

Comparação do Tempo de Recuperação do Mivacúrio em Bolus e em Infusão Contínua *

Comparison of Recovery Time of Bolus and Continuous Infusion Mivacurium

Maria Cristina Simões de Almeida, TSA¹

RESUMO

Almeida MCS - Comparação do Tempo de Recuperação do Mivacúrio em Bolus e em Infusão Contínua

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: O mivacúrio é um bloqueador neuromuscular (BNM) de ação curta, que apresenta uma duração total não ultrapassando 24 minutos. As primeiras comunicações científicas relataram não haver diferenças significativas no tempo de recuperação, independentemente da forma de administração. No entanto, a experiência clínica aponta para recuperações mais prolongadas quando se administra o fármaco em infusão contínua. Este trabalho tem por objetivo comparar o tempo de recuperação do mivacúrio quando administrado em bolus e em forma contínua, em um grupo de pacientes jovens e adultos.

MÉTODO: Foram analisados 40 pacientes jovens sem doenças neuromusculares. Após receberem midazolam como medicação pré-anestésica, foram monitorizados na sala de operação com ECG na derivação D_{II} e realizada a aferição da pressão arterial indireta por método automático. Todos receberam propofol e fentanil, e a anestesia foi mantida com isoflurano, óxido nítrico e oxigênio. Após a indução, foram instalados o monitor da transmissão neuromuscular por acelerometria e, após a intubação, o capnógrafo e o analisador de gases. Foram divididos em 2 grupos iguais de acordo com o regime de administração de mivacúrio: os do grupo 1 receberam somente dose inicial em bolus e os do grupo 2, após a dose inicial e terem recuperado 10% de T₁, receberam infusão contínua para manter uma T₁ nesse valor. Foram anotados em ambos os grupos os valores de T₁ e T₄/T₁ na fase de recuperação, a partir de T₁ em 10% da resposta inicial, de minuto a minuto, até 30 minutos.

RESULTADOS: Os grupos foram homogêneos em relação às variáveis antropométricas. O grupo 2 apresentou tempo de recuperação mais lenta do que os pacientes que receberam somente a dose inicial em bolus. Houve grande variação de doses de infusão entre pacientes e no próprio paciente no decorrer da infusão.

CONCLUSÕES: Em pacientes jovens e adultos sem evidências de doenças, a recuperação do mivacúrio é mais lenta após infusão contínua do que sob forma única em bolus.

Em decorrência das variações de dose de infusão entre os pacientes e em cada paciente em si, para manter um relaxamento constante e estável, recomenda-se o uso de monitor da transmissão neuromuscular.

Unitermos: BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES, Não-despolarizante: mivacúrio; MONITORIZAÇÃO: transmissão neuromuscular; TÉCNICAS DE ADMINISTRAÇÃO: infusão venosa contínua

SUMMARY

Almeida MCS - Comparison of Recovery Time of Bolus and Continuous Infusion Mivacurium

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Mivacurium is a short-acting neuromuscular blocker (NMB), with total duration not exceeding 24 minutes. Early publications have reported no significant differences in recovery time, regardless of the route administration. However, clinical experience points out to longer recovery times when the drug is administered in continuous infusion. This study aimed at comparing recovery time of bolus administration and continuous infusion of mivacurium in a group of young adult patients.

METHODS: Forty young patients with no neuromuscular disease were enrolled in the study. Patients were premedicated with midazolam and monitored in the OR with ECG in D_{II} and non-invasive automatic blood pressure. All patients received propofol and fentanyl and anesthesia was maintained with isoflurane, nitrous oxide and oxygen. Accelerometric neuromuscular transmission monitor was installed after induction and capnograph and gases analyzer were installed after intubation. Patients were divided in 2 equal groups according to mivacurium administration regimen: group 1 received initial bolus dose alone, and group 2, after the initial bolus dose and having recovered 10% of T₁, received continuous infusion to maintain T₁ within this value. For both groups, T₁ and T₄/T₁ values were recorded during recovery, as from T₁ in 10% of initial response, every minute up to 30 minutes.

RESULTS: Demographics were homogeneous between groups. Group 2 had slower recovery as compared to group 1. There have been major variations in infusion doses among patients and for the same patient during infusion.

CONCLUSION: In young adult patients without evidences of disease, mivacurium recovery is longer after continuous infusion as compared to bolus infusion. As a consequence of infusion dose variation among patients and for each patient, we recommend the use of neuromuscular transmission monitor to maintain constant and stable relaxation.

Key Words: ADMINISTRATION TECHNIQUES, continuous intravenous infusion; MONITORING: neuromuscular transmission; NEUROMUSCULAR BLOCKERS, Non-depolarizing: mivacurium

* Recebido do (Received from) Hospital Governador Celso Ramos, CET Integrado da SES-SC, Florianópolis, SC

1. Doutor em Medicina pela Universidade Johannes Gutenberg-Alemanha, Professora Adjunta da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC

Apresentado (Submitted) em 22 de abril de 2004

Aceito (Accepted) para publicação em 13 de setembro de 2004

Endereço para correspondência (Correspondence to)

Dra. Maria Cristina Simões de Almeida

Rua Renato Barbosa, 227 Jurerê Tradicional

88053-640 Florianópolis, SC

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2005

INTRODUÇÃO

O mivacúrio é um derivado benzoisoquinolínico biquaternário com a dose efetiva 95 (DE_{95}) no adulto de $0,08 \text{ mg.kg}^{-1}$. Com doses de $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ ocorre bloqueio neuromuscular em 95% dos pacientes em 3,8 minutos e a duração total não ultrapassa 24 minutos, o que o caracteriza como um bloqueador neuromuscular (BNM) de ação curta¹. Quando se administra sob forma contínua, mantendo-se infusão para uma depressão de T_1 de 5%, a recuperação de T_4/T_1 de 0,7 é registrada em cerca de 3,4 minutos. Desta forma, o mivacúrio é bem indicado em infusão contínua para procedimentos cirúrgicos longos ou de duração imprevisível, pois a recuperação espontânea é rápida e sem evidências clínicas de efeito cumulativo².

As primeiras comunicações científicas relataram não haver diferenças significativas no tempo de recuperação, seja qual fosse a forma de administração do fármaco¹. No entanto, a experiência clínica aponta para recuperações mais prolongadas quando se administra o fármaco em infusão contínua. O objetivo deste trabalho foi comparar o tempo de recuperação do mivacúrio quando administrado em *bolus* e em forma contínua, em pacientes jovens e adultos e sem antecedentes de doenças neuromusculares.

MÉTODO

Após a aprovação do protocolo pela Comissão de Ética em Pesquisas em Seres Humanos e do consentimento dos pacientes, foram analisados 40 pacientes, com idade entre 18 e 65 anos, de ambos os sexos, estado físico ASA I e II, submetidos a cirurgias eletivas. Não integraram a amostra gestantes ou mulheres em período de aleitamento, pacientes com doenças ou que tomavam medicações que sabidamente interferem na transmissão neuromuscular. Igualmente não participaram do estudo pacientes com história de hipersensibilidade a fármacos previstos no protocolo. Foram excluídos da amostra os pacientes cujo tempo de infusão do mivacúrio não atingiu 40 minutos.

Foi administrado midazolam na dose de 7,5 a 15 mg por via oral, 90 minutos antes do procedimento cirúrgico, a todos os pacientes. Na sala de operações, foram monitorizados com ECG na derivação D_{II} , oximetria de pulso e realizada a aferição automática não-invasiva da pressão arterial.

Após oxigenação sob máscara facial por 3 minutos, os pacientes receberam propofol (máximo de 3 mg.kg^{-1}) e fentanil (máximo de $200 \mu\text{g}$) e a anestesia foi mantida com isoflurano com fração expirada de até 2%, óxido nítrico e oxigênio. Imediatamente após a perda da consciência, foi instalado o monitor da transmissão neuromuscular pelo método acelerográfico (TOF Guard[®]) no polegar, e os eletrodos estimuladores colocados no punho com estímulos supramaximais a cada 12 segundos. Após a intubação traqueal foram instalados o capnógrafo, o termômetro esofágico e o analisador de gases anestésicos. Todos receberam mivacúrio na dose de $0,20 \text{ mg.kg}^{-1}$ em 30 segundos e, após 3 minutos, foi realizada laringoscopia e intubação traqueal.

As condições de intubação traqueal aos 3 minutos foram analisadas por escala clínica descrita por Viby-Mogensen e col.³.

Os pacientes foram então divididos por sorteio simples em dois grupos iguais ($n = 20$), de acordo com o regime de administração do mivacúrio. Os do grupo 1 receberam somente a dose inicial em *bolus* do bloqueador neuromuscular e os do grupo 2 receberam, após a dose inicial em *bolus*, o mivacúrio em infusão contínua para manter um relaxamento de T_1 em 10%, iniciado quando T_1 estava nesse valor.

Foram anotados durante a infusão em intervalos de 1, 3, 5 e a cada 5 minutos subsequentes os seguintes parâmetros: T_1 , T_4/T_1 , dose de infusão, pressão arterial e pulso. A infusão contínua foi interrompida no final do procedimento cirúrgico. Em ambos os grupos, foi anotada a recuperação espontânea de T_1 e de T_4/T_1 , a partir de uma T_1 em 10%. Essa recuperação foi registrada a cada minuto por 30 minutos. Foram igualmente anotados, nessa periodicidade, os valores da pressão arterial e do pulso. O agente halogenado foi interrompido, em todos os casos somente após uma recuperação de T_4/T_1 em 0,9.

Para análise estatística foram empregados os teste do Qui-quadrado para as variáveis antropométricas, para o Índice de Massa Corporal (IMC) e para a mile amperagem da resposta supra-maximal (mA), e o teste de Kruskal-Wallis para as variáveis T_1 , T_4/T_1 e da pressão arterial e pulso. Foi considerado valor significativo quando $p < 0,05$.

RESULTADOS

Os grupos foram homogêneos no que concerne aos dados demográficos, o estado físico ASA, o IMC e a mA (Tabela I).

Tabela I - Dados Demográficos, Estado Físico (ASA), Índice de Massa Corporal (IMC), Mile Amperagem da Resposta Supra-Maximal (mA) nos Grupos 1 e 2

	G1 (n = 20)	G2 (n = 20)	p
Sexo M:F	4 / 16	7 / 13	0,285
Idade (anos)(DP)	45,7 ± 12,3	45,7 ± 11,9	0,989
Estado Físico ASA I / II	3 / 17	5 / 15	0,429
IMC	24,7 ± 3,4	25,5 ± 3,5	0,560
mA	47,1 ± 11,1	46,16 ± 8,4	0,635

As condições de intubação traqueal aos 3 minutos estão demonstradas na tabela II. Todos os pacientes foram intubados com condições definidas como "cl clinicamente aceitáveis".

Os tempos de recuperação de T_4/T_1 e de T_1 estão demonstrados nas figuras 1 e 2, respectivamente. Houve significativa diferença entre grupos no que tange a T_4/T_1 , com a recuperação mais lenta no grupo 2 ($p = 0,021$).

A variação da dose no regime de infusão em função do tempo está apresentada na figura 3. A média da dose foi de $8 \pm 3,15 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$.

As variações do pulso durante a infusão e da pressão arterial sistólica e do pulso nos grupos 1 e 2, durante a fase de recuperação, estão representadas nas figuras 4, 5 e 6, respectivamente. Não foram observadas alterações significativas dessas variáveis hemodinâmicas.

Tabela II - Condições de Intubação Traqueal nos Grupos 1 e 2 (G1 e G2) ³

	Condições Excelentes		Condições Boas		Condições Inaceitáveis	
Laringoscopia	Fácil		Regular		Difícil	
	G1	19	G1	1	G1	-
	G2	20	G2	-	G2	-
Cordas Vocais:	Abduzidas		Intermediárias		Fechadas	
Posição	G1	15	G1	5	G1	-
	G2	20	G2	-	G2	-
Movimento	Nenhum		Presente		Fechadas	
	G1	20	G1	1	G1	-
	G2	19	G2	-	G2	-
Reação ao balonete	Nenhum		Leve		Vigoroso	
Com movimentos de membros superiores	G1	20	G1	-	G1	-
	G2	19	G2	1	G2	-
Com tosse	Nenhuma		Com Movimentos Diafragmáticos		Sustentada por mais de 10 Segundos	
	G1	15	G1	5	G1	-
	G2	19	G2	1	G2	-

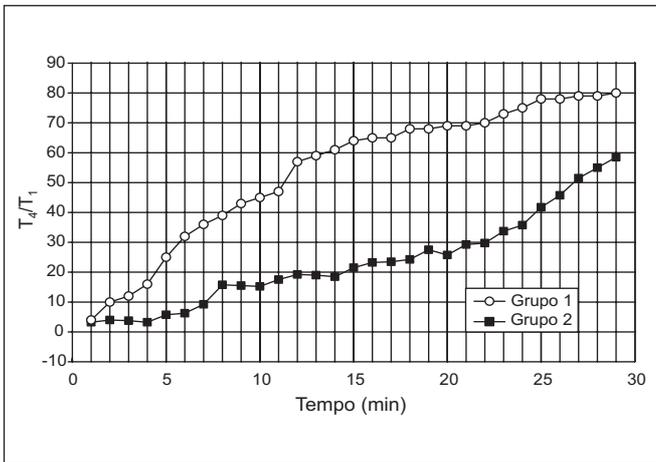


Figura 1 - Variações de T_4/T_1 nos Grupos 1 e 2 ($p = 0,021$) na Fase de Recuperação

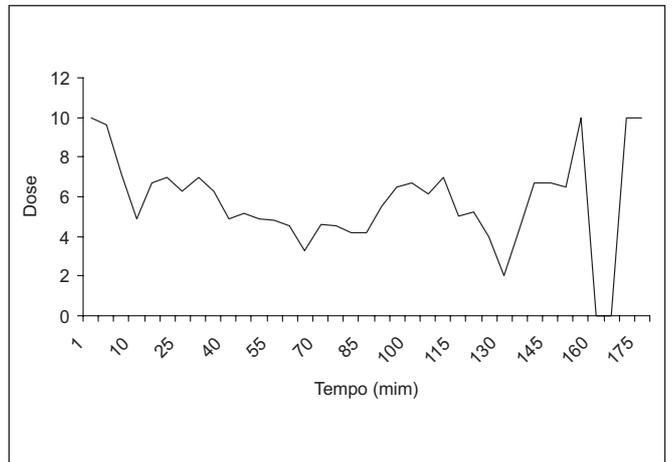


Figura 3 - Variações da Dose de Infusão no Grupo 2

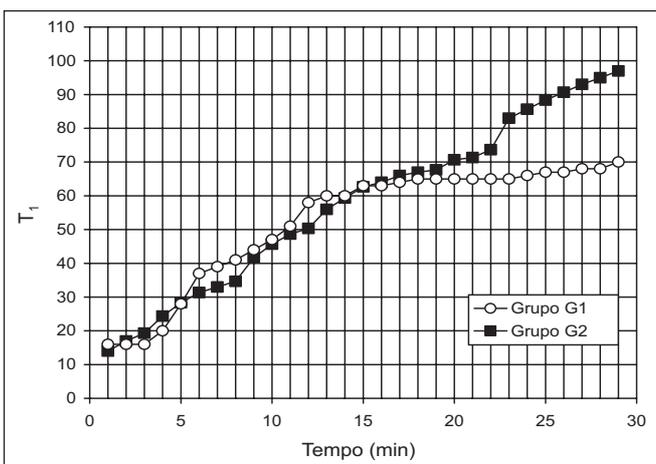


Figura 2 - Variações de T_1 nos Grupos 1 e 2 ($p = 0,392$) na Fase de Recuperação

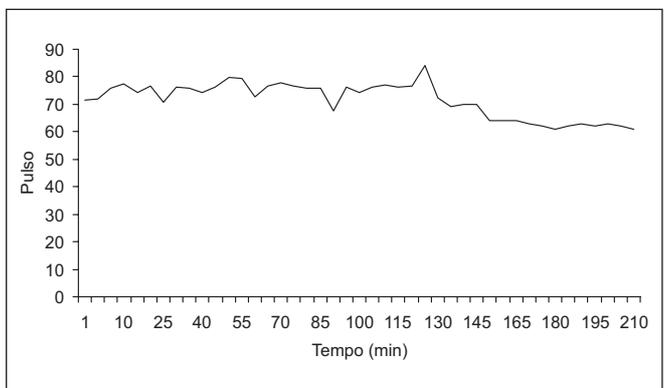


Figura 4 - Variações de Pulso durante a Infusão

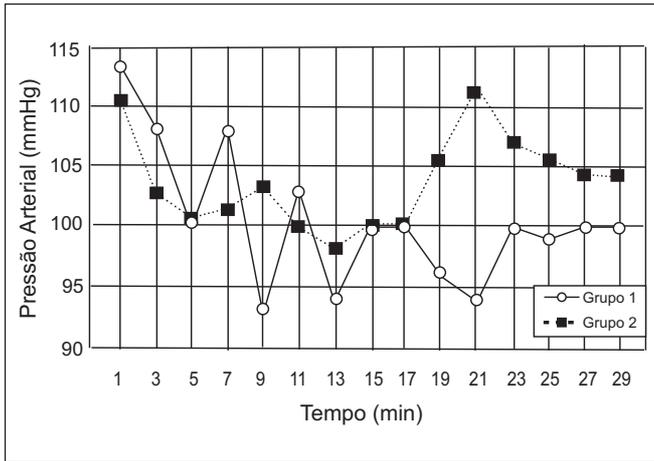


Figura 5 - Variações da Pressão Arterial Sistólica na Fase de Recuperação nos Grupos 1 e 2 ($p = 0,755$)

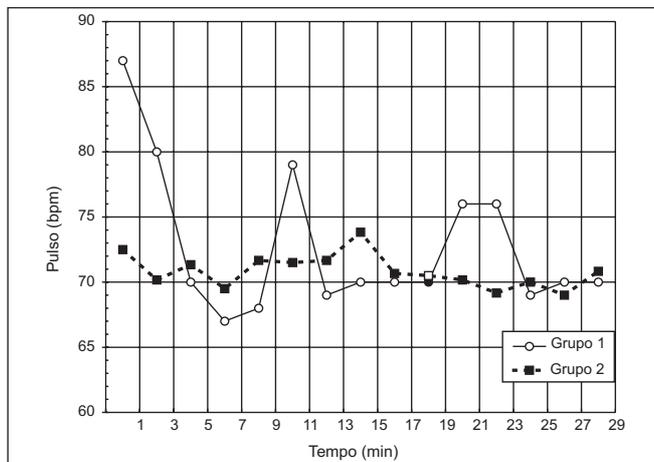


Figura 6 - Variações do Pulso na Fase de Recuperação nos Grupos 1 e 2 ($p = 0,786$)

DISCUSSÃO

O dado mais importante dessa pesquisa é que a velocidade de recuperação do mivacúrio é significativamente mais lenta quando administrado em infusão contínua. Esse resultado difere de outros já publicados em que não houve diferença na velocidade de recuperação em diferentes regimes de administração ^{1,4,5}. A recuperação mais lenta sugere, à primeira vista, que o mivacúrio possa apresentar certo grau de acúmulo ou que a associação com agente inalatório tenha alguma interação de efeito somatório residual.

O mivacúrio apresenta-se comercialmente como uma mistura de 3 estereoisômeros: o trans-trans, o trans-cis e o cis-cis. Os dois primeiros colaboram com 60% e 30%, respectivamente, para a potência da droga e sua eliminação ocorre em cerca de 2 minutos. O isômero cis-cis possui um perfil cinético diferente dos dois anteriores. É responsável por apenas 8% da potência e sua eliminação está em torno de 52 minutos ⁶. O comportamento clínico da droga é então predominantemente aquele dos isômeros trans-trans e cis-trans, e isto ca-

racteriza o fármaco como sendo um bloqueador neuromuscular de duração curta. Por esse motivo, em regime de injeção única, postula-se não se empregar anticolinesterásico, pois a recuperação espontânea em pacientes com pseudocolinesterase normal é um processo rápido ^{1,7}. Ainda no caso de se optar pela reversão com a neostigmina ou o edrofônio, a despeito de inibirem a pseudocolinesterase, observa-se que revertem satisfatoriamente a ação do mivacúrio ^{1,8}, mas reconhece-se que a magnitude do benefício é limitada ⁹. Ao contrário do que se pensava nas primeiras publicações ¹, estudo farmacocinético do mivacúrio mostrou que, após um segundo regime de infusão, há certo grau de acúmulo do isômero cis-cis no plasma ¹⁰. Isso confere um perfil diferente à droga sob regime de infusão, e, sob o prisma de recuperação espontânea, isto é, quando não se desejar administrar neostigmina no final do procedimento, a recuperação mais longa constituiria uma limitação da técnica.

Outro registro dessa pesquisa, para o qual outros autores já haviam chamado a atenção, é a diferente velocidade de recuperação de T₁ e da 4ª resposta da seqüência de 4 estímulos (SQE). Esse fato, conhecido como fadiga, é uma característica dos bloqueadores neuromusculares não-despolarizantes, em que se inclui o mivacúrio. Um dos questionamentos para o fato está baseado na teoria quanto à liberação de acetilcolina. Evidências científicas comprovam que, após um estímulo no nervo, há uma liberação fisiológica de 20 a 30 vezes a quantidade necessária de neurotransmissor - a acetilcolina - para promover uma despolarização. Quando se emprega um BNM não-despolarizante, além do seu efeito pós-sináptico, ele ocupa também os receptores nicotínicos pré-sinápticos, causando uma diminuição da liberação de acetilcolina. O ponto em discussão é se essa menor liberação de acetilcolina, causada pela ação do bloqueador no receptor pré-sináptico, já seria suficiente para provocar diminuição da contração muscular de forma tão significativa. O embasamento para o questionamento foi feito experimentalmente por Wessler e col. ¹¹ que encontraram diminuição da liberação de acetilcolina após bloqueio parcial com d-tubocurarina, somente após 10 a 15 estimulações nervosas.

Um outro fato curioso no que tange ao fenômeno de fadiga é o comportamento dos pacientes com síndrome miastênica. Esses apresentam o fenômeno de fadiga sem a presença de bloqueador neuromuscular. Sabe-se que existe comprovadamente, nessa entidade patológica, alteração nos receptores pós-sinápticos, e evidências com experimentação com genes mutantes apontam para alterações nas subunidades α ou β , na dependência do tipo da síndrome miastênica. Interessante observar que a síntese da subunidade γ não ocorre nesta doença auto-imune ^{12,13}. Como resposta às alterações nos receptores nicotínicos musculares, há nesses pacientes um aumento do número de moléculas de acetilcolina. Intrigantemente, observa-se fadiga, mesmo com um número aumentado de moléculas de agonista (acetilcolina). Essas e outras evidências sugerem que, para ocorrer fadiga, podem estar envolvidos outros mecanismos, além da ocupação pré-sináptica dos receptores nicotínicos neuronais ¹⁴.

As condições de intubação, avaliadas por escala clínica³, foram consideradas excelentes ou boas aos 3 minutos, com alguns pacientes exibindo movimentos diafragmáticos após a insuflação do balonete. Esses bons resultados com dose de 0,2 mg.kg⁻¹ já foram descritos por Shanks e col.¹⁰

Houve, nos pacientes estudados, uma grande variabilidade da dose de infusão e, praticamente não se conseguiu uma infusão constante durante o procedimento cirúrgico. Explicações convincentes não foram encontradas na literatura no que se refere a variações em um mesmo paciente. A variação de doses entre pacientes é conhecida na literatura e autores relacionam esse fato a diferenças na atividade da colinesterase plasmática^{5,15,16}.

O mivacúrio sofre hidrólise enzimática pela pseudocolinesterase, em velocidade de 88% a da succinilcolina, resultando em compostos aminoácido quaternário e em monoéster quaternário, ambos hidrolisados também no plasma^{1,5,17}.

Ainda houve uma grande variação na dose de infusão no próprio paciente no decorrer do procedimento cirúrgico, ora necessitando de doses de até 15 µg.kg⁻¹.min⁻¹, ou períodos até sem infusão de mivacúrio. Para esse fenômeno, não se encontrou explicação convincente na literatura, já que não se administrou nenhuma droga que potencializasse o bloqueio, nem houve situações de grandes perdas sanguíneas ou de variações térmicas durante as cirurgias.

A dose média de infusão, registrada em 8 ± 3,15 mg.kg⁻¹.min⁻¹, está de acordo com resultados anteriormente publicados, enfatizando-se que o uso de agente volátil potencializa o grau de bloqueio em cerca de 20% a 30%^{10,18}.

Como conclusão, aponta-se uma recuperação mais longa quando o mivacúrio é administrado em infusão contínua, se comparado ao seu perfil da injeção em *bolus*. Igualmente importante é registrar a grande variação da dose média entre os pacientes que receberam infusão contínua e as variações no próprio paciente durante a infusão. Esses fatores sugerem cautela com o regime de infusão contínua e a necessidade de controle do relaxamento muscular com monitores da transmissão neuromuscular.

Comparison of Recovery Time of Bolus and Continuous Infusion Mivacurium

Maria Cristina Simões de Almeida, TSA, M.D.

INTRODUCTION

Mivacurium is a biquaternary benzylisoquinolium with adult 95 effective dose (DE₉₅) of 0.08 mg.kg⁻¹. With 0.1 mg.kg⁻¹ there is neuromuscular block in 95% of patients within 3.8 minutes and total duration does not exceed 24 minutes, characterizing it as a short-acting neuromuscular blocker (NMB)¹. In continuous infusion, and maintenance infusion to achieve depression of T₁ to 5%, the T₄/T₁ recovery time to 0.7 is recorded of approximately 3.4 minutes. So,

mivacurium is well indicated in continuous infusion for long procedures or for those with unexpected duration, since spontaneous is fast and devoid of clinical evidences of cumulative effect².

Early publications have reported no significant differences in recovery time, regardless of the administration regimen¹. However, clinical experience points out to longer recovery times when the drug is administered in continuous infusion. This study aimed at comparing recovery time of mivacurium in bolus and continuous infusion in a group of young adult patients with no history of neuromuscular diseases.

METHODS

After the Ethics Committee for Human Research approval and their informed consent, participated of this study 40 patients of both genders, aged 18 to 65 years, physical status ASA I and II, submitted to elective surgeries. Exclusion criteria were pregnancy or breast-feeding, patients with diseases or under medication knowingly interfering with neuromuscular transmission, in addition to history of hypersensitivity to studied drugs. Patients whose mivacurium infusion time has not reached 40 minutes were dropped out from the study.

All patients received 7.5 to 15 mg oral midazolam 90 minutes before surgery. Monitoring in the operating room consisted of ECG in D_{II}, pulse oximetry and noninvasive blood pressure. After oxygenation under facial mask for 3 minutes, patients were given propofol (maximum 3 mg.kg⁻¹) and fentanyl (maximum 200 µg) and anesthesia was maintained with isoflurane and up to 2% nitrous oxide and oxygen expired fraction. Immediately after loss of consciousness, neuromuscular transmission monitor by accelerography was installed (TOF Guard[®]) on the thumb and stimulating electrodes were placed on the wrist with supramaximal stimulations every 12 seconds. Capnograph, esophageal thermometer and anesthetic gases analyzer were installed after tracheal intubation. Tracheal intubation conditions at 3 minutes were analyzed by clinical scale described by Viby-Mogensen et al.³.

Patients were then randomly distributed in two equal groups (n = 20), according to mivacurium administration regimen. Group 1 received initial bolus dose alone and group 2 received, after initial bolus dose, mivacurium continuous infusion to maintain T₁ relaxation in 10% and started when T₁ was within this value.

The following parameters were recorded during infusion at 1, 3, 5 intervals and at every 5 subsequent minutes: T₁, T₄/T₁, infusion dose, blood pressure and pulse. Continuous infusion was withdrawn at surgery completion. For both groups, spontaneous T₁ and T₄/T₁ recovery was recorded from 10% of T₁. This recovery was recorded every minute for 30 minutes. In this same frequency, blood pressure and pulse values were recorded. Halogenate agent was withdrawn in all cases only after 0.9 T₄/T₁ recovery.

Chi-square test was used for demographics, body mass index (BMI) and supramaximal response milliamperage (mA),

and Kruskal-Wallis test was used for T_1 , T_4/T_1 , blood pressure and pulse variables, considering significant $p < 0.05$.

RESULTS

Groups were homogeneous in demographics data, ASA physical status, BMI and mA (Table I).

Table I - Demographics Data, Physical Status (ASA), Body Mass Index (BMI), Supramaximal Response Milliamperage (mA) in Groups 1 and 2

	G1 (n = 20)	G2 (n = 20)	p
Gender M:F	4 / 16	7 / 13	0.285
Age (years) (SD)	45.7 ± 12.3	45.7 ± 11.9	0.989
Physical status ASA I / II	3 / 17	5 / 15	0.429
BMI	24.7 ± 3.4	25.5 ± 3.5	0.560
mA	47.1 ± 11.1	46.16 ± 8.4	0.635

Tracheal intubation conditions at 3 minutes are shown in table II. All patients were intubated in "clinically acceptable" conditions.

T_4/T_1 and T_1 recovery times are shown in figures 1 and 2, respectively. There were significant differences between groups in T_4/T_1 with slower recovery in group 2 ($p = 0.021$).

Continuous infusion dose variation as a function of time is shown in figure 3. Mean dose was $8 \pm 3.15 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$. Pulse variations during infusion, and systolic blood pressure and pulse variations for groups 1 and 2 during recovery are shown in figures 4, 5 and 6, respectively. There were no significant changes in those hemodynamic variables.

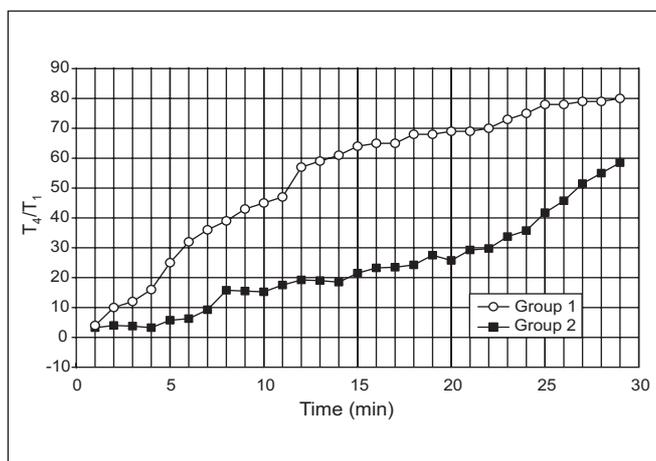


Figure 1 - T_4/T_1 Variations in Groups 1 and 2 ($p = 0.021$) during Recovery

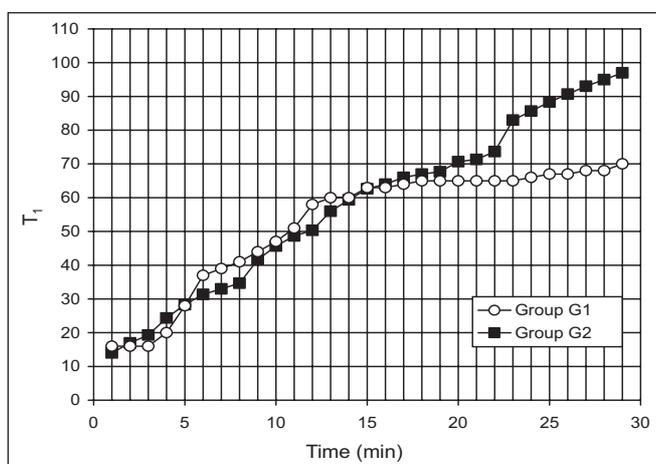


Figure 2 - T_1 Variations in Groups 1 and 2 ($p = 0.392$) during Recovery

Table II - Tracheal Intubation Conditions in Groups 1 and 2 (G1 and G2)³

	Excellent Conditions		Good Conditions		Unacceptable Conditions	
Laryngoscopy	Easy		Regular		Difficult	
	G1	19	G1	1	G1	-
	G2	20	G2	-	G2	-
Vocal Cords:	Abducted		Intermediary		Closed	
Position	G1	15	G1	5	G1	-
	G2	20	G2	-	G2	-
Movement	None		Present		Closed	
	G1	20	G1	1	G1	-
	G2	19	G2	-	G2	-
Reaction to cuff	None		Mild		Vigorous	
With upper limbs movement	G1	20	G1	-	G1	-
	G2	19	G2	1	G2	-
With cough	None		With diaphragm movements		Sustained for more than 10 seconds	
	G1	15	G1	5	G1	-
	G2	19	G2	1	G2	-

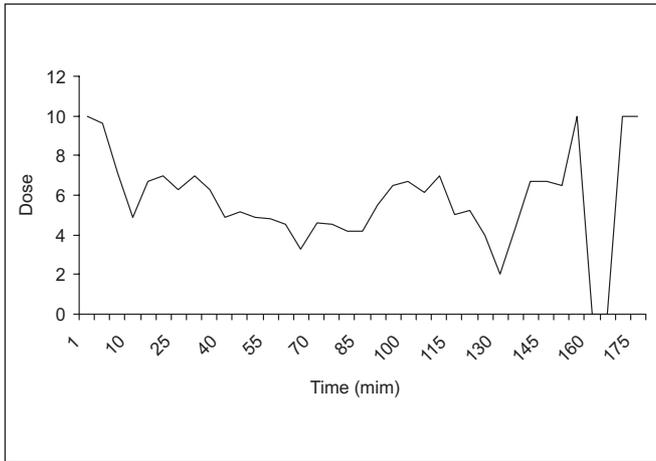


Figure 3 - Infusion Dose Variations in Group 2

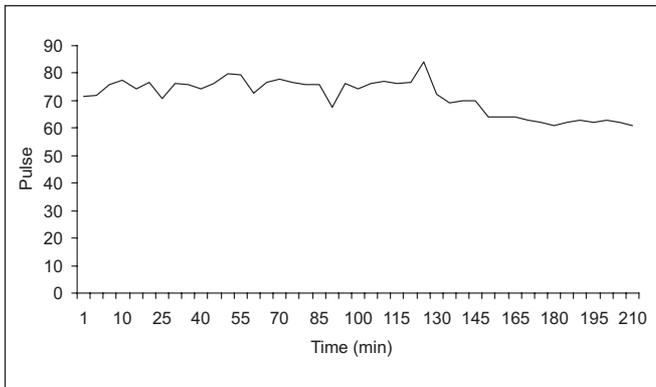
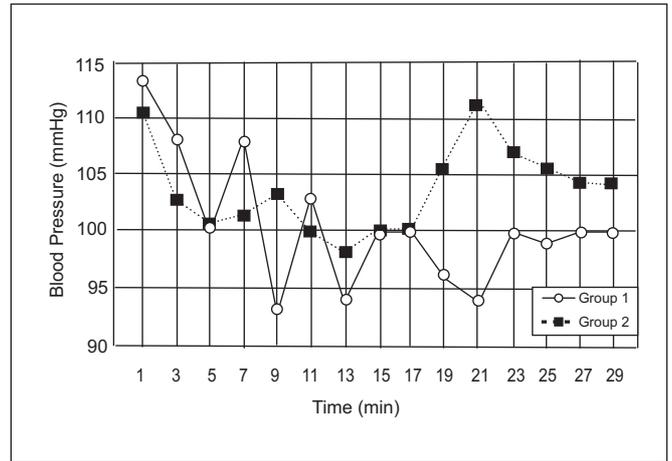
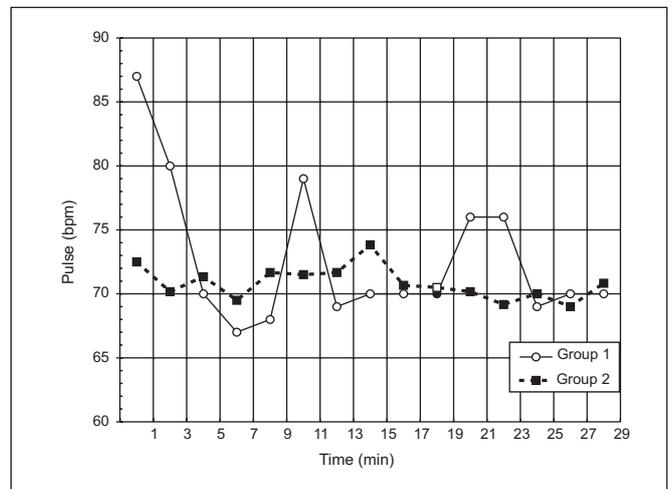


Figure 4 - Pulse Variations during Infusion

DISCUSSION

The most important result of our study is that mivacurium recovery is significantly slower in continuous infusion. This result differs from others in which there have been no differences in recovery rate for different administration regimens^{1,4,5}. At a first sight, slower recovery suggests that mivacurium may have a certain degree of accumulation, or that the association with inhalational agents have some residual effect.

Commercial mivacurium presentation is a mixture of 3 stereoisomers: trans-trans, trans-cis and cis-cis. The two formers contribute with 60% and 30% respectively for drug potency and are excreted in approximately 2 minutes. Cis-cis isomer has a different kinetic profile. It is responsible for just 8% of potency and is excreted in approximately 52 minutes⁶. So, clinical behavior of the drug is predominantly determined by trans-trans and cis-trans isomers, thus characterizing the drug as short-acting neuromuscular blocker. For this reason, it is not recommended to use anticholinesterase drugs during single injection regimen because spontaneous recovery in

Figure 5 - Systolic Blood Pressure Variations during Recovery in Groups 1 and 2 ($p = 0.755$)Figure 6 - Pulse Variations during Recovery for Groups 1 and 2 ($p = 0.786$)

patients with normal pseudocholinesterase is a rapid process^{1,7}. If the decision is to revert with neostigmine or edrophonium, although inhibiting pseudocholinesterase, they satisfactorily revert mivacurium action^{1,8}, but the magnitude of the benefit is limited⁹.

As opposed to early publications¹, a mivacurium pharmacological study has shown that after a second infusion regimen there is a certain level of cis-cis isomer build up in plasma¹⁰. This gives the drug a different profile in infusion regimen; in terms of spontaneous recovery, that is, when the idea is not administering neostigmine at procedure completion, longer recovery time would be a limitation of the technique.

Another observation of this study, and to which other authors have noticed, is the different recovery rate of T₁ and 4th TOF response. This fact is known as fatigue and is a characteristic of non-depolarizing neuromuscular blockers, such as mivacurium. A challenge to this fact is based on the quantal acetylcholine release theory. Scientific evidences show that after nerve stimulation there is physiological release of 20 to

30 times the necessary amount of neurotransmitter - acetylcholine - to promote depolarization. When non-depolarizing NMBs are used, in addition to post-synaptic effect, they also occupy pre-synaptic nicotinic receptors decreasing acetylcholine release. The discussion is whether this lower acetylcholine release caused by the action of the blocker on pre-synaptic receptor would be enough to promote such significant decrease in muscle contraction. The basis for this discussion is an experimental study by Wessler et al.¹¹ who have only found decreased acetylcholine release after partial blockade with d-tubocurarine after 10 to 15 nervous stimulations.

Another curious fatigue phenomenon fact is the behavior of myasthenic syndrome patients who present fatigue in the absence of neuromuscular blockers. It is known that this pathology presents post-synaptic receptor changes, and evidences with mutant genes point to changes in α or β subunits depending on the type of myasthenic syndrome. It is interesting to observe that γ subunit synthesis is not present in this auto-immune disease^{12,13}. These patients have an increase in the number of acetylcholine molecules in response to changes in muscle nicotinic receptors. Intriguingly, there is fatigue even with increased numbers of agonist molecules (acetylcholine). This and other evidences suggest that mechanisms might be involved in fatigue, other than pre-synaptic occupation of neuronal nicotinic receptors¹⁴.

Intubation conditions evaluated by clinical scale³, where considered excellent or good at 3 minutes, with some patients presenting diaphragmatic movements after cuff inflation. These good results with 0.2 mg.kg^{-1} have already been described by Shanks et al.¹⁰. There has been wide variation in infusion doses among patients and constant infusion during procedure was virtually not achieved. Convincing explanations were not found in the literature about variations in the same patient. Dose variation among patients is known by the literature and authors relate it to differences in plasma cholinesterase activity^{5,15,16}.

Mivacurium is enzymatically hydrolyzed by pseudocholinesterase at 88% rate as compared to succinylcholine, resulting in quaternary aminoalcohol compounds and quaternary monoester, both also hydrolyzed in plasma^{1,5,17}.

There have also been wide infusion dose variations in the same patient throughout the procedure, either needing up to $15 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ or periods without mivacurium infusion. No convincing explanation for this phenomenon was found in the literature since neither drugs which could potentiate blockade were used nor there have been situations of major intraoperative blood losses or thermal variations.

Mean infusion dose of $8 \pm 3.15 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ is in line with previous results, emphasizing that volatile agents potentiate blockade level in approximately 20% to 30%^{10,18}.

In conclusion, there is longer recovery time when mivacurium is administered in continuous infusion as compared to bolus injection. Equally important is to report major mean dose variation among patients receiving continuous infusion and variations for the same patient during infusion. These factors

suggest cautiousness with continuous infusion and the need to assess muscle relaxation with neuromuscular transmission monitors.

REFERÊNCIAS - REFERENCES

1. Savarese JJ, Ali HH, Basta SJ et al - The clinical neuromuscular pharmacology of mivacurium chloride (BW B1090U). A short-acting nondepolarizing ester neuromuscular blocking drug. *Anesthesiology*, 1988;68:723-732.
2. Savarese JJ - Mivacurium: a comparison with other benzylisoquinolinium non-depolarising muscle relaxants. *J Drug Dev*, 1993;5:1-5.
3. 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.
4. Goudsouzian N, Chakravorti S, Denman W et al - Prolonged mivacurium infusion in young and elderly adults. *Can J Anaesth*, 1997;44:955-962.
5. Ali HH, Savarese JJ, Embree PB et al - Clinical pharmacology of mivacurium chloride (BW B1090U) infusion: comparison with vecuronium and atracurium. *Br J Anaesth*, 1988;61:541-546.
6. Lien CA, Schmith VD, Embree PB et al - The pharmacokinetics and pharmacodynamics of the stereoisomers of mivacurium in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. *Anesthesiology*, 1994;80:1296-1302.
7. Goldhill DR, Whitehead JP, Emmott RS et al - Neuromuscular and clinical effects of mivacurium chloride in healthy adult patients during nitrous oxide-enflurane anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1991;67:289-295.
8. Savarese JJ, Ginsburg S, Braswell L et al - Actions at neuromuscular and esteratic cholinergic sites of some phenylene diacryloyl bis-cholinium esters. *J Pharmacol Exp Ther*, 1979;208:436-445.
9. Szenohradszky J, Fogarty D, Kirkegaard-Nielsen H et al - Effect of edrophonium and neostigmine on the pharmacokinetics and neuromuscular effects of mivacurium. *Anesthesiology*, 2000;92:708-714.
10. Shanks CA, Fragen RJ, Pemberton D et al - Mivacurium-induced neuromuscular blockade following single bolus doses and with continuous infusion during either balanced or enflurane anesthesia. *Anesthesiology*, 1989;71:362-366.
11. Wessler I, Rasbach J, Scheuer B et al - Effects of (+)-tubocurarine on [3H]acetylcholine release from the rat phrenic nerve at different stimulation frequencies and train lengths. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 1987;335:496-501.
12. Guyon T, Wakkach A, Poeta S et al - Regulation of acetylcholine receptor gene expression in human myasthenia gravis muscles. Evidences for a compensatory mechanism triggered by receptor loss. *J Clin Invest*, 1998;102:249-263.
13. Milone M, Wang HL, Ohno K et al - Mode switching kinetics produced by a naturally occurring mutation in the cytoplasmic loop of the human acetylcholine receptor epsilon subunit. *Neuron*, 1998;20:575-588.
14. Feldman S - Second thoughts on the train-of-four. *Anaesthesia*, 1993;48:1-2.
15. Hart PS, McCarthy GJ, Brown R et al - The effect of plasma cholinesterase activity on mivacurium infusion rates. *Anesth Analg*, 1995;80:760-763.

16. Markakis DA, Hart PS, Lau M et al - Does age or pseudocholinesterase activity predict mivacurium infusion rate in children? *Anesth Analg*, 1996;82:39-43.
17. Cook DR, Stiller RL, Weakly JN et al - In vitro metabolism of mivacurium chloride (BW B1090U) and succinylcholine. *Anesth Analg*, 1989;68:452-456.
18. Maddineni VR, Mirakhur RK - Prolonged neuromuscular block following mivacurium. *Anesthesiology*, 1993;78:1181-1184.

RESUMEN

Almeida MCS - Comparación del Tiempo de Recuperación del Mivacúrio en *Bolus* y en Infusión Continuada

JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS: El mivacúrio es un bloqueador neuromuscular (BNM) de corta acción, que presenta una duración total no sobrepasando a 24 minutos. Las primeras comunicaciones científicas relataron que no hay diferencias significativas en el tiempo de recuperación, independientemente de la forma de administración. Sin embargo, la experiencia clínica apunta para recuperaciones más prolongadas cuando se administra el fármaco en infusión continuada. Este trabajo tiene por objetivo comparar el tiempo de recuperación del mivacúrio cuando administrado en bolus y en forma continuada, en un grupo de pacientes jóvenes y adultos.

MÉTODO: Fueron analizados 40 pacientes jóvenes sin enfermedades neuromusculares. Después de recibir midazolam como medicación pre-anestésica, fueron monitorizados en la sala de operación con ECG en D_{II} y realizada la aferición de la presión arterial indirecta por método automático. Todos recibieron propofol y fentanil, y la anestesia fue mantenida con isoflurano, óxido nitroso y oxígeno. Después de la inducción, fueron instalados el monitor de la transmisión neuromuscular por acelerometría y después de la intubación el capnógrafo y el analizador de gases. Fueron divididos en 2 grupos iguales de acuerdo con el régimen de administración de mivacúrio: los del grupo 1 recibieron solamente dosis inicial en bolus y los del grupo 2, después de la dosis inicial y de haber recuperado 10% de T_1 , recibieron infusión continuada para mantener una T_1 en ese valor. Fueron anotados en ambos grupos los valores de T_1 y T_4/T_1 en la fase de recuperación, a partir de T_1 en un 10% de la respuesta inicial, de minuto a minuto, hasta 30 minutos.

RESULTADOS: Los grupos fueron homogéneos con relación a las variables antropométricas. El grupo 2 presentó tiempo de recuperación más lenta que los pacientes que recibieron solamente la dosis inicial en bolus. Hubo grande variación de dosis de infusión entre pacientes y en el propio paciente en el decorrer de la infusión.

CONCLUSIONES: En pacientes jóvenes y adultos sin evidencias de enfermedades, la recuperación del mivacúrio es más lenta después de infusión continuada de que bajo forma única en bolus. En decurrencia de las variaciones de dosis de infusión entre los pacientes y en cada paciente en sí, para mantener un relajamiento constante y estable, se recomienda el uso de monitor de la transmisión neuromuscular.