

## Uso de Bloqueadores Neuromusculares em Pediatria

Maria Cristina Simões de Almeida, TSA<sup>1</sup>

Almeida MCS - Uso de Bloqueadores Neuromusculares em Pediatria

UNITERMOS - ANESTESIA: Pediátrica; BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES

Almeida MCS - Pediatric Use of Neuromuscular Blockers

KEY WORDS - ANESTHESIA: Pediatric; NEUROMUSCULAR BLOCKERS

Em crianças, a intensa reatividade das vias aéreas em resposta a manobras reflexógenas ou dolorosas, a infecções ou secreções, freqüentemente conduz ao laringoespasmó, ao aumento do tônus do tórax e da musculatura abdominal e apnéia de origem central. Essas são fortes razões para o uso freqüente de bloqueadores neuromusculares (BNM) em pediatria, que são mais indicados principalmente para facilitar o manuseio das vias aéreas<sup>1</sup>.

Tendo em vista o crescente número de intervenções cirúrgicas intra-uterinas diagnósticas ou para correções de mal formações fetais<sup>2</sup>, tem-se tornado igualmente importante o conhecimento das particularidades das respostas fetais aos BNM, pois alguns desses procedimentos podem levar à indução de trabalho de parto e a nascimento prematuro<sup>3</sup>.

A natureza da transmissão neuromuscular, conseqüentemente o efeito dos BNM, modifica-se do nascimento até a idade adulta. Essas diferenças de respostas entre as idades estão relacionadas, entre outros fatores, à maturação da junção neuromuscular, às diferentes proporções de fibras de rápida e de lenta contração e às diferenças na grandeza da massa muscular. Igualmente importantes são as alterações da composição dos líquidos corporais, mais especificamente do fluido extracelular. As diferenças no grau de maturação dos rins e do fígado também merecem ser consideradas, pois interferem na metabolização e na depuração desses fármacos<sup>4</sup>.

O objetivo desta revisão é relacionar esses aspectos com o uso de BNM.

### O SISTEMA NEUROMUSCULAR E A JUNÇÃO NEUROMUSCULAR

Durante a gestação, a velocidade de condução nos nervos motores cresce com a progressiva mielinização neuronal<sup>5</sup>. A transformação dos miofibrilos em fibra muscular desenvolvida ocorre nas fases tardias da gestação e nas primeiras semanas de vida extra uterina<sup>6</sup> e a junção neuromuscular mostra-se totalmente ramificada só aos 2 anos de idade.

Avanços recentes em biologia molecular permitiram a caracterização da estrutura dos receptores de acetilcolina, que são classificados como "canais ativado por agonistas"<sup>7</sup>. Na junção neuromuscular madura esses receptores estão localizados na membrana muscular, nas proximidades do terminal axônico. Estruturalmente são formados por subunidades, dispostas lado a lado de forma a parecerem uma roseta. As 5 subunidades foram denominadas de  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ , sendo que duas delas são do tipo  $\alpha$ <sup>7</sup>.

Existem dificuldades na determinação da natureza desses receptores em seres humanos ainda em crescimento, pois os métodos usualmente empregados para adultos não são aplicáveis a crianças, principalmente pela incapacidade de imobilizá-las sem anestesia<sup>8</sup>. Assim, a maioria dos estudos é em animais em desenvolvimento<sup>9</sup>. Estes apresentam um grande número de receptores nicotínicos fora da junção neuromuscular, denominados de extra-juncionais. Também conhecidos pela designação de receptores nicotínicos musculares ou imaturos, diferem daqueles dos adultos pela presença da subunidade  $\chi$  no lugar da sub-unidade  $\epsilon$ . Esses receptores assim permanecem até os dois primeiros meses de vida<sup>10</sup>, conferindo algumas características importantes à transmissão neuromuscular, dentre elas um tempo maior de abertura do poro central do receptor com maior efluxo de íons potássio<sup>11</sup>.

O tempo de abertura do canal depende basicamente do tipo de agonista, e não do tempo em que o agonista ocupa a subunidade  $\alpha$ . Por exemplo, os receptores juncionais, ativado pela acetilcolina, apresentam tempo de abertura do canal de 1 ms, a despeito da acetilcolina ali permanecer por tempo muito mais curto<sup>7</sup>.

Com o desenvolvimento, ocorrem também alterações quantitativas e qualitativas nas fibras musculares, implicando em respostas diferentes do mesmo músculo de acordo com a idade. Algumas fibras musculares, primariamente caracterizadas como de condução lenta, evoluem progressivamente

1. Professora Adjunta de Anestesiologia da UFSC e Doutora em Medicina pela Universidade Johannes Gutenberg - Alemanha

Apresentado em 07 de abril de 2000

Aceito para publicação em 31 de maio de 2000

Correspondência para Dra. Maria Cristina Simões de Almeida  
Rua Bocaiúva, 2040/401  
88015-530 Florianópolis, SC

© 2000, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

para fibras de condução rápida, modificando, por consequência o padrão da velocidade e da forma de contração<sup>5,10</sup>. Outras, como por exemplo o diafragma e os músculos intercostais, desenvolvem-se em direção oposta, isto é, nos primeiros meses de vida extra-uterina, observa-se um aumento do percentual de fibras de contração lenta<sup>4,11</sup>. No que concerne aos BNM, as fibras de condução rápida são prontamente bloqueadas pois são mais sensíveis aos agentes adespolarizantes. Assim, é de se esperar que os recém-nascidos apresentem maior resistência ao relaxamento do diafragma e dos músculos intercostais quando recebem BNM competitivos.

Paralelamente ao diferente comportamento do mesmo músculo ao BNM, há também diferentes respostas dos músculos entre si, de forma que, por exemplo, o atracúrio apresenta potência diferente no músculo adutor do polegar e no masséter<sup>12</sup>.

As crianças também diferem dos adultos no que diz respeito ao tamanho da massa muscular. Assim, se for utilizado inicialmente o peso para o cálculo da dose a ser administrada, pode-se incorrer no risco de superdosagem. No primeiro ano de vida, o compartimento gorduroso aumenta consideravelmente, chegando a atingir 30% do peso corporal enquanto que a massa muscular é pequena. Ao contrário, o valor da massa muscular é expressivo em crianças na fase final de crescimento, chegando a atingir 40% do peso total<sup>13</sup>. Por isso crianças pré adolescentes necessitam de doses maiores de BNM adespolarizantes se comparados aos neonatos e aos adultos<sup>14,15</sup>.

#### COMPOSIÇÃO DOS LÍQUIDOS CORPORAIS E SUA INTERFERÊNCIA COM OS BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES

Dentre os fatores que interferem de forma significativa nas respostas aos BNM figura a composição corporal.

Os BNM são moléculas ionizadas e pouco solúveis em gordura, e se distribuem principalmente no plasma e no líquido extracelular. O volume dos líquidos corporais varia com a idade. Nos recém-nascidos o volume de distribuição contribui com aproximadamente 44% do peso corporal enquanto que no adulto esse percentual não passa de 23%<sup>13</sup>. Assim, no que diz respeito aos BNM, Wierda e col<sup>16</sup> registraram cor-

relações negativas entre o peso e o volume de distribuição na fase de equilíbrio para o rocurônio, embora esses resultados farmacocinéticos não sejam unânimes na literatura<sup>17</sup>. Esse maior volume de distribuição é significativo para crianças abaixo de 4 anos de idade<sup>16</sup>. Como o volume do líquido extracelular está mais relacionado com a área da superfície corporal do que propriamente com o peso<sup>5</sup>, alguns autores sugerem que a diferença do efeito pode ser diminuída se a dose do BNM for calculada em termos de superfície corporal<sup>4</sup>. Essa observação foi registrada para a succinilcolina<sup>18</sup> mas não para outros BNM adespolarizantes<sup>19</sup>.

Em pediatria, o cálculo da dose de diversos fármacos utilizando a superfície corporal tem sido recomendado há mais de 90 anos, e habitualmente se utilizam réguas que relacionam dimensões físicas, como o peso e a altura para determinada idade. No entanto, há substanciais variações do peso e da altura entre as idades. Como o índice terapêutico (a relação entre o efeito tóxico e a dose efetiva) é na maioria das vezes acima de 50%, é possível se aceitar cálculos de doses com variações de 10-20%<sup>20</sup>.

A partir da análise de vários métodos que utilizaram réguas, autores sugeriram o seguinte cálculo prático para as doses dos BNM: em crianças de até 30 kg, a dose deve ser (peso x 2) % da dose do adulto e para crianças acima de 30 kg, (peso + 2) % da dose do adulto. Assim, se o atracúrio for tomado como exemplo, com uma dose de adulto em torno de 35 mg, uma criança de 8,5 kg receberia aproximadamente 6 mg ao invés de 4,25 mg, se fosse levado em conta somente o peso<sup>20</sup>.

#### POTÊNCIA, DURAÇÃO DE AÇÃO E REVERSÃO

Há significativa diferença na potência de acordo com a idade, de forma que a administração da dose apropriada conduz a início de ação e duração de ação mais previsíveis. Os diferentes valores, no que diz respeito à potência, figuram na tabela I.

De uma forma geral pode-se dizer que a recuperação do mivacúrio, do pancurônio, do rocurônio, do vecurônio e da succinilcolina é mais rápida em crianças pré escolares do que em adultos<sup>1</sup>.

Tabela I - Potência (DE95 em mg.kg<sup>-1</sup>) de Diversos BNM em Relação à Idade<sup>1,21-24</sup>

|                | Recém-nascidos | Lactentes | Pré-escolares | Adultos |
|----------------|----------------|-----------|---------------|---------|
| Atracúrio      | 0,22           | 0,24      | 0,33          | 0,21    |
| Mivacúrio      | -              | 0,13      | 0,14          | 0,80    |
| Rapacurônio    | -              | 0,28      | 0,32          | 1,0     |
| Vecurônio      | 0,04           | 0,04      | 0,08          | 0,04    |
| Rocurônio      | -              | 0,25      | 0,40          | 0,35    |
| Pancurônio     | 0,07           | 0,06      | 0,09          | 0,07    |
| Succinilcolina | -              | 0,61      | 0,35          | 0,29    |

O perfil de recuperação do mivacúrio  $0,25 \text{ mg.kg}^{-1}$  é semelhante em lactentes e pré escolares (em torno de 10 minutos) e é aproximadamente 30% mais curto do que em adultos<sup>23</sup>. Essa rápida recuperação, devida à presença de colinesterase plasmática normal, dispensa na maioria das vezes o uso de anticolinesterásicos<sup>25</sup>.

Em relação a outros BNM adespolarizantes, pelo potencial risco de ventilação inadequada secundária ao bloqueio residual, a maioria dos anesthesiologistas antagoniza rotineiramente o bloqueio neuromuscular, com a combinação de atropina  $0,03 \text{ mg.kg}^{-1}$  e neostigmina  $0,07 \text{ mg.kg}^{-1}$ <sup>5</sup>.

O uso de anticolinesterásicos deve ser cauteloso e só iniciado quando há algum sinal de recuperação da atividade muscular<sup>5</sup>. Após a reversão, as crianças devem apresentar tônus muscular adequado, com a capacidade de fletir braços e pernas<sup>1</sup>. O bloqueio residual pode ocorrer, principalmente quando se administra BNM de longa duração e, nesses casos, as crianças podem se queixar de tonturas e de pouca visão<sup>25</sup>. Mas, de uma forma geral, as crianças com mais de dois anos de idade que recebem pancurônio, vecurônio ou atracúrio, apresentam menor índice de curarização residual em comparação aos adultos, mostrando que a fraqueza muscular e o comprometimento da ventilação passam a ser efeitos pouco marcantes<sup>27</sup>.

Ao final da reversão é possível que algumas crianças ainda apresentem tônus motor pobre, ventilando inadequadamente. É válido lembrar que essa situação pode estar associada à outras causas não diretamente relacionadas aos BNM, como hipotermia, hipotensão arterial e acidose. O diagnóstico de alguma interação medicamentosa prolongando a duração dos BNM também deve ser sempre aventado<sup>5</sup>.

## METABOLISMO E ELIMINAÇÃO DOS BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES

A duração de ação dos BNM também está relacionada ao seu metabolismo e sua depuração.

A imaturidade no desenvolvimento não é limitada à junção neuromuscular. Os recém-nascidos exibem uma função renal incompleta e a depuração da creatinina só atinge valores normais aos 2 anos de idade<sup>4</sup>. Se há déficit de metabolismo e/ou depuração dos BNM, a meia vida de eliminação desses fármacos estará aumentada. Essa duração prolongada foi registrada para a d-tubocurarina<sup>28,29</sup> mas não para o pancurônio<sup>24</sup>.

### Succinilcolina

É o único BNM de ação ultra rápida em uso clínico, por isso continua sendo considerado como o agente de escolha em pacientes com estômago cheio<sup>1</sup>.

A dose de  $3 \text{ mg.kg}^{-1}$  em neonatos e lactentes propicia um relaxamento intenso e rápido, enquanto que se o uso for intramuscular recomenda-se a dose de  $4 \text{ mg.kg}^{-1}$ . O uso de injeção intramuscular, como alternativa na ausência de acesso venoso<sup>30</sup>, é uma conduta discutível, pois o efeito preciso da

succinilcolina por essa via, particularmente sobre o laringe, é desconhecido<sup>4</sup>. Além disso, há casos descritos de edema pulmonar não cardiogênico em lactentes, cujo mecanismo permanece obscuro<sup>31</sup>.

A molécula da succinilcolina, por sua grande solubilidade em água, é largamente distribuída no espaço extracelular e daí chega à junção neuromuscular. Como o volume do espaço extracelular está aumentado nos lactentes e em crianças menores<sup>13</sup>, não é raro que se observe "resistência" a esse relaxante, quando o cálculo da dose é baseado exclusivamente no peso<sup>4</sup>.

As curvas de dose-resposta para a succinilcolina em diferentes faixas de idade foi recentemente descrita por vários autores<sup>32,33</sup>. A DE50 é de  $0,29$ ,  $0,21$  e  $0,15 \text{ mg.kg}^{-1}$  em lactentes, pré-escolares e adultos respectivamente<sup>5</sup>.

A duração de ação é positivamente relacionada à idade. Assim,  $1 \text{ mg.kg}^{-1}$  de succinilcolina leva 3, 5, 4, 6, e 9,1 minutos para a recuperação em lactentes, pré escolares e adultos respectivamente<sup>4</sup>.

A despeito dos lactentes apresentarem a metade dos níveis de colinesterase plasmática, se comparados a pré escolares ou aos adultos<sup>34</sup>, não há descrição de prolongamento da ação da succinilcolina nessa faixa etária por esse motivo<sup>5</sup>.

As implicações mais importantes do uso de succinilcolina são a ocorrência de parada cardíaca por hiperpotassemia, usualmente secundária à miólise maciça ou à Hipertermia Maligna.

As miopatias subclínicas são a principal causa da hiperpotassemia aguda, e costumam ser diagnosticadas, na maioria das vezes, somente na idade adulta. Nesse grupo de pacientes há frequentemente um aumento da creatinoquinase, que já é perceptível a partir no período neonatal<sup>1</sup>.

A Hipertermia Maligna, uma entidade nosológica rara mas potencialmente fatal, aparece em torno de 0,1 a 1% em crianças geneticamente susceptíveis<sup>35,36</sup>, usualmente com a associação succinilcolina e anestésico inalatório potente.

Um dos sinais que podem acompanhar essa síndrome é o aumento do tônus muscular, particularmente do masséter<sup>37</sup>.

A rigidez do masséter, quando afastada a causa de dose insuficiente de relaxante<sup>38,39</sup>, é sabidamente um dos sinais clínicos da Hipertermia Maligna<sup>36</sup>, mas pode ocorrer de forma isolada, sem sinais de rbdomiólise ou sem a progressão para a síndrome<sup>40</sup>. Assim, há duas condutas distintas quanto à presença de rigidez do masséter durante uma anestesia: alguns autores optam por prosseguir o procedimento com monitorização cuidadosa, quando a ocorrência do espasmo é um fato isolado<sup>41,42</sup>; outros interrompem o ato anestésico porquê não julgam adequado dar continuidade a um procedimento eletivo após a ocorrência desse importante sinal clínico<sup>43</sup>. Esse dilema tem diminuído com a substituição da succinilcolina por outros BNM em situações eletivas<sup>1</sup>.

As características do trismo do masséter podem ser apontadas:

- dificuldade intensa da abertura da boca;
- a contração é transitória (alguns minutos);

- pode ocorrer mesmo na ausência de respostas musculares ao estímulo elétrico a um nervo periférico;
- pode ser acompanhada de taquicardia ou de arritmias cardíacas não específicas;
- é freqüente o aumento da creatinocinase, presença de mioglobulinúria e mialgias por até 36 horas;
- se é acompanhado de Hipertermia Maligna, geralmente há um intervalo de 20-40 minutos antes da apresentação clínica da síndrome;
- os testes de contratura na presença de cafeína e halotano mostram susceptibilidade à Hipertermia Maligna em 40-60% das crianças<sup>44</sup>.

Outras respostas indesejáveis à succinilcolina incluem os efeitos cardíacos, e o aumento das pressões intra-gástrica e intraocular.

A succinilcolina exerce uma variedade de sinais aparentemente paradoxais no sistema cardiovascular, basicamente interferindo no ritmo cardíaco. Após a injeção intravenosa pode-se observar em lactentes e pré-escolares bradicardia e hipotensão arterial, seguidos de 15 a 30 segundos de taquicardia e hipertensão arterial. Nessa faixa etária também observa-se freqüentemente bradicardia sinusal como um fenômeno isolado, mais comumente registrado após doses múltiplas<sup>4,5</sup> e efetivamente atenuado com atropina 0,02 mg.kg<sup>-1</sup> ou glicopirrolato 0,01 mg.kg<sup>-1</sup><sup>45</sup>. Ritmos não sinusais são observados em até 80% das crianças que recebem dose única de succinilcolina<sup>46</sup>.

O aumento da pressão intra-gástrica está diretamente relacionado à intensidade das miofasciculações<sup>5,47</sup>. Quando essa pressão atinge 20 cm de H<sub>2</sub>O a junção esôfago gástrica torna-se incompetente, com perigo de regurgitação. As crianças, ao contrário dos adultos, raramente apresentam episódios intensos de fasciculação, por terem menor massa muscular. Assim, Salem e col<sup>48</sup> observaram aumento de apenas 4 cm de H<sub>2</sub>O na pressão intra-gástrica após succinilcolina por via venosa em crianças.

Já a elevação da pressão intraocular é observada tanto em adultos como em crianças<sup>47,49</sup> e é devida à contração da musculatura extraocular. Nas lesões oculares perforantes, a elevação dessa pressão causada pela succinilcolina pode acarretar extrusão vítrea<sup>5</sup>.

A redistribuição de uma relativa pequena massa muscular para um grande volume extracelular e o metabolismo da succinilcolina determinam o seu término do efeito<sup>4</sup>.

#### Apnéia Prolongada Após Succinilcolina

A apnéia prolongada pós succinilcolina é uma complicação que só pode ser atribuída exclusivamente ao relaxante quando se monitoriza a transmissão neuromuscular. Se há uma resposta normal a estimulação elétrica de um nervo periférico, situação que ocorre em cerca de 10% dos casos dessa complicação, devem ser aventadas outras causas de origem anestésica<sup>50</sup>.

Na presença de bloqueio muscular prolongado, o raciocínio deverá ser dirigido para a diminuição da atividade da colines-

terase plasmática, ou para um excesso de dose do BNM, ou seja, a presença de bloqueio dual.

A diminuição da atividade da colinesterase plasmática pode ser conseqüente a uma doença adquirida, ou a causas genéticas<sup>51,52</sup>. Dentre as primeiras pode-se citar as doenças malignas<sup>53</sup>, a desnutrição, as doenças cardíacas, como a insuficiência cardíaca congestiva, as doenças renais quando acompanhadas de uremia e alguns dias após queimaduras extensas. Ainda vale lembrar situações especiais como a plasmaferese, a circulação extracorpórea, o uso de citostáticos ou na intoxicação com os inibidores da colinesterase, como os organofosforados<sup>54</sup>.

Dentre as causas congênitas, as mais importantes são a presença do gem atípico para a enzima, ou a presença de genes fluoreto-resistente ou silente. Variantes genéticas, identificadas com as letras J, K e H também já foram descritas<sup>52,54,55</sup>.

O bloqueio dual ou também conhecido como bloqueio de fase II, é conseqüente a superdosagem de succinilcolina ou a infusão contínua desse agente. A característica é a presença de fadiga na aferição da resposta motora com estimuladores de nervos periféricos<sup>56</sup>.

O tratamento da apnéia prolongada deve estar baseado na resposta à estimulação do nervo periférico. Os princípios genéricos incluem:

- continuar a ventilação com óxido nítrico e oxigênio e manter um PCO<sub>2</sub> normal;
- infusão de plasma ou sangue;
- uso de anticolinesterásicos, se houver a presença de bloqueio dual<sup>52</sup>.

#### Bloqueadores Neuromusculares Adespolarizantes

A escolha de um BNM a ser administrado em crianças deve ser pautada entre outros fatores, pela segurança, facilidade da administração e custo<sup>57</sup>.

A segurança diz respeito à presença de efeitos colaterais, basicamente sobre o sistema cardiovascular.

O pancurônio tipicamente causa taquicardia, que é usualmente bem tolerada pelas crianças. A associação com fentanil pode ser benéfica no sentido de se evitar a bradicardia do opióide<sup>57</sup>.

O cisatracúrio causa mínimos efeitos circulatórios, isto é, discreta queda da pressão arterial e elevação da freqüência cardíaca em torno de 0,1%<sup>58</sup>. O rocurônio e o vecurônio não interagem no sistema cardiovascular<sup>57</sup>.

O atracúrio e o mivacúrio liberam menos histamina em crianças do que nos adultos<sup>59,60</sup> e não causam alterações significativas da pressão arterial e da freqüência do pulso, seja em anestesia com halotano, seja com narcóticos<sup>59,61</sup>.

De uma forma geral, é aceito que o mivacúrio, o atracúrio, o rocurônio, o rocurônio e o cisatracúrio não causam alterações dos parâmetros cardiocirculatórios de significação clínica em pediatria<sup>1,23,57,62-66</sup>.

Um outro efeito indesejável dos BNM é a recuperação prolongada. Esse efeito parece ser uma característica da res-

posta do vecurônio nos lactentes até 1 ano de idade: em crianças maiores, a recuperação de até 90% da contração muscular em relação a uma resposta basal, após 0,1 mg.kg<sup>-1</sup> de vecurônio ocorre em 18 minutos, enquanto que em lactentes esse tempo atinge 60 minutos<sup>67</sup>.

A duração prolongada do relaxamento está, na maioria dos casos, relacionada a alterações no metabolismo ou na eliminação dos BNM.

Raras são as descrições do efeito dos BNM na presença de insuficiência renal ou hepática em pediatria<sup>68</sup>. Igualmente escasso é o relato da administração em UTI, e não há estudos que mostram benefícios do uso desses fármacos em pacientes não cirúrgicos<sup>69</sup>.

A outra causa de recuperação prolongada, no caso particular do mivacúrio, está relacionada à presença de pseudocolinesterase atípica.

O mivacúrio é hidrolizado no plasma pela butirilcolinesterase ou colinesterase plasmática, resultando em compostos do tipo éster e álcool quaternários<sup>70</sup>, ambos destituídos de atividade bloqueadora neuromuscular<sup>71</sup>. Em crianças, tem sido descritos casos de recuperação prolongada após mivacúrio relacionados à deficiência dessa enzima<sup>72-74</sup>, os mais graves com até 6 horas de recuperação<sup>75</sup>. Uma vez identificada a causa, o tratamento consiste em assistência ventilatória e a reversão farmacológica pode ser tentada, se há alguma resposta na estimulação com a seqüência de quatro

estímulos (SQE)<sup>23</sup>. Em alguns casos não há sucesso no antagonismo com anticolinesterásicos e a causa desse fenômeno permanece obscura<sup>75</sup>.

A velocidade de instalação do bloqueio motor é um fator que deve ser considerado para a seleção do BNM.

Apesar dos BNM adespolarizantes apresentarem início de ação mais curto em crianças<sup>57</sup>, nenhum deles supera a velocidade de instalação da succinilcolina. Assim, esse último relaxante continua sendo o de escolha na presença de estômago cheio<sup>1</sup>, embora nessa situação outros autores venham administrando mivacúrio e rocurônio com sucesso<sup>57</sup>. O rapacurônio (ORG 9487), o mais novo BNM esteróide em uso clínico em adultos mostra uma instalação comparável a da succinilcolina<sup>76</sup> e duração semelhante a do mivacúrio<sup>77</sup>. Estudos utilizando o fármaco em crianças mostraram início de ação com injeção venosa e intramuscular de 1 e 3 minutos respectivamente<sup>78</sup>.

A instalação e a duração clínica de alguns BNM estão demonstradas nas tabelas II e III respectivamente.

#### ADMINISTRAÇÃO DE BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES POR VIA MUSCULAR E POR INFUSÃO CONTÍNUA

A succinilcolina vem sendo utilizada por via muscular desde 1959<sup>30</sup>, e o tempo de instalação, embora mais longo do que

Tabela II - Início de Ação (minutos) de BNM Administrados por Via Venosa<sup>39,58,61,62,64,69,79-81</sup>

|                | Dose (mg.kg <sup>-1</sup> ) | Recém-nascidos | Lactentes  | Pré-escolares |
|----------------|-----------------------------|----------------|------------|---------------|
| Succinilcolina | 0,4 - 0,6                   | -              | 0,5        | 0,6           |
| Mivacúrio      | 0,2 - 0,25                  | -              | 1 - 2      | 1,2 - 1,9     |
| Atracúrio      | 0,30                        | 1,4            | 1          | 1,4           |
| Cisatracúrio   | 0,4                         | -              | 1 - 3      | 2-4           |
| Vecurônio      | 0,47                        |                |            | 1,3           |
|                | 0,7                         | 1,5            | 2,4        | 2,4           |
| Rocurônio      | 0,6                         |                | 0,8 - 3,3* | -             |
|                | 0,9                         |                | 1,9        |               |
| Pancurônio     | -                           | 1,5            | 2,4        | 2,7           |

\* lactentes a adolescentes

Tabela III - Duração Clínica (Recuperação de 25% de T1) (minutos)<sup>4,69,81</sup>

|                | Dose (mg.kg <sup>-1</sup> ) | Recém-nascido | Lactente | Pré-escolar | Adulto |
|----------------|-----------------------------|---------------|----------|-------------|--------|
| Succinilcolina | 1,0(2)                      | -             | 3,5(3)   | 4,6(2)      | 9,1(3) |
| Rapacurônio    |                             |               |          |             |        |
| Mivacúrio      | 0,12                        | -             | -        | 6,2         | 15,9   |
| Atracúrio      | 0,5                         | 28            | 35       | 33          | 44     |
| Vecurônio      | 0,1                         | 60(3)         | 78(3)    | 33(3)       | 34(3)* |
| Rocurônio      | 0,2 - 0,4                   | -             | -        | 27          | 46     |
| Pancurônio     | 0,07                        | -             | 25(1)    | 26(1)       | 46(1)  |
| Pipecurônio    | 0,03                        | -             | 20       | 39*         | 45**   |

Recuperação de 10% (1), de 50% (2) e de 90% (3) de T1

\* dose de 0,07; \*\* dose de 0,05

por via venosa, é considerado satisfatório para o tratamento do laringoespasma ou mesmo para intubação traqueal rotineira<sup>57</sup>. Por essa via recomenda-se a dose de 2 mg.kg<sup>-1</sup> de solução a 2 ou a 10%<sup>30</sup>, ou 4 mg.kg<sup>-1</sup> como citam alguns autores<sup>1</sup>.

Em crianças, devido a dificuldades técnicas para se medir a força dos músculos adutores do laringe, tem sido empregados métodos que avaliam a depressão da ventilação como forma de aferição do bloqueio mioneural. Assim, Caldwell e col<sup>82</sup>, constataram que, com o mivacúrio, mesmo após doses de até 0,8 mg.kg<sup>-1</sup>, a depressão da ventilação ocorre só após 5 minutos da injeção intramuscular.

Com o atracúrio esse tempo é ainda maior e, embora útil em situação onde há restrição do acesso venoso, a indicação está limitada a procedimentos eletivos<sup>83</sup>.

Os estudos com o rocurônio mostram menor latência, e a intubação traqueal é conseguida com sucesso aos 3 minutos após sua administração<sup>84</sup> no músculo deltóide. Outros autores também encontraram resultados semelhantes com doses de 1 ou 1,8 mg.kg<sup>-1</sup>, e sugerem que esse relaxante não é uma boa escolha quando se deseja substituir a succinilcolina para intubação rápida<sup>85</sup>.

O perfil do relaxamento com o rapacurônio (ORG 9487) por via venosa, isto é, instalação e recuperação rápidas levou os pesquisadores ao estudo do seu efeito por via muscular. A injeção de 2,5 a 5,5 mg.kg<sup>-1</sup> no músculo deltóide propicia boas condições de intubação traqueal entre 2,5 a 3 minutos e a depressão da ventilação ocorre em tempo ainda mais curto. A duração clínica com essa dose elevada é de aproximadamente 39 a 49 minutos, tempo expressivamente menor do que o observado com o rocurônio quando injetado por essa mesma via<sup>78</sup>.

Desta forma, a despeito da possibilidade do uso do mivacúrio, do atracúrio, do rocurônio e do rapacurônio por via muscular, a instalação da ação desses BNM é sempre mais longa do que a observada com a succinilcolina, limitando a indicação dos primeiros relaxantes na situação de estômago cheio. Os BNM que não apresentam acúmulo e que não possuem metabólitos farmacologicamente ativos são úteis para a administração contínua<sup>86</sup>.

O mivacúrio, por apresentar características de rápida recuperação, é o agente mais indicado para infusão contínua. A dose varia de acordo com a técnica anestésica empregada, e está entre 10 a 16 µg.kg<sup>-1</sup><sup>23</sup>, nitidamente superior a recomendada para adultos<sup>87</sup>.

A dose de cisatracúrio para manter uma depressão da contração muscular ao estímulo isolado de aproximadamente 5% em relação a um padrão basal é de aproximadamente 1 a 2 µg.kg<sup>-1</sup>, e o índice de recuperação (tempo decorrido entre a recuperação de 25 a 75% da resposta basal ao estímulo isolado do músculo adutor do polegar) é similar ao obtido com dose única. A exemplo do mivacúrio, a velocidade de recuperação não depende do tempo de infusão, sendo por esse motivo uma boa indicação para uso em pacientes pediátricos<sup>58</sup>. O uso em crianças com falência de múltiplos órgãos tem evidenciado necessidade de doses crescentes para manter o

mesmo relaxamento, fato que é explicado pelo aumento do número de receptores de acetilcolina, característico do uso prolongado da infusão de BNM<sup>88</sup>.

No que diz respeito ao uso do atracúrio, observa-se que as doses são semelhantes às administradas aos adultos (0,5 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>) e para os neonatos há necessidade de se diminuir cerca de 20%<sup>81</sup>.

#### ASSOCIAÇÃO DE BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES

A indicação da associação de BNM está fundamentalmente baseada em<sup>89</sup>:

- manutenção do relaxamento nas fases finais da cirurgia;
- diminuição da latência;
- redução dos custos.

As características das respostas musculares são diferentes quando se utiliza combinação de BNM. A resposta pode ser do tipo sinérgica ou apenas aditiva, dependendo do tipo de associação e do tempo em que se administra o BNM<sup>89</sup>.

Em crianças foi administrado o pancurônio com objetivo de encurtar a latência do mivacúrio. O objetivo foi alcançado, mas a despeito da pequena dose do esteróide, a recuperação não seguiu o perfil farmacológico do mivacúrio<sup>90</sup> e portanto, anulou-se a sua grande vantagem.

Igualmente prolongada foi a recuperação do atracúrio quando se injetou mivacúrio com o objetivo de facilitar o fechamento peritoneal no final da cirurgia<sup>91</sup>. Os autores concluíram então que não há significativa vantagem dessa associação, visto que a recuperação segue as características da droga primeiramente administrada. Com os mesmos objetivos e com resultados semelhantes, foi administrado mivacúrio após a injeção de vecurônio<sup>92</sup>.

O uso de succinilcolina no final do procedimento cirúrgico deve ser evitado, pois seu efeito é imprevisível, dependendo do agente adespolarizante, do grau de relaxamento na ocasião da administração e da dose de succinilcolina injetada<sup>93</sup>. Estudo recente aponta que, com todas as novas opções de BNM, a associação desses agentes está se tornando "uma coisa do passado"<sup>89</sup>.

#### MONITORIZAÇÃO DA TRANSMISSÃO NEUROMUSCULAR

Em crianças há uma correlação significativamente negativa entre idade e tempo de contração muscular de alguns músculos, como por exemplo o adutor do polegar, na presença de estímulos supra máximos de 0,2 Hz em SQE e a estímulos tetânicos de intensidade variável. A correlação entre valores de SQE e idade atinge o valor de 1 só em torno dos 4 anos de idade ( $r=0,65$ ). No que concerne à facilitação pós-tetânica, há uma correlação positiva entre essa forma de neuroestimulação e a idade<sup>10</sup>.

Uma característica importante nos neonatos é a presença de discreta fadiga em resposta à SQE. Isso é particularmente observado em crianças prematuras com menos de 33 sema-

nas de gestação<sup>94</sup>. Esse fenômeno é explicado por diminuição da liberação de acetilcolina pelos neurônios, justificando a maior sensibilidade aos agentes de mecanismo competitivo<sup>4</sup>.

Os diversos métodos de aferição da reposta motora ao estímulo elétrico também apresentam diferenças nos resultados em crianças. A técnica considerada "padrão" para a monitorização da transmissão neuromuscular é a quantificação da resposta motora através de um transdutor de força usualmente colocado no polegar. No entanto, esse método está praticamente restrito à pesquisa, exigindo além de monitores sofisticados, um tempo prolongado para a instalação do equipamento. A imobilidade completa do músculo a ser estudado é também um pré-requisito importante para o sucesso da aferição. Assim, hoje, na prática clínica utiliza-se com frequência a acelerometria, que igualmente afere a força, mas por método indireto.

A acelerometria vem sendo rotineiramente empregada em crianças e o método segue as mesmas etapas do emprego em adultos. A aferição da aceleração é realizada com o transdutor na falange distal do polegar e o padrão da estimulação é idêntico ao dos adultos. Quando comparada à mecanomiografia, observou-se, quando do uso do rocurônio, uma curva dose-resposta desviada para a direita. Isso significa que a acelerometria subestima o grau de relaxamento em cerca de 25%<sup>97</sup>.

A eletromiografia é empregada em crianças e a resposta comumente aferida é a do músculo adutor do polegar, com os eletrodos estimuladores na localização do nervo ulnar no punho. Quando comparada a acelerometria, apresenta uma detecção mais precoce da resposta muscular ao estímulo isolado. Na análise da presença de fadiga, isto é, quando a relação da 4ª com a 1ª resposta da SQE é inferior a 1, os métodos são equivalentes<sup>95,96</sup>.

O uso adequado de BNM em pediatria exige conhecimentos da droga em si, assim como dos fatores farmacocinéticos e farmacodinâmicos que diferenciam as crianças dos adultos. Especial atenção deve ser dada às alterações do volume de distribuição, das vias de eliminação, e da sensibilidade da junção neuromuscular e dos músculos em si<sup>4</sup>.

O comportamento da contração muscular, registrado com os monitores da transmissão neuromuscular, confirma a impressão clínica de que as crianças não apresentam as mesmas respostas aos BNM que os adultos<sup>27</sup>.

#### HOMENAGEM

Esse artigo é uma homenagem ao 76º aniversário do Prof. Dr. Danilo Freire Duarte.

#### REFERÊNCIAS

01. Bandom B - Muscle relaxants in infants and children. How they differ from adults. ASA Refresher Courses Lectures, 1996;24:14-19.
02. Fan SZ, Susetio L, Tsai MC - Neuromuscular blockade of the fetus with pancuronium or pipecuronium for intra-uterine procedures. *Anaesthesia*, 1994;49:284-286.
03. Ward SJ RD - Neuromuscular blocking drugs in pregnancy and the puerperium. In *J Obstetric Anaesthesia*, 1998;7:251-260.
04. McLoughin CC MR - Muscle Relaxants in Paediatric Anaesthesia, em: Harper NJN - Muscle Relaxants in Anaesthesia. Londres, Edward Arnold, 1995;198-220.
05. Cook DR - Muscle relaxants in infants and children. *Anesth Analg*, 1981;60:335-343.
06. Castilla Moreno M FBM, Romero Ruiz R, Gómez Luque JA - Aspectos Clínicos de los Bloqueantes Neuromusculares en Pediatría, em: Alvarez Gomes JA - Relajantes Musculares em Anestesia y Terapia Intensiva. Madri, ELA Editorial Libro del Año SL, 1996; 289-302.
07. Donati F BD - Postjunctional Mechanism Involved in Neuromuscular Transmission, em: Booi L - Neuromuscular Transmission. Londres, BMJ Publishing Group, 1996;28-44.
08. Goudsouzian NG, Standaert FG - The infant and the myoneural junction. *Anesth Analg*, 1986;65:1208-1217.
09. Vicini S, Schuetze SM - Gating properties of acetylcholine receptors at developing rat endplates. *J Neurosci*, 1985;5:2212-2224.
10. Goudsouzian NG - Maturation of neuromuscular transmission in the infant. *Br J Anaesth*, 1980;52:205-214.
11. Parker C - Pharmacokinetics of Neuromuscular Blocking Drugs, em: Harper NJN - Muscle Relaxants in Anaesthesia. Londres, Edward Arnold, 1995;26-54.
12. Saddler JM, Bevan JC, Plumley MH et al - Potency of atracurium on masseter and adductor pollicis muscles in children. *Can J Anaesth*, 1990;37:26-30.
13. Friis-Hansen B - Body composition during growth. In vivo measurements and biochemical data correlated to differential anatomical growth. *Pediatrics*, 1971;47:264-274.
14. Meakin G, Shaw EA, Baker RD Et Al - Comparison of atracurium-induced neuromuscular blockade in neonates, infants and children. *Br J Anaesth*, 1988;60:171-175.
15. Meretoja OA, Brown TC, Clare D - Dose response of alcuronium and d-tubocurarine in infants, children and adolescents. *Anaesth Intensive Care*, 1990;18:449-451.
16. Wierda JM, Meretoja OA, Taivainen T et al - Pharmacokinetics and pharmacokinetic-dynamic modelling of rocuronium in infants and children. *Br J Anaesth*, 1997;78:690-695.
17. Vuksanaj D, Fisher DM - Pharmacokinetics of rocuronium in children aged 4-11 years. *Anesthesiology*, 1995;82:1104-1110.
18. Walts LF, Dillon JB - Clinical studies of the interaction between d-tubocurarine and succinylcholine. *Anesthesiology*, 1969;31:35-38.
19. Goudsouzian NG, Donlon JV, Savarese JJ et al - Re-evaluation of dosage and duration of action of d-tubocurarine in the pediatric age group. *Anesthesiology*, 1975;43:416-425.
20. Lack JA, Stuart-Taylor ME - Calculation of drug dosage and body surface area of children [errata em *Br J Anaesth* 1997 ;79:268]. *Br J Anaesth*, 1997;78:601-605.
21. Kaplan RF, Fletcher JE, Hannallah RS et al - The potency (ED50) and cardiovascular effects of rapacuronium (Org 9487) during narcotic-nitrous oxide-propofol anesthesia in neonates, infants, and children. *Anesth Analg*, 1999;89:1172-1176.

22. Meretoja OA, Wirtavuori K - Influence of age on the dose-response relationship of atracurium in paediatric patients. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1988;32:614-618.
23. Goudsouzian NG - Mivacurium in infants and children. *Paediatr Anaesth*, 1997;7:183-190.
24. Meretoja OA, Luosto T - Dose-response characteristics of pancuronium in neonates, infants and children. *Anaesth Intensive Care*, 1990;18:455-459.
25. Brull SJ - Indicators of recovery of neuromuscular function: time for change? [editorial]. *Anesthesiology*, 1997;86:755-757.
26. Mason LJ, Betts EK - Leg lift and maximum inspiratory force, clinical signs of neuromuscular blockade reversal in neonates and infants. *Anesthesiology*, 1980;52:441-442.
27. Baxter MR, Bevan JC, Samuel J et al - Postoperative neuromuscular function in pediatric day-care patients. *Anesth Analg*, 1991;72:504-508.
28. Fisher DM, O'Keefe C, Stanski DR et al - Pharmacokinetics and pharmacodynamics of d-tubocurarine in infants, children, and adults. *Anesthesiology*, 1982;57:203-208.
29. Matteo RS, Lieberman IG, Salanitro E et al - Distribution, elimination, and action of d-tubocurarine in neonates, infants, children, and adults. *Anesth Analg*, 1984;63:799-804.
30. Beldavs J - Intramuscular succinylcholine in infants and children. *Can Anaesth Soc J*, 1959;6:141-147.
31. Cook DR, Westman HR, Rosenfeld L et al - Pulmonary edema in infants: possible association with association with intramuscular succinylcholine. *Anesth Analg*, 1981;60:220-223.
32. Meakin G, McKiernan EP, Morris P et al - Dose-response curves for suxamethonium in neonates, infants and children. *Br J Anaesth*, 1989;62:655-658.
33. Brown TC, Meretoja OA, Bell B et al - Suxamethonium-electromyographic studies in children. *Anaesth Intensive Care*, 1990;18:473-476.
34. Zsigmond EK, Downs JR - Plasma cholinesterase activity in newborns and infants. *Can Anaesth Soc J*, 1971;18:278-285.
35. Schwartz L, Rockoff MA, Koka BV - Masseter spasm with anesthesia: incidence and implications. *Anesthesiology*, 1984;61:772-775.
36. Rosenberg H, Fletcher JE - Masseter muscle rigidity and malignant hyperthermia susceptibility. *Anesth Analg*, 1986;65:161-164.
37. Van der Spek AF, Fang WB, Ashton-Miller JA et al - Increased masticatory muscle stiffness during limb muscle flaccidity associated with succinylcholine administration. *Anesthesiology*, 1988;69:11-16.
38. Meakin G, Walker RW, Dearlove OR - Myotonic and neuromuscular blocking effects of increased doses of suxamethonium in infants and children. *Br J Anaesth*, 1990;65:816-818.
39. Meakin G - Underdosage with succinylcholine may lead to incorrect diagnosis of masseter spasm in children. *Anesthesiology*, 1988;69:1025-1027.
40. Carroll JB - Increased incidence of masseter spasm in children with strabismus anesthetized with halothane and succinylcholine. *Anesthesiology*, 1987;67:559-561.
41. Littleford JA, Patel LR, Bose D et al - Masseter muscle spasm in children: implications of continuing the triggering anesthetic. *Anesth Analg*, 1991;72:151-160.
42. Marohn ML, Nagia AH - Masseter muscle rigidity after rapid-sequence induction of anesthesia. *Anesthesiology*, 1992;77:205-207.
43. Allen GC, Rosenberg H - Malignant hyperthermia susceptibility in adult patients with masseter muscle rigidity. *Can J Anaesth*, 1990;37:31-35.
44. Rosenberg H - Trismus is not trivial. *Anesthesiology*, 1987;67:453-455.
45. Lerman J, Chinyanga HM - The heart rate response to succinylcholine in children: a comparison of atropine and glycopyrrolate. *Can Anaesth Soc J*, 1983;30:377-381.
46. Craythorne NWB TH, Dripps RD - Change in pulse rate and rhythm associated with the use of succinylcholine in anesthetized children. *Anesthesiology*, 1960;21:465-470.
47. Miller RD, Way WL - Inhibition of succinylcholine-induced increased intragastric pressure by nondepolarizing muscle relaxants and lidocaine. *Anesthesiology*, 1971;34:185-188.
48. Salem MR, Wong AY, Lin YH - The effect of suxamethonium on the intragastric pressure in infants and children. *Br J Anaesth*, 1972;44:166-170.
49. Craythorne NWB RH, Dripps RD - The effect of succinylcholine on intraocular pressure in adults, infants and children during general anesthesia. *Anesthesiology*, 1960;21:59-65.
50. Jensen FS, Viby-Mogensen J - Plasma cholinesterase and abnormal reaction to succinylcholine: twenty years' experience with the Danish Cholinesterase Research Unit. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1995;39:150-156.
51. Oropollo AT - Abnormal pseudocholinesterase levels in surgical population. *Anesthesiology* 1978;48:284-286.
52. Mone JG, Mathie WE - Qualitative defects of pseudocholinesterase activity. *Anaesthesia*, 1967;22:55-68.
53. Kaniaris P, Fassoulaki A, Liarmakopoulou K et al - Serum cholinesterase levels in patients with cancer. *Anesth Analg*, 1979;58:82-84.
54. Davis L, Britten JJ, Morgan M - Cholinesterase. Its significance in anaesthetic practice. *Anaesthesia*, 1997;52:244-260.
55. Pantuck EJ - Plasma cholinesterase: gene and variations. *Anesth Analg*, 1993;77:380-386.
56. Hilgenberg JC, Stoelting RK - Characteristics of succinylcholine-produced phase II neuromuscular block during enflurane, halothane, and fentanyl anesthesia. *Anesth Analg*, 1981;60:192-196.
57. Fisher DM - Neuromuscular blocking agents in paediatric anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1999;83:58-64.
58. Brandom BW, Woelfel SK, Ference A et al - Effects of cisatracurium in children during halothane-nitrous oxide anesthesia. *J Clin Anesth*, 1998;10:195-199.
59. Shorten GD, Crawford MW, St. Louis P - The neuromuscular effects of mivacurium chloride during propofol anesthesia in children. *Anesth Analg*, 1996;82:1170-1175.
60. Goudsouzian NG, Young ET, Moss J et al - Histamine release during the administration of atracurium or vecuronium in children. *Br J Anaesth*, 1986;58:1229-1233.
61. Sarnar JB, Brandom BW, Woelfel SK et al - Clinical pharmacology of mivacurium chloride (BW B1090U) in children during nitrous oxide-halothane and nitrous oxide-narcotic anesthesia. *Anesth Analg*, 1989;68:116-121.
62. Goudsouzian NG, Alifimoff JK, Eberly C et al - Neuromuscular and cardiovascular effects of mivacurium in children. *Anesthesiology*, 1989;70:237-242.
63. Meretoja OA, Taivainen T, Wirtavuori K - Pharmacodynamic effects of 51W89, an isomer of atracurium, in children during halothane anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1995;74:6-11.
64. Woelfel SK, Brandom BW, Cook DR et al - Effects of bolus administration of ORG-9426 in children during nitrous oxide-halothane anesthesia. *Anesthesiology*, 1992;76:939-942.
65. Brandom BW, Rudd GD, Cook DR - Clinical pharmacology of atracurium in paediatric patients. *Br J Anaesth*, 1983;55:117S-121S.
66. Lavery GG, Mirakhur RK - Atracurium besylate in paediatric anaesthesia. *Anaesthesia*, 1984;39:1243-1246.



67. Meretoja AO - Is vecuronium a long-acting neuromuscular blocking agent in neonates and infants? *Br J Anaesth*, 1989;62:184-187.
68. Fitzpatrick KT, Black GW, Crean PM et al - Continuous vecuronium infusion for prolonged muscle relaxation in children. *Can J Anaesth*, 1991;38:169-174.
69. Martin LD, Bratton SL, O'Rourke PP - Clinical uses and controversies of neuromuscular blocking agents in infants and children. *Crit Care Med*, 1999;27:1358-1368.
70. Cook DR, Stiller RL, Weakly JN et al - In vitro metabolism of mivacurium chloride (BW B1090U) and succinylcholine. *Anesth Analg*, 1989;68:452-456.
71. 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.
72. Fox MH, Hunt PC - Prolonged neuromuscular block associated with mivacurium. *Br J Anaesth*, 1995;74:237-238.
73. Shorten G CM, Louis PST - Pseudocholinesterase activity and duration of mivacurium-induced neuromuscular blockade in children. *Anesth Analg*, 1995;80:S444.
74. 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.
75. Petersen RS, Bailey PL, Kalameghan R et al - Prolonged neuromuscular block after mivacurium. *Anesth Analg*, 1993;76:194-196.
76. Wright PM, Brown R, Lau M et al - A pharmacodynamic explanation for the rapid onset/offset of rapacurium bromide. *Anesthesiology*, 1999;90:16-23.
77. Kahwaji R, Bevan DR, Bikhazi G et al - Dose-ranging study in younger adult and elderly patients of ORG 9487, a new, rapid-onset, short-duration muscle relaxant. *Anesth Analg*, 1997;84:1011-1018.
78. Reynolds LM, Infosino A, Brown R et al - Intramuscular rapacurium in infants and children: dose-ranging and tracheal intubating conditions. *Anesthesiology*, 1999;91:1285-1292.
79. Fisher DM, Miller RD - Neuromuscular effects of vecuronium (ORG NC45) in infants and children during N<sub>2</sub>O, halothane anesthesia. *Anesthesiology*, 1983;58:519-523.
80. Fuchs-Buder T, Tassonyi E - Intubating conditions and time course of rocuronium-induced neuromuscular block in children. *Br J Anaesth*, 1996;77:335-338.
81. Meretoja AO - Neuromuscular blocking agents in paediatric patients: influence of age on the response. *Anaesth Intensive Care*, 1990;18:440-448.
82. Caldwell CB, Lau M, Fisher DM - Is intramuscular mivacurium an alternative to intramuscular succinylcholine? *Anesthesiology*, 1994;80:320-325.
83. Johr M, Can U - Pediatric anesthesia without vascular access: intramuscular administration of atracurium. *Anesth Analg*, 1993;76:1162-1163.
84. Reynolds LM, Lau M, Brown R et al - Bioavailability of intramuscular rocuronium in infants and children. *Anesthesiology*, 1997;87:1096-1105.
85. Kaplan RF, Uejima T, Lobel G et al - Intramuscular rocuronium in infants and children: a multicenter study to evaluate tracheal intubating conditions, onset, and duration of action. *Anesthesiology*, 1999;91:633-638.
86. Hunter JM - New neuromuscular blocking drugs. *N Engl J Med*, 1995;332:1691-1699.
87. Basta SJ - Clinical pharmacology of mivacurium chloride: a review. *J Clin Anesth*, 1992;4:153-163.
88. Tobias JD - Increased cisatracurium requirements during prolonged administration to a child. *Can J Anaesth*, 1997;44:82-84.
89. Lien C - Combining non-depolarizing neuromuscular blocking agents: synergism, addition or antagonism? *Curr Opin Anaesthesiol*, 1999;12:467-471.
90. Brandom BW, Meretoja OA, Taivainen T et al - Accelerated onset and delayed recovery of neuromuscular block induced by mivacurium preceded by pancuronium in children. *Anesth Analg*, 1993;76:998-1003.
91. Goudsouzian NG, Denman W, Matta E - Mivacurium after atracurium in children. *Anesth Analg*, 1994;79:345-349.
92. Jalkanen L, Meretoja OA, Taivainen T et al - Synergism between atracurium and mivacurium compared with that between vecuronium and mivacurium. *Anesth Analg*, 1994;79:998-1002.
93. Pollard B - Interactions involving relaxants. *Balliere's Clin Anaesthesiol*, 1998;12:283-300.
94. Goudsouzian NG, Crone RK, Todres ID - Recovery from pancuronium blockade in the neonatal intensive care unit. *Br J Anaesth*, 1981;53:1303-1309.
95. Ansermino JM, Sanderson PM, Bevan JC et al - Acceleromyography improves detection of residual neuromuscular blockade in children. *Can J Anaesth*, 1996;43:589-594.
96. Saitoh Y, Nakazawa K, Makita K et al - Evaluation of residual neuromuscular block using train-of-four and double burst stimulation at the index finger. *Anesth Analg*, 1997;84:1354-1358.
97. McCluskey A, Meakin G, Hopkinson JM et al - A comparison of acceleromyography and mechanomyography for determination of the dose-response curve of rocuronium in children. *Anaesthesia*, 1997;52:345-349.