

Relaxantes Neuromusculares no Paciente Pediátrico

C. A. Silva Jr. TSA¹ & M. J. Conceição, TSA²

Silva Jr. C A, Conceição M J – Neuromuscular relaxants in the pediatric patient.

We can say that all muscle relaxants can be safely used in infant and children as long as one is familiar with their doses, side effects and limitations. There are age-dependent differences in neuromuscular transmission and in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of muscle relaxants. Throughout childhood there is physical and biochemical maturation of the neuromuscular junction with change in the sensitivity of neuromuscular junction to relaxants. In addition, there are changes in the apparent volume of distribution, rate of metabolism, redistribution and excretion of relaxants. This review discusses the evidences that indicate that pediatric patients, specially infants, respond differently to relaxants. No exact formulation can be offered to assess sensitivity since there are many factors upon which clinical requirement may depend. When dosage is calculated based on surface area, neonates and infants are not resistant to succinylcholine, but appear sensitive to nondepolarizing relaxants. Despite the general feeling that children differ from adults regarding side effects, commonly associated with histamine release, plasma histamine concentration can increase in children receiving atracurium.

Infants and children do not require larger doses of neostigmina than adults to antagonize neuromuscular blockade induced by neuromuscular blocking agents. In fact a dose of 0.02 mg.kg⁻¹ is satisfactory in raising the twitch height, though this smaller dose requirement is effective in patients when at least 10% of the twitch height was already present. This might be due to a smaller neostigmine distribution volume in children as compared with adults.

The anesthesiologist should be well capable of evaluating neuromuscular relaxation clinically and by means of a monitor device to permit the use of these anesthetic adjuvants in patients of any age.

Key Words: ANESTHESIA: pediatric; NEUROMUSCULAR RELAXANTS: depolarizing, non depolarizing

O uso dos bloqueadores musculares em pediatria, ainda que largamente difundido, encontra algumas perguntas sem respostas satisfatórias. Os recém-nascidos são sensíveis aos bloqueadores neuromusculares adespolarizantes? A inervação muscular é diferente nas crianças em relação aos adultos? O uso de anticolinesterásicos para reverter o bloqueio muscular em crianças é seguro?

Através da infância a junção neuromuscular sofre um processo de maturação bioquímica e física. A massa muscular aumenta seu volume, e as propriedades contráteis da musculatura esquelética se modificam. A taxa de metabolismo, a

redistribuição e a excreção também experimentam mudanças à medida que a criança cresce.

Ao nascer a criança não possui o seu sistema neuromuscular plenamente desenvolvido estrutural e funcionalmente^{1,2,3}. A massa tecidual, a permeabilidade da membrana, o grau de ligação a proteínas e o fluxo sanguíneo são fatores preponderantes na distribuição dos relaxantes musculares até atingirem a junção mioneural. Quanto menor o paciente, maior será seu volume sanguíneo, seu líquido extracelular e sua porcentagem total de água, proporcionalmente ao seu peso. Da mesma forma, existe uma imaturidade a nível hepático no sistema enzimático responsável pelo metabolismo de drogas, principalmente aquelas que dependem de mecanismos oxidativos.

Todos estes fatores podem explicar algumas diferenças observadas com o uso de bloqueadores neuromusculares em crianças.

Succinilcolina

A rapidez de ação e a curta duração de seu efeito são as vantagens deste relaxante adespola-

1 Professor Assistente de Anestesiologia, UFSC

2 Chefe do Serviço de Anestesiologia do Hospital Infantil Joana de Gusmão, CET Integrado da FHSC

Correspondência para Mário José da Conceição
Rua Secundino Peixoto, 149
88000 - Florianópolis, SC

Recebido em 1 de setembro de 1987
Aceito para Publicação em 2 de dezembro de 1987
© 1988, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

rizante de largo emprego em anestesiologia, tanto para pacientes adultos, como para crianças.

Existem opiniões conflitantes a respeito da sensibilidade dos recém-nascidos com relação à succinilcolina. Classicamente se admite que os neonatos apresentam resistência à succinilcolina, exigindo doses maiores para se conseguir o mesmo efeito observado em adultos e crianças maiores⁴. Isto pode ser devido ao fato de que os recém-nascidos possuem um volume de líquido extracelular grande — cerca de 40% do peso corporal enquanto nos adultos esta proporção não ultrapassa os 18%. Como a succinilcolina é altamente ionizável, a droga se distribuiria para o líquido extracelular, restando uma concentração efetiva menor ao nível da junção mioneural⁵.

Alguns autores têm argumentado que esta resistência pode ser devida à forma no cálculo da dose. Tornando-se como base o peso corporal para o cálculo da dose, realmente se conclui que os recém-nascidos necessitam de uma dose duas vezes superior àquela dos adultos — 2 mg.kg⁻¹ e 1 mg.kg⁻¹ respectivamente^{6,7,8}, não havendo diferenças estatísticas no tempo de recuperação da função muscular. Utilizando, porém, a superfície corporal como base para o cálculo da dose, Walts⁹, empregando 40 mg.m⁻² conseguiu o mesmo grau de bloqueio em adultos e recém-nascidos e não encontrou diferença estatística no tempo de recuperação da atividade muscular. Como existe uma relação entre o líquido extracelular e a superfície corporal através de toda a vida — 6 a 8 l.m⁻¹ —, parece bastante racional a correlação entre a dose de succinilcolina (em mg. kg⁻¹) e as diferentes respostas de acordo com a idade¹⁰.

A menor atividade da pseudocolinesterase observada em recém-nascidos não prolonga o efeito da succinilcolina. Supõe-se que, mesmo diminuídos, os níveis de pseudocolinesterase são suficientes para metabolizar a succinilcolina.

A succinilcolina apresenta efeitos colaterais variados. Efeitos estes sérios em pacientes comprometidos. As arritmias, bastante freqüentes, principalmente em presença de halotano, podem variar da bradicardia sinusal intensa, ritmo nodal, até extrassístoles ventriculares. A incidência de arritmias aumenta com uma segunda dose de succinilcolina^{5,10}. A atropina (0,1 mg.kg⁻¹) é a melhor proteção contra as bradiaritmias nas crianças. A succinilcolina aumenta a pressão intra-gástrica proporcionalmente à intensidade das fasciculações. As crianças apresentam pouca fasciculação, após succinilcolina, por sua massa muscular menor, mas este efeito já foi descrito em crianças¹¹. A contração da musculatura extrínseca do

olho e a dilatação dos vasos coroidais são as causas do aumento da pressão intraocular determinada pela succinilcolina¹². A hipercalemia e a mioglobulinemia são também dois efeitos colaterais da succinilcolina^{13,14}.

Cook et alii¹⁵ descrevem três dramáticos óbitos em crianças de 3 a 8 semanas, ocasionados por edema pulmonar associado ao uso de succinilcolina por via intramuscular na dose de 4 mg.kg⁻¹. Os autores não encontraram uma justificativa adequada para o problema, sugerindo um mecanismo anafilático com presumível liberação de histamina, fato conhecido entre adultos¹⁶.

Relaxantes não-despolarizantes

1. D- Tubocurarina

Permanece a discussão sobre a maior ou menor sensibilidade de recém-nascidos à d-tubocurarina. No entanto a controvérsia parece estar na dependência das técnicas de avaliação do bloqueio e sua recuperação⁵. A vida média de eliminação da D-tubocurarina em recém-nascidos é mais prolongado do que em crianças maiores, provavelmente devido a um maior volume de distribuição, visto que a taxa de eliminação não difere¹⁷. Em virtude desta vida média prolongada, a taxa de recuperação do bloqueio em recém-nascidos é menor. Se aos recém-nascidos forem administradas doses repetidas de d-tubocurarina no mesmo intervalo de tempo do que nos adultos, teremos como resultante um bloqueio neuromuscular mais prolongado¹⁷. Quando, por outro lado, se utilizam como método de avaliação as respostas de potencial evocado por eletromiografia, os recém-nascidos precisam das mesmas doses de relaxante do que as crianças maiores⁵.

A despeito dos critérios de estudo farmacológico e farmacocinético, o que importa do ponto de vista clínico é: a depressão respiratória e a quantidade de relaxante necessária para as condições cirúrgicas. E neste particular os recém-nascidos necessitam de menos d-tubocurarina do que os adultos^{1,17}. Além do mais, ocorre uma variação, entre um paciente e outro, bastante acentuada. Alguns neonatos necessitam de doses maiores de relaxantes para o mesmo grau de relaxamento muscular do que outros¹⁸. Não existe uma explicação convincente para este trabalho, mas acredita-se que os diferentes graus na etapa de maturação da junção neuromuscular sejam os responsáveis^{2,18}. Um fato oposto não pode deixar de ser mencionado neste particular: a quantidade de droga livre no plasma, com capacidade de

produzir relaxamento, diminui com o aumento da idade^{1,9}. Podemos raciocinar, então, da seguinte forma: se a maturidade da junção neuromuscular e o volume de distribuição se processam inversamente, o recém-nascido necessitará de uma dose maior de relaxante. Se a junção neuromuscular amadurece rapidamente enquanto o volume extracelular permanece grande de novo, a dose de relaxante terá que ser maior. Mas se a junção neuromuscular continuar sensível e o volume extracelular diminuir, a dose será menor. Como estas situações todas podem ocorrer no recém-nascido, as doses de relaxante devem ser cuidadosamente estudadas, bem como os intervalos entre elas¹⁷.

2. Brometo de pancurônio

É o relaxante mais largamente utilizado, seja durante os procedimentos cirúrgicos ou nas unidades de terapia intensiva. O pancurônio apresenta uma boa estabilidade cardiovascular, ainda que exiba uma tendência para elevar a frequência cardíaca e a pressão arterial sistólica pela liberação de noradrenalina. Este fato talvez se constitua em um fator de escolha, quando se pretende associar halotano à técnica anestesia. As curvas de dose-resposta avaliadas em crianças de 5 semanas até sete anos não apresentaram diferença²⁰. Recém-nascidos que receberam pancurônio em doses altas e repetidas, para assistência ventilatória, tiveram o bloqueio facilmente revertido com neostigmine, mesmo aqueles aos quais se administraram antibióticos derivados aminoglicosídicos²¹. Recomenda-se a diminuição das doses de pancurônio em recém-nascidos, em virtude da variação muito grande de respostas, como já visto. Se quisermos adequar corretamente a dose de relaxante muscular no recém-nascido, é imprescindível do uso do monitor da função neuromuscular.

3. Outros relaxantes não-despolarizantes

Os três mais recentes relaxantes não-despolarizantes em uso clínico são: o atracúrio, o vecurônio e o fazadínio, que já foram empregados em criança com sucesso, exibindo mais ou menos as mesmas características já descritas para os outros relaxantes não-despolarizantes.

O atracúrio sofre uma metabolização espontânea no pH fisiológico conhecida como eliminação de Hoffmann, ou sofre metabolização por hidrólise enzimática sem relação com a colinesterase plasmática²². Com base em mg.kg⁻¹, crianças de um a seis meses de idade apresentaram necessidade de doses menores de atracurium do que

crianças maiores^{23,24}. Utilizando-se, porém, a superfície corporal para o cálculo das doses não houve diferença entre as necessidades destes dois grupos etários²⁵. O tempo de recuperação foi menor nos neonatos quando comparado ao de crianças maiores e adolescentes^{26,27}. Em dose de 0,4 mg. kg⁻¹ não oferece boas condições de intubação traqueal antes do primeiro minuto. Apresenta boa estabilidade cardiovascular e pode ser utilizado com segurança em pediatria^{26,27,28}.

Existem casos descritos de liberação de histamina após o uso do atracúrio^{29,30}. Ainda não se pode afirmar com segurança que em crianças este relaxante libera histamina com repercussão cardiocirculatórias significativas ou reações anafiláticas^{31,32}. Mesmo assim é conveniente evitar este relaxante em crianças com história prévia de atopia³⁰.

O brometo de fazadínio é um relaxante muscular adespolarizante, com início de ação rápido sem produzir fasciculações³³. Conceição et alii³⁴, estudando o uso do fazadínio em pacientes de um a cinco anos, concluiu que o agente oferece boa estabilidade cardiocirculatória e seu uso é seguro em crianças. A intubação traqueal foi conseguida em 80% dos pacientes no primeiro minuto, na dose de 0,4 mg. kg⁻¹. A duração do efeito, utilizando-se como parâmetro de avaliação a seqüência de quatro estímulos, foi mais prolongada do que aquela observada com o pancurônio³⁴.

O vecurônio é um relaxante com química semelhante à do pancurônio, com eliminação predominantemente hepática. Recém-nascidos e crianças necessitam de doses menores de vecurônio para o mesmo efeito do que adolescentes e adultos³⁵. Em doses equipotentes, o tempo de recuperação em recém-nascidos foi mais prolongado do que em adultos e crianças maiores³⁵. Talvez a imaturidade hepática e o grande volume de distribuição sejam os responsáveis pela recuperação mais lenta dos neonatos¹⁰.

4. A reversão do bloqueio neuromuscular

O sistema respiratório do recém-nascido funciona sob um regime de alta demanda, com uma reserva muito baixa, já que o consumo de oxigênio por quilograma de peso é muito alto. Pequenos graus de bloqueio neuromuscular residuais podem afetar a função respiratória, conduzir à acidose respiratória e à conseqüente potencialização do bloqueio. Nas crianças maiores estes fatores são mais raros de ocorrer.

É uma boa prática reverter os efeitos dos relaxantes neuromusculares, principalmente se não

há monitoração do grau de relaxamento. Normalmente as doses recomendadas para a reversão do bloqueio são: atropina, $0,02 \text{ mg. kg}^{-1}$, neostigmina $0,05$ a $0,06 \text{ mg. kg}^{-1}$. Alguns autores recomendam doses mais baixas de heostigmine em crianças – $0,02 \text{ mg. kg}^{-1}$ – em virtude da menor distribuição da droga^{36,37}. Muitas vezes quando se utilizam relaxantes de duração de efeito mais curta, como o fazadínio e o atracurium, a reversão do bloqueio é quase sempre desnecessária^{5,26,34}.

Não é inesperado que após uma dose adequada

Silva C A, Conceição M J – Relaxantes neuromusculares no paciente pediátrico.

O uso dos relaxantes musculares em pediatria é útil e seguro, desde que se esteja familiarizado com as doses, efeitos colaterais e limitações ao uso destas drogas. Existem diferenças relacionadas com a idade na transmissão neuromuscular, na farmacocinética e na farmacodinâmica dos agentes bloqueadores neuromusculares. O amadurecimento físico e bioquímico da junção neuromuscular vai se procedendo à medida que a criança cresce; em conseqüência, vai ocorrendo uma mudança na sensibilidade da placa neuromotora aos relaxantes musculares. O volume de distribuição, a taxa metabólica, a redistribuição e a excreção dos relaxantes musculares também se modificam com a idade. Os pacientes pediátricos, principalmente lactentes e recém-nascidos, respondem de forma diferente aos relaxantes musculares. Muitos fatores interfere com a sensibilidade destes pacientes aos relaxantes, daí se tornar difícil avaliar a sensibilidade deles a este grupo de drogas. Quando a dosagem é calculada utilizando-se a superfície corporal como parâmetro para o cálculo, não se observa resistência dos recém-nascidos à succinilcolina, mas apenas uma sensibilidade maior aos relaxantes não-despolarizantes.

Apesar das crianças apresentarem poucas repercussões clínicas com relação à liberação da histamina por certos relaxantes neuromusculares, este efeito colateral é descrito após o uso de atracúrio em crianças.

As crianças não precisam de doses maiores de anticolinérgicos para reverter o bloqueio neuromuscular. Na verdade, uma dose de $0,02 \text{ mg.kg}^{-1}$ é suficiente. Isto talvez se explique pelo menor volume de distribuição da neostigmina nas crianças comparado com o dos adultos.

O anesthesiologista deve ser capaz de avaliar o grau de relaxamento muscular clinicamente e através do uso de estimuladores, para poder usar estas

de anticolinérgico as crianças permaneçam flácidas ou apnéicas, principalmente os recém-nascidos. Diante disso, outras causas devem ser pesquisadas, tais como a hipotermia, a acidose, a hipocalcemia ou o uso de antibióticos do grupo dos aminoglicosídeos.

Todos os relaxantes musculares podem ser usados com segurança em recém-nascidos e crianças maiores, como foi descrito. São necessários, no entanto, os cuidados com as doses e os possíveis efeitos colaterais das drogas em questão.

Silva C A, Conceição M J – Relaxantes neuromusculares en el paciente pediátrico

Al momento que se está familiarizado con los dosis, efectos colaterales y limitaciones al uso de estas drogas, el uso de relajantes musculares en pediatría es útil y seguro. Existen diferencias relacionadas con la edad en la transmisión neuromuscular, en la farmacocinética y en la farmacodinámica de los agentes bloqueadores neuromusculares. El amadurecimiento físico y bioquímico de la unión neuromuscular se va procesando a medida que el niño crece, de consecuencia va ocurriendo un cambio en la sensibilidade de la placa neuromotora a los relajantes musculares. El volumen de distribución, la tasa metabólica, la redistribución y la excreción de los relajantes musculares, también se modifican con la edad. Los pacientes pediátricos, principalmente lactentes y recién nacidos, responden de forma diferente a los relajantes musculares. Muchos factores interfieren con la sensibilidade de estos pacientes a los relajantes, es por eso que se hace difícil evaluar la sensibilidade de ellos a este grupo de drogas. Cuando la dosificación se calcula utilizando la superficie corporal como parámetro para el cálculo, no se observa resistencia de los recién nacidos a la succinilcolina, apenas una sensibilidade mayor a los relajantes no despolarizantes.

No obstante los niños presenten pocas repercusiones clínicas con relación a la liberación de la histamina por ciertos relajantes neuromusculares, este efecto colateral es descrito después del uso de atracúrio en niños. Los niños no necesitan de dosis mayores de anticolinérgicos, para reverter el bloqueio neuromuscular. En verdad una dosis de $0,02 \text{ mg.kg}^{-1}$ es suficiente. Tal vez esto se explique por el menor volumen de distribución de la neostigmina en niños comparado con el de los adultos.

El anesthesiologista debe ser capaz de evaluar el grado de relajamiento muscular clinicamente y a

drogas adjuvantes da anestesia com propriedade, em qualquer idade.

través del uso de estimuladores para poder usar estas drogas adjuvantes de la anestesia con propiedad en cualquier edad.

Unitermos: ANESTESIA: pediátrica; RELAXANTES NEUROMUSCULARES: adespolarizante, despolarizante

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA

1. Cook DR – Muscle Relaxants in Infants and Children. *Anest Analg*, 1981; 60: 335-343.
2. Goudsouzian NG – Maturation of Neuromuscular Transmission in the Infant. *Br J Anaesth*, 1980; 52: 205-214.
3. Crumrine RS, Yodlowski EH – Assessment of neuromuscular function in infants. *Anesthesiology*, 1981; 54: 29-32.
4. Goudsouzian NG, Liu LMP – The neuromuscular responses of infants to a continuous infusion of succinylcholine. *Anesthesiology*, 1984 60: 97-101.
5. Goudsouzian NG, Gionfrido M – Muscle relaxants and children. *Seminars in Anesthesia*, 1984; 3: 50-58.
6. Telford J, Keats A S – Succinylcholine in cardiovascular surgery of infants and children. *Anesthesiology*, 1957; 18: 841-848.
7. Churchill-Davidson H C, Wise R P – Neuromuscular transmission in the newborn infant. *Anesthesiology*, 1963; 24: 271-278.
8. Cook DR, Fischer CG – Neuromuscular blocking effects of succinylcholine in infants and children. *Anesthesiology*, 1975; 42: 662-665.
9. Walts LF, Dillon J B – The response of newborns to succinylcholine and d-tubocurarine. *Anesthesiology*, 1969; 31: 35-38.
10. Cook RD – Muscle relaxants in children. *ASA*, 1984; 12: 47-61.
11. Salem MR, Lin YH – The effect of suxamethonium on the intragastric pressure in infants and children. *Br J Anaesth*, 1972; 44: 166-170.
12. Cook D R – Muscle relaxants in infants and children. *Anesth Analg*, 1981; 60:335-343.
13. Henning RD, Bush GH – Plasma potassium after halothane-suxamethonium induction in children. *Anesthesia*, 1982; 37: 802-805.
14. Brandom BW, Cook RD – Muscle relaxants in children. *Seminars in Anesthesia*, 1985;4:41-51.
15. Cook DR, Westman HR, Rosenfeld L, Hendershot RJ – Pulmonary edema in infants: possible association with intramuscular succinylcholine. *Anesth Analg*, 1981; 60: 220-223.
16. Watkins, J – Anaphylactoid reactions to IV substances. *Br J Anaesth*, 1979; 51:51-60.
17. Fisher DM, O Keeffe C, Stanski OR, Cronnelly R, Miller RD, Gregory GA – Pharmacokinetics and pharmacodynamics of d-tubocurarine in infants, children and adults. *Anesthesiology*, 1982; 57: 203-208.
18. Matteo RS, Liebermann IG, Salanitro E – d-tubocurarine concentration and neuromuscular blockade in the neonate. *Anesthesiology*, 1960; 53: S282-S286.
19. Goudsouzian GN, Donlon JV, Savarese JJ – Reevaluation of d-tubocurarine dosage and duration in the pediatric age groups. *Anesthesiology*, 1975; 43: 416-425.
20. Goudsouzian NG, Ryan JF, Savarese JJ – The neuromuscular effects of pancuronium in infants and children. *Anesthesiology*, 1974; 41: 95-102.
21. Goudsouzian GN, Crone RK, Todres ID – Recovery from pancuronium blockade in the neonatal intensive care unit. *Br J Anaesth*, 1981; 53: 1.303-1.309.
22. Simpson DA, Green DW – Use of atracurium during major abdominal surgery in infants with hepatic dysfunction from biliary atresia. *Br J Anaesth*, 1988; 56: 1214-1217.
23. Brandom BW, Rudd GD, Cook DR – Clinical pharmacology of atracurium (BW33A) in pediatric patients. *Br J Anaesth*, 1983; 55: 117S-121S.
24. Goudsouzian GN, Ryan JF, Savarese JJ – Neuromuscular effects of atracurium in infants and children. *Anesthesiology*, 1985; 62; 75-79.
25. Brandom B W, Cook D R, Wöelfel SK, Rudd GD – Atracurium infusion requirements in children during halothane, isoflurane and narcotic anesthesia. *Anest Analg*, 1985; 64:471-476.
26. Goudsouzian GN, Liu LMP, Cote CJ, Gionfrido M, Rudd GD – Safety and efficacy of vecuronium in adolescents and children anesthetized with halothane. *Anest Analg*, 1985; 64:65-81.
27. Brandom BW, Stiller RL, Cook DR, Woelfel SK, Chakravorti S, Lai A – Pharmacokinetics of atracurium in anaesthetized infants and children. *Br J Anaesth*, 1986; 58: 1210-1213.
28. Silva Junior CA, Conceição MJ, Roberge FX – Atracúrio em pacientes pediátricos. *Rev Bras Anest*, 1986; 36: Supl. 6: CBA 18.
29. Aldrete JA – Allergic reaction after atracurium. *Br J Anaesth*, 1985; 57: 929.
30. Goudsouzian NG, Young J, Liu LMP – Histamine release during the administration of atracurium or vecuronium in children. *Br J Anaesth*, 1986; 58: 1.229-1.233.
31. Basta SJ, Savarese HHA, Moss J, Gionfrido M – Histamine releasing potencies of atracurium, dimethyl tubocurarine and tubocurarine. *Br J Anaesth*, 1983; 55: 1056-1065.
32. Goudsouzian NG, Liu LMP, Cote CJ, Gionfrido M, Rudd GD – Safety and efficacy of atracurium in adolescents and children anesthetized with halothane. *Anesthesiology*, 1983; 53:459-462.
33. Esener Z – The use of fazadino in children. *Br J Anaesth*, 1983; 55: 1205-1212.
34. Conceição MJ, Roberge FX, Silva Jr. CA – Fazadinio at anestesia pediátrica. *Rev Bras Anest*, 1986; 36: 107-111.
35. Fisher DM, Miller RD – Neuromuscular effects of vecuronium (ORGNC45) in infants and children during N^o, halothane anesthesia. *Anesthesiology*, 1983;58:519-523.
36. Fisher DM, Cronnelly R, Miller RD – The neuromuscular pharmacology of neostigmine in infants and children. *Anesthesiology*, 1983, 68: 220-225.
37. Meakin G, Dingwall AE, Addison GM – Neostigmine and edrophonium as antagonists of pancuronium in infants an children. *Anesthesiology*. 1983; 59: 316-321.