

# Tempo de Latência e Duração do Efeito do Rocurônio, Atracúrio e Mivacúrio em Pacientes Pediátricos \*

## Onset Time and Duration of Rocuronium, Atracurium and Mivacurium in Pediatric Patients

Norma Sueli Pinheiro Módolo, TSA<sup>1</sup>, Paulo do Nascimento Júnior, TSA<sup>1</sup>, Lorena Brito da Justa Croitor, TSA<sup>2</sup>, Pedro Thadeu Galvão Vianna, TSA<sup>3</sup>, Yara Marcondes Machado Castiglia, TSA<sup>3</sup>, Eliana Marisa Ganem, TSA<sup>1</sup>, José Reinaldo Cerqueira Braz, TSA<sup>3</sup>, Daniela Suemi Takito<sup>4</sup>, Luciano Akira Takaesu<sup>5</sup>

### RESUMO

Módolo NSP, Nascimento Jr P, Croitor LBJ, Vianna PTG, Castiglia YMM, Ganem EM, Braz JRC, Takito DS, Takaesu LA - Tempo de Latência e Duração do Efeito do Rocurônio, Atracúrio e Mivacúrio em Pacientes Pediátricos

**Justificativa e Objetivos** - Os bloqueadores neuromusculares (BNM) são frequentemente utilizados em anestesia pediátrica e não existe aquele considerado ideal. O objetivo deste trabalho foi avaliar o rocurônio, o atracúrio e o mivacúrio, em crianças, quanto ao tempo de latência e de recuperação, à interferência sobre as variáveis hemodinâmicas e às condições de intubação traqueal.

**Método** - Sessenta e sete crianças, estado físico ASA I e II, com idade variando de 2 anos e 6 meses a 12 anos, foram anestesiadas com alfentanil (50 µg.kg<sup>-1</sup>), propofol (3 mg.kg<sup>-1</sup>), sevoflurano e N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> e divididas em três grupos: G1 = rocurônio 0,9 mg.kg<sup>-1</sup> (n = 22); G2 = atracúrio 0,5 mg.kg<sup>-1</sup> (n = 22) e G3 = mivacúrio 0,15 mg.kg<sup>-1</sup> (n = 23). A monitorização do bloqueio neuromuscular foi realizada com o método de aceleromiografia no trajeto do nervo ulnar. Foram estudados: o tempo de latência (TL), a duração clínica (T<sub>25</sub>), o tempo de relaxamento (T<sub>75</sub>) e o índice de recuperação (T<sub>25-75</sub>). A pressão arterial média (PAM) e a frequência cardíaca (FC) foram registradas em seis momentos, bem como as condições encontradas no momento da intubação traqueal.

**Resultados** - A mediana do TL foi de 0,6 minutos em G1, 1,3 minutos em G2 e 1,9 minutos em G3. A mediana do T<sub>25</sub> foi em G1 = 38 minutos, G2 = 41,5 minutos e G3 = 8,8 minutos. A mediana do T<sub>75</sub> foi em G1 = 57,7 minutos, G2 = 54,6 minutos e G3 = 13,6 minutos. A mediana do índice de recuperação (T<sub>25-75</sub>) foi em G1 = 19,7 minutos, G2 = 13,1 minutos e G3 = 4,8 minutos. As condições de intubação traqueal foram consideradas excelentes na maioria dos pacientes de ambos

os grupos. Não houve modificações clínicas importantes da PAM e da FC.

**Conclusões** - O rocurônio, 0,9 mg.kg<sup>-1</sup>, teve o menor tempo de latência e o mivacúrio, 0,15 mg.kg<sup>-1</sup>, o menor tempo de recuperação nos pacientes pediátricos anestesiados com sevoflurano. Também, o rocurônio, o mivacúrio e o atracúrio não determinaram alterações hemodinâmicas de importância clínica relevante e proporcionaram excelentes condições de intubação traqueal.

UNITERMOS - ANESTESIA, Pediátrica; BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES, Não despolarizantes: atracúrio, mivacúrio, rocurônio; MONITORIZAÇÃO: aceleromiografia

### SUMMARY

Módolo NSP, Nascimento Jr P, Croitor LBJ, Vianna PTG, Castiglia YMM, Ganem EM, Braz JRC, Takito DS, Takaesu LA - Onset Time and Duration of Rocuronium, Atracurium and Mivacurium in Pediatric Patients

**Background and Objectives** - Neuromuscular blockers (NMB) are widely used in pediatric anesthesia, but there is no ideal NMB. This study aimed at evaluating onset and recovery time, hemodynamic changes and tracheal intubation conditions of rocuronium, atracurium and mivacurium in pediatric patients.

**Methods** - Participated in this study 67 children aged 30 months to 12 years, physical status ASA I and II, who were allocated into three groups: G1 = 0.9 mg.kg<sup>-1</sup> rocuronium (n = 22); G2 = 0.5 mg.kg<sup>-1</sup> atracurium (n = 22); G3 = 0.15 mg.kg<sup>-1</sup> mivacurium (n = 23). Anesthesia was induced with 50 µg.kg<sup>-1</sup> alfentanil, 3 mg.kg<sup>-1</sup> propofol, sevoflurane and N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub>. Neuromuscular block was monitored by acceleromyography on the ulnar nerve pathway. The following parameters were evaluated: onset time (OT), clinical duration (T<sub>25</sub>) relaxation time (T<sub>75</sub>) and recovery time (T<sub>25-75</sub>). Heart rate (HR) and mean blood pressure (MBP) were recorded in 6 moments, as well as tracheal intubation conditions.

**Results** - Median OT was: G1 = 0.6 min, G2 = 1.3 min, G3 = 1.9 min. Median T<sub>25</sub> was: G1 = 38 min, G2 = 41.5, G3 = 8.8 min. Median T<sub>75</sub> was: G1 = 57.7 min; G2 = 54.6 min, G3 = 13.6 min. Median T<sub>25-75</sub> was: G1 = 19.7 min, G2 = 13.1 min and G3 = 4.8 min. Tracheal intubation conditions were excellent for most children in all groups. There were no significant MBP and HR clinical changes.

**Conclusions** - Rocuronium (0.9 mg.kg<sup>-1</sup>) had the fastest onset time and mivacurium (0.15 mg.kg<sup>-1</sup>) the shortest recovery time in pediatric patients anesthetized with sevoflurane. Rocuronium, mivacurium and atracurium had also not determined significant hemodynamic changes and allowed for excellent tracheal intubation conditions.

KEY WORDS - ANESTHESIA, Pediatric; MONITORING: acceleromyography; NEUROMUSCULAR BLOCKERS, Nondepolarizing: atracurium, mivacurium, rocuronium

\* Recebido do (Received from) CET/SBA do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB - UNESP)

1. Professor Assistente Doutor do CET/SBA da FMB - UNESP
2. Anestesiologista do Departamento de Anestesiologia da FMB - UNESP
3. Professor Titular do CET/SBA do Departamento de Anestesiologia da FMB - UNESP
4. ME<sub>3</sub> do CET/SBA da FMB - UNESP
5. Doutorando da FMB - UNESP

Apresentado (Submitted) em 11 de julho de 2001  
Aceito (Accepted) para publicação em 02 de outubro de 2001

Correspondência para (Mail to):  
Dra. Norma Sueli Pinheiro Módolo  
Deptº de Anestesiologia da FMB - UNESP  
Distrito de Rubião Junior  
18618-970 Botucatu, SP  
E-mail: nmodolo@fmb.unesp.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2002

## INTRODUÇÃO

Os bloqueadores neuromusculares são freqüentemente utilizados para facilitar a intubação traqueal. Esses agentes, por causarem paralisia das cordas vocais e relaxamento da musculatura, principalmente orofaríngea, diminuem a incidência de complicações no momento da realização desta manobra. Como adjuvantes da anestesia geral, nos pacientes pediátricos, facilitam a realização de cirurgias pelo relaxamento muscular que ocasionam. Nas unidades de cuidados intensivos, utilizados em dose única ou em infusão contínua, facilitam a ventilação mecânica<sup>1-4</sup>.

O bloqueador neuromuscular pode ser empregado, também, para impedir, temporariamente, movimentos intempestivos das crianças durante a realização de procedimentos diagnósticos ou cirurgias de pequeno porte (tomografia computadorizada, ressonância magnética, broncoscopia, etc)<sup>1,2,4</sup>.

As características do bloqueador neuromuscular ideal seriam: rápido início de ação, curta duração, ausência de efeitos cardiovasculares (taquicardia, hipotensão secundária à liberação de histamina) e tempo de ação previsível. Entretanto, não existe ainda, o bloqueador neuromuscular ideal e, dentre os vários existentes no mercado para uso clínico, há vantagens e desvantagens com o uso de todos<sup>2,4</sup>.

O objetivo do presente trabalho foi avaliar o uso de três bloqueadores neuromusculares, comumente utilizados em pediatria, quanto ao tempo de latência e de recuperação, à interferência sobre as variáveis hemodinâmicas e às condições encontradas no momento da intubação traqueal.

## MÉTODO

Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa Clínica da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, e após consentimento, por escrito, dos pais ou responsáveis, participaram deste estudo aleatório e duplamente encoberto 67 crianças com idade entre 2 anos e 6 meses e 12 anos. Foram incluídos neste estudo apenas os pacientes classificados como estado físico ASA I e II, não fazendo uso de medicação e não sendo portadores de doença que afetasse a função neuromuscular e que iriam ser submetidos à cirurgia de duração mínima de 60 minutos. Estas crianças foram submetidas à anestesia geral com intubação orotraqueal para a realização de cirurgias urológicas, gastrointestinais e oftalmológicas. Após avaliação pré-anestésica realizada no dia anterior ao da cirurgia, as crianças receberam como medicação pré-anestésica o midazolam, na dose de 0,3 a 0,5 mg.kg<sup>-1</sup>, por via oral, uma hora antes da realização da cirurgia.

Na sala de cirurgia, a monitorização empregada constou de eletrocardiografia na derivação D<sub>II</sub> para a avaliação do ritmo do coração e de sua freqüência (FC), oximetria de pulso para a avaliação da saturação periférica da hemoglobina (SpO<sub>2</sub>), capnometria e capnografia para avaliação da pressão expirada de CO<sub>2</sub> (P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>) e de sua curva correspondente, avaliação da pressão arterial não invasiva (PA) e aferição da temperatura esofágica (T) com termômetro digital. A transmis-

são neuromuscular foi monitorizada com aceleromiografia (TOF-Guard) para avaliar, em intervalos de 15 segundos, a resposta do músculo adutor do polegar com eletrodos estimuladores sobre o nervo ulnar no punho.

A indução anestésica foi realizada por via venosa com alfentanil (50 µg.kg<sup>-1</sup>) e propofol (3 mg.kg<sup>-1</sup>). A manutenção da anestesia foi realizada com N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> na concentração de 50% e sevoflurano, em concentração suficiente para a manutenção de plano anestésico, observando-se a freqüência cardíaca, a pressão arterial, a alteração do diâmetro pupilar e o lacrimejamento. A respiração foi controlada, com volume corrente e freqüência respiratória ajustados de acordo com a P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>.

O TOF-Guard foi instalado após a indução da anestesia e a estimulação no nervo ulnar só começou depois de o paciente estar dormindo. A administração do bloqueador neuromuscular foi realizada quando se completou a primeira resposta dos quatro estímulos. Utilizou-se sempre o mesmo volume da solução do bloqueador neuromuscular. Os pacientes receberam o BNM por via venosa e foram distribuídos como segue:

- G1 = rocurônio, na dose de 0,9 mg.kg<sup>-1</sup>;
- G2 = atracúrio, na dose de 0,5 mg.kg<sup>-1</sup>;
- G3 = mivacúrio, na dose de 0,15 mg.kg<sup>-1</sup>.

A laringoscopia foi realizada no momento em que T1 foi menor que 10% (T10%) e este período foi considerado como o tempo de latência (TL) do bloqueador neuromuscular. Neste período, a utilização do estímulo simples a cada segundo facilita a determinação mais acurada do TL. As condições da laringoscopia foram observadas e anotadas, de acordo com a figura 1<sup>5</sup> e com o critério proposto por Goldberg e col.<sup>6</sup>: 1 - excelentes (passagem fácil do tubo traqueal sem ocorrência de tosse e com as cordas vocais relaxadas); 2 - boas (pequena reação à passagem do tubo traqueal); 3 - ruins (passagem do tubo traqueal com moderada tosse ou "bucking", movimentos das cordas vocais); 4 - impossíveis (cordas vocais com adução ou não visibilizadas, sem relaxamento da man-

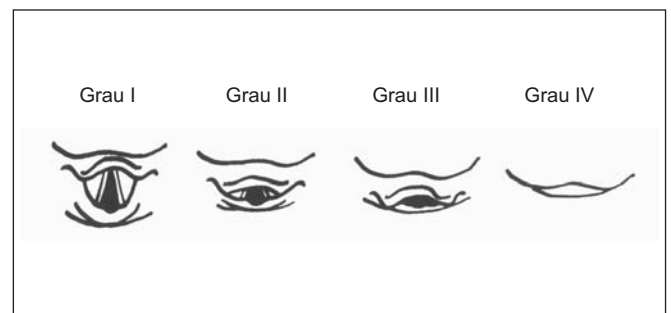


Figura 1 - Condições da Laringoscopia: Esquema de 4 Graus de Visibilidade da Laringe sob Laringoscopia Direta definido por Cormack & Lehane<sup>6</sup>  
 Grau I: visibilidade completa da abertura da laringe  
 Grau II: visibilidade apenas da porção posterior da abertura da laringe  
 Grau III: visibilidade apenas da epiglote  
 Grau IV: visibilidade apenas do palato mole

TEMPO DE LATÊNCIA E DURAÇÃO DO EFEITO DO ROCURÔNIO, ATRACÚRIO E MIVACÚRIO EM PACIENTES PEDIÁTRICOS

díbula). Dados complementares, como dificuldade de intubação e uso de mandril, também foram anotados em protocolo próprio.

A monitorização da transmissão neuromuscular foi realizada até a recuperação do T<sub>1</sub> de 25% e 75%, anotando-se o tempo necessário para esta recuperação. A duração clínica da ação dos bloqueadores neuromusculares foi considerada como o tempo necessário entre o TL e a recuperação do T<sub>1</sub> em 25% do controle (T<sub>25</sub>). O tempo de relaxamento foi o tempo medido em minutos entre o final do TL e a recuperação em 75% do controle (T<sub>75</sub>). Como índice de recuperação do relaxamento (T<sub>25-75</sub>) considerou-se o intervalo de tempo entre T<sub>25</sub> e T<sub>75</sub>.

Os dados hemodinâmicos de pressão arterial média (PAM) e de frequência cardíaca (FC) foram avaliados: no momento da chegada do paciente à sala de cirurgia (M<sub>0</sub> = controle), um minuto após a indução (M<sub>1</sub>), durante a intubação (M<sub>2</sub>), um minuto após a intubação (M<sub>3</sub>), três minutos após a intubação (M<sub>4</sub>) e cinco minutos após a intubação (M<sub>5</sub>).

Para o tratamento estatístico, foram utilizados a análise de variância, o teste do Qui-quadrado e o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. Foi estabelecido o nível de significância de p < 0,05.

**RESULTADOS**

Os grupos foram homogêneos quanto à idade, ao peso, à altura, ao sexo e ao estado físico (Tabela I).

Tabela I - Dados Demográficos

Grupos	Rocurônio (G1) n = 22	Atracúrio (G2) n = 22	Mivacúrio (G3) n = 23
Idade (anos)*	5,93 ± 3,04	5,15 ± 2,91	5,46 ± 2,78
Sexo			
Masculino	18	17	16
Feminino	4	5	7
Peso (kg)*	23,13 ± 11,65	19,58 ± 7,71	19,85 ± 9,46
Estado Físico			
I	20	20	20
II	2	2	3

\* Valores expressos pela Média ± DP

A análise estatística dos valores da PAM mostrou diferença significativa do momento M<sub>1</sub> do grupo do mivacúrio para o mesmo momento dos demais grupos (Figura 2) (G3 < G2 = G1; p = 0,02). A FC, no grupo do mivacúrio, apresentou queda significativa somente em M<sub>1</sub> e recuperação dos valores do controle e estabilização, nos demais momentos (Figura 3). No grupo do rocurônio, o momento M<sub>4</sub> apresentou valores mais significativos que o M<sub>4</sub> dos demais grupos.

O tempo de latência (TL) foi significativamente menor em G1 (rocurônio 0,9 mg.kg<sup>-1</sup>), com mediana de 0,6 minutos, que nos demais grupos, G2 (atracúrio 0,5 mg.kg<sup>-1</sup>), com mediana de 1,3 minutos, e G3 (mivacúrio 0,15 mg.kg<sup>-1</sup>), com mediana de 1,96 minutos (G1 < G2 = G3; p < 0,001) (Tabela II e Figura 4).

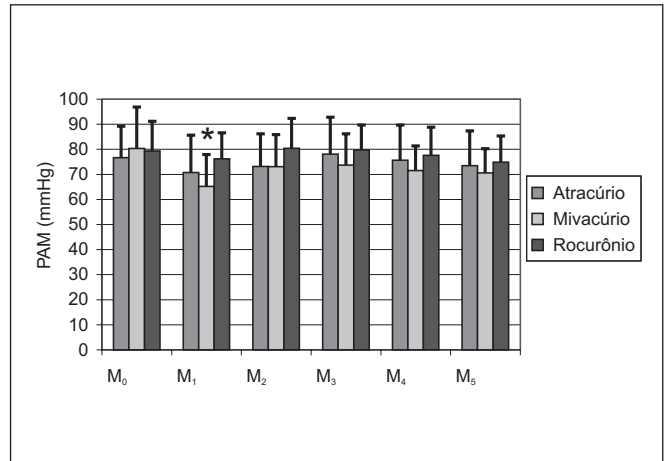


Figura 2 - Pressão Arterial Média (PAM), em mmHg, nos Grupos e Momentos Estudados. Representação da Média e Desvio Padrão  
\* Mivacúrio < Rocurônio = Atracúrio (p = 0,02)

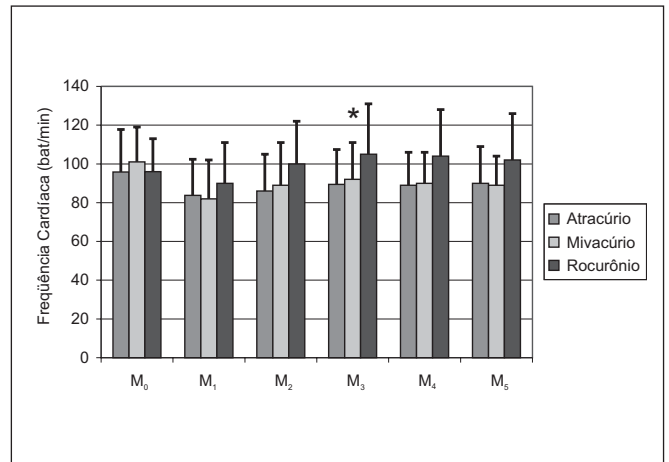


Figura 3 - Frequência Cardíaca (bat/min), nos Grupos e Momentos Estudados. Representação da Média e desvio padrão  
Mivacúrio: M<sub>1</sub> < M<sub>0</sub> = M<sub>2</sub> = M<sub>3</sub> = M<sub>4</sub> = M<sub>5</sub> (p = 0,03)  
\* M<sub>4</sub>: rocurônio > atracúrio = mivacúrio (p = 0,02)

Tabela II - Tempo de Latência (T<sub>1</sub> 10) (mediana), Tempos de Recuperação (T<sub>25</sub> e T<sub>75</sub>) e Índice de Recuperação (T<sub>25-75</sub>) (mediana) em minutos

	Rocurônio (G1) n = 22	Atracúrio (G2) n = 22	Mivacúrio (G3) n = 23	Estatística
Tempo de latência				
T <sub>1</sub> 10	0,6	1,3	1,9	p < 0,001*
Tempos de recuperação				
T <sub>25</sub>	38,0	41,5	8,8	p < 0,001**
T <sub>75</sub>	57,7	54,6	13,6	p < 0,001+
Índice de recuperação				
T <sub>25-75</sub>	19,7	13,1	4,8	p < 0,001**

\* Rocurônio < Atracúrio = Mivacúrio  
\*\* Rocurônio = Atracúrio > Mivacúrio  
+ Rocurônio = Atracúrio > Mivacúrio  
++ Rocurônio = Atracúrio > Mivacúrio

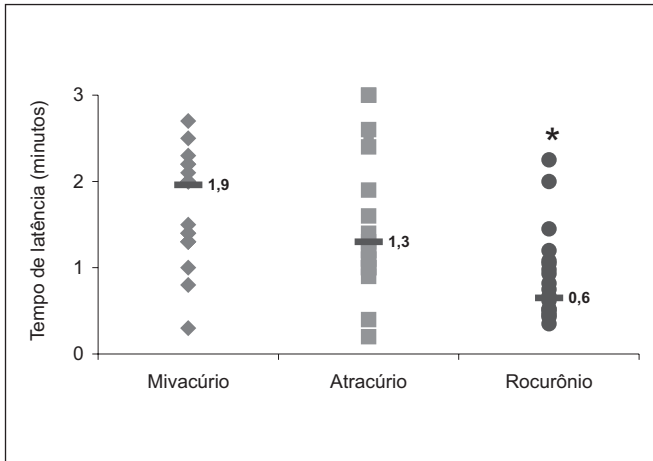


Figura 4 - Tempo de Latência (T1 10) do Mivacúrio (G3), Atracúrio (G2) e Rocurônio (G1), em minutos. Mediana em Destaque \*G1 < G2 = G3; p < 0,001

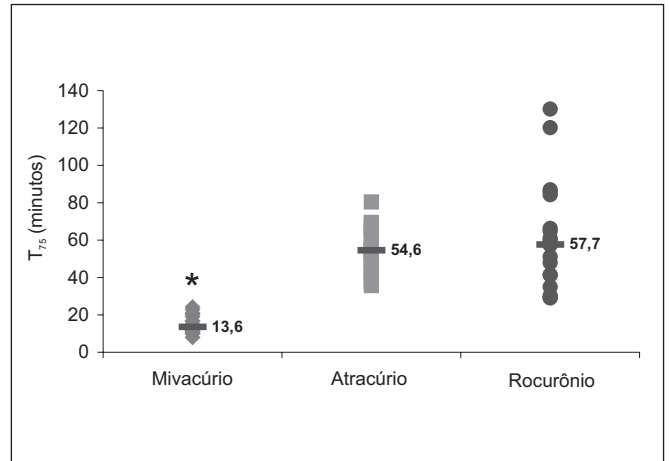


Figura 6 - Tempo de Recuperação (T<sub>75</sub>) do Mivacúrio (G3), Atracúrio (G2) e Rocurônio (G1) em minutos. Mediana em Destaque \*G1 = G2 > G3; p < 0,001

Quanto à recuperação da função da junção neuromuscular, considerou-se o T<sub>25</sub> como sendo a duração clínica da ação dos bloqueadores, e os grupos, quanto a esse parâmetro, apresentaram o seguinte comportamento: G3 teve a menor duração clínica, com mediana de 8,8 minutos, em relação aos grupos G1, com mediana de 38 minutos, e G2, com mediana de 41,5 minutos (G3 < G1 = G2; p < 0,001) (Tabela II e Figura 5).

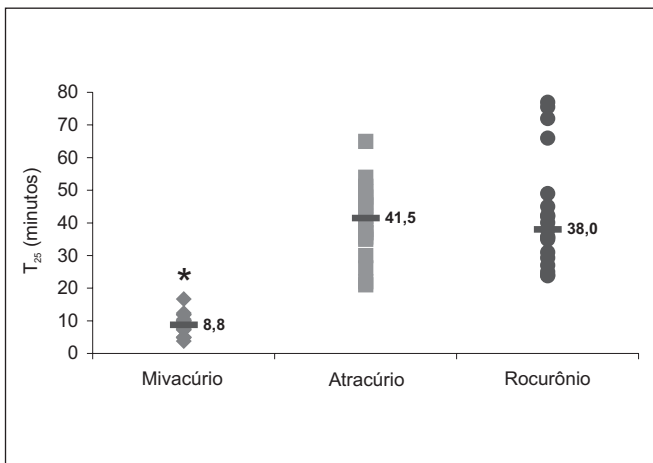


Figura 5 - Tempo de Recuperação (T<sub>25</sub>) do Mivacúrio (G3), Atracúrio (G2) e Rocurônio (G1) em minutos. Mediana em Destaque \*G1 = G2 > G3; p < 0,001

O tempo de relaxamento, considerado o T<sub>75</sub>, foi menor para o grupo 3 (G3 com mediana de 13,6 minutos), em relação aos demais grupos (G1 com mediana de 57,7 minutos e G2 com mediana de 54,6 minutos) (G3 < G1 = G2; p < 0,001) (Tabela II e Figura 6).

O índice de recuperação do relaxamento (T<sub>25-75</sub>) teve mediana de 4,8 minutos para G3, 19,7 minutos para G1 e 13,1 minutos para G2 (G3 < G1 = G2; p < 0,001) (Tabela II e Figura 7).

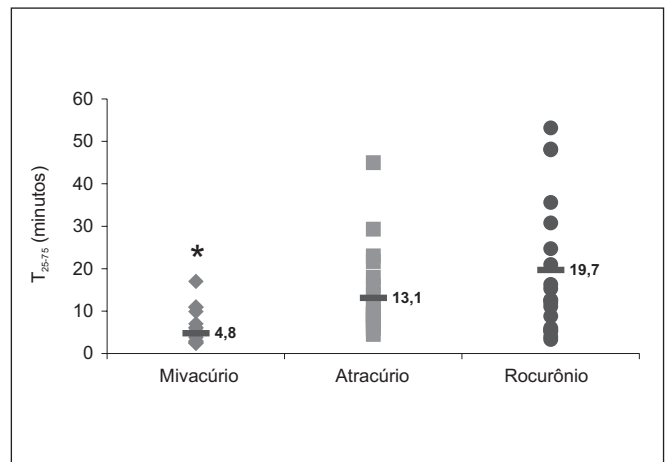


Figura 7 - Índice de Recuperação (T<sub>25-75</sub>) do Mivacúrio (G3), Atracúrio (G2) e Rocurônio (G1) em minutos. Mediana em Destaque \*G1 = G2 < G3; \* p < 0,001

Quanto às condições de intubação traqueal, os três grupos apresentaram condições totalmente favoráveis, segundo laringoscopia direta (grau I e cordas vocais abertas). Não houve diferença, portanto, quanto à dificuldade de intubação e em nenhum caso houve a necessidade do uso de fio guia.

## DISCUSSÃO

Neste estudo, avaliaram-se as condições hemodinâmicas e de intubação traqueal, o tempo de latência e de recuperação de três bloqueadores neuromusculares utilizados em pediatria. Utilizamos, para tal, o método da aceleromiografia que se baseia no fato de que se a massa é mantida constante, a aceleração do polegar em resposta à neuroestimulação é proporcional à força da contração.

A faixa etária avaliada nos três grupos de estudo variou de 2 anos e 6 meses a 12 anos, com a média de idade em torno de 5 anos, apresentando, portanto, composição semelhante do fluido extracelular e adequadas funções tanto renal como hepática. Outros fatores, como a maturação da junção neuromuscular, a proporção das fibras de contração lenta ou rápida e a grandeza da massa muscular, também devem ter sido equivalentes nos grupos estudados<sup>3,4,7,8</sup>.

Geralmente, a queda da pressão arterial associada ao uso dos bloqueadores neuromusculares é devida à liberação de histamina por estes compostos. Em baixas concentrações causam eritema na pele e, em altas concentrações, podem causar vasodilatação sistêmica, com hipotensão e aumento no tônus broncomotor<sup>8,9</sup>. A vasodilatação pode ser atribuída à estimulação, pela histamina, dos receptores H<sub>1</sub> do endotélio vascular com alteração subsequente da prostaglandina vasodilatadora. Quando se comparam os bloqueadores neuromusculares em relação à liberação de histamina, o atracúrio e o mivacúrio são considerados como de liberação leve ou moderada e o rocurônio, como de liberação mínima ou inexistente<sup>8</sup>.

A diminuição da pressão arterial pela administração de mivacúrio não chegou a comprometer a segurança da anestesia, desde que houve pronta recuperação da mesma nos momentos subsequentes. Vários trabalhos mostram que o atracúrio e o mivacúrio liberam menos histamina em crianças do que nos adultos<sup>7,9-11</sup> e não causam alterações significativas na pressão arterial, na frequência cardíaca e no pulso<sup>9,12</sup>. De forma geral, aceita-se que o mivacúrio, o atracúrio e o rocurônio não determinam alterações dos parâmetros cardiocirculatórios de significação clínica em pediatria<sup>7,8,13,14</sup>.

A queda da frequência cardíaca em M<sub>1</sub> no grupo do mivacúrio e o aumento da mesma no momento M<sub>4</sub> no grupo do rocurônio foram alterações de pequena intensidade e completamente sem repercussão clínica. Além disso, nos momentos seguintes, houve completa estabilização deste parâmetro. Comparando-se os bloqueadores neuromusculares estudados, observou-se menor tempo de latência no grupo do rocurônio (0,9 mg.kg<sup>-1</sup>), em relação aos demais grupos. O tempo de latência dos bloqueadores neuromusculares é influenciado por vários fatores, como o débito cardíaco, o fluxo sanguíneo muscular, a distância do ponto de injeção ao coração, o volume de distribuição, as ligações não específicas, o coeficiente de participação de sangue-tecido, a potência e a dose administrada<sup>8,15</sup>.

O rocurônio, por ser de baixa potência, tem necessidade de um número maior de moléculas viáveis para se ligar ao receptor e facilitar a difusão para o restrito espaço da junção neuromuscular. Portanto, a dose de 0,9 mg.kg<sup>-1</sup> empregada em nosso trabalho justifica o menor tempo de latência encontrado para o rocurônio. Vários autores têm utilizado essa mesma dose em crianças, ou em adultos, principalmente quando a via de administração é uma veia periférica<sup>15-17</sup>. Esta mesma dose tem sido empregada quando se deseja assegurar um rápido início de ação, como para os pacientes nos quais há necessidade de intubação com seqüência rápida<sup>15,17,19</sup>.

Fuchs-Buder e col.<sup>19</sup> compararam duas doses de rocurônio, 0,6 mg.kg<sup>-1</sup> (2 x ED<sub>95</sub>) e 0,9 mg.kg<sup>-1</sup> (3 x ED<sub>95</sub>), em crianças com idade entre 3 e 7 anos, submetidas à intubação com seqüência rápida. As condições de intubação foram consideradas excelentes em 33 crianças e boas, em 2 crianças, com a dose maior (0,9 mg.kg<sup>-1</sup>) do BNM. O tempo de latência foi de 188 segundos, com a dose 0,9 mg.kg<sup>-1</sup>, e de 193 segundos, com a dose de 0,6 mg.kg<sup>-1</sup>.

Outros autores encontraram, em crianças, tempo de latência de 1,1 a 1,5 minutos com o uso de rocurônio, na dose de 0,6 mg.kg<sup>-1</sup><sup>20-22</sup>. Já, na dose de 1,2 mg.kg<sup>-1</sup>, Wolf e col.<sup>22</sup> encontraram tempo de latência para o rocurônio de 0,7 minutos. Portanto, a dose do rocurônio empregada foi parâmetro importante para determinar a latência do mesmo. Considerando-se os outros fatores que interferem com este parâmetro, como, por exemplo, o volume de distribuição, pode-se dizer que ele foi semelhante para todos os três bloqueadores neuromusculares estudados neste trabalho. Desde que eles são substâncias polares, não atravessam as membranas lipídicas e não se distribuem na gordura ou entram nas células. O volume de distribuição no estado de equilíbrio corresponde aproximadamente ao volume do fluido extracelular<sup>8</sup>.

Quanto ao tempo de latência dos outros dois bloqueadores neuromusculares, o atracúrio (1,3 min) e o mivacúrio (1,9 min) não apresentaram alterações significativas. Vários autores determinaram o tempo de latência do mivacúrio, em crianças, com doses que variaram de 0,1, a 0,3 mg.kg<sup>-1</sup> e encontraram diminuição do mesmo com o aumento da dose (3,2, 1,6 e 1,2 minutos, respectivamente). Entretanto, o aumento da dose para 0,4 mg.kg<sup>-1</sup> não diminuiu, ainda mais, o tempo de latência, mas prolongou a recuperação<sup>23,24</sup>.

Kaplan e col.<sup>25</sup> utilizaram 0,2 mg de mivacúrio e a indução da anestesia em crianças foi realizada com o sevoflurano ou o halotano. O tempo de latência foi de 2,4 minutos com o halotano e de 1,8 minutos, com o sevoflurano.

Quanto ao atracúrio, na dose de 0,5 mg.kg<sup>-1</sup>, encontrou-se tempo de latência de 1,3 minutos, que também não é muito diferente do tempo da maioria dos trabalhos encontrados na literatura. Goudsouzian e col.<sup>26</sup>, em trabalho realizado com bebês anestesiados com halotano, nos quais administraram 0,4 mg.kg<sup>-1</sup> de atracúrio, observaram que o tempo de latência foi de 1,6 minutos. Nesse mesmo trabalho, em crianças anestesiadas com N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> e fentanil, nas quais se administrou atracúrio 0,5 mg.kg<sup>-1</sup>, o tempo de latência foi de 1,5 minutos.

Outros autores encontraram, em crianças, o tempo de latência semelhante (1,50 minutos) para o atracúrio na dose de 0,5 mg.kg<sup>-1</sup><sup>27</sup>.

O índice de recuperação (T<sub>25-75</sub>) representa um padrão de comparação que em grande parte é independente da dose do bloqueador neuromuscular empregada e correlaciona-se de maneira inversa com a metabolização do fármaco<sup>8,28</sup>. Entretanto, para o fármaco cuja redistribuição tem papel maior na recuperação, este índice (T<sub>25-75</sub>) pode aumentar após grandes doses, doses seriadas ou após infusão contínua. Quando grandes doses são administradas, um efeito acu-

mulativo tem sido descrito com o mivacúrio, sem grande significado clínico<sup>8</sup>.

A duração e recuperação do bloqueio neuromuscular dependem de fatores, tais como a redistribuição e a potencialização por outras drogas.

A redistribuição (fase  $\alpha$  mais rápida) é a maior responsável pelo término do efeito clínico evidente do fármaco. Posteriormente, há retorno lento ao compartimento central e a depuração torna-se responsável pela remoção subsequente do BNM do plasma e da junção neuromuscular. A redistribuição é mais efetiva em reduzir o efeito do bloqueador após dose única<sup>8</sup>.

Vários trabalhos têm demonstrado que os anestésicos voláteis potencializam a ação dos bloqueadores neuromusculares, com conseqüente prolongamento da sua duração. Não existe ainda um total entendimento do porquê desta potencialização; entretanto, alguns fatores podem estar implicados, como a atuação nos receptores para acetilcolina, atuação no sistema nervoso central com depressão reflexa medular, diminuição da sensibilidade da membrana pós-juncional à despolarização causada pela acetilcolina ou, ainda, aumento do fluxo sanguíneo muscular<sup>28-30</sup>.

Dentre os bloqueadores neuromusculares estudados nesta pesquisa, o mivacúrio foi o que apresentou a menor duração clínica, a menor duração do tempo de relaxamento e o menor índice de recuperação. O rocurônio e o atracúrio não diferiram entre eles quanto à duração clínica, à duração do tempo de relaxamento ou ao índice de recuperação.

O mivacúrio, considerado como bloqueador neuromuscular de curta duração, é uma mistura de três isômeros ópticos. Destes três isômeros, dois são ativos (trans-trans e cis-trans), embora tenham meia-vida curta e rápida depuração devido à hidrólise enzimática. O isômero cis-cis é metabolizado mais lentamente e tem efeitos mínimos como bloqueador neuromuscular<sup>3,8,9</sup>. Em crianças, têm sido descritos casos de recuperação prolongada após o uso do mivacúrio relacionada à deficiência da enzima butirilcolinesterase ou colinesterase plasmática, responsável por sua hidrólise<sup>7,31,32</sup>. Alguns autores determinaram o tempo de recuperação do mivacúrio em diferentes faixas etárias e verificaram que era menor nas crianças em relação ao dos adultos<sup>13,14</sup> e que mesmo com o aumento da dose não havia prolongamento da recuperação espontânea da função da junção neuromuscular<sup>4,24</sup>.

A duração do mivacúrio parece sofrer influência da técnica anestésica utilizada. Estudos que compararam a necessidade de mivacúrio em crianças anestesiadas com halotano ou sevoflurano demonstraram diminuição da necessidade do bloqueador neuromuscular em 37% e 70%, respectivamente<sup>23</sup>.

Kaplan e col.<sup>25</sup> estudaram crianças com idade entre 1 e 12 anos, anestesiadas com halotano ou sevoflurano, e encontraram a recuperação de 75% da contração após 19,5 e 15 minutos, respectivamente, da administração de 0,2 mg.kg<sup>-1</sup> de mivacúrio.

Outro estudo mostrou diminuição em 70% da dose necessária do mivacúrio em crianças anestesiadas com isoflurano, quando comparadas às anestesiadas com halotano<sup>23</sup>.

Para se estudar a influência dos anestésicos voláteis sobre os bloqueadores neuromusculares, considera-se um período de 30 a 45 minutos, ou seja, um tempo necessário para que haja sua difusão para o compartimento muscular e ocorra equilíbrio entre as concentrações inaladas, alveolares, plasmáticas e musculares<sup>28,33-35</sup>. O anestésico volátil administrado em nosso trabalho foi o sevoflurano, e durante um tempo maior do que de 30 a 45 minutos. Assim, ele parece ter influenciado muito pouco no tempo de duração do mivacúrio. O atracúrio e o rocurônio são considerados bloqueadores neuromusculares de duração intermediária e em nossa pesquisa confirmamos esta classificação. A metabolização do atracúrio por esterases não específicas e a sua decomposição espontânea pela degradação de Hofmann são sensíveis às alterações do pH e da temperatura. A sua duração clínica (T<sub>25</sub>) é de 33 minutos no pré-escolar e de 44 minutos, no adulto<sup>7</sup>, e o índice de recuperação (T<sub>25-75</sub>) é de 10-15 minutos<sup>8</sup>.

Com a variação crescente das doses de atracúrio, alguns autores demonstraram aumento no tempo de recuperação da função neuromuscular e também prolongamento do mesmo em crianças quando se comparou com o tempo de recuperação em recém-nascidos<sup>27,36</sup>.

Outros autores<sup>37</sup> demonstraram haver aumento da necessidade de infusão do atracúrio quando a anestesia foi realizada com N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> e fentanil, o que não ocorreu quando os anestésicos foram o halotano ou o sevoflurano.

Assim, a duração de ação do atracúrio encontrada na presente pesquisa está de acordo com os dados de literatura existentes. O rocurônio, na dose utilizada em nossa pesquisa, tem sido considerado como alternativa à succinilcolina para a realização de intubação traqueal.

Fuchs-Buder e col.<sup>19</sup> compararam as doses de rocurônio de 0,6 mg.kg<sup>-1</sup> e 0,9 mg.kg<sup>-1</sup> em crianças. A duração clínica (T<sub>25%</sub>) foi de 34 e 21 minutos e o tempo de relaxamento, de 44 e 30 minutos para as doses de 0,9 e 0,6 mg.kg<sup>-1</sup>, respectivamente. Com o aumento da dose de rocurônio para 1,2 mg.kg<sup>-1</sup>, Woolf e col.<sup>22</sup> encontraram, em crianças, tempo de duração clínica de 41 minutos. Outros autores utilizaram doses de 0,6 mg.kg<sup>-1</sup> e a duração clínica foi 26,7 e 24,2 minutos<sup>21,22</sup>.

O índice de recuperação (T<sub>25-75</sub>) considerado para o rocurônio é em torno de 10 a 15 minutos<sup>5,6</sup>. A potencialização da duração do bloqueio de junção neuromuscular, dependendo do tipo de anestésico halogenado utilizado, tem sido estudada para o rocurônio.

Alguns autores encontraram o T<sub>25-75</sub> mais prolongado em adultos, com o uso do rocurônio, ao utilizarem o sevoflurano, em comparação com o do isoflurano (26,3 e 14,7 minutos, respectivamente)<sup>28</sup>. Um menor índice de recuperação do relaxamento observado por outros autores pode ser devido à utilização de doses menores de rocurônio ou ao emprego associado de anestésicos venosos<sup>20,34,35</sup>.

O índice de recuperação de 19,7 min para o rocurônio, encontrado em nossa pesquisa, não foi diferente do obtido para o atracúrio, que foi de 13,1 min. Portanto, a dose de 0,9 mg.kg<sup>-1</sup> e a administração do sevoflurano não alteraram este índice de forma significativa.

Concluindo, os resultados desta pesquisa, quando comparados aos de outros autores, indicam que o rocurônio, na dose de  $0,9 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , teve o menor tempo de latência e o mivacúrio, na dose de  $0,15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , o menor tempo de recuperação. O atracúrio e o rocurônio não diferiram quanto ao tempo de recuperação, em pacientes pediátricos anestesiados com sevoflurano. O rocurônio, o mivacúrio e o atracúrio ofereceram boas condições para a realização da laringoscopia direta e não determinaram alterações hemodinâmicas de importância clínica relevante. Portanto, em pacientes pediátricos, o rocurônio é a droga de eleição quando houver necessidade de rápido tempo de latência, e o mivacúrio é a melhor opção em procedimentos de curta duração.

### ***Onset Time and Duration of Rocuronium, Atracurium and Mivacurium in Pediatric Patients***

Norma Sueli Pinheiro Módolo, TSA, M.D., Paulo do Nascimento Júnior, TSA, M.D., Lorena Brito da Justa Croitor, TSA, M.D., Pedro Thadeu Galvão Vianna, TSA, M.D., Yara Marcondes Machado Castiglia, TSA, M.D., Eliana Marisa Ganem, TSA, M.D., José Reinaldo Cerqueira Braz, TSA, M.D., Daniela Suemi Takito, M.D., Luciano Akira Takaesu, M.D.

#### **INTRODUCTION**

Neuromuscular blockers are widely used to help tracheal intubation. For paralyzing vocal cords and relaxing muscles, especially oropharyngeal muscles, they decrease the incidence of complications at tracheal intubation. As general anesthesia adjuvants for pediatric patients they help the surgical procedure for causing muscle relaxation. Used in bolus or continuous infusion they help mechanical ventilation in intensive care units<sup>1-4</sup>.

Neuromuscular blockers may also be used to temporarily prevent children's sudden movements during diagnostic or minor surgical procedures (CT, MRI, bronchoscopy, etc.)<sup>1,2,4</sup>.

The ideal neuromuscular blocker should have the following characteristics: fast onset, short duration, absence of cardiovascular effects (tachycardia, hypotension secondary to histamine release) and foreseeable action time. However, there is still no ideal neuromuscular blocker and, among those available for clinical use, all of them have advantages and disadvantages<sup>2,4</sup>.

This study aimed at evaluating onset and recovery time, hemodynamic changes and tracheal intubation conditions of three neuromuscular blockers widely used in pediatrics.

#### **METHODS**

After the Clinical Research Ethical Committee, Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP approval and the written con-

sent of parents or guardians, participated in this randomized double-blind study 67 children aged 30 months to 12 years, physical status ASA I and II, not receiving medication and without diseases affecting neuromuscular function, to be submitted to procedures lasting 60 minutes or above. Children where submitted to general anesthesia and tracheal intubation for urologic, gastrointestinal and ophthalmologic surgeries. After pre-anesthetic evaluation the day before surgery, children were premedicated with  $0.3$  to  $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  oral midazolam, one hour before surgery. Monitoring in the operating room consisted of ECG at  $D_{II}$  to evaluate heart rhythm and rate, pulse oximetry to evaluate hemoglobin peripheral saturation ( $\text{SpO}_2$ ), capnometry and capnography to evaluate  $\text{CO}_2$  expired pressure ( $\text{P}_{\text{ETCO}_2}$ ) and its corresponding curve, non-invasive blood pressure (BP) and esophageal temperature (T) readings with a digital thermometer. Neuromuscular transmission was monitored with acceleromyography (TOF-Guard) to evaluate at 15-second intervals adductor muscle of thumb response with stimulating electrodes placed on the ulnar nerve on the wrist. Anesthesia was induced with intravenous alfentanil ( $50 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) and propofol ( $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) and was maintained with  $50\% \text{ N}_2\text{O/O}_2$  and sevoflurane in a concentration enough to maintain anesthetic depth. Heart rate, blood pressure, changes in pupil diameter and lacrimation were monitored. Breathing was controlled with tidal volume and respiratory rate adjusted according to  $\text{P}_{\text{ETCO}_2}$ .

TOF-Guard was installed after anesthetic induction and ulnar nerve stimulation was only started after patients were asleep. Neuromuscular blockers were administered after completion of the first TOF stimulation response. The same neuromuscular blocker volume was used for all patients. Patients received intravenous NMB and were distributed as follows:

- G1 =  $0.9 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  rocuronium;
- G2 =  $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  atracurium;
- G3 =  $0.15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  mivacurium.

Laryngoscopy was performed when  $T_1 < 10\%$  ( $T_{10\%}$ ) and this was considered the neuromuscular blocker onset time (OT). The use of a simple stimulation at every second during this period allows for a more accurate OT calculation. Laryngoscopy conditions were observed and recorded, according to figure 1<sup>5</sup> and the criteria proposed by Goldberg et al.<sup>6</sup>: 1 - excellent (easy tracheal tube insertion without coughing and with relaxed vocal cords); 2 - good (minor reaction to tracheal tube); 3 - poor (tracheal tube insertion with moderate coughing or bucking, vocal cord movements); 4 - impossible (adducted or non visualized vocal cords without mandible relaxation). Additional data, such as difficult intubation or the use of a mandrel were also recorded in an adequate protocol. Neuromuscular transmission monitoring was performed until  $T_1 = 25\%$  and  $75\%$  and time elapsed was recorded. Neuromuscular blockers clinical duration was considered as time elapsed between OT and  $T_1$  recovery to  $25\%$  of control ( $T_{25}$ ). Relaxation time was measured in minutes between the

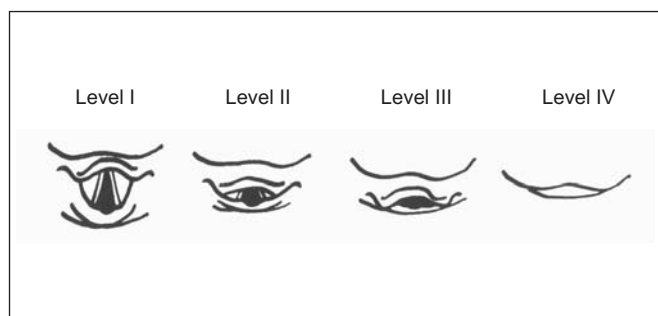


Figure 1 - Laryngoscopy Conditions: Four Larynx Visibility Levels under Direct Laryngoscopy according to Cormack & Lehane<sup>5</sup>  
 Level I: total larynx opening visibility  
 Level II: only the posterior portion of larynx opening is visible  
 Level III: only epiglottis is visible  
 Level IV: only the soft palate is visible

end of OT and recovery to 75% of control ( $T_{75}$ ). Time elapsed between  $T_{25}$  and  $T_{75}$  was considered as relaxation recovery time ( $T_{25-75}$ ).

Mean blood pressure (MBP) and heart rate (HR) were evaluated in the following moments: at operating room arrival ( $M_0$  = control), one minute after induction ( $M_1$ ), during intubation ( $M_2$ ), one minute after intubation ( $M_3$ ), three minutes after intubation ( $M_4$ ), and five minutes after intubation ( $M_5$ ). Analysis of variance, chi-square test and non-parametric Kruskal-Wallis test were used for statistical analysis. Significance level was  $p < 0.05$ .

**RESULTS**

Groups were homogeneous in age, weight, height, gender and physical status (Table I).

Table I - Demographics Data

Groups	Rocuronium (G1) n = 22	Atracurium (G2) n = 22	Mivacurium (G3) n = 23
Age (years)*	5.93 ± 3.04	5.15 ± 2.91	5.46 ± 2.78
Gender			
Male	18	17	16
Female	4	5	7
Weight (kg)*	23.13 ± 11.65	19.58 ± 7.71	19.85 ± 9.46
Physical Status			
I	20	20	20
II	2	2	3

\* Values expressed in Mean ± SD

Statistical MBP analysis has shown significant differences in  $M_1$  for the mivacurium group as compared to other groups (Figure 2) ( $G3 < G2 = G1$ ;  $p = 0.02$ ). HR in the mivacurium group has shown a significant decrease only in  $M_1$  but returned to control values and stabilization in the remaining moments (Figure 3). Moment  $M_4$  has shown more significant values for the rocuronium group as compared to other groups.

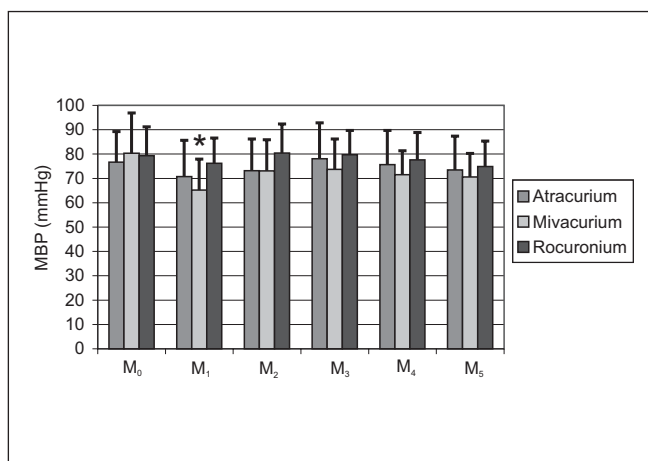


Figure 2 - Mean Blood Pressure (MBP), in mmHg, in Studied Groups and Moments. Data in Mean and Standard Deviation \* Mivacurium < Rocuronium = Atracurium ( $p = 0.02$ )

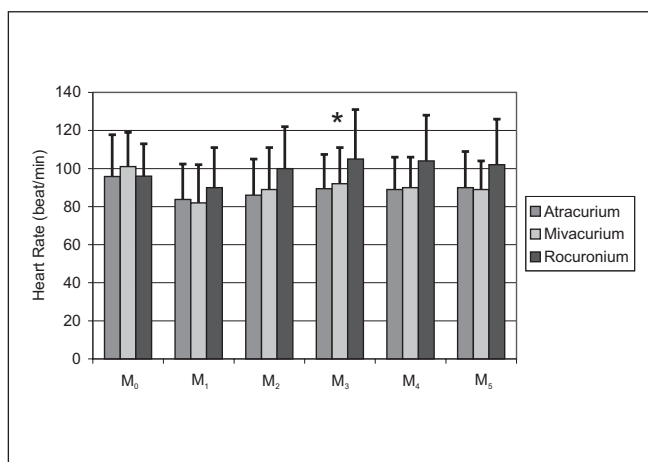


Figure 3 - Heart Rate (beat/min), in Studied Groups and Moments. Data in Mean and Standard Deviation Mivacurium:  $M_1 < M_0 = M_2 = M_3 = M_4 = M_5$  ( $p = 0.03$ ) \*  $M_4$ : rocuronium > atracurium = mivacurium ( $p = 0.02$ )

Onset time (OT) was significantly shorter for G1 ( $0.5 \text{ mg.kg}^{-1}$  rocuronium) with median of 0.6 minute, as compared to other groups, G2 ( $0.5 \text{ mg.kg}^{-1}$  atracurium) with median of 1.3 minute and G3 ( $0.15 \text{ mg.kg}^{-1}$  mivacurium) with median of 1.96 minute ( $G1 < G2 = G3$ ;  $p < 0.001$ ) (Table II and Figure 4).  $T_{25}$  was considered blockers clinical duration and groups had the following behaviors: G3 - shortest clinical duration with median of 8.8 minutes, as compared to G1, with median of 38 minutes and G2, with median of 41.5 minutes ( $G3 < G1 = G2$ ;  $p < 0.001$ ) (Table II and Figure 5). Relaxation time ( $T_{25}$ ) was shorter for G3 (median of 13.6 minutes) as compared to other groups (G1 with median of 57.7 minutes and G2 with median of 54.6 minutes) ( $G3 < G1 = G2$ ;  $p < 0.001$ ) (Table II and Figure 6).



ONSET TIME AND DURATION OF ROCURONIUM, ATRACURIUM AND MIVACURIUM IN PEDIATRIC PATIENTS

Table II - Onset Time ( $T_{1-10}$ ) (median), Recovery Times ( $T_{25}$  and  $T_{75}$ ) and Recovery Ratio ( $T_{25-75}$ ) (median) in Minutes

	Rocuronium (G1) n = 22	Atracurium (G2) n = 22	Mivacurium (G3) n = 23	Statistics
Onset Time				
$T_{1-10}$	0.6	1.3	1.9	$p < 0.001^*$
Recovery Times				
$T_{25}$	38.0	41.5	8.8	$p < 0.001^{**}$
$T_{75}$	57.7	54.6	13.6	$p < 0.001^+$
Recovery Ratio				
$T_{25-75}$	19.7	13.1	4.8	$p < 0.001^{++}$

\* Rocuronium < Atracurium = Mivacurium  
 \*\* Rocuronium = Atracurium > Mivacurium  
 + Rocuronium = Atracurium > Mivacurium  
 ++ Rocuronium = Atracurium > Mivacurium

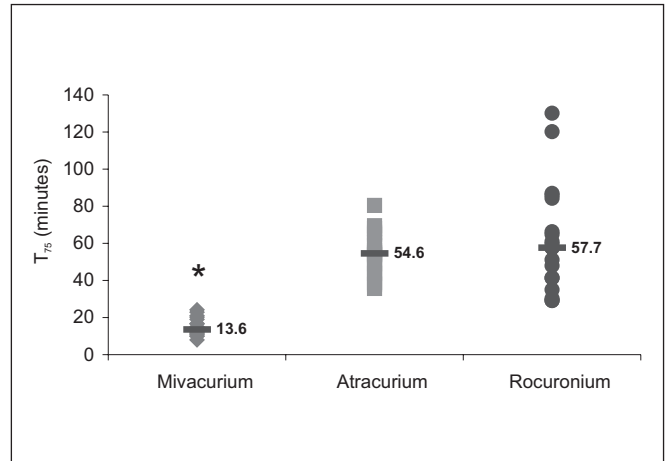


Figure 6 - Recovery Time ( $T_{75}$ ) for Mivacurium (G3), Atracurium (G2) and Rocuronium (G1) in Minutes. Median in Bold  
 \*G1 = G2 > G3;  $p < 0.001$

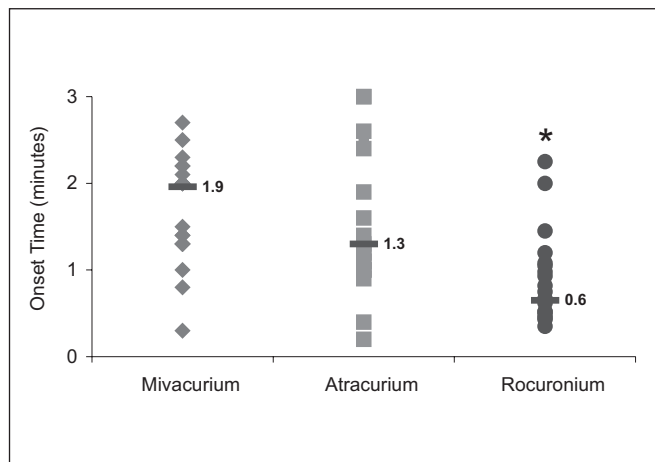


Figure 4 - Onset Time ( $T_{1-10}$ ) for Mivacurium (G3), Atracurium (G2) and Rocuronium (G1), in Minutes. Median in Bold  
 \*G1 < G2 = G3;  $p < 0.001$

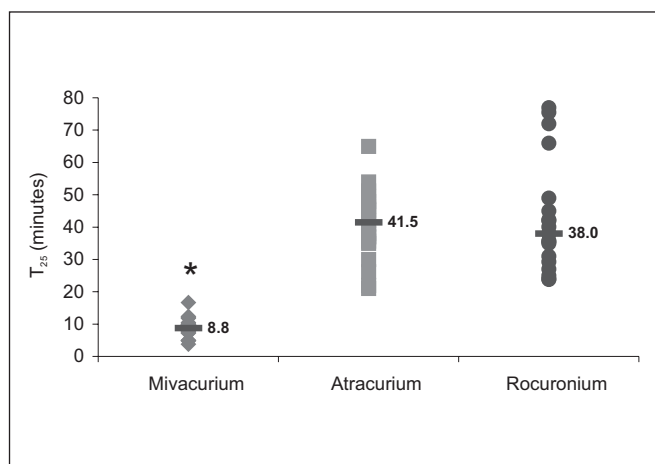


Figure 5 - Recovery Time ( $T_{25}$ ) for Mivacurium (G3), Atracurium (G2) and Rocuronium (G1) in Minutes. Median in Bold  
 \*G1 = G2 > G3;  $p < 0.001$

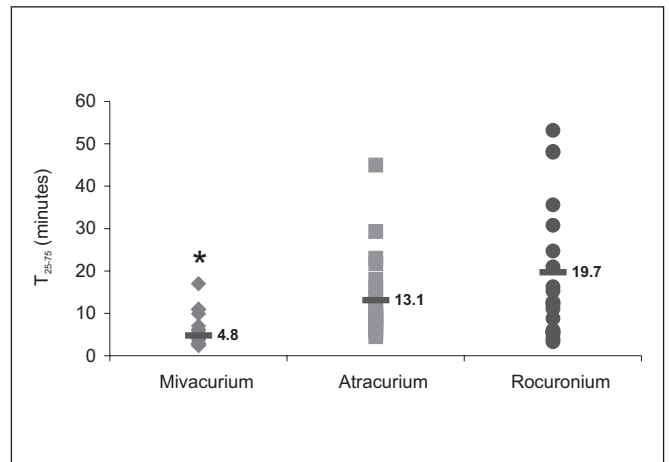


Figure 7 - Recovery Ratio ( $T_{25-75}$ ) for Mivacurium (G3), Atracurium (G2) and Rocuronium (G1) in Minutes. Median in Bold  
 \*G1 = G2 < G3;  $p < 0.001$

Relaxation recovery time ( $T_{25-75}$ ) showed median of 4.8 minutes for G3, 19.7 minutes for G1 and 13.1 minutes for G2 (G3 < G1 = G2;  $p < 0.001$ ) (Table II and Figure 7). All groups had totally satisfactory tracheal intubation conditions by direct laryngoscopy (grade I and open vocal cords). Hence, there were no differences in intubation difficulty and no patient needed a guide wire.

DISCUSSION

This study has evaluated hemodynamic and tracheal intubation conditions, onset and recovery time of three pediatric neuromuscular blockers. Acceleromyography was used because it is based on the fact that if the mass is kept constant, thumb acceleration in response to neurostimulation is proportional to contraction strength.

Patients age has varied from 30 months to 12 years (mean of approximately 5 years), thus with similar extracellular fluid composition and adequate renal and liver function. Other factors, such as neuromuscular junction maturity, the rate between slow and fast contraction fibers and muscle mass size must have been also equivalent in the studied population<sup>3,4,7,8</sup>.

In general, blood pressure decrease associated to neuromuscular blockers is due to histamine release by such compounds. In low concentrations they cause skin erythema and in high concentrations they may cause systemic vasodilation with hypotension and bronchomotor tone increase<sup>8,9</sup>. Vasodilation may be attributed to histamine stimulation of vascular endothelium H<sub>1</sub> receptors with subsequent changes in vasodilating prostaglandin. When histamine release is compared among neuromuscular blockers, atracurium and mivacurium are considered of mild or moderate release and rocuronium as minimum or nonexistent release<sup>8</sup>.

Mivacurium-induced blood pressure decrease did not impair anesthesia safety because there has been a prompt recovery in the following moments. Several papers have shown that atracurium and mivacurium release less histamine in children as compared to adults<sup>7,9-11</sup> and do not cause significant changes in blood pressure, heart rate and pulse<sup>9,12</sup>. It is generally accepted that mivacurium, atracurium and rocuronium do not significantly change cardiocirculatory parameters in pediatric patients<sup>7,8,13,14</sup>.

Heart rate decrease in M<sub>1</sub> in the mivacurium group, and its increase in M<sub>4</sub> in the rocuronium group represented minor changes without any clinical consequence. In addition, this parameter was completely stabilized in the following moments.

When comparing the neuromuscular blockers object of this study, rocuronium (0.9 mg.kg<sup>-1</sup>) has shown a shorter onset time as compared to other groups. Neuromuscular blockers onset time is influenced by several factors, such as cardiac output, muscle blood flow, distance between injection site and heart, distribution volume, non-specific bindings, blood-tissue participation coefficient, drug potency and dose<sup>8,15</sup>.

Since rocuronium is a low potency drug, it needs a higher number of feasible molecules to bind to the receptor and help diffusion to a small neuromuscular junction space. So, the dose of 0.9 mg.kg<sup>-1</sup> used in our study justifies a shorter onset time. Several authors have used the same dose in children or adults, especially when the administration route is a peripheral vein<sup>15-17</sup>. This same dose has been used when a fast onset is desired, such as in patients needing a rapid sequence intubation<sup>15,17,19</sup>.

Fuchs-Buder et al.<sup>19</sup> have compared two rocuronium doses: 0.6 mg.kg<sup>-1</sup> (2 x ED<sub>95</sub>) and 0.9 mg.kg<sup>-1</sup> (3 x ED<sub>95</sub>) in children aged 3 to 7 years and submitted to rapid sequence intubation. Intubation conditions were considered excellent in 33 children and good in 2 children with the higher NMB dose (0.9 mg.kg<sup>-1</sup>). Onset time was 188 seconds for the 0.9 mg.kg<sup>-1</sup> dose and 193 seconds for the 0.6 mg.kg<sup>-1</sup> dose.

Other authors have found in children onset times of 1.1 to 1.5 minutes with 0.6 mg.kg<sup>-1</sup> rocuronium<sup>20-22</sup>. With a dose of 1.2 mg.kg<sup>-1</sup>, Wolf et al.<sup>22</sup> have found a 0.7-minute onset time for rocuronium. So, the dose used was an important parameter to determine rocuronium onset time. Considering other factors interfering with this parameter, such as distribution volume, one may say that it has been similar for all neuromuscular blockers object of this study. Since they are polar substances, they do not cross lipidic membranes and do not distribute in fat or enter the cells. Distribution volume in balance state corresponds approximately to extracellular volume fluid<sup>8</sup>.

Atracurium (1.3 min) and mivacurium (1.9 min) onset times were not significantly different. Several authors have determined mivacurium onset time in children with doses varying from 0.1 to 0.3 mg.kg<sup>-1</sup> and have found a decrease in onset time with an increase in dose (3.2, 1.5 and 1.2 minutes, respectively). However, the increase to 0.4 mg.kg<sup>-1</sup> has not further decreased onset time, although prolonging recovery<sup>23,24</sup>.

Kaplan et al.<sup>25</sup> have administered 0.2 mg mivacurium in children who were anesthetized with sevoflurane or halothane. Onset time was 2.4 minutes with halothane and 1.8 minutes with sevoflurane.

With 0.5 mg.kg<sup>-1</sup> atracurium, onset time was 1.3 minutes, which is also not so different from most papers in the literature. Goudsouzian et al.<sup>26</sup>, in a study with babies anesthetized with halothane and receiving 0.4 mg.kg<sup>-1</sup> atracurium, observed an onset time of 1.6 minutes. In this same study onset time was 1.5 minutes for children receiving 0.5 mg.kg<sup>-1</sup> atracurium and anesthetized with N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub>.

Other authors have found a similar onset time (1.50 minutes) in children receiving 0.5 mg.kg<sup>-1</sup> atracurium<sup>27</sup>.

Recovery time (T<sub>25-75</sub>) is a comparison standard largely independent of neuromuscular blocker dose and is inversely correlated to drug metabolism<sup>8,28</sup>. However, for a drug where redistribution plays a major role in recovery, this ratio (T<sub>25-75</sub>) may increase after high doses, serial doses or continuous infusion. A cumulative effect has been described after high mivacurium doses, however without clinical significance<sup>8</sup>. Neuromuscular block duration and recovery depend on factors such as redistribution and potentiation by other drugs. Redistribution (fastest  $\alpha$  phase) is the major reason for the apparent disappearance of clinical effects. Afterwards there is a slow return to the central compartment and clearance becomes in charge of subsequent NMB plasma and neuromuscular junction removal. Redistribution is more effective in decreasing neuromuscular blockers effects after a single dose<sup>8</sup>.

Several papers have shown that volatile anesthetics potentiate neuromuscular blockers action, thus prolonging their duration. This phenomenon is not yet well understood, but some factors might be involved, such as an action on acetylcholine receptors, action on the central nervous system with reflex medullary depression, decreased post-junctional membrane sensitivity to acetylcholine-induced depolarization, or even increased muscle blood flow<sup>28-30</sup>.

Among the neuromuscular blockers object of this study, mivacurium had the shortest clinical duration, the shortest relaxation time and the fastest recovery time. Rocuronium and atracurium did not differ in clinical duration, relaxation time or recovery time.

Mivacurium, considered a short-duration neuromuscular blocker, is a blend of three optic isomers. From these, two are active (trans-trans and cis-trans), although with short half-life and fast clearance due to enzymatic hydrolysis. The cis-cis isomer is metabolized more slowly and has minimum effects as a neuromuscular blocker<sup>3,8,9</sup>. There are papers in the literature describing prolonged recovery times in children receiving mivacurium and relating them to butyrylcholine esterase enzyme or plasma cholinesterase which are responsible for its hydrolysis<sup>7,31,32</sup>. Some authors have determined mivacurium recovery times in different age brackets and concluded that they were shorter in children as compared to adults<sup>13,14</sup>, and that even with increased doses spontaneous neuromuscular junction function recovery was not prolonged<sup>4,24</sup>.

Mivacurium duration seems to be influenced by the anesthetic technique. Studies comparing the need for mivacurium in children anesthetized with halothane or sevoflurane have shown a lower neuromuscular blocker need in 37% and 70%, respectively<sup>23</sup>.

Kaplan et al.<sup>25</sup> have studied children aged 1 to 12 years anesthetized with halothane or sevoflurane and have found a 75% contraction recovery 19.5 and 15.0 minutes, respectively, after the administration of 0.2 mg.kg<sup>-1</sup> mivacurium.

A different study has shown a 70% decrease in mivacurium dose in children anesthetized with isoflurane as compared to those anesthetized with halothane<sup>23</sup>.

A period of 30 to 45 minutes is taken into account when studying the influence of volatile anesthetics on neuromuscular blockers, that is, enough time for its diffusion in the muscle compartment and to establish a balance among inhaled alveolar, plasma and muscular concentrations<sup>28,33-35</sup>. Sevoflurane was the volatile anesthetic drug used in this study and was administered for more than 30 to 45 minutes. So, it does not seem to have influenced mivacurium duration.

Atracurium and rocuronium are considered neuromuscular blockers of intermediate duration and our study has confirmed such classification. Atracurium metabolism by non-specific esterase and its spontaneous decomposition by Hofmann's breakdown are sensitive to pH and temperature changes. Its clinical duration (T<sub>25-75</sub>) is 33 minutes in small children and 44 minutes in adults<sup>7</sup>, and the recovery time (T<sub>25-75</sub>) is 10-15 minutes<sup>8</sup>.

By increasing atracurium doses some authors have found an increase in neuromuscular function recovery in children when recovery time was compared among neonates<sup>27,36</sup>.

Other authors<sup>37</sup> have shown an increase in atracurium infusion when anesthesia was induced with N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> and fentanyl, as opposed to halothane or sevoflurane.

So, atracurium duration found in our study is in line with existing data. Rocuronium, in the dose used in this study, is con-

sidered an alternative to succinylcholine for tracheal intubation.

Fuchs-Buder et al.<sup>19</sup> have compared 0.6 mg.kg<sup>-1</sup> and 0.9 mg.kg<sup>-1</sup> rocuronium in children. Clinical duration (T<sub>25-75</sub>) was 34 and 21 minutes and relaxation time was 44 and 30 minutes, respectively. Increasing rocuronium dose to 1.2 mg.kg<sup>-1</sup>, Woolf et al.<sup>22</sup> have found in children a clinical duration of 41 minutes. Other authors have used 0.6 mg.kg<sup>-1</sup> and clinical duration was 26.7 and 24.2 minutes<sup>21,22</sup>.

Rocuronium recovery time (T<sub>25-75</sub>) is of approximately 10 to 15 minutes<sup>5,6</sup>. Prolonged neuromuscular junction recovery time depending on the type of anesthetics has been studied for rocuronium.

Some authors have found a prolonged T<sub>25-75</sub> in adults with rocuronium and sevoflurane as compared to isoflurane (26.3 and 14.7 minutes, respectively)<sup>28</sup>. The slower recovery time observed by some authors may be due to lower rocuronium doses or the association of intravenous anesthetics<sup>20,34,35</sup>.

Rocuronium recovery time of 19.7 minutes found in our study was not different from that obtained for atracurium, which was 13.1 minutes. So, 0.9 mg.kg<sup>-1</sup> associated to sevoflurane has not significantly changed this time.

In conclusion, our results as compared to other authors have shown that 0.9 mg.kg<sup>-1</sup> rocuronium had the shortest onset time and that 0.15 mg.kg<sup>-1</sup> mivacurium had the shortest recovery time. Atracurium and rocuronium were not different in recovery time in pediatric patients anesthetized with sevoflurane. Rocuronium, mivacurium and atracurium offer good conditions for direct laryngoscopy and have not determined clinically relevant hemodynamic changes. So, in pediatric patients, rocuronium is the drug of choice when a fast onset time is desired, and mivacurium is the best option for short procedures.

## REFERÊNCIAS - REFERENCES

1. Brandom BW - Neuromuscular blocking drugs in pediatric patients. *Anesth Analg*, 2000;90:S14-S18.
2. Brandom BW - Neuromuscular blocking drugs. *Anesth Clin North Am*, 1991;9:781-800.
3. Cook DR, Davis PJ, Lerman J - Pharmacology of Pediatric Anesthesia, em: Motoyama EK, Davis PJ - Smith's Anesthesia for Infants and Children. 6<sup>th</sup> Ed, St Louis. Mosby-Year-Book, 1996:159-212.
4. Gronert BJ, Brandom BW - Neuromuscular blocking drugs in infants and children. *Pediatr Clin North Am*, 1994;41:81-101.
5. Cormack RS, Lehane J - Difficult tracheal intubation in obstetrics. *Anaesthesia*, 1984;39:1105-1111.
6. Goldberg ME, Laryani GE, Azad SS et al - Comparison of tracheal intubating conditions and neuromuscular blocking profiles after intubating doses of mivacurium chloride or succinylcholine in surgical patients. *Anesth Analg*, 1989;69:93-99.
7. Almeida MCS - Uso de bloqueadores neuromusculares em pediatria. *Rev Bras Anestesiologia*, 2000;50:470-478.
8. Silverman DG - Neuromuscular Block in Perioperative and Intensive Care. Philadelphia JB. Lippincott Company, 1994;372.
9. Goudsouzian MD, Parsloe CP - Os novos relaxantes musculares em pediatria. *Rev Bras Anestesiologia*, 1994;44:147-158.

10. Shorten GD, Grawford WW, St Louis P - The neuromuscular effects of mivacurium chloride during propofol anesthesia in children. *Anesth Analg*, 1996;83:1170-1175.
11. Goudsouzian NG, Young ET, Moss J et al - Histamine release during administration of atracurium or rocuronium in children. *Br J Anaesth*, 1986;58:1229-1233.
12. Sarner JB, Brandom BW, Woelfel SK et al - Clinical pharmacology of mivacurium chloride in children during nitrous oxide-halothane and nitrous oxide-narcotic anesthesia. *Anesth Analg*, 1989;68:116-121.
13. Goudsouzian NG - Mivacurium in infants and children. *Pediatr Anaesth*, 1997;7:183-190.
14. Goudsouzian NG, Alifimoff JK, Eberly C et al - Neuromuscular and cardiovascular effects of mivacurium in children. *Anesthesiology*, 1989;70:237-242.
15. Vianna PTG, Takata IH, Braz JRC et al - Tempo de latência e duração do efeito do brometo de rocurônio no paciente submetido ao transplante renal. *Rev Bras Anesthesiol*, 2000;50: 98-104.
16. Vianna PTG, Castiglia YMM, Ganem EM et al - Onset time and intubating conditions of rocuronium and succinylcholine. *Br J Anesthesiol Int Issue*, 1998;9:49-54.
17. Almeida MCS, Dal Mago AJ, Pederneiras SC - Comparação das condições de intubação traqueal com diferentes doses de rocurônio, utilizando a monitorização do músculo orbicular ocular. *Rev Bras Anesthesiol*, 1998;48:468-474.
18. Cook DR - Can succinylcholine be abandoned? *Anesth Analg*, 2000;90:S24-S28.
19. Funchs-Buder T, Tassonyi E - Entubating conditions and time course of rocuronium induced neuromuscular block in children. *Br J Anaesth*, 1996;77:335-338.
20. Woelfel SK, Brandom BW, McGowan FX et al - Neuromuscular effects of 600 mg.kg<sup>-1</sup> of rocuronium in infants during nitrous oxide-halothane anaesthesia. *Pediatr Anaesth*, 1994;4:173-177.
21. Stoddart PA, Mather SJ - Onset neuromuscular blockade and intubating conditions one minute after the administration of rocuronium in children. *Pediatr Anaesth*, 1998;8:37-40.
22. Woolf RL, Crawford MW, Choo SM - Dose response of rocuronium bromide in children anesthetized with propofol: a comparison with succinylcholine. *Anesthesiology*, 1987;87:1368-1372.
23. Meretoya OA, Taivainen T - Time course of potentiation of mivacurium by halothane and isoflurane in children. *Br J Anaesth*, 1996;76:235-238.
24. Shorten GD, Crawford MW, St Louis P - The neuromuscular effects of mivacurium chloride during propofol anesthesia in children. *Anesth Analg*, 1996;82:1170-1175.
25. Kaplan RF, Garcia M, Hannallah RS - Mivacurium induced neuromuscular blockade during sevoflurane and halothane anaesthesia in children. *Can J Anaesth*, 1999;42:16-20.
26. Goudsouzian N, Liu LMP, Gianfriddo BA - Neuromuscular effects of atracurium in infants and children. *Anesthesiology*, 1985;62:75-79.
27. Meakin G, Shaw EA, Baker RD et al - Comparison of atracurium-induced neuromuscular blockade in neonates infants and children. *Br J Anaesth*, 1998;60:171-178.
28. Braga AFA, Potério GMB, Braga FSS et al - Influência do sevoflurano e do isoflurano no bloqueio neuromuscular produzido pelo rocurônio. *Rev Bras Anesthesiol*, 2001;51:2-9.
29. Vitez TS, Miller RD, Eger EI et al - Comparison in vitro of isoflurane and halothane potentiation of d-tubocurarine and succinylcholine neuromuscular blockades. *Anesthesiology*, 1974;41:53-56.
30. Brett RS, Dilger JP, Ylan KF - Isoflurane causes "flickering" of the acetylcholine receptor channel: observations using the patch clamp. *Anesthesiology*, 1988;69:161-170.
31. Fox MH, Hunt PC - Prolonged neuromuscular block associated with mivacurium. *Br J Anaesth*, 1995;74:237-238.
32. Shorten GCM, Louis PST - Pseudocholinesterase activity and duration of mivacurium-induced neuromuscular blockade in children. *Anesth Analg*, 1995;80:S444.
33. Wanlinthout LEH, Booiy LHD, Van Egmond J et al - Effects of isoflurane and sevoflurane on the magnitude and time course of neuromuscular block produced by vecuronium, pancuronium and atracurium. *Br J Anaesth*, 1996;76:389-395.
34. Wulf H, Ledowski T, Linstedt V et al - Neuromuscular blocking effects of rocuronium during desflurane, isoflurane and sevoflurane anaesthesia. *Can J Anaesth*, 1998;45:526-532.
35. Lowry DW, Mirakhor RK, Carroll MT et al - Potency and time course of mivacurium block during sevoflurane, isoflurane and intravenous anaesthesia. *Can J Anaesth*, 1999;46:29-33.
36. Brandom BW, Stiller RL, Cook DR et al - Pharmacokinetics of atracurium in anaesthetized infants and children. *Br J Anaesth*, 1986;58:1210-1215.
37. Brandom BW, Cook DR, Woelfel SK et al - Atracurium infusion requirements in children during halothane, isoflurane and narcotic anesthesia. *Anesth Analg*, 1985;64:471-477.

## RESUMEN

Módolo NSP, Nascimento Júnior P, Croitor LBJ, Vianna PTG, Castiglia YMM, Ganem EM, Braz JRC, Takito DS, Takaesu LA - Tiempo de Latencia y Duración del Efecto del Rocuronio, Atracúrio y Mivacúrio en Pacientes Pediátricos

**Justificativa y Objetivos** - Os bloqueadores neuromusculares (BNM) son frecuentemente utilizados en anestesia pediátrica y no existe aquel que sea considerado ideal. El objetivo de este trabajo fue evaluar el rocuronio, el atracúrio y el mivacúrio, en niños, cuanto al tiempo de latencia y de recuperación, a la interferencia sobre las variables hemodinámicas y las condiciones de intubación traqueal.

**Método** - Sesenta y siete niños, estado físico ASA I y II, con edad variando de 2 años y 6 meses a 12 años, fueron anestesiados con alfentanil (50 µg.kg<sup>-1</sup>), propofol (3 mg.kg<sup>-1</sup>), sevoflurano y N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> y divididos en tres grupos: G1 = rocuronio 0,9 mg.kg<sup>-1</sup> (n = 22); G2 = atracúrio 0,5 mg.kg<sup>-1</sup> (n = 22) y G3 = mivacúrio 0,15 mg.kg<sup>-1</sup> (n = 23). La monitorización del bloqueo neuromuscular fue realizada con el método de aceleromiografía en el trayecto del nervio ulnar. Fueron estudiados: el tiempo de latencia (TL), la duración clínica (T<sub>25</sub>), el tiempo de relajamiento (T<sub>75</sub>) y el índice de recuperación (I<sub>25-75</sub>). La presión arterial media (PAM) y la frecuencia cardíaca (FC) fueron registradas en seis momentos, bien como las condiciones encontradas en el momento de la intubación traqueal.

**Resultados** - La mediana del TL fue de 0,6 minutos en G1, 1,3 minutos en G2 e 1,9 minutos en G3. La mediana del T<sub>25</sub> fue en G1 = 38,0 minutos, G2 = 41,5 minutos y G3 = 8,8 minutos. La mediana de T<sub>75</sub> fue en G1 = 57,7 minutos, G2 = 54,6 minutos y G3 = 13,6 minutos. La mediana del índice de recuperación (I<sub>25-75</sub>) fue en G1 = 19,7 minutos, G2 = 13,1 minutos y G3 = 4,8 minutos. Las condiciones de intubación traqueal fueron consideradas excelentes en la mayoría de los pacientes de ambos los grupos. No hubo modificaciones clínicas importantes de la PAM y de la FC.

**Conclusiones** - El rocuronio, 0,9 mg.kg<sup>-1</sup>, tuvo el menor tiempo de latencia y el mivacúrio, 0,15 mg.kg<sup>-1</sup>, el menor tiempo de recuperación en los pacientes pediátricos anestesiados con sevoflurano. También, el rocuronio, el mivacúrio y el atracúrio no determinaron alteraciones hemodinámicas de importancia clínica relevante y proporcionaron excelentes condiciones de intubación traqueal.