

Os Novos Relaxantes Musculares em Pediatria*

Nisham G Goudsouzian, MD, MS; Carlos Pereira Parsloe, TSA

Goudsouzian NG, Parsloe CP - The Newer Muscle Relaxants in Children

KEY WORDS: NEUROMUSCULAR RELAXANTS; SURGERY: Pediatric

Nesta última década foram introduzidos novos relaxantes musculares com efeitos colaterais mínimos. Tendo em vista que os efeitos colaterais dos relaxantes musculares despolarizantes são relativamente intensos, e que as estruturas bis-quaternárias são especialmente seletivas para os colinorreceptores nicotínicos, a pesquisa tem se concentrado no desenvolvimento de relaxantes musculares com estrutura quaternária. Os agentes bloqueadores neuromusculares recentemente desenvolvidos pertencem a duas categorias principais: os compostos benzil-isoquinolínicos e os amino-esteróides. Os compostos benzil-isoquinolínicos apresentam a vantagem de permitir alterações de seu modo de degradação mediante pequenas manipulações de suas moléculas. O primeiro desses compostos recentemente introduzido foi o *atracúrio* que possui uma duração de ação intermediária em virtude de sua degradação pela eliminação de Hofmann. O seguinte composto dessa classe foi o *doxacúrio* que possui longa duração de ação (similar à do pancurônio e da D-tubocurarina) e que é eliminado pelos rins. O mais recente e-

xemplar dessa série é o *mivacúrio* que apresenta curta duração de ação devido a sua hidrólise pela colinesterase plasmática. O segundo grupo de bloqueadores neuromusculares é constituído pelos amino-esteróides cujo protótipo foi o pancurônio. O *vecurônio*, que apresenta um terço da duração do pancurônio, foi desenvolvido mediante a remoção de um grupo metil da molécula desse relaxante muscular. O segundo análogo desse grupo é o *pipecurônio* que possui longa duração de ação. O exemplar mais recente dessa série é o *rocurônio* que apresenta início de ação relativamente rápido, devido a sua baixa potência e duração de ação intermediária.

RELAXANTES DE CURTA DURAÇÃO

Mivacúrio

O mivacúrio é um composto adespolarizante de natureza di-éster bis-benzil-isoquinolínica (Figura 1) que apresenta curta duração de ação devido à rápida hidrólise pela colinesterase plasmática. Sua duração de ação é maior que à da succinilcolina, porém apenas de metade a um terço que à do atracúrio. A DE₉₅ em lactentes durante anestesia pelo halotano é aproximadamente 85 µg/kg, e nas crianças de mais idade é discreta mas não significativamente maior, 100 µg/kg^{1,2}. Nessas crianças o dobro da DE₉₅ (200 µg/kg) produz supressão completa da contração evocada por um estímulo isolado (contração simples) em 1,8 min com recuperação a

1 Department of Anesthesia
Massachusetts General Hospital
Boston, MA 02114 - USA

2 Hospital Samaritano
R Conselheiro Brotero 1486
01232-010 São Paulo - SP

Apresentado em 27 de outubro de 1993
Aceito para publicação em 20 de janeiro de 1994

© 1993, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

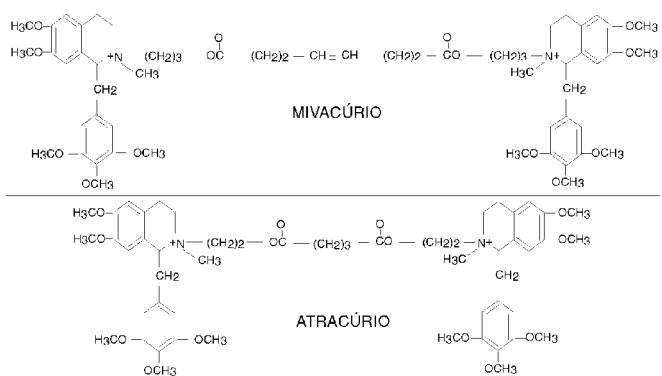


Fig 1 - Estruturas químicas do mivacúrio e do atracúrio. Observar a semelhança das estruturas químicas com exceção das ligações éster no centro da molécula.

25 e a 95% do controle respectivamente em 11 e 19 minutos e índice de recuperação (25-75%) de 14 minutos^{3,4}. Em lactentes, uma dose de intubação de 150 µg/kg suprime a contração simples em cerca de 1,5 minutos com recuperação a 25 e a 95% respectivamente em 10 e 20 minutos. Com essas doses não se observam alterações significativas na frequência cardíaca e na pressão arterial, quer em lactentes quer em crianças maiores.

Em crianças, doses relativamente altas de 0,3 mg/kg de mivacúrio suprimem completamente a contração simples em 1,6 min. Esse tempo de latência é mais rápido do que em adultos porém mais demorado do que o da succinilcolina que em doses equipotentes de 1,5 mg/kg produz paralisia em crianças em 0,9 min⁵. Doses altas de mivacúrio, assim como de atracúrio, são potencialmente capazes de liberar histamina, porém tal efeito é clinicamente insignificante, especialmente nas crianças. Sua manifestação habitual consiste em hiperemia cervical com pequena vermelhidão no trajeto da veia onde foi administrado.

A principal vantagem do mivacúrio é permitir administração por infusão contínua sem evidência de acumulação; de fato, a mesma velocidade de infusão pode ser mantida durante horas sem que haja qualquer prolongamento na velocidade de recuperação. Para manter 95% de depressão da resposta neuromuscular a necessidade média de infusão é de 12-15 µg/kg/min com variação entre 3 e 20

µg/kg/min^{1,6,7}. Uma observação muito interessante nesse particular é que a recuperação da contração simples é virtualmente a mesma após dose única ou após infusão prolongada. As crianças recuperam de 5 a 95% da contração controle em cerca de 15 minutos, independentemente da dose ou do modo de administração^{4,6}.

Quando existe deficiência de colinesterase plasmática, que hidrolisa o mivacúrio, o bloqueio neuromuscular é prolongado⁸. Nessas situações a conduta prudente consiste em suporte ventilatório, reservando a tentativa de reversão do bloqueio por meio de anticolinérgico para somente após o aparecimento de sinais de retorno da atividade neuromuscular⁹.

RELAXANTES COM DURAÇÃO INTERMEDIÁRIA DE AÇÃO

Atracúrio

O atracúrio é um composto imidazolínicco bis-quaternário singular entre as drogas usadas em anestesia por ter sido sintetizado com a finalidade precípua de sofrer hidrólise espontânea ao pH alcalino dos líquidos do organismo (eliminação de Hofmann). A molécula de amônio quaternário do atracúrio desdobra-se principalmente em duas moléculas de laudanosina e de metil-acrilato.

Diversos estudos avaliaram a dose eficaz de atracúrio em crianças¹⁰⁻¹³. A DE₉₅ determinada nesses trabalhos variou entre 170-280 µg/kg sendo as doses maiores observadas durante anestesia com N₂O/narcótico e as menores na presença de agentes halogenados¹⁴ (Tabela I). O halotano apresenta um efeito potencializador maior do que o do N₂O na seqüência de quatro estímulos durante a recuperação normal. A comparação entre a potência do vecurônio e a do atracúrio revela relação de 1 para 5, ou seja, é necessário cinco vezes mais atracúrio (mg/kg) do que vecurônio para obter o

Tabela I - Bloqueadores Neuromusculares em Pediatria. Doses Eficazes e Doses Sugeridas para Intubação

Relaxante	Técnica Anestésica	DE ₅₀ ($\mu\text{g.kg}^{-1}$)	DE ₉₅ ($\mu\text{g.kg}^{-1}$)	Dose para Intubação ($\mu\text{g.kg}^{-1}$)
ATRACÚRIO				
Neonatos	N ₂ O:O ₂	82	120	300-400
Lactentes	Halotano	85-100	150-170	400-500
Crianças	N ₂ O:O ₂	120-160	240-280	500-600
	Halotano	110-130	170-260	
	Isoflurano	120	280	
	N ₂ O:O ₂	120-160	240-280	
Adolescentes	Halotano	100-120	160-180	500-600
DOXACÚRIO				
Crianças	Halotano	19	27-32	50
MIVACÚRIO				
Lactentes	Halotano	44-50	66-94	150-250
Crianças	Halotano	51	82-95	250-300
	N ₂ O:O ₂	60	103-110	
PIPECURÔNIO				
Neonatos	N ₂ O:O ₂	24	47	60-80
Lactentes	Halotano	19-33	38-62	80-100
	N ₂ O:O ₂	26-44	49-79	
Crianças	Isoflurano	23	49	90-120
	Halotano	21-33	48-62	
	N ₂ O:O ₂	44	79	
ROCURÔNIO				
Crianças	Halotano	170-180	440	-
VECURÔNIO				
Neonatos	N ₂ O:O ₂	25	48	60-100
Lactentes	N ₂ O:O ₂	25	47	60-100
Crianças	Halotano	25-33	47-70	100-150
	Isoflurano	22	41	
	N ₂ O:O ₂	33-44	70-81	
Adolescentes	Halotano	23	45	80-120
	N ₂ O:O ₂	33	55	

Dados Retirados das Referências: 1-4,10,11,14,17-19,43-45,53,60-66.

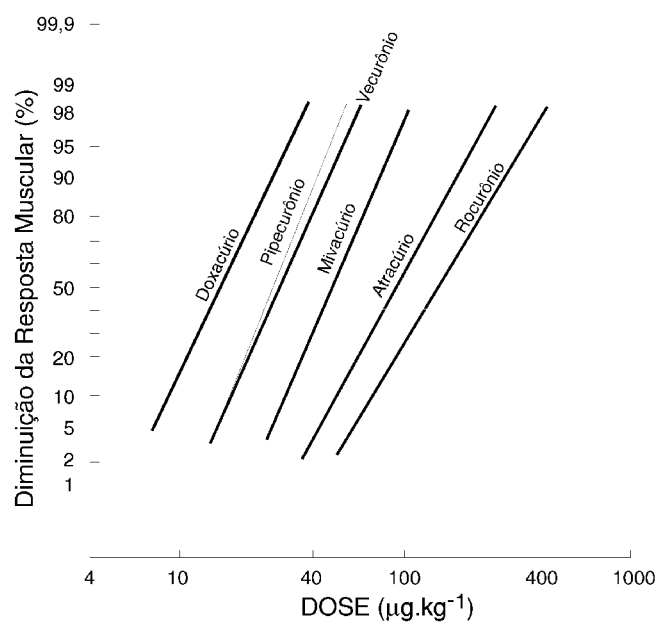


Fig 2 - Curvas dose-resposta comparativas dos novos relaxantes musculares.

mesmo grau de paralisia (Figura 2).

A dose padrão de agentes bloqueadores neuromusculares para intubação, de 2-3 vezes a DE₉₅, representa para o atracúrio 0,3-0,6 mg/kg e provoca bloqueio eficaz e rápido na maioria das crianças e adolescentes. Essas doses determinam condições satisfatórias para intubação dentro de 2 minutos após sua administração¹⁰. Como seria de esperar, melhores condições são observadas após doses maiores ou na presença de agentes halogenados. Doses menores também podem ser usadas com segurança para intubação esperando, porém, início de ação mais demorado¹⁵.

O período de ausência da contração evocada por um estímulo único após dose de intubação de atracúrio é 15-30 minutos. Assim, uma dose de intubação determina tal período de bloqueio neuromuscular completo seguido por

mais 20 minutos de bloqueio intermediário (altura da contração simples 5-25%) e com recuperação completa geralmente dentro de 40-60 minutos. A comparação dos dados farmacocinéticos revela que a concentração plasmática para depressão neuromuscular de 50% é bem similar nas crianças e nos adultos, ao passo que o volume de distribuição tende a ser maior e a *clearance* mais rápida nas crianças. Todavia, como essas alterações são paralelas, a meia vida de eliminação do atracúrio não varia muito com a idade¹⁶.

Diversos estudos avaliaram o atracúrio em lactentes. A DE₉₅ neles relatada variou entre 156 e 230 mg/kg^{17,18} sendo que os recém-nascidos parecem apresentar valores um pouco menores do que os lactentes (DE₉₅ 119 mg/kg)¹⁹. É interessante a observação que não somente as doses necessárias podem ser menores nos lactentes do que nas crianças de mais idade, mas a duração pode ser mais curta¹⁷. Essa menor duração é explicada pelo maior *clearance* plasmático do atracúrio nos pacientes de tenra idade e pelo fato do atracúrio sofrer hidrólise não enzimática nos líquidos do organismo (eliminação de Hofmann) além de não depender de excreção visceral. O fato dos lactentes apresentarem volume de líquido extracelular relativamente maior do que as crianças leva naturalmente a esperar que neles a duração de ação do atracúrio seja mais curta.

Por sua rápida degradação, assim como por suas propriedades não cumulativas, o atracúrio presta-se à administração contínua. A dose média de infusão necessária para manter o relaxamento clínico (altura da contração simples a 1-10% do controle) é 9 µg/kg/min durante anestesia com N₂O/narcótico, 6-7 µg/kg/min com halotano, 6 µg/kg/min com isoflurano e 5 µg/kg/min com enflurano²⁰⁻²². Essas doses comprovam o padrão típico de potencialização existente entre os bloqueadores neuromusculares adespolarizantes e esses agentes inalatórios. O halotano exibe o menor efeito potencializador; o isoflurano um efeito de média intensidade e o enflurano o efeito mais acen-

tuado, especialmente após administração prolongada. Um aspecto importante da infusão de atracúrio (semelhante à de mivacúrio) é a velocidade de recuperação constante e previsível, independentemente da duração do procedimento. Geralmente observa-se recuperação aceitável, comprovada pela relação da seqüência de quatro estímulos superior a 75%, dentro de 25 minutos após a cessação da infusão. Tal tempo de recuperação é duas vezes mais prolongado do que o observado com o mivacúrio.

Trabalhos utilizando infusão contínua de atracúrio em lactentes demonstraram resultados semelhantes aos de outros dados concernentes às doses necessárias nessa faixa etária. Foi observado que lactentes anestesiados com halotano necessitam em média 7,6 µg/kg/min de atracúrio para manter depressão de 90-99% da contração simples. Além do mais, variações individuais foram mais evidentes e mais amplas em lactentes do que em crianças maiores²⁴. Por outro lado, a dose necessária durante anestesia balanceada foi discretamente maior nos lactentes (aproximadamente 9 µg/kg/min), ao passo que nos recém-nascidos foi caracteristicamente cerca de 25% menor do que nos lactentes e nas crianças de mais idade²⁵.

Experiências clínicas com atracúrio na população pediátrica permitiram estabelecer guias de conduta clínica gerais semelhantes para todos os grupos de pacientes, sendo as diferenças individuais geralmente pequenas (não mais do que aproximadamente 25%)²⁵ o que é significativo na maioria das operações. Para fins práticos a mesma dose (µg/kg) de atracúrio pode ser administrada com segurança tanto em lactentes como em crianças de mais idade, apresentando efeito clínico e duração de ação previsíveis dentro da variação clínica normal. É interessante notar que nos pacientes de tenra idade - recém-nascidos de 3 dias ou mais - o atracúrio parece possuir a mais curta duração de ação clínica (dose que permite fácil controle da ventilação e bom relaxamento cirúrgico). Nesses pacientes a dose padrão de 500

$\mu\text{g}/\text{kg}$ tem uma duração aproximada de apenas 23 minutos enquanto em recém-nascidos normotérmicos com menos de 48 horas de vida a duração é de cerca de 32 minutos e em recém-nascidos discretamente hipotérmicos (temperatura central inferior a 36°C) a duração é de 47 minutos²⁶. Resta determinar se esse prolongamento de ação é especificamente devido à hipotermia ou se os débeis recém-nascidos de baixo peso, que ficam hipotérmicos por qualquer motivo, são inerentemente mais sensíveis aos efeitos da droga. Seria prudente, sob quaisquer circunstâncias, administrar atracúrio em doses incrementais menores para operações curtas nos pequenos recém-nascidos no período perinatal imediato, parecendo razoável uma dose de $330 \mu\text{g}/\text{kg}$ ²⁶.

Os **efeitos colaterais** do atracúrio são mínimos. Doses de até $600 \mu\text{g}/\text{kg}$ em crianças não alteram a frequência cardíaca ou a pressão arterial. Ocasionalmente observam-se no adolescente discretas reações cutâneas sob forma de hiperemia cervical ou facial²⁷. Foram relatados casos extremamente raros de reações anafilactóides ou de broncoespasmo sendo que em todos esses casos a administração de atracúrio foi precedida pela de tiopental^{28,29}. Um trabalho visando avaliar as possíveis propriedades histaminérgicas do atracúrio revelou que a liberação de histamina em crianças é muito menos freqüente do que em adultos e que mesmo na vigência de altos níveis plasmáticos de histamina as crianças não manifestavam efeitos cardiovasculares acentuados³⁰. Extensas avaliações feitas após o lançamento comercial do atracúrio não identificaram maior número de efeitos colaterais e/ou de respostas histamino-símiles com o atracúrio do que com outros bloqueadores neuromusculares^{31,32}.

Embora a liberação de histamina após administração de atracúrio em lactentes não tenha sido formalmente investigada inexistem evidências que ela ocorra em grau significativo. Foi relatada uma única reação anafilactóide em um recém-nascido resultando em edema palpebral e epiglótico³³. Porém, esse raro tipo de

reação pode ser esperado com qualquer droga incluindo o vecurônio³⁴. Pelo fato de cada molécula de atracúrio desdobrar-se em duas moléculas de laudanosina, e por saber-se que níveis plasmáticos elevados ($17 \mu\text{g}/\text{ml}$) de laudanosina causam convulsões em animais tem sido argumentado que tal risco poderia existir no homem, após administração de atracúrio. Todavia, é praticamente impossível atingir níveis elevados de laudanosina com atracúrio em situações clínicas. Mesmo se um nível suficientemente preocupante fosse atingido, a barreira hemato-encefálica para a laudanosina é mais eficaz no homem do que no cão³⁶.

Devido a seu modo ímpar de eliminação independente de biotransformação visceral, o atracúrio oferece um aspecto de segurança - rápido término do bloqueio neuromuscular mesmo após dose grande inadvertida - não encontrado em outros bloqueadores neuromusculares adespolarizantes. Diversos relatos na literatura documentam esse fato. Um recém-nascido de 3,9 kg após receber $5,1 \text{ mg}/\text{kg}$ de atracúrio por via venosa central apresentou hiperemia cutânea, hipotensão e broncoespasmo moderados que responderam ao tratamento consistindo na administração de líquidos e pequena dose de efedrina (os efeitos foram tidos como devidos à liberação de histamina). O aspecto interessante é que esse paciente removeu seu tubo traqueal espontaneamente dentro de duas horas³⁷. Em outro relato um lactente de 2,75 kg; após receber 37 mg de atracúrio em 75 minutos, devido a um erro de cálculo na velocidade da bomba de infusão, também manifestou hiperemia cutânea mais não ficou hipotenso nem apresentou broncoespasmo. Em menos de três horas após cessar a infusão reapareceram respiração espontânea e movimentos dos membros e em quatro horas o paciente removeu o tubo traqueal espontaneamente³⁸.

Ainda não se investigou sistematicamente em lactentes os níveis plasmáticos de laudanosina embora determinações ocasionais

tenham sido tentadas após administração inadvertida de grandes doses de atracúrio. Por exemplo, no segundo dos dois casos relatados acima o nível plasmático mais alto de laudanosina foi 0,59 µg/ml³⁸. Em outra situação um lactente de 6 meses foi mantido paralisado com atracúrio durante 7 dias mediante infusão de até 30 µg/kg/min sendo o nível mais alto de laudanosina medido nessas circunstâncias extremas de 1,5 µg/ml³⁹. Tais níveis são muito inferiores aos níveis convulsivantes determinados em animais, de cerca de 17 µg/ml.

Levando em consideração o padrão muito favorável e previsível de recuperação demonstrado em lactentes e mesmo em recém-nascidos⁴⁰, os autores preferem o atracúrio para a maioria das operações curtas, muitas das quais são realizadas em regime ambulatorial. De modo geral usamos a dose padrão de 400-600 µg/kg esperando uma duração de 20-50 minutos. Além do mais, a degradação previsível e órgão-independente do atracúrio oferece uma vantagem óbvia quando existe disfunção visceral. De fato esse bloqueador neuromuscular tem sido usado com sucesso em lactentes com atresia biliar nos quais, observando cuidadosamente os tempos de administração de doses adicionais, foi possível restringir a necessidade de antagonismo farmacológico do bloqueio neuromuscular apenas a 10% dos lactentes⁴¹.

Vecurônio

O vecurônio é um homólogo monoquaternário do pancurônio desprovido do grupo metil no átomo de nitrogênio em 2-β (Figura 3). Apesar dessa pequena diferença na estrutura química, as propriedades farmacológicas do vecurônio diferem acentuadamente das do pancurônio. Sua *clearance* plasmática, por exemplo, é 2-3 vezes mais rápida do que a do pancurônio. O vecurônio é excretado principalmente pela bile constituindo os rins uma via secundária de eliminação⁴². É biotransformado

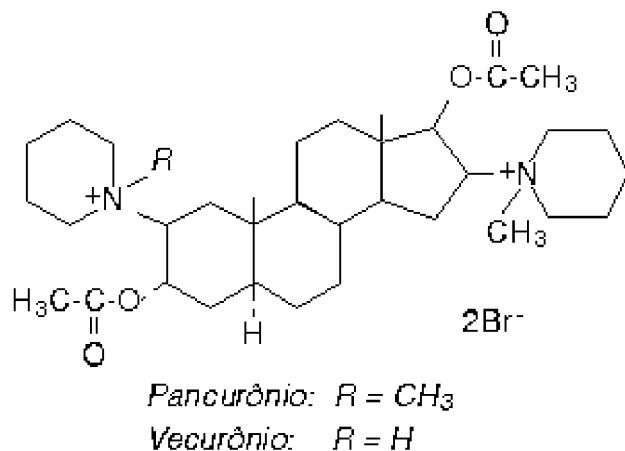


Fig 3 - Fórmulas estruturais do pancurônio e do vecurônio. Observar que o vecurônio é o análogo monoquaternário do pancurônio desprovido do grupo terciário metil no nitrogênio 2 β.

em derivados 3-OH, 17-OH e 3,17-OH. O derivado 3-desacetil-vecurônio (3-OH) apresenta aproximadamente 50% da potência de bloqueio neuromuscular do vecurônio.

O vecurônio é discretamente mais potente do que o pancurônio. Sua dose eficaz em crianças é maior do que em adolescentes e adultos⁴³⁻⁴⁵. As crianças geralmente recuperam-se mais rapidamente do bloqueio neuromuscular provocado pelo vecurônio do que os adolescentes nos quais as doses necessárias, assim como os tempos de recuperação, são mais próximas das do adulto. Doses de vecurônio de 70-120 µg/kg geralmente proporcionam condições de satisfatórias a excelentes para intubação traqueal. Nessas doses a paralisia completa ocorre em 2,2-3 minutos e a recuperação completa em 30-45 minutos sendo o efeito das doses maiores um pouco mais prolongado⁴⁶.

Um estudo farmacocinético revelou volume de distribuição menor e *clearance* plasmática mais rápida em crianças do que em adultos, fato que poderia explicar a menor duração do efeito nas crianças do que nos adultos⁴⁷. Outro estudo sugeriu que a curta duração de ação do vecurônio na população pediátrica pode ser devida a seu menor tempo médio de residência plasmática⁴⁸.

A ausência de efeitos colaterais,

mesmo em doses altas, levou ao uso de vecurônio para intubação rápida em circunstâncias nas quais a succinilcolina esteja contraindicada. O aumento da dose de vecurônio de 100 para até 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ diminui o tempo de latência (para depressão de 95% da contração simples) de 83 para 39 segundos, sendo esse tempo próximo dos 24 segundos de latência geralmente observados com succinilcolina na dose de 2 mg/kg . As doses mais altas de vecurônio, todavia, prolongam significativamente sua duração de ação aumentando o tempo de recuperação a 25% do controle, de 25 para 75 minutos. O tempo comparável de recuperação com 2 mg/kg de succinilcolina é de aproximadamente 6 minutos⁴⁹. Como os bloqueadores neuromusculares adespolarizantes possuem efeitos mínimos (se é que algum) na pressão intra-ocular, uma dose alta de vecurônio (300-400 $\mu\text{g}/\text{kg}$) seria uma boa opção quando fosse necessária intubação rápida em situações de lesão ocular perfurante.

Muitos bloqueadores neuromusculares demonstram propriedades cumulativas (dose necessária diminuindo progressivamente com a frequência de repetição). Tal efeito cumulativo não é muito evidente quando se emprega vecurônio em crianças anestesiadas com N_2O /narcótico ou em terapia intensiva⁵⁰. Todavia, após aproximadamente 30 minutos de infusão contínua na presença de halotano ou, mais acentuadamente, de isoflurano observa-se diminuição da dose necessária⁵¹. De um modo geral, tanto o halotano como o isoflurano potencializam os efeitos neuromusculares do vecurônio mas com a peculiaridade que o isoflurano prolonga sua ação em aproximadamente 25%, enquanto o halotano não afeta sua duração de ação⁵².

A dose de atracúrio em lactentes e em crianças é grosseiramente comparável, mas com vecurônio os lactentes mostram uma sensibilidade muito mais evidente. Durante anestesia balanceada a DE_{95} de vecurônio foi de 47 $\mu\text{g}/\text{kg}$ em lactentes e de 81 $\mu\text{g}/\text{kg}$ em crianças de 3 a 10 anos de idade (Tabela I)⁵³. Foi obser-

vada tendência idêntica mas de forma menos intensa durante anestesia com halotano⁵⁴. É importante notar que esse tipo de sensibilidade é observado com praticamente todos os bloqueadores neuromusculares de longa duração, mas que a diferença notada consiste em que a sensibilidade ao vecurônio estende-se até aproximadamente 1 ano de idade, ao passo que a sensibilidade aos demais relaxantes é geralmente restrita ao período neonatal imediato.

As doses em lactentes não apenas são menores mas sua duração é mais prolongada, na realidade quase duas vezes mais prolongada, do que em pacientes de mais idade. Após 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vecurônio durante anestesia com halotano foi observada recuperação a 90% em 73 minutos nos lactentes e em 35 minutos em crianças maiores. O índice de recuperação (25-75% da contração simples controle) também foi prolongado (18 minutos em lactentes e 10 minutos em crianças maiores)^{54,55}. Durante anestesia balanceada em lactentes, 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vecurônio determinam 42 minutos de relaxamento cirúrgico (10% do controle), sendo o índice de recuperação de 21 minutos e a recuperação a 90% do controle de 55 minutos. Tais intervalos de tempo representam 1,7-2,9 vezes os que foram observados em pacientes de mais idade⁵⁶. Observações semelhantes também foram feitas em trabalhos empregando técnicas de infusão contínua. A velocidade de infusão necessária para manter bloqueio neuromuscular de 90-95% durante anestesia balanceada foi de 62 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ em lactentes e neonatos e de 89 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ em crianças de mais idade. Tais observações foram recentemente confirmadas pela administração de doses equipotentes de vecurônio em lactentes e crianças de mais idade tendo sido constatado que mesmo com essas doses os índices de recuperação foram aproximadamente 90% mais prolongados nos lactentes do que nas demais crianças⁵⁷. Tal fato levou alguns investigadores a concluir que o vecurônio deve mais corretamente ser considerado como um bloqueador de longa duração em pacientes com menos de 1 ano de idade⁵⁸.

Esse efeito de longa duração poderia ser presumido como ainda mais pronunciado nos neonatos.

O perfil farmacocinético do vecurônio nos lactentes apresenta alguma semelhança aos bloqueadores neuromusculares adespolarizantes de longa duração. Por exemplo, nessa faixa etária a concentração plasmática necessária para causar depressão de 50% da contração simples é aproximadamente metade do que em crianças de mais idade (57 e 110 ng/ml respectivamente), ao passo que o volume de distribuição, em condições estáveis, é maior do que nas crianças de mais idade (357 e 204 ml/kg respectivamente). Esses fatores possivelmente se contrabalançam parcialmente no que diz respeito à determinação das doses em *bolus* necessárias. A menor concentração plasmática de vecurônio em combinação com o maior volume de distribuição determina diminuição relativamente mais lenta da concentração plasmática durante a recuperação, o que se expressa como um tempo médio de residência plasmática prolongado nos pacientes de muito tenra idade (66 e 34 minutos)⁴⁸. Conseqüentemente, a dose de vecurônio e, especialmente, as doses adicionais devem ser mais cuidadosamente tituladas nos lactentes do que nas demais crianças.

Episódios ocasionais de efeito prolongado com vecurônio têm sido relatados em lactentes com função renal comprometida⁵⁹. Tal circunstância é atribuída ao fato da droga apresentar duração de ação caracteristicamente maior no neonato e de sofrer biotransformação, especialmente no fígado, com eliminação parcial pelos rins.

Como seu perfil cardiovascular é extraordinariamente estável o vecurônio pode ser usado como relaxante muscular de escolha para intubação traqueal, especialmente nas operações que terão mais de uma hora de duração. Nesses casos uma dose de 70-100 µg/kg pode ser empregada com segurança. Nos lactentes existe a vantagem adicional do rápido início de ação com relaxamento muscular com-

pleto em aproximadamente 1,2 min contra 2,5 min nas crianças maiores^{55,56}. O motivo pode ser o maior débito cardíaco nos lactentes que leva o vecurônio mais rapidamente a seu local de ação.

Tanto o atracúrio quanto o vecurônio são compostos ácidos (pH 3-4) que podem ser facilmente desativados em meios alcalinos. Quando se injeta atracúrio ou vecurônio imediatamente após tiopental (pH 10-11) em equipo para administração de soluções intravenosas com gotejamento lento, pode ocorrer precipitação e perda de potência do relaxante muscular. O anesthesiologista, portanto, deve assegurar-se que o tiopental foi completamente removido do equipo de infusão antes de administrar esses relaxantes. Cumpre mencionar a inconveniência da administração intramuscular desses agentes pelo fato de suas soluções serem ácidas. Assim, a succinilcolina permanece como o único relaxante muscular de duração curta-intermediária passível de administração por via intramuscular.

Os relaxantes musculares de duração curta e intermediária vêm desempenhando um papel preferencial aos de longa duração na prática rotineira, provavelmente porque a duração de ação mais curta confere um elemento adicional de segurança ao final da operação. A criança que apresenta "discreta" fraqueza muscular ao término da cirurgia geralmente a supera em curto intervalo de tempo. Mesmo na ausência de reversão uma criança que de início é quase incapaz de levantar seus braços, dentro de apenas dois a três minutos consegue movê-los com mais desenvoltura. Esse efeito é observado mais comumente com o atracúrio do que com o vecurônio porque sua via singular de degradação proporciona uma recuperação mais previsível.

Um dos tópicos mais freqüentemente discutidos é a questão de saber se os efeitos neuromusculares dos relaxantes musculares adespolarizantes devem ser revertidos em todos os casos, mesmo se a monitorização do bloqueio neuromuscular e as condições clínicas

do paciente indicarem ausência de fraqueza muscular. O argumento a favor da reversão rotineira procede do conhecimento teórico de que o bloqueio neuromuscular somente se manifesta pela diminuição da contração simples após ocupação de mais de 70% dos receptores. Tal raciocínio teria valor há uma década quando os únicos agentes adespolarizantes disponíveis eram os de longa duração e as técnicas de avaliação da função neuromuscular não eram tão sofisticadas como atualmente. Hoje em dia o emprego de monitores neuromusculares confiáveis associado à observação clínica e às medidas da suficiência respiratória permite admitir que a reversão nem sempre será necessária. Isso é particularmente verídico no que diz respeito aos relaxantes musculares de ação curta e intermediária recentemente desenvolvidos. De fato, quando decorre um intervalo suficiente entre a última dose do relaxante e o final da cirurgia, e quando todos os sinais indicarem que a criança está devidamente recuperada, é permissível não usar antecipadamente agentes farmacológicos para a reversão e continuar observando cuidadosamente o paciente. Havendo qualquer dúvida o anestesiológista evidentemente deverá empregar todos os esforços para antagonizar o mínimo efeito residual de qualquer bloqueador neuromuscular.

Rocurônio

O brometo de rocurônio (ORG 9426) é um novo relaxante muscular de ação intermediária atualmente em fase de investigação clínica (Figura 4). É um análogo 3-hidróxi do vecurônio com duração de ação semelhante. Todavia, devido a sua baixa potência, apresenta início de ação mais rápido do que os demais relaxantes adespolarizantes. Suas DE_{50} e DE_{95} em crianças durante anestesia com halotano são respectivamente em torno de 175 e 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$, valores mais altos do que os relatados em adultos, da ordem de 110 e 350 $\mu\text{g}/\text{kg}$ respectivamente^{60,61}. Em doses elevadas o rocurônio apresenta discreta tendência

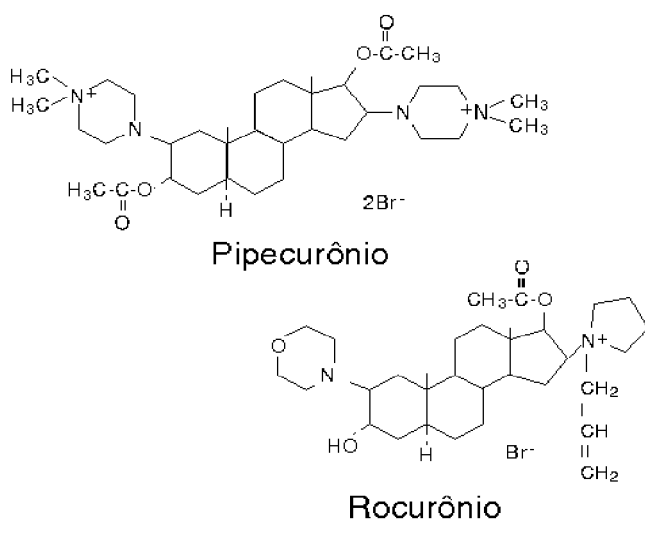


Fig 4 - Estruturas químicas do pipecurônio e do rocurônio.

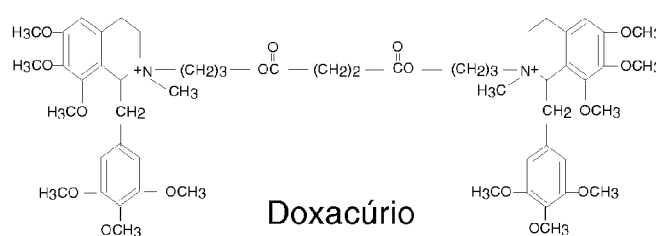


Fig 5 - Fórmula estrutural do doxacúrio. Observar sua estrutura di-éster benzil-isoquinolínica bis-quaternária, semelhante às do mivacúrio e do atracúrio.

taquicardizante.

RELAXANTES MUSCULARES DE LONGA DURAÇÃO

Doxacúrio

O doxacúrio é o mais potente bloqueador neuromuscular disponível. É um di-éster benzil-isoquinolínico bis-quaternário (Figura 5). Apresenta aproximadamente o dobro da potência do pancurônio e do pipecurônio (Figura 2). Sua maior vantagem, assim como a do pipecurônio, consiste na ausência de efeitos colaterais. É eliminado principalmente *in natura* pelos rins sendo secundariamente passível de excreção biliar. A hidrólise éster pode igualmente ser importante no término de seu efeito.

A DE_{95} do doxacúrio em crianças é 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ o que representa aproximadamente uma

e meia vezes à do adulto^{62,63}. Sua duração de ação é semelhante à da D-tubocurarina e à da metocurarina. Assim como a da maioria dos relaxantes de longa duração, a dose eficaz de doxacúrio é maior e sua duração de ação mais curta nas crianças do que à relatada em adultos.

Pipecurônio

O pipecurônio é um análogo molecular do pancurônio porém com os dois átomos de nitrogênio quaternário em posição mais distante (Figura 4). É isento de efeitos colaterais histaminérgicos e autonômicos com manifestações cardiovasculares mesmo em doses 4 vezes superiores à DE₉₅. Apresenta ligação de 75% com a albumina plasmática e sua principal eliminação é renal embora possa haver alguma biotransformação hepática.

A DE₉₅ do pipecurônio em crianças durante anestesia com fentanil e N₂O:O₂ é aproximadamente 80 µg/kg (em contraste com 60 µg/kg em adultos) e 50 µg/kg durante anestesia com halotano^{64,65}. O isoflurano potencializa acentuadamente a ação do pipecurônio ao passo que o efeito do halotano é menos pronunciado⁶⁶. Tanto com o pipecurônio como com os outros relaxantes de longa duração, as crianças parecem necessitar doses maiores do que os adultos para alcançar graus comparáveis de relaxamento e tendem a se recuperar mais rapidamente de seus efeitos. Após uma DE₉₅ a recuperação completa em crianças ocorre em pouco mais de uma hora. As doses podem ser repetidas, se necessário, a cada meia hora, em valores correspondentes a um terço ou um quarto da dose original. Nas crianças também existe tendência para recuperação mais rápida de seus efeitos.

Em lactentes as DE₅₀ e DE₉₅ com halotano são respectivamente de 19 e 35 µg/kg e com narcóticos de 24 e 47 µg/kg, valores menores do que os mencionados acima para crianças^{64,66}. A recuperação dessas doses equipotentes parece mais rápida nos lactentes do que nas crianças de mais idade.

Goudsouzian NG, Parsloe CP - Os Novos Relaxantes Musculares em Pediatria

UNITERMOS: CIRURGIA: Pediátrica; RELAXANTES NEUROMUSCULARES

REFERÊNCIAS

01. Goudsouzian NG, Denman W, Schwartz A, Shorten G, Foster V, Samara B - Pharmacodynamic and hemodynamic effects of mivacurium in infants anesthetized with halothane and nitrous oxide. *Anesthesiology*, 1993; 79: 919-925.
02. Woelfel SK, Brandom BW, MCGowan F, Cook DR - Clinical pharmacology of mivacurium in pediatric patients less than two years during nitrous oxide-halothane. *Anesth Analg*, 1993; 77: 713-720.
03. Goudsouzian NG, Alifimoff JK, Eberly C, Smeets R, Griswold J, Miler V, McNulty BF, Savarese JJ - Neuromuscular and cardiovascular effects of mivacurium in children. *Anesthesiology*, 1989; 70: 237-242.
04. Brandom BW, Sarner JB, Woelfel SK, Dong ML, Horn MC, Broland LM, Weakly JN - Mivacurium infusion requirements in pediatric surgical patients during nitrous oxide-halothane and during nitrous oxide-narcotic anesthesia. *Anesth Analg*, 1990, 71: 16-22.
05. Gronert BJ, Woelfel SK, Cook DR - Comparison of high equipotent doses of mivacurium and succinylcholine in children 2-12 years old. *Anesthesiology*, 1993; 79: A966.
06. Alifimoff JK, Goudsouzian NG - Continuous infusion of mivacurium in children. *Brit J Anaesth* 1989; 63: 520-524.
07. Meretoja OA, Olkkola KT - Pharmacodynamics of mivacurium in children, using a computer-controlled infusion. *Brit J Anaesth*, 1993; 71: 232-237.
08. Goudsouzian NG, d'Hollander AA, Viby-Mogensen - Prolonged neuromuscular block from mivacurium in two patients with cholinesterase deficiency. *Anesth Analg*, 1993; 76: 194-196.
09. Bevan DR - Prolonged mivacurium-induced neuromuscular block. *Anesth Analg*, 1993; 77: 4-6.
10. Goudsouzian NG, Liu LMP, Coté CJ, Gionfriddo M,

- Rudd GD - Safety and efficacy of atracurium in adolescents and children anesthetized with halothane. *Anesthesiology*, 1983; 59: 459-462.
11. Bandom BW, Rudd GD, Cook DR - Clinical pharmacology of atracurium in paediatric patients. *Brit J Anaesth*, 1983; 55: 117S-121S.
 12. Meretoja OA, Kalli I - Spontaneous recovery of neuromuscular function after atracurium in pediatric patients. *Anesth Analg*, 1986; 65: 1042-1046.
 13. Meakin G, Sweet PT, Bevan JC, Bevan DR - Neostigmine and edrophonium as antagonists of pancuronium in infants and children. *Anesthesiology*, 1983; 59: 316-321.
 14. Goudsouzian NG - Atracurium in infants and children. *Brit J Anaesth*, 1986; 58: 23S- 28S.
 15. Ved SA, Chen J, Reed M, Fleming N - Intubation with low-dose atracurium in children. *Anesth Analg*, 1989; 68: 609-613.
 16. Fisher DM, Canfell PC, Spellman MJ, Miller RD - Pharmacokinetics and pharmacodynamics of atracurium in infants and children. *Anesthesiology*, 1990; 73: 33-37.
 17. Bandom BW, Woelfel SK, Cook DR, Fehr BL, Rudd DG - Clinical pharmacology of atracurium in infants. *Anesth Analg*, 1984; 63: 309-312.
 18. Goudsouzian NG, Liu LMP, Gionfriddo M, Rudd GD - Neuromuscular effects of atracurium in infants and children. *Anesthesiology*, 1985; 62: 75-79.
 19. Meakin G, Shaw EA, Baker RD, Morris P - Comparison of atracurium-induced neuromuscular blockade in neonates, infants and children. *Brit J Anaesth*, 1988; 60: 171-175.
 20. Goudsouzian NG, Martyn JJ, Rudd GD, Gionfriddo M - Continuous infusion of atracurium in children. *Anesthesiology*, 1986; 64: 171-174.
 21. Bandom BW, Cook D Ryan, Woelfel SK, Rudd GD, Fehr B, Lineberry CG - Atracurium infusion requirements in children during halothane, isoflurane and narcotic anesthesia. *Anesth Analg*, 1985; 64: 471-476.
 22. Kalli I, Meretoja OA - Infusion of atracurium in neonates, infants and children. A study of dose requirements. *Brit J Anaesth*, 1988; 60: 651-654.
 23. Wait CM, Goat VA - Atracurium infusion during paediatric craniofacial surgery. Closed loop control of neuromuscular block. *Anaesthesia*, 1989; 44: 567-570.
 24. Goudsouzian NG - Atracurium infusion in infants. *Anesthesiology*, 1988; 68: 267-269.
 25. Kalli I, Meretoja OA - Infusion of atracurium in neonates, infants and children. A study of dose requirements. *Brit J Anaesth*, 1988; 60: 651-654.
 26. Nightingale DA - Use of atracurium in neonatal anaesthesia. *Brit J Anaesth*, 1986; 58: 32S-36S.
 27. Goudsouzian NG, Gelb C - Histamine release from the administration of suxamethonium and atracurium in adolescents. *Paed Anaesth*, 1991; 1: 41-45.
 28. Woods I, Morris P, Meakin G - Severe bronchospasm following the use of atracurium in children. *Anaesthesia*, 1985; 40: 207-208.
 29. Cohen AY, Frank G - Periorbital edema after atracurium administration. *Anesthesiology*, 1987; 66: 431-432.
 30. Goudsouzian NG, Young ET, Moss J, Liu LMP - Histamine release during the administration of atracurium or vecuronium in children. *Brit J Anaesth*, 1986; 58: 1229-1233.
 31. Lawson DH, Paice GM, Glavin RJ, Andrews EB, Branche C, Tilson H, Jick H - Atracurium - a post marketing surveillance study. UK study and discussion. *Brit J Anaesth*, 1989; 62: 596-600.
 32. Jick H, Andrews EB, Tilson HH, Pfanshmidt H, Branche C, Walker AM, Lawson DH - Atracurium - a post marketing surveillance study: Methods and US experience. *Brit J Anaesth*, 1989; 62: 590-595.
 33. Pollock EMM, MacLeod AD, McNicol LR - Anaphylactoid reaction complicating neonatal anaesthesia. *Anaesthesia*, 1986; 41: 178-180.
 34. Treuren BC, Buckley DHF - Anaphylactoid reaction to vecuronium. *Brit J Anaesth*, 1990; 64: 125-126.
 35. Bandom BW, Stiler RL, Cook DR, Woelfel SK, Chakravorti S, Lai A - Pharmacokinetics of atracurium in anaesthetized infants and children. *Brit J Anaesth*, 1986; 58: 1210-1213.
 36. Gwinnutt CL, Eddleston JM, Edwards D, Pollard BJ - Concentrations of atracurium and laudanosine in cerebrospinal fluid and plasma in the intensive care patients. *Brit J Anaesth*, 1990; 65: 829-832.
 37. Durcan J, Carter JA - Overdose of atracurium. *Anaesthesia*, 1986; 41: 767.
 38. Charlton AJ, Harper NJN, Edwards D, Wilson AC - Atracurium overdose in a small infant. *Anaesthesia*, 1989; 44: 485-486.
 39. Tabardel Y, Paguay T, Senterre J - Prolonged infusion of atracurium in an infant. *Dev Pharm Ther*, 1986; 15: 52-56.
 40. Hall ID, Leiman BC, Atracurium in neonatal anaesthesia. [carta] *Can Anaesth Soc J*, 1985; 32(4): 453-454.
 41. Simpson DA, Green DW - Use of atracurium during major abdominal surgery in infants with hepatic dysfunction from biliary atresia. *Br J Anaesth*, 1986; 58: 1214-1217.

42. Bencini AF, Scaf AHJ, Sohn YJ, Kersten-Kleef UW, Agoston S - Hepatobiliary disposition of vecuronium bromide in man. *Brit J Anaesth*, 1986; 58: 988-995.
43. Fisher DM, Miller RD - Neuromuscular effects of vecuronium (ORG NC45) in infants and children during N₂O halothane anesthesia. *Anesthesiology*, 1983; 58: 519-523.
44. Goudsouzian NG, Martyn JJA, Liu LMP et al - Safety and efficacy of vecuronium in adolescents and children. *Anesth Analg*, 1983; 62: 1083-1088.
45. Meistelman C, Loose JP, Saint-Maurice. Delleur MM, DaSilva GL - Clinical pharmacology of vecuronium in children. Studies during nitrous oxide and halothane in oxygen anesthesia. *Brit J Anaesth*, 1986; 58: 996-1000.
46. Ferres CJ, Crean PM, Mirakhor RK - An evaluation of Org NC45 (vecuronium) in paediatric anaesthesia. *Anaesthesia*, 1983; 38: 943-947.
47. Steinbereithner K, Fitzal S, Schwarz S - Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium in children. *Cahiers d'Anesthesiologie*, 1984; 32: 5-10.
48. Fisher DM, Castagnoli K, Miller RD - Vecuronium kinetics and dynamics in anesthetized infants and children. *Clin Pharm Ther*, 1985; 37: 402-406.
49. Sloan MH, Lerman J, Bissonnette B - Pharmacodynamics of high - dose vecuronium in children during balanced anesthesia. *Anesthesiology*, 1991; 74: 656-659.
50. Eldadah MK, Newth CJ - Vecuronium by continuous infusion for neuromuscular blockade in infants and children. *Crit Care Med*, 1989; 10: 989-992.
51. Dong ML, Woelfel SK, Brandom BW, Sarner JB, Cook DR - Vecuronium infusion requirements in children during halothane N₂O, isoflurane N₂O and fentanyl N₂O anesthesia. *Anesthesiology*, 1989; 71: A1039.
52. Pittet JF, Melis A, Rouge JC, Morrel DR, Gemperle G, Tassonyi E - Effect of volatile anesthetics on vecuronium-induced neuromuscular blockade in children. *Anesth Analg*, 1990; 70: 248-252.
53. Meretoja OA, Wirtavuori K, Neuvonen PJ - Age-dependence of the dose-response curve of vecuronium in pediatric patients during balanced anesthesia. *Anesth Analg*, 1988; 67: 21-26.
54. Schippers HC, Bell B, Jackson-Rees G - Dose response curve of vecuronium bromide in anesthetized neonates, infants and children. *Anesthesiology*, 1988; 69: A761.
55. Motsch J, Hutschenreuter K, Ismaily AJ, von Blohn K - Vecuronium in infants and children. Clinical and neuromuscular effects. *Anaesthesist*, 1985; 34: 382-387.
56. Kalli I, Meretoja OA - Duration of action of vecuronium in infants and children anaesthetized without potent inhalational agents. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1989; 33(1): 29-33.
57. Taivainen T, Praefort L, Meretoja A - Duration of action of an equipotent dose of vecuronium in infants and children. *Paed Anaesth*, 1993; 3: 75-78.
58. Meretoja OA - Is vecuronium a long-acting neuromuscular blocking agent in neonates and infants? *Brit J Anaesth*, 1989; 62: 184-187.
59. Haynes SR, Morton NS - Prolonged neuromuscular blockade with vecuronium in a neonate with renal failure. *Anaesthesia*, 1990; 45: 743-745.
60. Bikhazi GB, Manin F, Mouhanna J, Haliday MD, Foldes FF - The dose response of ORG 9426 in children anesthetized with halothane. *Anesthesiology*, 1991; 75: A1067.
61. Woelfel SK, Brandom BW, Sarner JB, Cook DR, Cyran JA - Dose-response of ORG 9426 in children during nitrous oxide- halothane anesthesia. *Anesth Analg*, 1991; 72: S326.
62. Goudsouzian NG, Alifimoff JK, Liu LMP, Foster V, McNulty B, Savarese JJ - Neuromuscular and cardiovascular effects of doxacurium in children anesthetized with halothane. *Brit J Anaesth*, 1989; 62: 263-268.
63. Sarner JB, Brandom BW, Cook DR, Dong ML, Horn MC, Woelfel SK - Clinical pharmacology of doxacurium chloride (BW A938U) in children. *Anesth Analg*, 1988; 67: 303-306.
64. Pittet JF, Tassonyi E, Morel DR, Gemperle G, Richter M, Rouge JC - Pipecuronium-induced neuromuscular blockade during nitrous oxide fentanyl, isoflurane and halothane anesthesia in adults and children. *Anesthesiology*, 1989; 71: 210-213.
65. Sarner JB, Brandom BW, Dong ML, Pickle D, Cook DR, Weinberger MJ - Clinical pharmacology of pipecuronium in infants and children during halothane anesthesia. *Anesth Analg*, 1990; 71: 362-366.
66. Pittet JF, Tassonyi E, Morel DR, Gemperle G, Rouge JC - Neuromuscular effects of pipecuronium bromide in infants and children during nitrous oxide-alfentanil anesthesia. *Anesthesiology*, 1990; 72: 432-435.