an acceptable alternative in prolonged procedures in which one needs to avoid an elevation in blood pressure as well as in heart rate.

#### REFERÊNCIAS — REFERENCES

- Diefenbach C, Mellinshoff H, Buzello W — Variability of pipecuronium neuromuscular blockade. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1993;37:189-191.
- Larijani GE, Bartkowski RR, Azad SS et al. — Clinical pharmacology of pipecuronium bromide. *Anesth Analg*, 1989;68:734-739.
- Pittet JF, Tassonyi E, Morel DR et al. — Pipecuronium-induced neuromuscular blockade during nitrous oxide-fentanyl, isoflurane, and halothane anesthesia in adults and children. *Anesthesiology*, 1989;71:210-213.
- Boros M, Szenohradzky J, Kertesz A et al. — Clinical experiences with pipecuronium bromide. *Acta Chir Hung*, 1983;24:207-214.
- Melloni C — Clinical pharmacology of pipecuronium; a comparative study of its duration of action in balanced anesthesia (propofol/fentanyl) vs isoflurane. *Minerva Anesthesiol*, 1995;61:491-500.
- Sanfilippo M, Fierro G, Vilardi V et al. — Clinical evaluation of different doses of pipecuronium bromide during nitrous-oxide-fentanyl anaesthesia in adult surgical patients. *Eur J Anaesthesiol*, 1992;9:49-53.
- Wierda JM, Richardson FJ, Agoston S — Dose-response relation and time course of action of pipecuronium bromide in humans anesthetized with nitrous oxide and isoflurane, halothane, or droperidol and fentanyl. *Anesth Analg*, 1989;68:208-213.
- Atherton DP, Hunter JM — Clinical pharmacokinetics of the newer neuromuscular blocking drugs. *Clin Pharmacokinet*, 1999;36:169-189.
- Foldes FF, Nagashima H, Nguyen HD et al. — Neuromuscular and cardiovascular effects of pipecuronium. *Can J Anaesth*, 1990;37:549-555.
- Denman WT, Goudsouzian NG, Gelb C — Comparison of neuromuscular, cardiovascular, and histamine-releasing properties of doxacurium and pipecuronium. *J Clin Anesth*, 1996;8:113-118.
- 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.
- Goldberg ME, Larijani GE, Azad SS et al. — Comparison of tracheal intubating conditions and neuromuscular blocking profiles after intubating doses of mivacurium chloride or succinylcholine in surgical outpatients. *Anesth Analg*, 1989;69:93-99.
- Donati F — Onset of action of relaxants — *Can J Anaesth*, 1988; 35:S52-58.
- Iwasaki H, Igarashi M, Yamauchi M et al — The effect of cardiac output on the onset of neuromuscular block by vecuronium. *Anaesthesia*, 1995;50:361-362.
- Kopman AF — Molar potency and the onset of action of rocuronium. *Anesth Analg*, 1994;78:815-816.
- Puhringer FK, Mitterschiffthaler G, Khuenl-Brady KS et al. — The onset of pipecuronium following application of the priming principle. *Eur J Anaesthesiol*, 1996;13:478-482.
- Canga JC, Lehn CN, Tonelli D et al. — Efeito do priming na redução da latência do pipecurônio, novo bloqueador neuromuscular não-despolarizante. *Rev Bras Anesthesiol*, 2005;55:381-386.
- Ueda N, Masuda Y, Muteki T et al. — Dose-response relation and time course of action of pipecuronium in patients anesthetized with nitrous oxide and sevoflurane. *J Anesth*, 1993;7:151-156.
- Stanley JC, Mirakhor RK, Bell PF et al. — Neuromuscular effects of pipecuronium bromide. *Eur J Anaesthesiol*, 1991;8:151-156.
- Caldwell JE, Castagnoli KP, Canfell PC et al. — Pipecuronium and pancuronium: comparison of pharmacokinetics and duration of action. *Br J Anaesth*, 1988;61:693-697.
- 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.
- England AJ, Wu X, Richards KM et al. — The influence of cold on the recovery of three neuromuscular blocking agents in man. *Anaesthesia*, 1996;51:236-240.
- Gencarelli PJ, Swen J, Koot HW et al. — The effects of hypercarbia and hypocarbia on pancuronium and vecuronium neuromuscular blockades in anesthetized humans. *Anesthesiology*, 1983;59:376-380.
- Braga AFA, Potério GMB, Braga FSS et al. — Influência do sevoflurano e do isoflurano na duração do bloqueio neuromuscular produzido pelo rocurônio. *Rev Bras Anesthesiol*, 2001; 51:2-9.
- Braga AFA, Braga FSS, Potério GMB, et al. — Influência do sevoflurano e do isoflurano na recuperação do bloqueio neuromuscular produzido pelo cisatracúrio. *Rev Bras Anesthesiol*, 2002; 52:517-524.

26. Cardoso LSM, Martins CR, Tardelli MA — Efeitos da lidocaína por via venosa sobre a farmacodinâmica do rocurônio. *Rev Bras Anesthesiol*, 2005; 55:371-380.
27. Smith DC, Booth JV — Influence of muscle temperature and forearm position on evoked electromyography in the hand. *Br J Anaesth*, 1994;72:407-410.
28. Miller RD, Way WL, Dolan WM et al. — The dependence of pancuronium- and d-tubocurarine-induced neuromuscular blockades on alveolar concentrations of halothane and forane. *Anesthesiology*, 1972;37:573-581.
29. Brett RS, Dilger JP, Yland KF — Isoflurane causes "flickering" of the acetylcholine receptor channel: observations using the patch clamp. *Anesthesiology*, 1988;69:161-170.
30. Vitez TS, Miller RD, Eger EI 2<sup>nd</sup> et al. — Comparison in vitro of isoflurane and halothane potentiation of d-tubocurarine and succinylcholine neuromuscular blockades. *Anesthesiology*, 1974; 41:53-56.
31. Waud BE, Waud DR — The effects of diethyl ether, enflurane, and isoflurane at the neuromuscular junction. *Anesthesiology*, 1975;42:275-280.
32. Williams NE, Webb SN, Calvey TN — Differential effects of myoneural blocking drugs on neuromuscular transmission. *Br J Anaesth*, 1980;52:1111-1115.
33. Shanks CA — Pharmacokinetics of the nondepolarizing neuromuscular relaxants applied to calculation of bolus and infusion dosage regimens. *Anesthesiology*, 1986;64:72-86.
34. 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.
35. Ginsberg B, Glass PS, Quill T et al. — Onset and duration of neuromuscular blockade following high-dose vecuronium administration. *Anesthesiology*, 1989;71:201-205.
36. Stanley JC, Carson IW, Gibson FM et al. — Comparison of the haemodynamic effects of pipecuronium and pancuronium during fentanyl anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1991;35:262-266.
37. Sarner JB, Brandom BW, Dong ML et al. — Clinical pharmacology of pipecuronium in infants and children during halothane anaesthesia. *Anesth Analg*, 1990;71:362-366.
38. Vizi ES, Kobayashi O, Torocsik A et al. — Heterogeneity of presynaptic muscarinic receptors involved in modulation of transmitter release. *Neuroscience*, 1989;31:259-267.
39. Kerr WJ, Baird WL — Clinical studies on Org NC 45: comparison with pancuronium. *Br J Anaesth*, 1982;54:1159-1165.

## RESUMEN

Braga AFA, Yoshioka L, Braga FSS, Potério GMP, Frias JAF, Rodrigues RC — Efectos Neuromusculares y Cardiovasculares del Pipecuronio. Estudio Comparativo entre Diferentes Dosis.

**JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS:** *El pipecuronio es un bloqueador neuromuscular no despolarizador, con propiedades similares a las del pancuronio, pero desprovisto de efectos cardiovasculares. Se evaluaron los efectos neuromusculares, condiciones de intubación traqueal y las repercusiones hemodinámicas de de los diferentes dosis de pipecuronio.*

**MÉTODO:** *Los pacientes fueron distribuidos en de los grupos de acuerdo a la dosis de pipecuronio: Grupo I (0,04 mg.kg<sup>-1</sup>) y Grupo II (0,05 mg.kg<sup>-1</sup>). La medicación preanestésica consistió en midazolam (0,1 mg.kg<sup>-1</sup>) por vía muscular, 30 minutos antes de la operación. La inducción anestésica se obtuvo con propofol (2,5 mg.kg<sup>-1</sup>) precedido del fentanil (5 µg.kg<sup>-1</sup>) y del pipecuronio en las dosis de 0,04 y 0,05 mg.kg<sup>-1</sup> para los Grupos I y II, respectivamente. Los pacientes se ventilaron con O<sub>2</sub> a 100% bajo máscara hasta la reducción de un 75% de la amplitud de la respuesta al estímulo aislado (1 Hz), cuando fueron realizadas la laringoscopia y la intubación traqueal. El isoflurano (0,5 a 1%) en mezcla de O<sub>2</sub> y N<sub>2</sub>O a un 50% para el mantenimiento de la anestesia, fue introducido a continuación de la intubación traqueal. Los pacientes fueron ventilados mecánicamente para mantener el P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> entre 32 y 36 mmHg. La farmacodinámica del pipecuronio se evaluó por aceleromiografía.*

**RESULTADOS:** *Los tiempos promedios y desviaciones estándar para el inicio de acción, duración clínica (T<sub>1</sub><sub>25%</sub>) e índice de recuperación (T<sub>1</sub><sub>25-75%</sub>) fueron los siguientes: Grupo I (122,10 ± 4,18 seg, 49,63 ± 9,54 min y 48,21 ± 6,72 min) y Grupo II (95,78 ± 8,91 seg, 64,84 ± 13,13 min y 48,52 ± 4,95 min). El inicio de acción, la duración clínica y las condiciones de intubación traqueal fueron significativamente diferentes entre los grupos.*

**CONCLUSIONES:** *El pipecuronio, en la dosis 0,05 mg.kg<sup>-1</sup> puede ser usado en procedimientos de larga duración donde se desee evitar alteraciones cardiocirculatorias.*