



UNICAMP

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

FILIFE NADIR CAPARICA SANTOS

SISTEMATIZAÇÃO DO USO DO ROCURÔNIO E NEOSTIGMINE E
O IMPACTO NA INCIDÊNCIA DE BLOQUEIO RESIDUAL NA SALA
DE RECUPERAÇÃO PÓS-ANESTÉSICA – ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO

CAMPINAS
2017

FILIPPE NADIR CAPARICA SANTOS

**SISTEMATIZAÇÃO DO USO DO ROCURÔNIO E NEOSTIGMINE E
O IMPACTO NA INCIDÊNCIA DE BLOQUEIO RESIDUAL NA
SALA DE RECUPERAÇÃO PÓS-ANESTÉSICA – ENSAIO
CLÍNICO RANDOMIZADO**

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do Título de Doutor em Farmacologia.

ORIENTADORA: PROFA. DRA. ANGÉLICA DE FÁTIMA DE ASSUNÇÃO BRAGA

Este exemplar corresponde à versão final da tese defendida pelo aluno Filipe Nadir Caparica Santos e orientada pela Prof^a Dr^a Angélica de Fátima de Assunção Braga

**CAMPINAS
2017**

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): Não se aplica.

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

Santos, Filipe Nadir Caparica, 1985-
Sa59s Sistematização do uso de rocurônio e neostigmine e o impacto na incidência de bloqueio residual na sala de recuperação pós-anestésica : ensaio clínico randomizado / Filipe Nadir Caparica Santos. – Campinas, SP : [s.n.], 2017.

Orientador: Angélica de Fátima de Assunção Braga.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Bloqueadores neuromusculares. 2. Rocurônio. 3. Neostigmina. 4. Recuperação demorada da anestesia. 5. Monitorização neuromuscular. I. Braga, Angélica de Fátima de Assunção, 1952-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Systematization of the use of rocuronium and neostigmine and its impact in the incidence of residual block in the postanesthesia care unit : randomized clinical trial

Palavras-chave em inglês:

Neuromuscular blocking agents

Rocuronium

Neostigmine

Delayed emergence from anesthesia

Neuromuscular monitoring

Área de concentração: Farmacologia

Titulação: Doutor em Farmacologia

Banca examinadora:

Angélica de Fátima de Assunção Braga [Orientador]

Edson Antunes

Eunice Sizue Hirata

Norma Sueli Pinheiro Módolo

Luis Vicente Garcia

Data de defesa: 11-01-2017

Programa de Pós-Graduação: Farmacologia

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

FILIFE NADIR CAPARICA SANTOS

ORIENTADOR: PROFA DRA ANGÉLICA DE FÁTIMA DE ASSUNÇÃO BRAGA

MEMBROS:

1. PROFA. DRA. ANGÉLICA DE FÁTIMA DE ASSUNÇÃO BRAGA

2. PROF. DR. EDSON ANTUNES

3. PROFA. DRA. EUNICE SIZUE HIRATA

4. PROFA. DRA. NORMA SUELI PINHEIRO MÓDOLO

5. PROF. DR. LUIS VICENTE GARCIA

Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: 11 de Janeiro de 2017

DEDICATÓRIA

A Deus, que me deu a vida e a Sua graça, me sustenta e escuta as minhas orações.

À Celira, minha mãe doutora, que me ensinou a sonhar e lutou junto pelos meus sonhos; que me deu suporte emocional insubstituível e sempre disse que eu seria capaz;

Ao Nadir, meu pai, trabalhador incansável, que me ensinou a persistir e ter coragem; que me defendeu; que fez o impossível para que eu alcançasse o improvável.

À Suellen, minha esposa linda, que me escolheu para nos tornarmos um; que me permitiu descobrir um amor que não sabia existir; que esteve ao meu lado em todas as lutas e conquistas.

“Esforça-te, e tem bom ânimo; não te atemorizes, nem te espantes; porque o Senhor teu Deus está contigo, por onde quer que andares.”
(Josué 1:9)

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Agradeço à Profa. Dra. Angélica de Fátima de Assunção Braga, minha orientadora, que descobriu o meu amor pela Anestesiologia antes mesmo de mim, acompanhou minha trajetória do internato ao doutorado e confiou a mim os seus mais valiosos ensinamentos e conselhos; sou muito grato e jamais a esquecerei.

*“Não é o discípulo mais do que o seu mestre; mas todo o que for bem instruído
será como o seu mestre.”
(Lucas 6:40)*

AGRADECIMENTOS

Aos meus avós Otacílio (in memoriam), Sebastiana (in memoriam), Anselmo (in memoriam) e Norma, pela vida dos meus pais e pelo exemplo que sempre foram.

Aos meus pais Nadir e Celira, pelo esforço que fizeram para que eu pudesse chegar aqui.

À minha esposa Suellen, por me amar e apoiar em todos os momentos.

Aos meus irmãos Fernando, Flávia, Francely e Fábio pela alegria e incentivo; sem vocês, nada teria graça.

Aos meus sogros Silas e Selma, pelo amor e por toda ajuda que me proporcionaram.

Aos meus cunhados Luciano e Antônio e às minhas cunhadas Lilian, Lara e Susana pelo incentivo e apoio.

Aos meus sobrinhos Adriel, Arthur, Thiago, Julio, Gabriel, Isadora, Luiza, Lorena e Tânia pela alegria e amor que ilumina meu caminho.

A toda minha família e amigos, pelos momentos de descontração e grande incentivo.

À Dra. Carla Josefina Barbosa de Lima Pinheiro pela ajuda na coleta de dados durante todo o estudo.

À Profa. Dra. Vanessa Henriques Carvalho, pelo apoio e valiosa colaboração desde o início do meu doutorado.

À Dra. Monique Sampaio Rousselet, pela amizade e incentivo durante todo o meu período no CAISM.

À Dra. Arneth Rodrigues Ribeiro, pelo coleguismo e ajuda nas traduções para a língua inglesa.

À Sirlei Sian Morais pelo auxílio com a estatística.

À equipe médica e de enfermagem do Hospital Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti, pela ajuda e paciência nesses anos.

Às queridas pacientes que aceitaram participar deste estudo voluntariamente, mesmo num momento tão delicado de suas vidas.

Aos docentes, funcionários e alunos dos Departamentos de Farmacologia e Anestesiologia, pelo ajuda e companheirismo.

Aos Professores Dr. Edson Antunes e Dr. Stephen Hyslop e à Professora Dra. Rosa Inês Costa Pereira pelas importantes sugestões no meu exame de qualificação.

À Universidade Estadual de Campinas, que possibilitou que eu me tornasse médico, anestesiológico e doutor.

RESUMO

A paralisia residual na sala de recuperação pós-anestésica (SRPA) pode contribuir para aumentar a morbidade e risco de eventos adversos em pacientes submetidos à anestesia geral. Dada a crescente relevância do tema, inúmeros estudos têm documentado os efeitos adversos do bloqueio residual. Entre eles, pode-se citar a alteração da função faríngea, fraqueza dos músculos da via aérea superior e redução da resposta ventilatória à hipoxemia. Além disso, esses pacientes têm risco aumentado para aspiração, atelectasia, hipercarbia, hipoxemia, obstrução de via aérea, necessidade de reintubação e outras complicações pulmonares. No entanto, o uso adequado de bloqueadores neuromusculares e reversores pode reduzir a curarização residual pós-operatória (CRPO). Este ensaio clínico, prospectivo, controlado, randomizado e simples-cego realizado em 122 pacientes submetidos à anestesia geral, avaliou a prevalência de CRPO na SRPA após emprego de protocolo e ausência de aceleromiografia (AMG) intraoperatória. Os pacientes foram distribuídos em dois grupos de acordo com a aplicação ou não do protocolo - *Grupo Protocolo*: dose inicial e adicionais de rocurônio foi de 0,6 mg/kg e 10mg, respectivamente; evitou-se o uso de rocurônio nos 45 minutos finais; reversão do bloqueio com neostigmine (50 µg/kg); tempo ≥15 minutos entre reversão e extubação; *Grupo Controle*: doses inicial e adicional de rocurônio, reversão ou não do bloqueio, dose de neostigmine e momento da extubação decididos pelo anesthesiologista. Foi utilizada AMG na SRPA e considerado CRPO razão T4/T1 <1,0. Foram analisados os seguintes parâmetros: incidência de CRPO na SRPA; dose inicial (mg/kg) e dose total (mg e mg/kg/h) de rocurônio; dose de neostigmine no momento da reversão do bloqueio neuromuscular (µg/kg); intervalo entre a dose inicial de rocurônio e a extubação (duração da anestesia); intervalo entre a dose inicial de rocurônio e o momento da reversão do bloqueio neuromuscular com neostigmine; intervalo entre a última dose de rocurônio e o momento da reversão do bloqueio neuromuscular com neostigmine; intervalo entre o momento da reversão do bloqueio neuromuscular e a extubação; intervalo entre a extubação e a monitorização neuromuscular (AMG). Os parâmetros foram analisados utilizando-se os testes qui-quadrado, t de Student, U de Mann-Whitney ou teste

de Wilcoxon. Um valor $p < 0,05$ foi considerado como estatisticamente significativo. A prevalência de CRPO foi maior ($p = 0,02$) no grupo controle em relação ao grupo protocolo (45,2% e 25%). Analisando a presença de CRPO em cada grupo, a dose total de rocurônio foi maior ($p = 0,03$) e o intervalo entre a última administração de rocurônio e a neostigmine foi menor ($p < 0,01$) nos pacientes com CRPO do grupo controle. No grupo protocolo não houve diferença dos parâmetros analisados (com CRPO vs sem CRPO). Considerando toda a população de estudo e a presença ou não de CRPO, a dose total de rocurônio foi maior e o intervalo entre a última administração de rocurônio e a neostigmine foi menor nos pacientes com CRPO ($p \leq 0,01$). A sistematização proposta reduziu a incidência de CRPO na SRPA na ausência de AMG intra-operatória.

ABSTRACT

Residual paralysis in the postanesthesia care unit (PACU) may contribute to increased morbidity and risk of adverse events in patients undergoing general anesthesia. Due to the growing importance of the topic, a number of studies have documented the adverse effects of residual blockade, including pharyngeal dysfunction, weakness of upper airway muscles and reduction in respiratory response to hypoxemia. Furthermore, these patients are at increased risk of aspiration, atelectasis, hypercarbia, hypoxemia, airway obstruction, unexpected reintubation, as well as other pulmonary complications. However, adequate use of neuromuscular blockers and reversal agents may reduce postoperative residual curarization (PORC). This prospective, single-blind, randomized controlled clinical trial aimed at 122 patients undergoing general anesthesia, evaluated the prevalence of PORC in the PACU after implementation of a protocol in the absence of intraoperative acceleromyography (AMG). Patients were distributed into two groups according to application or non-application of protocol – *Protocol Group*: initial and additional doses of rocuronium were 0.6 mg/kg and 10mg, respectively; use of rocuronium in the final 45 minutes was avoided; reversal of neuromuscular blockade using neostigmine (50 µg/kg); time ≥15 minutes between reversal and extubation; *Control group*: initial and additional doses of rocuronium, reversal or nonreversal of blockade, dose of neostigmine and extubation time as determined by the Anesthesiologist. AMG was used in the PACU, considering PORC a T4/T1 ratio <1.0. The following parameters were analyzed: incidence of PORC in the PACU; initial dose (mg/kg) and total dose (mg and mg/kg/h) of rocuronium; dose of neostigmine at the time of reversal of neuromuscular blockade (µg/kg); interval between the initial dose of rocuronium and extubation (duration of anesthesia); interval between the initial dose of rocuronium and time of neostigmine reversal of neuromuscular blockade; interval between the last dose of rocuronium and time of neostigmine reversal of neuromuscular blockade; interval between the time of reversal of neuromuscular blockade and extubation; interval between extubation and neuromuscular monitoring (AMG). Parameters were analyzed by using the chi-square tests, Student's t-test, Mann-Whitney's U-test or Wilcoxon test. A p<0.05 was considered a statistically

significant value. The prevalence of PORC was higher ($p=0.02$) in the control group in comparison to the protocol group (45.2% and 25%). Analyzing the presence of PORC in each group, the total dose of rocuronium was higher ($p=0.03$) and the interval between the last administration of rocuronium and neostigmine was shorter ($p<0.01$) in control group patients with PORC. In the protocol group, there was no difference in parameters analyzed (with PORC vs without PORC). Considering the whole study population and the presence or absence of PORC, the total dose of rocuronium was higher and the interval between the last administration of rocuronium and neostigmine was shorter in patients with PORC ($p\leq 0.01$). The proposed systematization reduced the incidence of PORC in the PACU in the absence of intraoperative AMG.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1. Dose total de rocurônio (mg/kg/h) nos grupos controle e protocolo, de acordo com a ocorrência ou não de CRPO - *p=0,03. 50
- Figura 2. Intervalo (min) entre a última dose de rocurônio e a administração de neostigmine nos grupos controle e protocolo, de acordo com a ocorrência ou não de CRPO - *p<0,01. 50
- Figura 3. Intervalo (min) entre a última dose de rocurônio e a administração da neostigmine nos grupos controle e protocolo, de acordo com a ocorrência ou não de CRPO – superior; dose total de rocurônio (mg/kg/h) – inferior. 51
- Figura 4. Dose total de rocurônio (mg/kg/h) de acordo com a ocorrência ou não de CRPO na população de estudo (n=122) - *p=0,01. 53
- Figura 5. Intervalo entre a última dose de rocurônio e a administração da neostigmine (min) de acordo com a ocorrência ou não de CRPO na população de estudo (n=122) - *p<0,01. 53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Incidência de CRPO (TOF<0,9) na SRPA após uso de rocurônio e neostigmine (2003–2013).....	35
Tabela 2. Características dos pacientes dos grupos controle e protocolo	47
Tabela 3. Dados referentes ao rocurônio, neostigmine e intervalos dos grupos controle e protocolo	48
Tabela 4. Características do uso de rocurônio, neostigmine e intervalos de acordo com grupo e razão TOF.....	49
Tabela 5. Características do uso de rocurônio, neostigmine e intervalos de acordo com a razão TOF.....	52
Tabela 6. Valores individuais das características dos pacientes - grupo controle	111
Tabela 7. Valores individuais das características dos pacientes - grupo protocolo.....	113
Tabela 8. Valores individuais para dados referentes ao rocurônio, neostigmine, intervalos e incidência de PORC - grupo controle	115
Tabela 9. Valores individuais para dados referentes ao rocurônio, neostigmine, intervalos e incidência de PORC - grupo protocolo	117

LISTA DE ABREVIATURAS

µg	– Micrograma(s)
ACh	– Acetilcolina
AChE	– Acetilcolinesterase
AMG	– Aceleromiografia
ASA	– “ <i>American Society of Anesthesiologists</i> ” ou Estado físico segundo os critérios da “ <i>American Society of Anesthesiologists</i> ”
BNM	– Bloqueador(es) neuromuscular(es)
BNMA	– Bloqueador(es) neuromuscular(es) adespolarizante(s)
CAAE	– Certificado de apresentação para apreciação ética
cm	– Centímetro(s)
cmH ₂ O	– Centímetro de água
CPT	– Contagem pós-tetânica
CRPO	– Curarização residual pós-operatória
DBS	– “ <i>Double-burst</i> ” ou dupla salva de estímulos tetânicos
DE95	– dose efetiva 95%, ou seja, dose de bloqueador neuromuscular necessária para reduzir a amplitude de resposta em 95%
DII	– Derivação DII do eletrocardiograma
DP	– Desvio-padrão
EV	– Endovenoso(a)
h	– Hora(s)
Hz	– Hertz
IMC	– Índice de massa corporal
IN	– Inalatório(a)
kg	– Kilograma(s)
L	– Litros
mA	– Miliampère(s)
mg	– Miligramas
min	– Minuto(s)
MMG	– Mecanomiografia

ms	– Milissegundo(s)
n	– Número de indivíduos
p	– Probabilidade de significância
q1	– Primeiro quartil
q3	– Terceiro quartil
Q-T	– Intervalo Q-T do eletrocardiograma
SRPA	– Sala de recuperação pós-anestésica
T1	– Amplitude da primeira resposta à sequência de quatro estímulos
T4	– Amplitude da quarta resposta à sequência de quatro estímulos
TOF	– “ <i>Train-of-four</i> ” ou sequência de quatro estímulos

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA	18
2. OBJETIVO	20
3. REVISÃO DA LITERATURA	21
3.1. História: O Início do Uso dos Bloqueadores Neuromusculares e dos Estimuladores de Nervo Periférico	21
3.2. Monitorização do Bloqueio Neuromuscular	23
3.3. Definição de Bloqueio Residual	29
3.3.1. Razão TOF <0,7	29
3.3.2. Razão TOF <0,9	29
3.3.3. Razão TOF <1,0 (AMG)	29
3.4. Testes Clínicos para Avaliar Recuperação da Função Neuromuscular	30
3.5. O Uso da Monitorização Neuromuscular no Brasil e no Mundo	32
3.6. Incidência do Bloqueio Residual na Sala de Recuperação Pós-anestésica	34
3.7. A Reversão do Bloqueio Neuromuscular: Agentes e Doses Utilizadas	35
3.7.1. Medicações Utilizadas como Agentes de Reversão	35
3.7.2. Efeitos Adversos do Uso da Neostigmine	36
3.7.3. Reversão do Bloqueio Neuromuscular	37
3.8. Implicações do Bloqueio Residual	39
4. MÉTODOS	41
4.1. Local do Estudo	41
4.2. Tipo de Estudo	41
4.3. Aspectos Éticos	41
4.4. Cálculo de Tamanho Amostral	41
4.5. Seleção dos Sujeitos	41
4.5.1. Critérios de Inclusão	42
4.5.2. Critérios de Exclusão	42
4.6. Formação dos grupos	43
4.7. Técnica Anestésica e Avaliação do Bloqueio Neuromuscular	43
4.7.1. Técnica Anestésica	43
4.7.2. Avaliação do Bloqueio Neuromuscular na SRPA	43
4.8. Grupos de Estudo	44
4.8.1. Grupo Protocolo	44

4.8.2.	Grupo Controle.....	44
4.9.	Variáveis Estudadas.....	45
4.9.1.	Variável Independente	45
4.9.2.	Variáveis Dependentes.....	45
4.9.3.	Variáveis de Controle	45
4.10.	Análise Estatística.....	46
5.	RESULTADOS	47
6.	DISCUSSÃO	54
6.1.	Limitações	58
7.	CONCLUSÃO	59
8.	REFERÊNCIAS.....	60
9.	APÊNDICES	69
9.1.	Apêndice I – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	69
9.2.	Apêndice II – Planilha de Coleta de Dados.....	71
9.3.	Apêndice III – Critérios de Inclusão e Exclusão	72
9.4.	Apêndice IV – Artigo Submetido – Medicine	73
9.5.	Apêndice V – Artigo Submetido – Revista Brasileira De Anestesiologia	91
9.6.	Apêndice VI – Tabelas com Dados Individuais dos Pacientes	111
10.	ANEXOS	119
10.1.	Anexo I – Aprovação da Comissão de Pesquisa Do CAISM	119
10.2.	Anexo II – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	120

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

A publicação de inúmeros estudos relacionando o uso de bloqueadores neuromusculares adespolarizantes (BNMA) à ocorrência de curarização residual pós-operatória (CRPO) têm ampliado o reconhecimento e o entendimento deste evento pelos anesthesiologistas (1). Há evidências que a CRPO está associada a inúmeras complicações, principalmente respiratórias, e maior permanência na sala de recuperação pós-anestésica (SRPA) (2). Sua incidência varia de 3,5% a 83% (1), sendo valores próximos a 50% frequentemente relatados, inclusive na presença de monitorização intraoperatória (1, 3-6).

O uso de monitorização neuromuscular objetiva no intraoperatório é essencial no momento da reversão do bloqueio neuromuscular e pode contribuir para a redução da incidência de CRPO. Foi observado que o uso de aceleromiografia (AMG) intraoperatória reduziu a incidência de CRPO de 50% para 14,5%, possivelmente por reduzir o uso de doses adicionais de BNMA, de 18,9% para 6,6%, nos 45 min finais da cirurgia (7). No entanto, a maioria dos anesthesiologistas ainda considera a análise de dados clínicos subjetivos para avaliar a reversão do bloqueio neuromuscular (2, 6, 8). A dificuldade em empregar rotineiramente a monitorização neuromuscular no intraoperatório é um problema mundial que tem persistido ao longo dos anos (2, 6, 8, 9).

Sabe-se também que a maioria dos anesthesiologistas europeus e americanos não administram rotineiramente anticolinesterásico ao final da cirurgia (9). Em estudo brasileiro, na ausência de monitorização intraoperatória, apenas 36% dos pacientes receberam agente reversor (6). O momento da reversão também é fundamental, sendo necessário aguardar uma contagem TOF>2 para a administração de neostigmine e um período superior a 10 min para a extubação em anestésias venosas com propofol. Nas anestésias onde se utilizam o sevoflurano, estas variáveis devem ser de TOF= 4 e 15 min, respectivamente (10).

É inegável a importância de se utilizar monitorização intraoperatória de modo rotineiro e realizar a reversão adequada sempre que necessário, assim como a necessidade de estudos que objetivem a redução de CRPO e suas complicações.

Assim, levantou-se a hipótese de que um protocolo de sistematização do uso do rocurônio e da neostigmine pudesse ser de importância relevante para a redução da incidência de CRPO na SRPA em serviços de saúde que não empregam monitores neuromusculares, proporcionando melhor atendimento aos pacientes e, possivelmente, redução de custos.

2. OBJETIVO

Avaliar comparativamente, em pacientes submetidos à anestesia geral, a prevalência de bloqueio residual na sala de recuperação pós-anestésica após a aplicação ou não de protocolo de sistematização do uso de rocurônio e da reversão do bloqueio neuromuscular com neostigmine.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. História: O Início do Uso dos Bloqueadores Neuromusculares e dos Estimuladores de Nervo Periférico

O uso do curare foi introduzido na prática anestésica em 1942 por Griffith e Johnson, em Montreal no Canadá, sendo amplamente aceito na década seguinte como um adjuvante valioso em anestesia geral (11). Apesar disso, pouco se sabia sobre como monitorizar o efeito destes fármacos, assim como os riscos e complicações relacionados ao seu uso. Os autores chegam a citar em seu artigo que se tratava de um fármaco capaz de proporcionar relaxamento muscular rápido, completo, temporário e com baixos riscos (11). Os pacientes eram mantidos sob anestesia geral, porém em ventilação espontânea. Apesar de citarem que a neostigmine deveria estar sempre disponível por se tratar do antídoto do curare, nenhuma menção quanto à reversão do bloqueio neuromuscular foi feita no artigo.

Em 1954, um importante estudo realizado por Beecher e Todd avaliou as taxas de mortalidade em pacientes cirúrgicos. Foram incluídos neste trabalho 599.548 pacientes no período de 1948 a 1952 e foi observado que o uso de bloqueadores neuromusculares (BNM) estava associado a um aumento de seis vezes no risco de mortalidade perioperatória (12). Os resultados deste trabalho mostravam um risco de mortalidade de 1:370 anestésias quando se utilizava BNM e 1:2100 anestésias na ausência dos mesmos, sendo que 63% das mortes relacionadas ao uso do curare eram causadas por insuficiência respiratória (13).

Devido à escassez de técnicas de monitorização da função neuromuscular, o principal modo de tentar evitar as intercorrências relacionadas ao uso dos BNM, naquela época, pode ser retratado pelo conselho publicado por Morris et al, em 1953. Estes autores sugeriam o uso de pequenas doses de um anticolinesterásico ao final da cirurgia, até se obter uma melhora na função ventilatória. Doses suplementares deveriam ser administradas até que nenhuma melhora adicional fosse perceptível (14).

Em 1958, Christie e Churchill-Davidson sugeriram que o uso de uma resposta motora evocada indiretamente em resposta a um estímulo nervoso

pudesse ser uma ferramenta útil no diagnóstico de apneia prolongada após o uso de BNM (15). Na ocasião, descreveram para esta finalidade, o uso de um pequeno estimulador de nervo periférico operado por bateria. O mesmo Churchill-Davidson, em 1965, publicaria um editorial na *Anesthesiology* no qual comentaria que o único método satisfatório para determinar o grau de um bloqueio neuromuscular era estimulando um nervo motor com uma corrente elétrica e observando a contração dos músculos inervados por aquele nervo (16). Segundo ele, caso o estímulo do nervo ulnar ou mediano causasse uma contração vigorosa dos músculos da mão, o anestesiológista poderia assumir com confiança que os músculos respiratórios não estavam mais sob efeito do BNM. Na mesma edição da revista, Churchill introduziu e descreveu o primeiro estimulador de nervo periférico portátil, que se tornou disponível para uso comercial naquele mesmo ano (17, 18).

No início da década de 70, foi então descrito o padrão de estímulo conhecido como “train-of-four” (TOF) e a razão T4/T1 obtida por esta técnica, que se tornaria o melhor meio para se observar e avaliar adequadamente a recuperação de um bloqueio adespolarizante (18-20). Porém, apenas no final da década de 90 é que dispositivos portáteis mais práticos, operados por bateria e capazes de medir a razão TOF em tempo real, se tornariam disponíveis (18).

Assim, pode-se observar que com a evolução da ciência nos últimos 60 anos houve a introdução de novas técnicas de avaliação da função neuromuscular, tais como dispositivos qualitativos (subjetivos) e quantitativos (objetivos) de monitorização, que permitem o uso mais preciso dos BNM nas salas de cirurgia. Novos BNM foram introduzidos à prática médica, com perfis farmacológicos mais atrativos e previsíveis, aumentando significativamente o arsenal disponível ao anestesiológista para os diferentes procedimentos cirúrgicos (1).

Desse modo, a segurança relacionada à anestesia geral aumentou consideravelmente nos últimos anos (1, 21). Estudo recente, publicado em 2009, mostra que a mortalidade relacionada à anestesia reduziu drasticamente, em torno de 97%, em relação aos dados de Beecher e Todd de 1954 (22). Devido à dificuldade de se obter dados relativos à mortalidade em Anestesiologia, o estudo foi questionado quanto à sua metodologia (23, 24); no entanto, é indiscutível que o avanço da ciência reduziu tais eventos de modo significativo. Porém, estudo de 2016

evidenciou que mesmo atualmente o uso de BNM ainda aumenta o risco de pneumonia no pós-operatório, principalmente quando não se reverte o bloqueio (25).

A publicação de inúmeros estudos relacionados ao bloqueio neuromuscular residual nas últimas décadas, envolvendo fatores de risco, prevenção e métodos de diagnóstico, tem ampliado o reconhecimento e o entendimento desta complicação anestésica por parte dos anesthesiologistas (1). Apesar disso, a incidência de bloqueio residual continua elevada, frequentemente não diagnosticada e com complicações cada vez mais reconhecidas, motivo pelo qual o assunto voltou a ganhar destaque na comunidade científica nos últimos anos (13).

3.2. Monitorização do Bloqueio Neuromuscular

A monitorização do bloqueio neuromuscular pode ser feita de forma qualitativa ou quantitativa e por diversos padrões de estimulação. Independente do método utilizado, as características da onda e sua duração são iguais para todos os padrões: geralmente recomenda-se um impulso monofásico com uma onda retangular e duração de 0,2 ms (26).

3.2.1. Padrões de estimulação

3.2.1.1. Estímulo Simples

Consiste na aplicação de um estímulo supramáximo ao nervo, com uma frequência entre 0,1 Hz e 1,0 Hz. Na prática clínica, tem valor limitado. Sem o uso de um monitor adequado, este padrão de estímulo não fornece informação confiável em relação à recuperação da transmissão neuromuscular. Porém, pode ser útil no âmbito da pesquisa, quando se deseja investigar o início de ação de um BNM (26).

3.2.1.2. Sequência de Quatro Estímulos (“Train-of-four”)

Introduzida em 1973 por Ali e Kitz, consiste na aplicação de quatro estímulos supramaximais a cada 0,5 segundo (2Hz) e a comparação entre a resposta motora ao quarto estímulo em relação ao primeiro. O intervalo mínimo entre as sequências de quatro estímulos deve ser de 10-15 segundos, para evitar fadiga da musculatura durante o teste (27).

O esvaecimento da contração muscular em resposta à estimulação repetitiva do nervo durante o TOF é a base da avaliação; quanto maior o esvaecimento da resposta, maior o bloqueio neuromuscular. Na ausência de bloqueio neuromuscular, as quatro respostas são de igual amplitude. O desaparecimento da quarta resposta evidencia um bloqueio neuromuscular de 75-80%; o da terceira, segunda e da primeira resposta indicam bloqueios de 85%, 90% e 98-100% respectivamente (26).

Diferente do estímulo simples, o TOF não exige um controle da altura da resposta antes da administração do BNM (1). Obtém-se a razão TOF dividindo-se a amplitude (altura) da quarta resposta pela amplitude da primeira resposta de uma sequência TOF. É utilizada como medida do bloqueio neuromuscular causada por BNM adespolarizantes (26). Quando comparado ao estímulo tetânico é menos doloroso e não leva à facilitação pós-tetânica (1).

3.2.1.3. Estímulo Tetânico

O estímulo tetânico é um padrão de alta-frequência (50-200 Hz) aplicado por 5 segundos. A resposta muscular observada na ausência de bloqueio é uma contração vigorosa, única e sustentada. Na presença de uma recuperação incompleta após bloqueio por agente adespolarizante, observa-se um efeito de esvaecimento da contração durante o estímulo (26).

3.2.1.4. Contagem pós-tetânica

A contagem pós-tetânica (CPT) permite a avaliação tátil ou visual de um bloqueio profundo, causado por um agente adespolarizante, que não responde ao TOF. Durante a CPT, um estímulo tetânico de 50 Hz aplicado por 5 segundos é seguido por estímulos supramaximais de 1,0 Hz após um intervalo de 3 segundos. A

CPT consiste no número de respostas visuais ou táteis perceptíveis em resposta aos estímulos individuais que se seguem ao estímulo tetânico. Caso um bloqueio neuromuscular muito profundo seja desejado, a CPT deve ser zero (26).

3.2.1.5. Dupla Salva de Estímulos Tetânicos (“Double Burst”)

O padrão “Double Burst” (DBS), também chamado de “dupla salva de estímulos tetânicos”, foi introduzido na prática clínica em 1989 por Engbaek et al (26, 28). Esta técnica facilita a avaliação tátil e visual, em relação ao padrão TOF, principalmente em bloqueios neuromusculares mais superficiais. Duas salvas de estímulos a 50 Hz com um intervalo de 750 ms são aplicados durante o teste. Cada salva consiste de dois ou três impulsos. As salvas são combinadas em séries 3 e 3 impulsos ou 3 e 2 impulsos. Após o teste, a presença de esvaecimento da segunda resposta em relação à primeira denota uma recuperação incompleta da transmissão neuromuscular, comparável com uma razão TOF <0,6 (26).

3.2.2. Avaliações Qualitativa e Quantitativa

Um dos modos mais frequentemente utilizados na monitorização do bloqueio neuromuscular, obtenção de resposta motora evocada e avaliações qualitativa e quantitativa, consiste em limpar a pele, colocar dois eletrodos de superfície no trajeto do nervo ulnar com distância de aproximadamente 3 cm entre si, na altura do punho. Durante a estimulação nervosa, a extremidade monitorizada deve permitir uma livre movimentação do polegar (26).

Testes qualitativos consistem na observação visual e/ou tátil da resposta evocada à estimulação elétrica do nervo motor periférico (29). Quando se aplica o padrão TOF, busca-se avaliar se houve esvaecimento da quarta resposta motora (T4) em relação à primeira (T1) (26). É o método mais utilizado para avaliar o nível do bloqueio neuromuscular na prática clínica atual (2, 30).

Mesmo considerando a resposta motora do polegar, métodos visuais ou táteis têm limitações. Apesar de serem úteis para avaliar o número de respostas ao TOF, estes são falhos em determinar de forma precisa o esvaecimento dessa resposta motora. Estudos comprovam que não é possível notar diferença entre T1 e

T4 quando a razão TOF $>0,4$ (1, 2, 31-33). Assim, ao usar um método qualitativo isoladamente, não podemos assegurar reversão completa do bloqueio neuromuscular, uma vez que a razão TOF pode estar próxima a 0,4, longe do alvo preconizado, de 0,9 ou 1,0 (31).

No entanto, o uso da estimulação DBS permite observar um esvaecimento da resposta até TOF 0,6-0,7, mas ainda não é capaz de atestar uma recuperação completa com segurança (31-33). O uso de estímulo tetânico de 100 Hz é o melhor teste qualitativo para esta finalidade, de modo a possibilitar o diagnóstico de uma razão TOF de 0,8-0,9 (33). Porém, seu uso é limitado por se tratar de um método doloroso e desconfortável para ser realizado no paciente em plano superficial de anestesia ou consciente. Esta prática deve ser reservada a situações nas quais a reversão ou não do bloqueio é decidida enquanto o paciente está anestesiado (31).

Em estudo de meta-análise não foi possível demonstrar redução na incidência de curarização residual pós-operatória, quando do emprego de avaliação qualitativa no intraoperatório (34).

Os testes quantitativos permitem a obtenção e análise precisa do grau de bloqueio motor sem a necessidade da avaliação tátil ou visual. Sua importância tem sido crescente, uma vez que apenas métodos quantitativos de avaliação da razão TOF, tais como mecanomiografia, aceleromiografia ou cinemiografia, podem ser considerados suficientemente precisos para detectar graus leves de paralisia residual (2, 35).

Trata-se de testes em que se realiza avaliação quantitativa através de sequência TOF, utilizando-se como padrão a avaliação do músculo adutor do polegar, embora outros sítios possam ser utilizados (29). Estudos que analisaram a resposta motora após estímulo TOF do nervo facial mostram que os músculos periorbitários se recuperam precocemente do bloqueio neuromuscular, semelhante ao diafragma, e mais cedo que os músculos da via aérea superior e o adutor do polegar. Assim sendo, não se deve utilizar a estimulação do nervo facial como parâmetro para a reversão do bloqueio neuromuscular. A presença de razão TOF $< 0,9$ na SRPA foi mais frequente em pacientes monitorados na região periorbitária do

que no polegar, apesar de no momento da reversão a maioria dos pacientes em ambos os grupos apresentarem quatro respostas ao TOF (36, 37).

Há quatro métodos principais de avaliação quantitativa:

- Mecanomiografia (MMG): avalia contrações musculares isométricas em resposta à estimulação nervosa; é um método bastante elaborado e raramente utilizado na prática clínica. Exige uma pré-carga, um membro imobilizado e um transdutor firmemente fixado; é muito sensível ao movimento (38). Porém, é considerado o padrão-ouro de monitorização neuromuscular quantitativa (1).
- Aceleromiografia (AMG): avalia a aceleração do polegar com auxílio de um pequeno transdutor fixado à porção volar da falange distal, em resposta a um estímulo supramaximal do nervo ulnar. Os dispositivos disponíveis atualmente e mais frequentemente utilizados neste tipo de monitorização são: TOF-Watch SX® e TOF-GUARD® (31). Após o TOF, o próprio dispositivo calcula a razão T4/T1. Mais de uma sequência TOF pode ser necessária para a correta avaliação da função neuromuscular (7).
- Cinemiografia: detecta o quanto dobra uma tira flexível acoplada ao polegar e ao dedo indicador (31).
- Eletromiografia: envolve a medição do potencial de ação que precede a contração (31).

A monitorização com TOF e a contagem pós-tetânica (CPT) permite a classificação do bloqueio neuromuscular de acordo com sua profundidade. No bloqueio intenso não há resposta à CPT (CPT=0) e ao TOF (T4/T1=0). Já o bloqueio profundo trata-se do período no qual $CPT \geq 1$, porém ainda não há resposta ao TOF (T4/T1=0). O bloqueio moderado caracteriza-se pelo aparecimento das respostas ao TOF; a partir de T4 até o padrão normal da razão T4/T1 (>0,9 ou >1,0), o período é denominado “recuperação” ou bloqueio superficial (29, 38).

Todos esses testes objetivos são mais confiáveis em detectar bloqueio residual (31). No entanto, são sujeitos a artefatos causados por movimentos voluntários do paciente. O fato de ter que manter a mão do paciente estável e conectado ao dispositivo pode limitar a sua utilidade durante o despertar ou na SRPA, onde movimentos espontâneos do polegar podem alterar o resultado (39). Utilizando AMG, alguns autores encontraram, em 24% dos pacientes despertos no pós-operatório, discordância entre duas razões TOF isoladas medidas a um intervalo de 30 segundos (40, 41). Assim, a avaliação na sala de cirurgia continua sendo o melhor momento de observar se houve recuperação completa e tomar a decisão de reverter ou não o bloqueio neuromuscular (31, 39).

Medidas obtidas na ausência de calibração e normalização podem subestimar o bloqueio neuromuscular (30, 42, 43). Uma vez que os valores da razão TOF de controle (linha de base) na AMG são em média 1,15 versus 0,96 na MMG, dados obtidos sob essas condições provavelmente são 10 a 15% superiores ao valor “verdadeiro”, obtido por meio da MMG.

Algumas versões de monitores TOF-Watch® não mostram valores $>1,0$ (2). Dessa maneira, alguns pacientes com razão TOF $>0,9$ poderiam ter uma razão $<0,9$ se realizada a normalização (44, 45). Considerando esses fatores, atualmente tem sido proposto que a razão TOF obtida com AMG deva retornar a 1,0 ao invés de 0,9 para se considerar uma recuperação neuromuscular adequada, principalmente na ausência de normalização (30, 38).

Assim, como em qualquer situação clínica, os dados obtidos com uso de monitorização devem ser interpretados e somados a outras informações disponíveis (31). Apesar do uso de AMG durante o intraoperatório não evitar a incidência de bloqueio residual pós-operatório, o seu uso durante o período perioperatório, incluindo a fase de recuperação, reduz a paralisia residual por permitir o uso mais racional dos BNM durante os 45-60min finais da anestesia (7, 10, 46-48).

Apesar de toda a importância que a AMG vem assumindo no diagnóstico e prevenção do bloqueio residual, há ainda limitações importantes relacionadas ao seu uso. A maioria dos monitores é de difícil utilização, demoram um tempo considerável para fornecerem uma resposta confiável, são muito sensíveis a

movimentos externos e os resultados não são fáceis de serem interpretados, necessitando de treino e uso rotineiro. Assim, há uma necessidade em aprimorar tais dispositivos, possivelmente tornando-os parte do aparelho de anestesia, de modo a difundir o seu uso na prática clínica (2, 48, 49).

3.3. Definição de Bloqueio Residual

3.3.1. Razão TOF <0,7

Ali et al demonstraram que uma razão TOF de 0,74 correspondia a uma função muscular aceitável após bloqueio pela d-tubocurarina e que a capacidade vital, força inspiratória e força expiratória de voluntários sadios se normalizavam com razão T4/T1 $\geq 0,70$ (20). Baseado neste achado, esta definição persistiu como indicativo de recuperação neuromuscular e critério diagnóstico de curarização residual por aproximadamente duas décadas.

3.3.2. Razão TOF <0,9

Nos anos 90, diversas pesquisas apontavam evidências de que o bloqueio neuromuscular persistia mesmo com razão TOF $\geq 0,70$. Estudos mostraram que havia disfunção faríngea, maior risco de aspiração, alteração do fluxo inspiratório, alteração da resposta ventilatória à hipóxia, disfunção do masseter e obstrução parcial das vias aéreas superiores quando TOF <0,9 (1, 32, 50-53). Além disso, a função do músculo masseter, avaliado pela habilidade de manter um depressor de língua preso entre os dentes contra uma resistência, não retornava antes de razão TOF 0,8-0,9 (54). Levando-se em consideração tais estudos, ao final da década de 90 se estabeleceu recuperação neuromuscular completa como razão TOF $\geq 0,9$, avaliado por MMG (32).

3.3.3. Razão TOF <1,0 (AMG)

Em 2004, Capron et al evidenciaram que razão TOF 0,97 na AMG correspondia a 0,9 na MMG (55). Fuchs-Buder et al, em estudo dose-resposta

empregando neostigmine para a reversão de bloqueios superficiais ocasionados pelo atracúrio, observaram que havia uma grande diferença na dose necessária de anticolinesterásico para se atingir um TOF 0,9 ou 1,0 (56). Com a introdução cada vez mais frequente da AMG na prática clínica e as crescentes evidências dos efeitos prejudiciais da CRPO, novos estudos passaram a adotar razão TOF $\geq 1,0$, quando do uso de AMG, para garantir retorno completo da função muscular (32, 55).

Desde então, esta nova definição tem sido discutida e considerada por diversos autores (7, 30, 32, 56-62). Lien aborda em um editorial que mesmo após a recuperação do TOF=1,0, a maioria dos receptores de acetilcolina pode ainda estar ocupada por BNM, tornando o paciente potencialmente susceptível à perda de força muscular caso venha a apresentar alterações fisiológicas, tais como diminuição na temperatura ou acidose respiratória (58). Outros autores também sugerem que na presença de razão TOF 0,95 – 1,0, uma porcentagem significativa dos receptores juncionais pode ainda estar ocupada por BNM (7, 63, 64).

3.4. Testes Clínicos para Avaliar Recuperação da Função Neuromuscular

A avaliação da recuperação neuromuscular por meio de um teste clínico não deveria necessitar que o paciente estivesse acordado e colaborativo. Assim, o teste ideal seria aplicado de modo confiável antes do despertar da anestesia e da extubação. No entanto, os testes clínicos utilizados atualmente não preenchem tais critérios (2).

Os testes mais utilizados variam de acordo com o país e a região estudada. O tempo decorrido desde a última dose do BNM, assim como a capacidade de manter a cabeça elevada por >5 segundos costumam ser os mais frequentemente empregados, embora a dor possa influenciar a execução deste último teste (6, 9, 32, 65, 66). Observou-se, já em 1989, uma correspondência na capacidade de levantar a cabeça por >5 segundos com uma pressão inspiratória máxima de 50-53 cmH₂O em voluntários não anestesiados e parcialmente curarizados com d-tubocurarina (32, 67).

Em estudo recente realizado por anesthesiologistas brasileiros, os parâmetros clínicos e/ou monitorização mais utilizados, em ordem decrescente de frequência, foram: tempo desde a administração da última dose de BNM, padrão respiratório, força muscular, tipo do BNM, resultados relacionados à ventilação, dose total do BNM, valor da razão TOF (quantitativo) e elevação e sustentação da cabeça por > 5 segundos (6).

Sabe-se hoje que bloqueio neuromuscular profundo deve estar presente para que o indivíduo seja incapaz de completar testes de força muscular. Em presença de razão TOF 0,6 - 0,75, voluntários foram capazes de realizar a protrusão da língua, deglutir, manter a cabeça elevada por > 5 segundos, falar e abrir os olhos (68-70). Indivíduos saudáveis relataram visão turva após 15 min do início da infusão de mivacúrio, sendo este o primeiro sinal de bloqueio neuromuscular a ser observado, 15 a 40 min antes que se pudesse evidenciar qualquer alteração no TOF. Também foi o último sinal a desaparecer com o término da infusão do BNM (68). Deste modo, a habilidade de focar a visão poderia ser considerada um teste capaz de prever razão TOF >0,9; porém, é muito sensível ao efeito dos BNM e normaliza-se muito depois da recuperação completa das demais funções musculares sendo, portanto, considerado muito conservador (68).

Em estudo com pacientes, a sensibilidade do teste da elevação da cabeça foi de aproximadamente 10%, enquanto a especificidade foi de 87% (4). Em outra pesquisa, o teste que observa a capacidade de apreender um depressor de língua entre os dentes apresentou uma sensibilidade de 13%, com especificidade de 90% (54). Deste modo, quando o indivíduo é capaz de realizar esses dois testes não se pode excluir que haja bloqueio residual; porém, na incapacidade de realizá-los, sugere-se a presença de paralisia residual.

Em 2006, Cammu et al (62) observaram que nenhum teste clínico apresentava boa sensibilidade ou valor preditivo positivo suficiente para prever razão TOF <0,9. Já em 2011, Murphy et al (28) concluíram que os testes clínicos, por serem pouco preditores de bloqueio residual, também não têm boa correlação com a sensação subjetiva de bem-estar dos pacientes na SRPA. O uso de testes clínicos não é confiável para avaliar a recuperação neuromuscular, mesmo após o uso de sugammadex (71).

No entanto, a maioria dos anesthesiologistas ainda acredita que é possível excluir bloqueio residual utilizando testes clínicos (2). Em um estudo italiano, que avaliou a conduta de 1440 anesthesiologistas, foi observado que 50% se baseavam em testes clínicos para monitorar o grau do bloqueio neuromuscular e 50% utilizava TOF rotineiramente. Apenas 33% dos entrevistados souberam referir que razão TOF >0,9 é o nível atualmente considerado minimamente seguro para se proceder à extubação (72). Entre anesthesiologistas entrevistados na Europa e nos EUA, 43,5% e 68,2%, respectivamente, relataram que os testes clínicos são indicadores confiáveis de recuperação muscular adequada (9). A maioria acredita que não é necessário que os estimuladores sejam incluídos como parte de um padrão de monitorização mínimo, apesar de ser a recomendação atual da literatura e dos especialistas no assunto (1, 2, 31, 32).

Porém, em instituições onde não há disponibilidade de monitores neuromusculares, a avaliação clínica continua sendo a única modalidade disponível na hora de decidir ou não pela reversão do bloqueio neuromuscular (6). Estudos que visem reduzir a incidência de bloqueio residual nesses ambientes são fundamentais.

3.5. O Uso da Monitorização Neuromuscular no Brasil e no Mundo

Apesar de inúmeros estudos mostrarem que os anesthesiologistas estão convencidos a respeito dos benefícios tanto da monitorização neuromuscular quanto da reversão do bloqueio, a realidade parece ser diferente. Mesmo sendo treinados em relação ao uso de BNM, poucos são aqueles que seguem as recomendações básicas de usar rotineiramente tanto monitorização neuromuscular quanto agentes farmacológicos para reversão do bloqueio sendo, portanto, considerado um problema mundial (9, 39, 66, 71, 73-75).

Na Europa, de modo mais amplo, e na Dinamarca a disponibilidade de monitores quantitativos é de 70,2% e 85% respectivamente (9, 76). Nos EUA tal índice é de 22,7%, sendo muitas vezes um único monitor disponível para várias salas de cirurgia (9). Em um estudo brasileiro (6), realizado em um hospital terciário

com mais de 1000 leitos e 38 salas de cirurgias, havia um único monitor quantitativo e nenhum qualitativo disponível para uso dos anesthesiologistas.

Independente da disponibilidade e acesso aos dispositivos, a monitorização quantitativa é utilizada por apenas metade dos anesthesiologistas europeus e cerca de 20% dos americanos (77). Durante a prática clínica rotineira, 19,3% dos Anestesistas europeus e 9,4% dos americanos relatam não usar qualquer monitor neuromuscular (9). Na Dinamarca, Alemanha e Reino Unido apenas 43%, 28% e 10% dos anesthesiologistas, respectivamente, utilizam esse tipo de monitorização (9). O mesmo ocorre na Itália, onde 50% dos anesthesiologistas utilizam TOF qualitativo e 11% AMG (72). No Japão, a prática clínica também não envolve o uso de dispositivos de monitorização para guiar a administração de BNM ou de seus reversores (71), assim como na Austrália (78). Apesar disso, a sociedade “*The Australian and New Zealand College of Anesthetists*” recomenda o uso deste aparelho como parte da monitorização padrão mínima em qualquer paciente que tenha recebido BNM (49). Nos países em desenvolvimento, tais como México e Brasil, a situação é ainda pior, com índices inferiores a 5% quando se refere ao uso de monitorização neuromuscular (79, 80).

Entre os americanos, 88,1% dos anesthesiologistas relatam nunca ter observado pacientes na SRPA com bloqueio residual após a administração intraoperatória de BNM e 64,1% acredita que a incidência seja <1%. Entre os europeus, tal taxa é de 78,6% e 52,2%, respectivamente (9). Na Itália, apenas 6% dos entrevistados estão cientes de que a incidência de bloqueio residual no país é >20%, seguindo a mesma tendência nos EUA e em outros países da Europa, onde os anesthesiologistas acreditam, em sua maioria, que o bloqueio residual seja um evento raro (9, 72).

Segundo o “Practice Guidelines for Postanesthetic Care” da *American Society of Anesthesiologists (ASA)*, uma diretriz publicada em 2013 para cuidados pós-anestésicos, a avaliação da função neuromuscular inclui prioritariamente exame físico e pode, ocasionalmente, incluir a monitorização do bloqueio neuromuscular. Fica claro, portanto, que a ASA não considera que esta conduta deva fazer parte de um padrão mínimo exigido durante a prática anestésica (81).

Assim, o motivo de não se usar rotineiramente monitores neuromusculares ou agentes reversores, continua sem resposta. Sugere-se que a falta de disseminação do conhecimento, incentivo financeiro, diretrizes profissionais, interesse, motivação dos médicos, tempo e/ou equipamento, possa ter um papel importante (71, 82). No entanto, todas as pesquisas realizadas mundialmente mostram a mesma tendência em relação ao uso de monitorização neuromuscular e sua reversão: continuam sendo pouco realizadas (39, 74). Isso é de grande relevância, pois o uso de neostigmine sem auxílio de monitorização adequada aumenta a morbidade respiratória e a incidência de curarização residual (7, 83, 84).

3.6. Incidência do Bloqueio Residual na Sala de Recuperação Pós-anestésica

De modo geral, a incidência de bloqueio residual na SRPA varia de 3,5% nos centros de maior experiência e que utilizam AMG no intraoperatório a 83% em situações nas quais se utilizam BNM de longa duração, tais como o pancurônio (85, 86).

Quando se leva em consideração apenas os estudos que utilizaram rocurônio, neostigmine e avaliaram o bloqueio residual na admissão à SRPA utilizando-se como critério razão TOF $<0,9$, a incidência varia de 4,5% a 50% (4, 7, 8, 71, 85-89) - Tabela 1. Excluindo-se aqueles que utilizaram AMG no intraoperatório (7, 87) e o estudo de um centro com experiência no assunto (85), a incidência de paralisia neuromuscular na SRPA na maior parte dos centros estudados varia de 13 a 50% e 67 a 69%, considerando como critério razão TOF 0,9 (Tabela 1) e 1,0 (71), respectivamente. Isto comprova a importância de se discutir e ampliar os estudos na área, uma vez que a AMG intraoperatória e o treinamento desses profissionais podem reduzir tal incidência significativamente (7).

Tabela 1. Incidência de CRPO (TOF<0,9) na SRPA após uso de rocurônio e neostigmine (2003–2013)

Autor	Ano	n Pacientes	% Monitorização	% Reversão	Incidência	Anestesia	País
Kotake et al (71)	2013	109	0%	100%	23,9%	IN/EV	Japão
Esteves et al (8)	2013	149	NA	66%*	20,8%	IN/EV	Portugal
Murphy et al (7)	2011	155	100% (AMG)	100%	14,5%	IN	EUA
Murphy et al (7)	2011	155	100% (CONV)	100%	50,0%	IN	EUA
Murphy et al (87)	2008	89	100% (AMG)	100%	4,5%	IN	EUA
Murphy et al (87)	2008	90	100% (CONV)	100%	30,0%	IN	EUA
Cammu et al (88)	2006	212	11-12% (NA)	25-26%	38-47%	NA	Bélgica
Baillard et al (85)	2005	51	45% (NA)	43%	9,0%	IN	França
Murphy et al (86)	2004	34	100% (CONV)	100%	29,0%	IN	EUA
Kopman et al (89)	2004	60	100% (CONV)	100%	50,0%	IN	EUA
Debaene et al (4)	2003	526	NA	0%	45,0%	IN	França

= número de pacientes avaliados; *2% dos pacientes que receberam um agente para reversão neste estudo foram tratados com Sugammadex; o restante, incluindo os demais estudos, receberam neostigmine. NA = Não informado; CONV= TOF convencional (qualitativo); AMG= TOF por aceleromiografia (quantitativo); IN = anestesia inalatória; EV = anestesia venosa total;

3.7. A Reversão do Bloqueio Neuromuscular: Agentes e Doses Utilizadas

3.7.1. Medicações Utilizadas como Agentes de Reversão

Os inibidores da colinesterase atuam indiretamente ao inativarem a enzima acetilcolinesterase (AChE) na fenda sináptica da junção neuromuscular. A concentração de acetilcolina (ACh) aumenta consideravelmente, competindo com moléculas de BNM nos receptores nicotínicos pós-sinápticos. Gradualmente, a atividade da AChE retorna ao normal conforme a concentração do seu inibidor diminui, decorrente da redistribuição, metabolismo e excreção da droga. Vale ressaltar que o BNM não é inativado ou degradado pelos inibidores da colinesterase (90).

Os anticolinesterásicos mais utilizados na prática clínica são a neostigmine e o edrofônio, sendo que ambos formam uma ligação reversível com a AChE. A neostigmine, mais frequentemente utilizada em todo o mundo, forma uma ligação covalente no sítio esterásico da molécula da AChE. Em doses de 40 a 70

$\mu\text{g}/\text{kg}$, o início de ação é de menos de 1 min, mas com pico em 9 min e duração de 20 a 30 min. É metabolizada no fígado e 80% da droga é excretada na urina dentro de 24h, sendo 50% na forma inalterada (90).

Outra droga utilizada mais recentemente é uma gama-ciclodextrina, conhecida como sugammadex. As ciclodextrinas são oligossacarídeos cíclicos, sendo que as gama-ciclodextrinas tem um anel de açúcar com 8 membros. O sugammadex apresenta um volume de distribuição de 10 a 15 L, meia-vida de 2 horas e pouca ligação proteica. Sua porção externa é hidrossolúvel, enquanto sua porção interna e central é lipofílica (91). Ela atua formando um complexo 1:1 com BNM adespolarizantes esteroidais (rocurônio>vecurônio>>pancurônio), inibindo a ação destes. Após a injeção intravenosa, o sugammadex se liga ao rocurônio livre no plasma e reduz a sua concentração plasmática. Dessa forma, cria um gradiente de concentração, com conseqüente migração do rocurônio da junção neuromuscular para o plasma, onde será novamente encapsulado pelo sugammadex, de modo que o bloqueio neuromuscular é rapidamente interrompido (90).

3.7.2. Efeitos Adversos do Uso da Neostigmine

A neostigmine, associada à atropina ou ao glicopirrolato, pode induzir uma variedade de efeitos colaterais. O aumento da concentração de ACh, decorrente do uso de anticolinesterásicos, ocorre não apenas na junção neuromuscular mas também nos sítios muscarínicos onde a ACh atua como neurotransmissor. Efeitos colaterais muscarínicos dessa classe de drogas incluem: náuseas e vômitos, bradicardia, prolongamento do intervalo Q-T no eletrocardiograma, assistolia, broncoconstrição, estimulação das glândulas salivares, miose e aumento do tônus intestinal, sendo muitos desses efeitos dose-dependentes (90). Acredita-se que a tensão em anastomoses intestinais pode aumentar significativamente, uma vez que a neostigmine eleva em até 200% a pressão intraluminal e a propulsão intestinal no intestino delgado, cólon e reto (92).

Sabe-se que o excesso de acetilcolina na junção neuromuscular ou a administração de neostigmine após a recuperação neuromuscular completa, mesmo com dose de 2,5 mg ou 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$, pode agravar a fraqueza muscular, reduzir a razão TOF ou levar a bloqueio prolongado (56, 93-96). Os inibidores da acetilcolinesterase

podem prejudicar a transmissão neuromuscular por mecanismos pré-sinápticos que regulam a liberação de ACh, dessensibilização dos receptores de ACh, bloqueio despolarizante ou bloqueio de canal aberto (92, 97).

No entanto, Caldwell et al (96) observaram que esse efeito paradoxal da neostigmine não ocorre quando se administra a neostigmine na presença de bloqueio residual ou em doses menores (20 µg/kg).

3.7.3. Reversão do Bloqueio Neuromuscular

A recuperação rápida da função neuromuscular pode ser difícil ou impossível de ser obtida com anticolinesterásicos quando se lida com bloqueio profundo. Os anestesiológicos frequentemente subestimam o tempo necessário para que os agentes de reversão antagonizem completamente os efeitos dos BNM (2). Mesmo utilizando monitores qualitativos no intraoperatório, os pacientes são extubados em média 8 minutos após a administração da neostigmine, quando 88% dos pacientes ainda têm TOF < 0,9 e a razão TOF média é de 0,67, (98).

Quanto mais superficial o bloqueio, menor o tempo necessário para a recuperação da função neuromuscular com a neostigmine. Após o emprego de 70 µg/kg de neostigmine, foi observado que em pacientes cirúrgicos submetidos a anestesia inalatória com sevoflurano e na presença de 1, 2, 3 e 4 respostas ao TOF os tempos médios para atingir razão TOF $\geq 0,9$ (MMG) foram de 28,6, 22,6, 15,6 e 9,7 minutos, respectivamente. Mesmo com 4 respostas presentes ao TOF, apenas 55% dos pacientes atingem razão $\geq 0,9$ em 10 minutos. Dada a grande variabilidade individual, recomenda-se que a reversão do rocurônio seja realizada somente com 2 e 4 respostas ao TOF durante anestesia venosa e inalatória, respectivamente, e se aguarde tempo superior a 15 minutos para proceder à extubação traqueal (10, 89, 99).

Assim, observa-se que há uma grande limitação no uso dos anticolinesterásicos. Independentemente da contagem TOF no momento da reversão, nem sempre é possível atingir razão TOF $> 0,9$ dentro de 30 minutos. Porém, as chances de recuperação neuromuscular completa são maiores quando se

administra neostigmine em níveis superficiais de bloqueio e 15 a 20 minutos antes da extubação traqueal (2).

A administração rotineira de anticolinesterásico não garante uma reversão completa do bloqueio neuromuscular na SRPA. Porém, o seu uso cuidadoso pode ajudar a reduzir esse risco ao aumentar a margem de segurança da junção neuromuscular, com receptores adicionais desocupados ou livres de BNM (2, 77).

Para reverter um bloqueio neuromuscular moderado causado pelo atracúrio, na presença de 1 a 3 respostas ao TOF, a dose de neostigmine necessária varia de 40 a 70 µg/kg (100). Porém, pequenas doses de neostigmine (20 µg/kg) podem ser suficientes para reverter um bloqueio neuromuscular superficial (TOF 0,4 ou 0,6) causado pelo mesmo agente durante anestesia venosa (56).

Vários trabalhos publicados na literatura (2, 7, 10, 56, 86, 87, 92, 101) evidenciam que as doses de neostigmine empregadas são amplamente variáveis e dependentes de inúmeros fatores, tal como o bloqueador neuromuscular empregado e o número de respostas ao TOF no momento da reversão.

De modo geral, na prática clínica as doses variam de 20 a 70 µg/kg, sendo que dose de 50 µg/kg ou dose total de 2,5 mg são frequentemente utilizadas (2, 7, 10, 56, 86, 87, 92, 101). Estudos realizados em hospitais universitários no Japão e em Portugal mostraram que na ausência de monitorização, as doses de neostigmine empregadas na prática clínica, foram de 32,9 µg/kg e 3,2 mg, respectivamente (8, 71).

A recomendação atual é que na ausência de monitorização neuromuscular, os testes clínicos não são confiáveis e a reversão farmacológica deve ser realizada após a confirmação de retorno espontâneo da atividade muscular. Ao utilizar monitores qualitativos, deve-se administrar a dose habitual de neostigmine (50 µg/kg) na presença de 2 a 4 respostas ao TOF, exceto se houver 4 respostas sem esvaecimento, quando se supõe razão TOF $\geq 0,4$ e utiliza-se neostigmine em dose reduzida (20 µg/kg). Para dispositivos quantitativos, administra-se a dose habitual se houver razão TOF $< 0,4$ e reduzida se $> 0,4$ e $< 0,9$. Não se recomenda a administração de neostigmine caso TOF $\geq 0,9$. Vale ressaltar

que as recomendações referentes à monitorização objetiva consideram dados obtidos por MMG ou AMG calibrada e normalizada (2).

3.8. Implicações do Bloqueio Residual

A paralisia residual na SRPA pode contribuir para aumentar a morbidade e risco de eventos adversos em pacientes submetidos à anestesia geral. No entanto, não é fácil estabelecer uma relação direta entre bloqueio residual e a piora do desfecho na SRPA, uma vez que inúmeros fatores podem contribuir para as complicações pós-operatórias, tais como efeito residual de agentes anestésicos, tipo de procedimento cirúrgico, comorbidades prévias, duração do procedimento, entre outros (32). Porém, estudo caso-controle evidenciou risco dez vezes maior de mortalidade nas primeiras 24h pós-operatórias quando não se reverte o bloqueio neuromuscular ao final da anestesia (102).

Dada a crescente relevância do tema, inúmeros estudos têm documentado os efeitos adversos do bloqueio residual. Entre eles, pode-se citar a alteração da função faríngea, fraqueza dos músculos da via aérea superior e redução da resposta ventilatória à hipoxemia. Além disso, esses pacientes têm risco aumentado para aspiração, atelectasia, hipercarbia, hipoxemia, obstrução de via aérea, necessidade de reintubação e outras complicações pulmonares (4, 8, 103-105).

Heier et al observaram, em voluntários saudáveis, que há uma redução linear da capacidade vital pulmonar com a redução da razão TOF (68). Pacientes com bloqueio residual também apresentam redução na capacidade vital forçada e no pico de fluxo expiratório no período pós-operatório imediato, indicando alteração da função dos músculos respiratórios (41).

Também há relatos de dificuldade para deglutir, disartria, diplopia, visão borrada e incapacidade de se abrir os olhos quando razão TOF $<0,7$ ou $0,8$ (52, 106). Na presença de razão T4/T1 $<0,75$ observa-se distúrbios visuais, redução da força de preensão, incapacidade de manter a posição dos dentes incisivos, fraqueza

facial importante, dificuldade em falar e fraqueza generalizada (54). Fadiga e distúrbios visuais persistem mesmo com TOF de 0,85 a 0,90, sendo que as alterações visuais permanecem em 70% dos indivíduos por até 90 minutos após a recuperação da razão TOF a 1,0 (54). Isso sugere que os músculos oculares são particularmente sensíveis a pequenos graus de bloqueio neuromuscular. Sabe-se também que a paralisia residual na SRPA aumenta a percepção de sintomas de fraqueza muscular e piora a sensação de bem-estar no pós-operatório (7).

O uso de BNM de longa duração em anestesia geral aumenta a permanência na SRPA em 30 minutos quando comparado com agentes de menor duração, tais como mivacúrio, atracúrio e vecurônio (107). O bloqueio residual retarda a alta da SRPA e atrasa significativamente a rotatividade do centro cirúrgico (101). Isso é de suma importância, uma vez que implica em altos custos hospitalares. No entanto, outros estudos não conseguiram comprovar um menor no tempo de permanência da SRPA apesar de considerável redução na incidência de bloqueio residual (7).

4. MÉTODOS

4.1. Local do Estudo

Centro cirúrgico do Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - FCM/UNICAMP.

4.2. Tipo de Estudo

Ensaio clínico, prospectivo, controlado, randomizado e simples-cego (apenas o paciente não sabia a qual grupo havia sido alocado).

4.3. Aspectos Éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP conforme CAAE 07263712.0.0000.5404 e número de parecer 136.399 de 25/09/2012 (Anexos I e II). Todos os pacientes concordaram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice I).

4.4. Cálculo de Tamanho Amostral

O cálculo do tamanho amostral foi baseado em resultados de estudos anteriores (4-7), nos quais a incidência de bloqueio residual na sala de recuperação pós-anestésica foi de aproximadamente 50%. Considerando que a aplicação do protocolo proposto pudesse reduzir a incidência de CRPO na SRPA pela metade e assumindo um nível de significância de 5% e um poder do teste de 80%, em detectar uma diferença de 0,25 (25%) na incidência entre os grupos, o tamanho mínimo necessário foi calculado em $n = 58$ pacientes em cada grupo.

4.5. Seleção dos Sujeitos

Os pacientes recrutados para o estudo pelo pesquisador responsável, submetidos a anestesia geral, foram distribuídos aleatoriamente (simples 1:1) por

lista gerada por computador em 2 grupos (Protocolo e Controle). Os pacientes não eram informados a qual grupo foram alocados; os anesthesiologistas responsáveis pelo ato anestésico tinham ciência, no momento da admissão do paciente na sala de cirurgia, em qual grupo o paciente havia sido alocado. Os dados obtidos foram anotados na planilha de coleta de dados (Apêndice II) após análise dos critérios de inclusão e exclusão (Apêndice III).

4.5.1. Critérios de Inclusão

- Sexo Feminino
- Anestesia geral para cirurgia eletiva com duração >60 minutos
- Estado físico I ou II (ASA).

4.5.2. Critérios de Exclusão

- Idade <18 ou >60 anos
- IMC >30 kg/m²
- Técnica anestésica venosa total
- Presença de bloqueio neuroaxial
- Uso de medicação que possa interferir com a transmissão neuromuscular
- Doença neuromuscular prévia
- Doenças pulmonares, renais ou hepáticas
- Insuficiência cardíaca
- Impossibilidade de monitorização da função neuromuscular na recuperação pós-anestésica
- Pacientes que não foram extubadas na sala operatória

4.6. Formação dos grupos

As 122 pacientes foram distribuídas em dois grupos de acordo com o emprego ou não do protocolo de sistematização do uso do rocurônio e reversão do bloqueio neuromuscular (controle – n= 62 e protocolo – n= 60).

4.7. Técnica Anestésica e Avaliação do Bloqueio Neuromuscular

4.7.1. Técnica Anestésica

A técnica anestésica foi padronizada para os dois grupos: anestesia geral balanceada (endovenosa e inalatória), sem bloqueio do neuroeixo; indução com sufentanil 0,5-1,0 mcg/kg, propofol 1-2,5 mg/kg e rocurônio como BNMA; manutenção com sevoflurano 1,5-2,5% de fração expirada em uma mistura de oxigênio e óxido nitroso a 50%; neostigmina como agente reversor. Utilizou-se como monitorização contínua o cardioscópio na derivação DII, oxímetro de pulso, capnografia e monitor não invasivo de pressão arterial. Não foi utilizado no intraoperatório qualquer método de monitorização neuromuscular, qualitativo ou quantitativo. Na sala cirúrgica, uma veia periférica foi canulizada para hidratação e administração de drogas. Após extubação traqueal, as pacientes foram encaminhadas à SRPA onde foi realizada a monitorização da função neuromuscular por AMG não calibrada para avaliação da razão TOF (T4/T1).

4.7.2. Avaliação do Bloqueio Neuromuscular na SRPA

Todos os pacientes foram extubados e encaminhados à SRPA, e foram igualmente monitorizados por meio de aceleromiografia (TOF GUARD®, Organon, Teknika), por um dos investigadores principais, independentemente do grupo. Após limpeza e preparo da pele, dois eletrodos de superfície foram colocados no punho, no trajeto do nervo ulnar, com distância de 3 cm um do outro. O transdutor de aceleração (piezoelétrico) foi fixado na falange distal do polegar, e um sensor de

temperatura sobre a pele na região tenar. Os demais dedos e o braço do paciente foram fixados, a fim de evitar possíveis interferências na monitorização. Uma sequência de quatro estímulos, não calibrada e não normalizada, com duração de 0,2 ms, frequência de 2 Hz e corrente de 60 mA foi aplicada. Duas medidas sequenciais com intervalo de 15 segundos entre si foram obtidas; caso os valores apresentassem uma diferença superior a 10%, novas medidas foram realizadas até que tal diferença fosse inferior a 10%. Então, o valor médio da razão T4/T1 era anotado.

4.8. Grupos de Estudo

4.8.1. Grupo Protocolo

- Dose inicial de rocurônio: 0,6mg/kg
- Doses adicionais de 10mg de rocurônio, quando necessário
- Evitar, se possível, o uso de BNM nos 45 min finais da cirurgia
- Obrigatoriedade de reversão do bloqueio neuromuscular ao final do procedimento com atropina (10-20 µg/kg) e neostigmine (50 µg/kg), sendo o anestesiolista responsável por decidir o melhor momento da reversão
- Aguardar um tempo mínimo de 15 min após a reversão para proceder à extubação

4.8.2. Grupo Controle

Ficaram a critério do anestesiolista reponsável pelo caso:

- Dose inicial e adicionais de rocurônio
- Doses de atropina e neostigmine
- Momento da reversão e extubação

4.9. Variáveis Estudadas

4.9.1. Variável Independente

Protocolo de sistematização do uso de rocurônio e neostigmine.

4.9.2. Variáveis Dependentes

- Incidência de curarização residual pós-operatória na sala de recuperação pós-anestésica, considerada como razão T4/T1 <1,0.
- Dose inicial (mg/kg) e dose total (mg e mg/kg/h) de rocurônio
- Dose de neostigmine no momento da reversão do bloqueio neuromuscular (mg e µg/kg)
- Intervalo entre a dose inicial de rocurônio e a extubação (duração da anestesia)
- Intervalo entre a última dose de rocurônio e o momento da reversão do bloqueio neuromuscular com neostigmine
- Intervalo entre o momento da reversão do bloqueio neuromuscular e a extubação
- Intervalo entre a extubação e a monitorização neuromuscular (AMG – TOF)

4.9.3. Variáveis de Controle

- Idade (anos)
- Peso (kg)
- IMC (kg/m²)
- Altura (cm)
- ASA (I ou II)

4.10. Análise Estatística

A incidência de bloqueio residual na SRPA foi apresentada em percentual e analisada utilizando-se o teste de qui-quadrado. Dados contínuos com distribuição normal foram expressos como médias e desvios-padrão e analisados através do teste t de Student. Dados contínuos que não apresentaram distribuição normal foram expressos como mediana e intervalo interquartil (q1-q3), sendo analisados utilizando-se o teste U de Mann-Whitney ou teste de Wilcoxon. As variáveis categóricas foram avaliadas pelo teste de qui-quadrado. Um valor $p < 0,05$ foi considerado como estatisticamente significativo.

5. RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 122 pacientes. Os valores individuais, médias, desvios-padrão, medianas, primeiro e terceiro quartis referentes às características dos pacientes e a distribuição dos pacientes de acordo com o estado físico (ASA), nos grupos controle e protocolo, encontram-se nas Tabelas 6 e 7 (Anexos). Não houve diferença significativa entre os grupos, em relação às características dos pacientes - Tabela 2.

Tabela 2. Características dos pacientes dos grupos controle e protocolo

	Grupo Controle (n=62)	Grupo Protocolo (n=60)	p
Idade (anos) ^a	46,0 (40,0 – 51,0)	45,5 (38,5 – 50,5)	0,74
Peso (kg) ^b	63,6 ± 9,6	65,9 ± 10,0	0,19
IMC (kg/m ²) ^a	25,0 (22,5 – 27,5)	26,0 (22,7 – 28,0)	0,50
Altura (cm) ^b	159,6 ± 6,8	161,2 ± 6,4	0,18
ASA ^c			
I	19 (30,6%)	20 (33,3%)	0,75
II	43 (69,4%)	40 (66,7%)	

Dados não-paramétricos expressos em mediana (intervalo interquartil q1-q3); Dados paramétricos expressos em médias ± desvios-padrão; número de pacientes (%)

^a Teste U de Mann-Whitney

^b Teste t de Student

^c Teste Qui-quadrado

Os valores individuais, médias, desvios-padrão, medianas, primeiro e terceiro quartis referentes ao uso do rocurônio, neostigmine, intervalos analisados e a distribuição dos pacientes de acordo com a ocorrência ou não de curarização residual pós-operatória, nos grupos controle e protocolo, encontram-se nas Tabelas 8 e 9 (Anexos).

A dose inicial de rocurônio foi diferente entre os grupos, sendo significativamente menor ($p < 0,01$) no grupo protocolo. A dose de neostigmine ($\mu\text{g}/\text{kg}$) e o tempo entre a reversão do bloqueio e a extubação foram significativamente maiores no grupo protocolo ($p < 0,01$). Não houve diferença significativa entre os grupos em relação a dose total de rocurônio ($\text{mg}/\text{kg}/\text{h}$), duração da anestesia, intervalo entre a última dose de rocurônio e a neostigmine ou entre a extubação e o momento da avaliação TOF na SRPA - Tabela 3.

Tabela 3. Dados referentes ao rocurônio, neostigmine e intervalos dos grupos controle e protocolo

	Grupo Controle (n=62)	Grupo Protocolo (n=60)	p
Dose inicial rocurônio (mg/kg)	0,63 (0,58 – 0,67)	0,60 (0,60 – 0,60)	<0,01
Dose total rocurônio (mg/kg/h)	0,39 (0,26 – 0,50)	0,29 (0,23 – 0,51)	0,29
Dose neostigmine (µg/kg)	31,7 (29,0 – 35,1)	50,0 (49,8 – 50,0)	<0,01
Duração da anestesia (min)	129,5 (90,0 – 185,0)	147,5 (91,5 – 202,5)	0,41
Intervalo entre a última administração de rocurônio e a neostigmine (min)	83,0 (60,0 – 113,0)	95,5 (67,0 – 132,0)	0,35
Intervalo entre neostigmine e extubação (min)	13,0 (10,0 – 18,0)	18,0 (16,0 – 22,0)	<0,01
Intervalo entre extubação e avaliação TOF (min)	7,5 (5,0 – 12,0)	8,0 (5,0 – 10,5)	0,88

Dados não-paramétricos expressos em mediana (intervalo interquartil q1-q3)
 Teste U de Mann-Whitney

O número de pacientes com CRPO foi significativamente maior ($p=0,02$) no grupo controle quando comparado com o grupo protocolo (45,2% versus 25%, respectivamente). Analisando separadamente a presença ou não de CRPO (TOF < ou $\geq 1,0$) em cada grupo, observou-se que no grupo controle, a dose total de rocurônio (mg/kg/h) foi maior ($p=0,03$) e o intervalo entre a última administração de rocurônio e a neostigmine foi menor ($p<0,01$) nos pacientes com CRPO em relação aos que não apresentaram essa complicação. No grupo protocolo, considerando pacientes com ou sem CRPO (TOF < ou $\geq 1,0$), não houve diferença significativa em relação ao uso de rocurônio e neostigmine - Tabela 4 e Figuras 1, 2 e 3.

Tabela 4. Características do uso de rocurônio, neostigmine e intervalos de acordo com grupo e razão TOF

	Grupo Controle (n=62)			Grupo Protocolo (n=60)		
	TOF < 1,0	TOF ≥ 1,0	P	TOF < 1,0	TOF ≥ 1,0	P
Dose inicial rocurônio (mg/kg)	0,63 (0,60–0,65)	0,63 (0,56–0,69)	0,92	0,60 (0,60–0,60)	0,60 (0,60–0,60)	0,54
Dose total rocurônio (mg/kg/h)	0,43 (0,30–0,55)	0,35 (0,24–0,45)	0,03	0,39 (0,24–0,66)	0,28 (0,23–0,50)	0,35
Dose neostigmine (µg/kg)	33,0 (30,8–39,2)	31,3 (27,8–34,50)	0,05	50,0 (49,1–50,0)	50,0 (49,9–50,0)	0,57
Duração da anestesia (min)	124,0 (84,0–163,0)	136,0 (92,0–206,0)	0,17	107,0 (81,0–204,0)	148,0 (98,0–201,0)	0,41
Intervalo entre a última administração de rocurônio e a neostigmine (min)	75,0 (55,0–87,0)	101,0 (68,0–146,0)	<0,01	71,0 (53,0–139,0)	99,0 (72,0–131,0)	0,24
Intervalo entre neostigmine e extubação (min)	13,0 (9,0–17,0)	13,5 (11,0–18,0)	0,59	21,0 (15,0–30,0)	17,0 (16,0–21,0)	0,26
Intervalo entre extubação e avaliação TOF (min)	6,0 (4,5–12,5)	9,0 (5,0–12,0)	0,70	9,0 (6,0–11,0)	7,0 (5,0 – 10,0)	0,46

Dados não-paramétricos expressos em mediana (intervalo interquartil q1-q3)
Teste de Wilcoxon

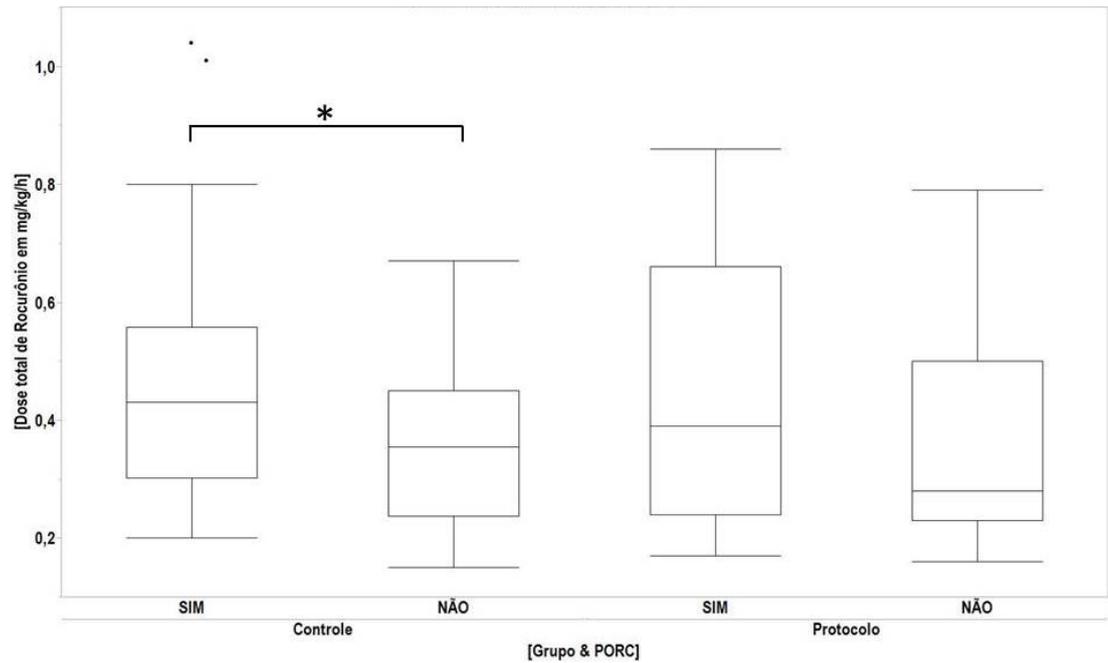


Figura 1. Dose total de rocurônio (mg/kg/h) nos grupos controle e protocolo, de acordo com a ocorrência ou não de CRPO - *p=0,03.

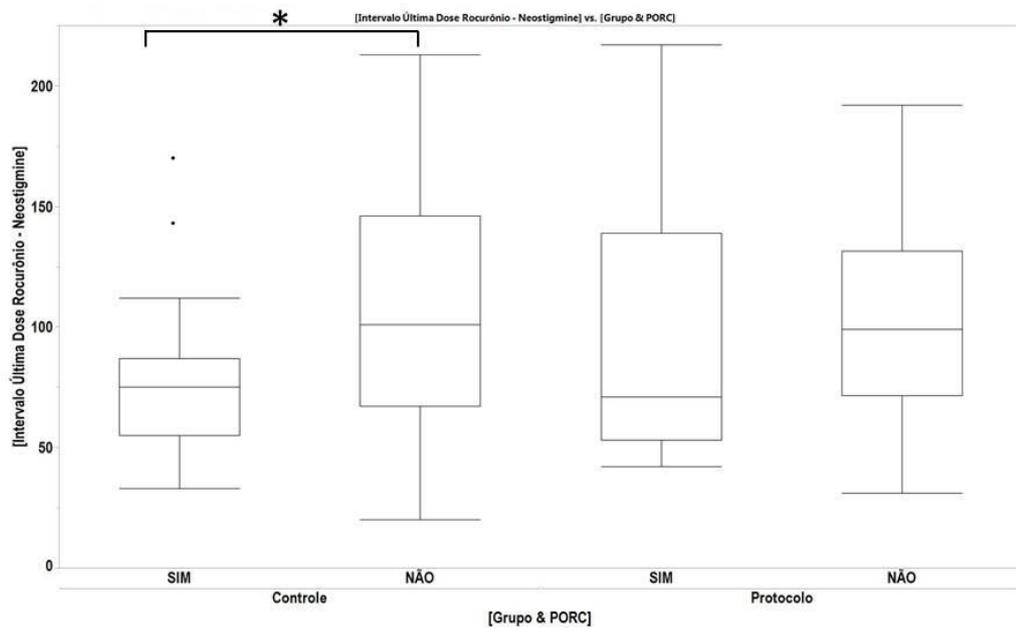


Figura 2. Intervalo (min) entre a última dose de rocurônio e a administração de neostigmine nos grupos controle e protocolo, de acordo com a ocorrência ou não de CRPO - *p<0,01.

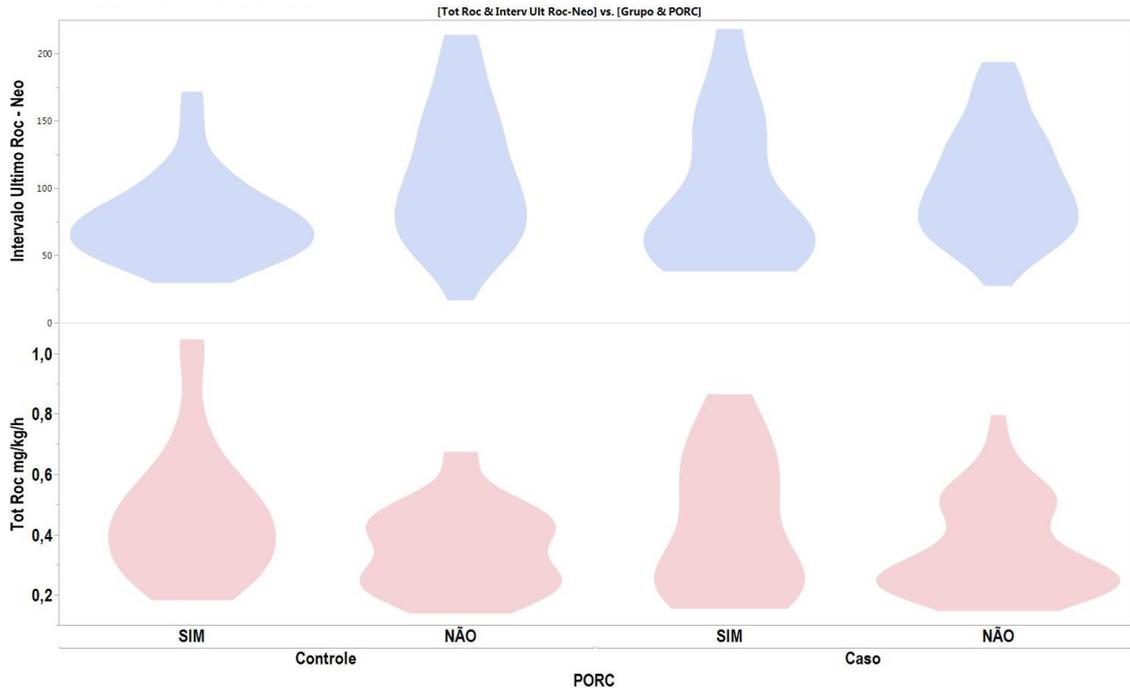


Figura 3. Intervalo (min) entre a última dose de rocurônio e a administração da neostigmine nos grupos controle e protocolo, de acordo com a ocorrência ou não de CRPO – superior; dose total de rocurônio (mg/kg/h) – inferior.

Analisando toda a população de estudo (n=122), independente do grupo, e classificando-a de acordo com a presença ou não de CRPO, a dose total de rocurônio (mg/kg/h) foi maior e o intervalo entre a última administração de rocurônio e a neostigmine foi menor nos pacientes com CRPO (TOF <1,0) em relação aos sem CRPO (TOF ≥1,0), com diferença significativa ($p \leq 0,01$). Não houve diferença entre os pacientes com ou sem CRPO quanto aos demais parâmetros - Tabela 5 e Figuras 4 e 5.

Tabela 5. Características do uso de rocurônio, neostigmine e intervalos de acordo com a razão TOF

	TOF<1,0 (n=43)	TOF≥1,0 (n=79)	p
Dose inicial rocurônio (mg/kg)	0,60 (0,60 – 0,64)	0,60 (0,60 – 0,63)	0,32
Dose total rocurônio (mg/kg/h)	0,42 (0,27 – 0,58)	0,31 (0,23 – 0,47)	0,01
Dose neostigmine (µg/kg)	40,0 (31,3 – 50,0)	49,3 (31,7 – 50,0)	0,16
Duração da anestesia (min)	119,0 (81,0 – 172,0)	147,0 (94,0 – 206,0)	0,08
Intervalo entre a última administração de rocurônio e a neostigmine (min)	72,5 (54,0 – 95,0)	99,0 (70,0 – 139,0)	<0,01
Intervalo entre neostigmine e extubação (min)	15,0 (12,0 – 21,0)	16,0 (14,0 – 19,0)	0,39
Intervalo entre extubação e avaliação TOF (min)	7,0 (5,0 – 12,0)	8,0 (5,0 – 11,0)	>0,99

Dados não-paramétricos expressos em mediana (intervalo interquartil q1-q3)
 Teste U de Mann-Whitney

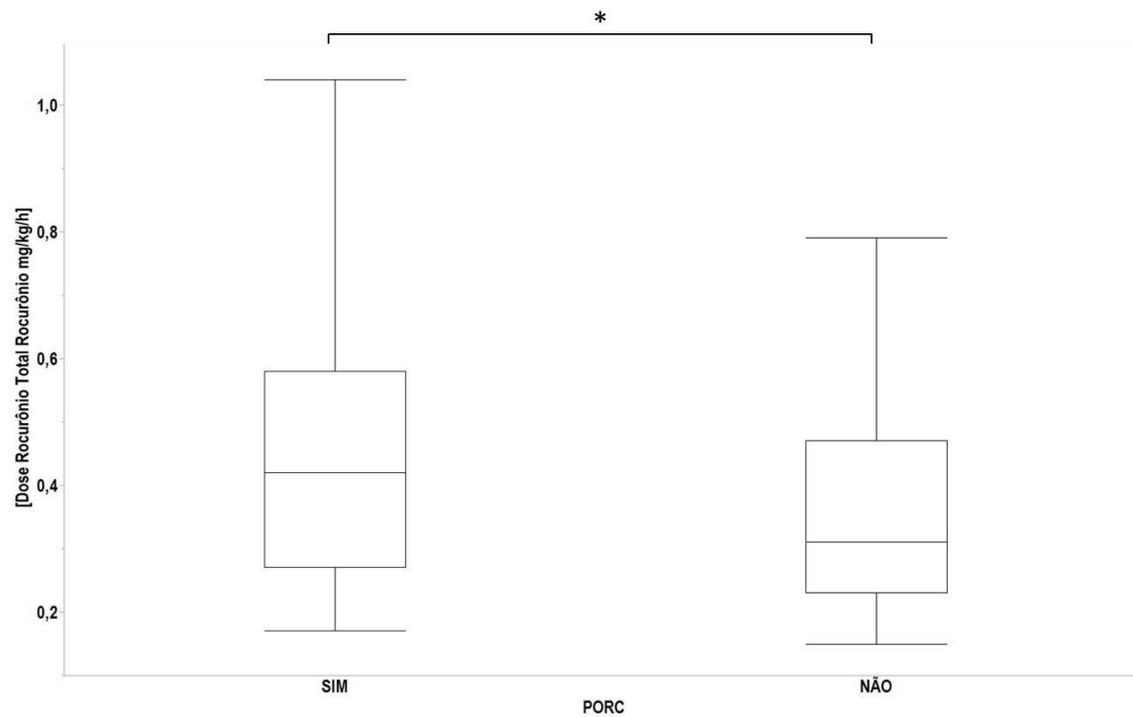


Figura 4. Dose total de rocurônio (mg/kg/h) de acordo com a ocorrência ou não de CRPO na população de estudo (n=122) - *p=0,01.

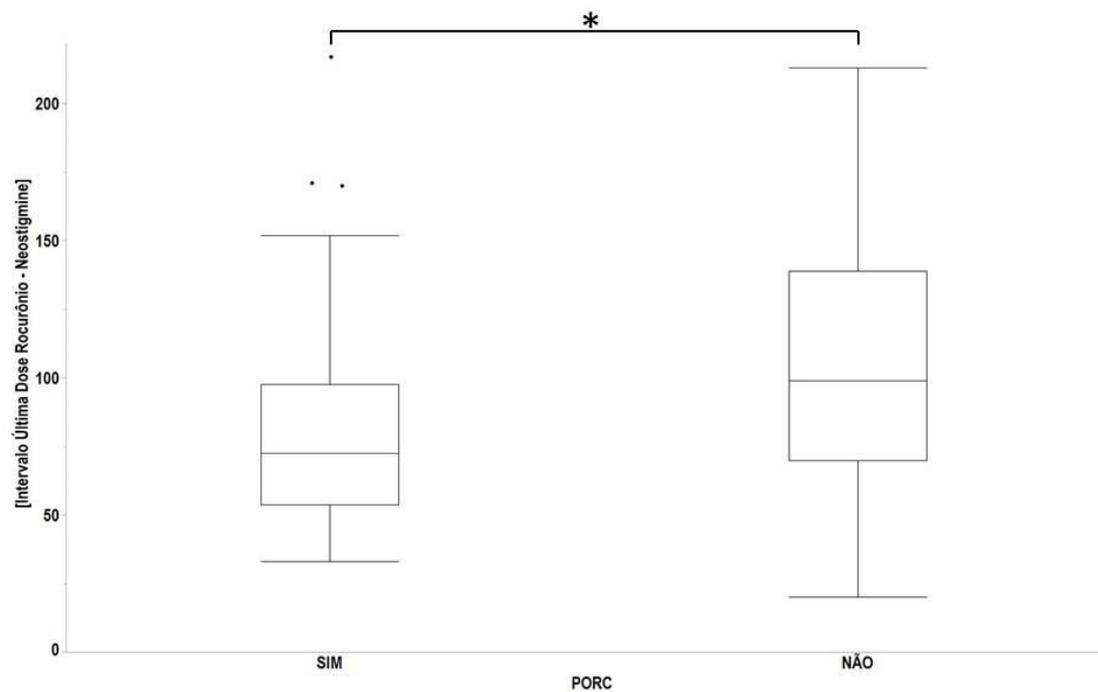


Figura 5. Intervalo entre a última dose de rocurônio e a administração da neostigmine (min) de acordo com a ocorrência ou não de CRPO na população de estudo (n=122) - *p<0,01.

6. DISCUSSÃO

Este estudo mostra que a incidência de CRPO na SRPA é alta na ausência de aceleromiografia intraoperatória e que o protocolo proposto reduziu em aproximadamente 50% a incidência de CRPO. Isso é de grande relevância tendo em vista as inúmeras complicações associadas à CRPO e o fato do protocolo proposto não acarretar aumento de custos ou necessidade de novos equipamentos. Além disso, muitas instituições não dispõem de monitorização neuromuscular e de alternativas à neostigmine, o que torna este assunto de suma importância e tema atual de debate entre especialistas (83, 108, 109).

Segundo algumas estimativas, anualmente 112.000 pacientes nos EUA estão sob risco de eventos adversos associados a bloqueios residuais não detectados (9). Entre eles, pode-se citar a alteração da função faríngea, fraqueza dos músculos da via aérea superior e redução da resposta ventilatória à hipoxemia (1). Há aumento do risco de aspiração, atelectasia, hipercarbia, hipoxemia, obstrução de via aérea, necessidade de reintubação e outras complicações pulmonares (83, 84). A CRPO também aumenta a percepção de sintomas de fraqueza muscular e piora a sensação de bem-estar no pós-operatório (7), além de aumentar o tempo de permanência na SRPA (101).

Para se excluir a presença de CRPO, propõe-se que a recuperação neuromuscular completa seja baseada em razão $T4/T1 \geq 0,9$, avaliada por mecanomiografia, atual padrão ouro para monitorização neuromuscular objetiva (2). No entanto, quando avaliado por meio de AMG, mesmo após $TOF = 1,0$ a maioria dos receptores de acetilcolina pode ainda estar ocupada por BNM, tornando o paciente potencialmente susceptível a CRPO (58). Além disso, há uma grande diferença na dose necessária de anticolinesterásico para se atingir uma $TOF = 0,9$ ou $1,0$ avaliada por AMG (56). Assim, atualmente, muitos autores consideram necessário uma $TOF = 1,0$ na AMG para que se possa garantir uma recuperação completa do bloqueio (38, 42, 55, 59).

Sabe-se que a AMG não calibrada e não normalizada pode superestimar a razão TOF, de modo que pacientes com CRPO podem erroneamente serem

considerados como apresentando uma recuperação completa do bloqueio (42). Porém, apesar de entender a importância da calibração e da normalização, o objetivo do estudo foi tentar se aproximar ao máximo da realidade de locais que não utilizam a monitorização neuromuscular rotineiramente. A monitorização muitas vezes vista em ambientes de pesquisa difere da empregada na prática clínica diária (42). A dificuldade e a demora na instalação do monitor antes da administração do BNMA são fatores que possivelmente contribuem para que muitos anestesiológicos desistam de utilizar a monitorização. Tendo em vista estes aspectos, optamos por fazer a avaliação da função neuromuscular em um único momento, na admissão à SRPA e considerar uma TOF $<1,0$ como critério diagnóstico para CRPO.

Não houve diferença na dose total de rocurônio (mg/kg/h) entre os grupos protocolo e controle. Porém, o uso de rocurônio de acordo com o protocolo proposto neste estudo fez com que a dose total (mg/kg/h), levando em consideração o peso corporal e a duração do procedimento, deixasse de ser um fator significativo na ocorrência de CRPO, diferente do observado no grupo não exposto ao protocolo. A dose sugerida e empregada no protocolo segue o recomendado por outros autores, para a realização de manobras de laringoscopia e intubação traqueal, assim como para assegurar relaxamento muscular adequado durante o procedimento cirúrgico, com dose inicial de 2 DE95 (0,6 mg/kg) e doses adicionais de 10 mg, respectivamente (59, 110). Além disso, propusemos que fosse evitado o uso de BNMA nos 45 min finais da cirurgia, o que pode ser importante para que níveis mais superficiais de bloqueio neuromuscular estejam presentes no momento da reversão. Sabe-se que a aceleromiografia intraoperatória diminui a incidência de CRPO por possibilitar a redução do uso de BNMA nos 45-60 min finais da cirurgia (7). Recentemente, outros autores encontraram resultado semelhante ao observar correlação entre a ocorrência de CRPO no momento da extubação e a utilização de BNMA nos 60 min finais da anestesia (3).

Em estudo caso-controle foi avaliado o impacto da técnica anestésica na mortalidade durante as primeiras 24h do período pós-operatório imediato e observado um aumento de dez vezes no risco de morte quando não se realiza a reversão do bloqueio neuromuscular ao final da anestesia (102). A incidência de CRPO, avaliada na SRPA após 2 horas ou mais da administração de uma única

dose de BNMA, é de 37% quando não se reverte o bloqueio neuromuscular (4). Assim, em situações nas quais não se dispõe de monitorização neuromuscular, a recomendação atual é que haja reversão farmacológica rotineira após se observar retorno espontâneo da atividade muscular (2).

A dose de neostigmine, quando empregada na reversão do bloqueio neuromuscular, varia de 20-70 $\mu\text{g}/\text{kg}$, sendo 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ frequentemente utilizada e recomendada (2, 7, 10, 56, 92, 101). No entanto, o seu uso em pacientes que já apresentam recuperação completa do bloqueio não é seguro, uma vez que pode levar ao colapso da via aérea superior e à disfunção muscular respiratória (1, 83, 84). Além disso, a neostigmine aumenta o tempo para alta na SRPA e a permanência hospitalar, independente de bloqueio residual na admissão à SRPA (83). Quando administrada em altas doses ($>60 \mu\text{g}/\text{kg}$), aumenta ainda as chances de complicações pós-operatórias e triplica a chance de atelectasia (83, 84). Esses efeitos parecem estar relacionados a um bloqueio despolarizante causado pela neostigmine, dessensibilização dos receptores de acetilcolina ou bloqueio de canal aberto dos receptores de acetilcolina (83).

Desse modo, fica claro que a dose de neostigmine deve ser baseada em dados obtidos com monitorização objetiva no intraoperatório. Assim, o uso rotineiro e em doses fixas de neostigmine, conforme proposto no protocolo estudado, está longe do ideal, porém está de acordo com a melhor prática clínica em situações nas quais não se dispõe de monitorização neuromuscular ou alternativa à neostigmine (2). Além disso, a dose preconizada (50 $\mu\text{g}/\text{kg}$) é inferior àquelas capazes de causar efeitos respiratórios indesejados ($>60 \mu\text{g}/\text{kg}$) (83, 84). Acreditamos que a redução da incidência de CRPO com o uso do protocolo supera os possíveis efeitos indesejados do uso da neostigmine utilizada na ausência de monitorização adequada; porém, novos estudos são necessários para que se possa confirmar essa hipótese.

Kim et al (10) observaram, em pacientes submetidos a anestesia geral com sevoflurano, monitorizados e com 4 respostas presentes ao TOF, o tempo de 15 min após o uso da neostigmine para reversão do bloqueio e extubação segura. Estudo recente evidenciou que na presença de monitorização intraoperatória o tempo médio entre a administração da neostigmine e a extubação foi de 15,6 min, significativamente maior do que o observado nos pacientes não monitorizados (83).

Tais valores são próximos ao encontrado no grupo controle deste estudo. Apesar de no grupo exposto ao protocolo o intervalo entre a neostigmine e a extubação ter sido significativamente maior em relação ao grupo não exposto, este tempo não foi significativamente diferente entre os pacientes que apresentaram ou não CRPO. Uma possível explicação para este resultado seria o fato de a maior parte, mesmo no grupo controle, apresentar um intervalo >10 min. Yu et al (3) observaram que a extubação com menos de 10 min após a administração da neostigmine pode estar associado ao aumento da incidência de CRPO no momento da extubação.

A falta de monitorização neuromuscular adequada aumenta os riscos de edema pulmonar e reintubação, sendo essencial para guiar a reversão adequada do bloqueio neuromuscular na prática clínica (2, 83). Porém, mesmo em locais que dispõem do equipamento, um de cada cinco pacientes que receberam BNMA não teve um único TOF avaliado (83). Esse comportamento não é restrito a uma única instituição, sendo observado em diversos serviços (6, 9). Os motivos são vários: falta de disseminação do conhecimento, desinteresse ou desmotivação dos médicos, dificuldade do uso dos monitores, longo tempo para se atingir uma resposta confiável, sensibilidade a fatores externos, resultados de difícil interpretação e necessidade de treinamento e uso rotineiro. Todos esses fatores tornam a inclusão da monitorização neuromuscular na prática diária pouco provável, fato evidenciado em pesquisas realizadas mundialmente (2, 111). Frente à essa realidade, este estudo propõe uma alternativa para reduzir a incidência de CRPO em situações não ideais.

Os motivos que levam à ocorrência de curarização residual pós-operatória são diversos, tornando-se evidente que esta é multifatorial. Dentre esses fatores, destacam-se país e região de estudo, experiência da instituição, programas de treinamento dos anesthesiologistas, escolha do BNM (média ou longa duração), tipo de anestesia (inalatória versus venosa total), uso de monitores neuromusculares no intraoperatório (nenhum, qualitativo ou quantitativo), uso de agentes de reversão (nenhum, neostigmine, sugammadex), tempo entre a extubação e a avaliação do bloqueio neuromuscular, momento da avaliação do bloqueio (pré-extubação, pós-extubação, SRPA), temperatura (e.g. hipotermia), critério utilizado para definir

bloqueio residual (razão TOF 0,9 ou 1,0), entre outros (1). Possivelmente pelo fato de que após aplicação do protocolo proposto fatores como dose total de rocurônio e intervalo entre a última dose deste fármaco e o momento da reversão deixaram de ser relevantes para a ocorrência desta complicação, houve redução da incidência de CRPO neste grupo. Assim, este estudo corrobora achados anteriores de que a curarização residual pós-operatória é multifatorial.

6.1. Limitações

Este estudo foi realizado em um único centro, um hospital universitário terciário brasileiro. Portanto, não há como afirmarmos que a aplicação do protocolo em outras instituições terá o mesmo impacto, uma vez que a CRPO é multifatorial. No entanto, o protocolo modificou fatores apontados como responsáveis pelo aumento de CRPO em estudos maiores de outros centros (3, 7).

Outro aspecto a ser considerado foi a utilização apenas do rocurônio como BNMA. Apesar de dificultar a generalização dos resultados para a prática clínica envolvendo o uso de outros BNMA, essa escolha foi essencial para padronizar a elaboração do protocolo e facilitar a análise dos dados obtidos. A escolha do rocurônio se deve ao fato de ser o BNMA mais utilizado na maioria das instituições (9, 112), principalmente após a introdução do sugammadex no mercado.

Conforme discutido anteriormente, optamos por realizar a AMG não calibrada e não normalizada, o que pode ter levado a resultados menos fidedignos e com maior viés. No entanto, tentamos minimizar esse fator considerando um limiar *TOF <1,0 para diagnóstico de CRPO*.

7. CONCLUSÃO

A sistematização proposta para uso do rocurônio e reversão do bloqueio neuromuscular, em pacientes submetidos à anestesia geral e que receberam rocurônio, mostrou-se eficaz, reduzindo de maneira significativa a incidência de bloqueio residual na SRPA quando não se dispõe de monitorização neuromuscular intraoperatória. Os pacientes expostos ao protocolo tiveram menor incidência de bloqueio residual.

8. REFERÊNCIAS

1. Murphy GS, Brull SJ. Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part I: definitions, incidence, and adverse physiologic effects of residual neuromuscular block. *Anesth Analg*. 2010;111(1):120-8.
2. Brull SJ, Murphy GS. Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part II: methods to reduce the risk of residual weakness. *Anesth Analg*. 2010;111(1):129-40.
3. Yu B, Ouyang B, Ge S, Luo Y, Li J, Ni D, et al. Incidence of postoperative residual neuromuscular blockade after general anesthesia: a prospective, multicenter, anesthetist-blind, observational study. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(1):1-9.
4. Debaene B, Plaud B, Dilly MP, Donati F. Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology*. 2003;98(5):1042-8.
5. Hayes AH, Mirakhur RK, Breslin DS, Reid JE, McCourt KC. Postoperative residual block after intermediate-acting neuromuscular blocking drugs. *Anaesthesia*. 2001;56(4):312-8.
6. Videira RL, Vieira JE. What rules of thumb do clinicians use to decide whether to antagonize nondepolarizing neuromuscular blocking drugs? *Anesth Analg*. 2011;113(5):1192-6.
7. Murphy GS, Szokol JW, Avram MJ, Greenberg SB, Marymont JH, Vender JS, et al. Intraoperative acceleromyography monitoring reduces symptoms of muscle weakness and improves quality of recovery in the early postoperative period. *Anesthesiology*. 2011;115(5):946-54.
8. Esteves S, Martins M, Barros F, Canas M, Vitor P, Seabra M, et al. Incidence of postoperative residual neuromuscular blockade in the postanesthesia care unit: an observational multicentre study in Portugal. *Eur J Anaesthesiol*. 2013;30(5):243-9.
9. Naguib M, Kopman AF, Lien CA, Hunter JM, Lopez A, Brull SJ. A survey of current management of neuromuscular block in the United States and Europe. *Anesth Analg*. 2010;111(1):110-9.
10. Kim KS, Cheong MA, Lee HJ, Lee JM. Tactile assessment for the reversibility of rocuronium-induced neuromuscular blockade during propofol or sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg*. 2004;99(4):1080-5.
11. Griffith HR, Johnson GE. The Use of Curare in General Anesthesia. *Anesthesiology*. 1942;3(4):418-20.
12. Beecher HK, Todd DP. A study of the deaths associated with anesthesia and surgery: based on a study of 599, 548 anesthetics in ten institutions 1948-1952, inclusive. *Ann Surg*. 1954;140(1):2-35.
13. Brull SJ, Naguib M, Miller RD. Residual neuromuscular block: rediscovering the obvious. *Anesth Analg*. 2008;107:11-4.

14. Morris LE, Schilling EA, Frederickson EL. The use of tensilon with curare and nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology*. 1953;14(2):117-25.
15. Christie TH, Churchill-Davidson HC. The St. Thomas's Hospital nerve stimulator in the diagnosis of prolonged apnoea. *Lancet*. 1958;1(7024):776.
16. Churchill-Davidson HC. The D-Tubocurarine Dilemma. *Anesthesiology*. 1965;26:132-3.
17. Churchill-Davidson HC. A Portable Peripheral Nerve-Stimulator. *Anesthesiology*. 1965;26:224-6.
18. Kopman AF. Managing neuromuscular block: where are the guidelines? *Anesth Analg*. 2010;111:9-10.
19. Ali HH, Utting JE, Gray C. Stimulus frequency in the detection of neuromuscular block in humans. *Br J Anaesth*. 1970;42(11):967-78.
20. Ali HH, Wilson RS, Savarese JJ, Kitz RJ. The effect of tubocurarine on indirectly elicited train-of-four muscle response and respiratory measurements in humans. *Br J Anaesth*. 1975;47(5):570-4.
21. Pignatton W, Braz JR, Kusano PS, Modolo MP, de Carvalho LR, Braz MG, et al. Perioperative and Anesthesia-Related Mortality: An 8-Year Observational Survey From a Tertiary Teaching Hospital. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(2):e2208.
22. Li G, Warner M, Lang BH, Huang L, Sun LS. Epidemiology of anesthesia-related mortality in the United States, 1999-2005. *Anesthesiology*. 2009;110(4):759-65.
23. Lagasse RS. Innocent prattle. *Anesthesiology*. 2009;110(4):698-9.
24. de Saint Maurice G, Aouba A, Pequignot F, Auroy Y, Benhamou D, Jouglu E, et al. Anesthesia-related mortality. *Anesthesiology*. 2009;111(5):1165.
25. Bulka CM, Terekhov MA, Martin BJ, Dmochowski RR, Hayes RM, Ehrenfeld JM. Nondepolarizing Neuromuscular Blocking Agents, Reversal, and Risk of Postoperative Pneumonia. *Anesthesiology*. 2016;125(4):647-55.
26. Fuchs-Buder T, Schreiber JU, Meistelman C. Monitoring neuromuscular block: an update. *Anaesthesia*. 2009;64 Suppl 1:82-9.
27. Ali HH, Kitz RJ. Evaluation of recovery from nondepolarizing neuromuscular block, using a digital neuromuscular transmission analyzer: preliminary report. *Anesth Analg*. 1973;52(5):740-5.
28. Engbaek J, Ostergaard D, Viby-Mogensen J. Double burst stimulation (DBS): a new pattern of nerve stimulation to identify residual neuromuscular block. *Br J Anaesth*. 1989;62(3):274-8.
29. Mathias LA, de Bernardis RC. Postoperative residual paralysis. *Rev Bras Anesthesiol*. 2012;62(3):439-50.
30. Illman HL, Laurila P, Antila H, Meretoja OA, Alahuhta S, Olkkola KT. The duration of residual neuromuscular block after administration of neostigmine or

- sugammadex at two visible twitches during train-of-four monitoring. *Anesth Analg.* 2011;112(1):63-8.
31. Donati F. Residual paralysis: a real problem or did we invent a new disease? *Can J Anaesth.* 2013;60(7):714-29.
 32. Plaud B, Debaene B, Donati F, Marty J. Residual paralysis after emergence from anesthesia. *Anesthesiology.* 2010;112(4):1013-22.
 33. Capron F, Fortier LP, Racine S, Donati F. Tactile fade detection with hand or wrist stimulation using train-of-four, double-burst stimulation, 50-hertz tetanus, 100-hertz tetanus, and acceleromyography. *Anesth Analg.* 2006;102(5):1578-84.
 34. Naguib M, Kopman AF, Ensor JE. Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarisation: a meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2007;98(3):302-16.
 35. Ledowski T, Hillyard S, O'Dea B, Archer R, Vilas-Boas F, Kyle B. Introduction of sugammadex as standard reversal agent: Impact on the incidence of residual neuromuscular blockade and postoperative patient outcome. *Indian J Anaesth.* 2013;57(1):46-51.
 36. Thilen SR, Hansen BE, Ramaiah R, Kent CD, Treggiari MM, Bhananker SM. Intraoperative neuromuscular monitoring site and residual paralysis. *Anesthesiology.* 2012;117(5):964-72.
 37. Donati F. Neuromuscular monitoring: more than meets the eye. *Anesthesiology.* 2012;117(5):934-6.
 38. Fuchs-Buder T, Claudius C, Skovgaard LT, Eriksson LI, Mirakhur RK, Viby-Mogensen J, et al. Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007;51(7):789-808.
 39. Plaud B. Neuromuscular monitoring, residual blockade, and reversal: time for re-evaluation of our clinical practice. *Can J Anaesth.* 2013;60(7):634-40.
 40. Baillard C, Bourdieu S, Le Toumelin P, Ait Kaci F, Riou B, Cupa M, et al. Assessing residual neuromuscular blockade using acceleromyography can be deceptive in postoperative awake patients. *Anesth Analg.* 2004;98(3):854-7, table of contents.
 41. Kumar GV, Nair AP, Murthy HS, Jalaja KR, Ramachandra K, Parameshwara G. Residual neuromuscular blockade affects postoperative pulmonary function. *Anesthesiology.* 2012;117(6):1234-44.
 42. Claudius C, Skovgaard LT, Viby-Mogensen J. Is the performance of acceleromyography improved with preload and normalization? A comparison with mechanomyography. *Anesthesiology.* 2009;110(6):1261-70.
 43. Samet A, Capron F, Alla F, Meistelman C, Fuchs-Buder T. Single acceleromyographic train-of-four, 100-Hertz tetanus or double-burst stimulation: which test performs better to detect residual paralysis? *Anesthesiology.* 2005;102(1):51-6.

44. Kopman AF, Klewicka MM, Neuman GG. The relationship between acceleromyographic train-of-four fade and single twitch depression. *Anesthesiology*. 2002;96(3):583-7.
45. Murphy GS, Szokol JW, Avram MJ, Greenberg SB, Shear T, Vender JS, et al. Postoperative residual neuromuscular blockade is associated with impaired clinical recovery. *Anesth Analg*. 2013;117(1):133-41.
46. Mortensen CR, Berg H, el-Mahdy A, Viby-Mogensen J. Perioperative monitoring of neuromuscular transmission using acceleromyography prevents residual neuromuscular block following pancuronium. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1995;39(6):797-801.
47. Gatke MR, Viby-Mogensen J, Rosenstock C, Jensen FS, Skovgaard LT. Postoperative muscle paralysis after rocuronium: less residual block when acceleromyography is used. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002;46(2):207-13.
48. Viby-Mogensen J, Claudius C. Evidence-based management of neuromuscular block. *Anesth Analg*. 2010;111(1):1-2.
49. Futter M, Gin T. Neuromuscular block: views from the Western pacific. *Anesth Analg*. 2010;111: 11-2.
50. Eriksson LI, Lennmarken C, Wyon N, Johnson A. Attenuated ventilatory response to hypoxaemia at vecuronium-induced partial neuromuscular block. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1992;36(7):710-5.
51. Sundman E, Witt H, Olsson R, Ekberg O, Kuylenstierna R, Eriksson LI. The incidence and mechanisms of pharyngeal and upper esophageal dysfunction in partially paralyzed humans: pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry after atracurium. *Anesthesiology*. 2000;92(4):977-84.
52. Eriksson LI, Sundman E, Olsson R, Nilsson L, Witt H, Ekberg O, et al. Functional assessment of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralyzed humans: simultaneous videomanometry and mechanomyography of awake human volunteers. *Anesthesiology*. 1997;87(5):1035-43.
53. Eikermann M, Groeben H, Husing J, Peters J. Accelerometry of adductor pollicis muscle predicts recovery of respiratory function from neuromuscular blockade. *Anesthesiology*. 2003;98(6):1333-7.
54. Kopman AF, Yee PS, Neuman GG. Relationship of the train-of-four fade ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers. *Anesthesiology*. 1997;86(4):765-71.
55. Capron F, Alla F, Hottier C, Meistelman C, Fuchs-Buder T. Can acceleromyography detect low levels of residual paralysis? A probability approach to detect a mechanomyographic train-of-four ratio of 0.9. *Anesthesiology*. 2004;100(5):1119-24.
56. Fuchs-Buder T, Meistelman C, Alla F, Grandjean A, Wuthrich Y, Donati F. Antagonism of low degrees of atracurium-induced neuromuscular blockade: dose-effect relationship for neostigmine. *Anesthesiology*. 2010;112(1):34-40.
57. Sauer M, Stahn A, Soltesz S, Noeldge-Schomburg G, Mencke T. The influence of residual neuromuscular block on the incidence of critical respiratory events. A

- randomised, prospective, placebo-controlled trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2011;28(12):842-8.
58. Lien CA. Neostigmine: how much is necessary for patients who receive a nondepolarizing neuromuscular blocking agent? *Anesthesiology.* 2010;112(1):16-8.
 59. Piccioni F, Mariani L, Bogno L, Rivetti I, Tramontano GT, Carbonara M, et al. An acceleromyographic train-of-four ratio of 1.0 reliably excludes respiratory muscle weakness after major abdominal surgery: a randomized double-blind study. *Can J Anaesth.* 2014;61(7):641-9.
 60. Herbstreit F, Peters J, Eikermann M. Impaired upper airway integrity by residual neuromuscular blockade: increased airway collapsibility and blunted genioglossus muscle activity in response to negative pharyngeal pressure. *Anesthesiology.* 2009;110(6):1253-60.
 61. Herbstreit F, Zigran D, Ochterbeck C, Peters J, Eikermann M. Neostigmine/glycopyrrolate administered after recovery from neuromuscular block increases upper airway collapsibility by decreasing genioglossus muscle activity in response to negative pharyngeal pressure. *Anesthesiology.* 2010;113(6):1280-8.
 62. Eikermann M, Gerwig M, Hasselmann C, Fiedler G, Peters J. Impaired neuromuscular transmission after recovery of the train-of-four ratio. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007;51(2):226-34.
 63. Brull SJ. Indicators of recovery of neuromuscular function: time for change? *Anesthesiology.* 1997;86(4):755-7.
 64. Kopman AF, Mallhi MU, Neuman GG, Justo MD. Re-establishment of paralysis using mivacurium following apparent full recovery from mivacurium-induced neuromuscular block. *Anaesthesia.* 1996;51(1):41-4.
 65. Duvaldestin P, Cunin P, Plaud B, Maison P. [French survey of neuromuscular relaxant use in anaesthetic practice in adults]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2008;27(6):483-9. French.
 66. Grayling M, Sweeney BP. Recovery from neuromuscular blockade: a survey of practice. *Anaesthesia.* 2007;62(8):806-9.
 67. Pavlin EG, Holle RH, Schoene RB. Recovery of airway protection compared with ventilation in humans after paralysis with curare. *Anesthesiology.* 1989;70(3):381-5.
 68. Heier T, Caldwell JE, Feiner JR, Liu L, Ward T, Wright PM. Relationship between normalized adductor pollicis train-of-four ratio and manifestations of residual neuromuscular block: a study using acceleromyography during near steady-state concentrations of mivacurium. *Anesthesiology.* 2010;113(4):825-32.
 69. El Mikatti N, Wilson A, Pollard BJ, Healy TE. Pulmonary function and head lift during spontaneous recovery from pipecuronium neuromuscular block. *Br J Anaesth.* 1995;74(1):16-9.

70. Pedersen T, Viby-Mogensen J, Bang U, Olsen NV, Jensen E, Engboek J. Does perioperative tactile evaluation of the train-of-four response influence the frequency of postoperative residual neuromuscular blockade? *Anesthesiology*. 1990;73(5):835-9.
71. Kotake Y, Ochiai R, Suzuki T, Ogawa S, Takagi S, Ozaki M, et al. Reversal with sugammadex in the absence of monitoring did not preclude residual neuromuscular block. *Anesth Analg*. 2013;117(2):345-51.
72. Della Rocca G, Iannuccelli F, Pompei L, Pietropaoli P, Reale C, Di Marco P. Neuromuscular block in Italy: a survey of current management. *Minerva Anesthesiol*. 2012;78(7):767-73.
73. Di Marco P, Della Rocca G, Iannuccelli F, Pompei L, Reale C, Pietropaoli P. Knowledge of residual curarization: an Italian survey. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010;54(3):307-12.
74. Eikermann M. Hidden universality of residual neuromuscular block. *Br J Anaesth*. 2016; 116:435-6.
75. Todd MM, Hindman BJ, King BJ. The implementation of quantitative electromyographic neuromuscular monitoring in an academic anesthesia department. *Anesth Analg*. 2014;119(2):323-31.
76. Sorgenfrei IF, Viby-Mogensen J, Swiatek FA. [Does evidence lead to a change in clinical practice? Danish anaesthetists' and nurse anesthetists' clinical practice and knowledge of postoperative residual curarization]. *Ugeskr Laeger*. 2005;167(41):3878-82. German.
77. Miller RD, Ward TA. Monitoring and pharmacologic reversal of a nondepolarizing neuromuscular blockade should be routine. *Anesth Analg*. 2010;111(1):3-5.
78. Kluger MT, Bullock MF. Recovery room incidents: a review of 419 reports from the Anaesthetic Incident Monitoring Study (AIMS). *Anaesthesia*. 2002;57(11):1060-6.
79. Nava-Ocampo AA, Ramírez-Mora JC, Moyao-García D, Garduño-Espinosa J, Salmerón J. Preferences of Mexican anesthesiologists for vecuronium, rocuronium, or other neuromuscular blocking agents: a survey. *BMC Anesthesiol*. 2002;2(1):2.
80. Almeida MC. Neuromuscular blockers in Brazil. *Rev Bras Anesthesiol*. 2004;54(6):850-64.
81. Apfelbaum JL, Silverstein JH, Chung FF, Connis RT, Fillmore RB, Hunt SE, et al. Practice guidelines for postanesthetic care: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Postanesthetic Care. *Anesthesiology*. 2013;118(2):291-307.
82. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA*. 1999;282(15):1458-65.
83. Sasaki N, Meyer MJ, Malviya SA, Stanislaus AB, MacDonald T, Doran ME, et al. Effects of neostigmine reversal of nondepolarizing neuromuscular blocking

- agents on postoperative respiratory outcomes: a prospective study. *Anesthesiology*. 2014;121(5):959-68.
84. McLean DJ, Diaz-Gil D, Farhan HN, Ladha KS, Kurth T, Eikermann M. Dose-dependent Association between Intermediate-acting Neuromuscular-blocking Agents and Postoperative Respiratory Complications. *Anesthesiology*. 2015;122(6):1201-13.
 85. Baillard C, Clec'h C, Catineau J, Salhi F, Gehan G, Cupa M, et al. Postoperative residual neuromuscular block: a survey of management. *Br J Anaesth*. 2005;95(5):622-6.
 86. Murphy GS, Szokol JW, Franklin M, Marymont JH, Avram MJ, Vender JS. Postanesthesia care unit recovery times and neuromuscular blocking drugs: a prospective study of orthopedic surgical patients randomized to receive pancuronium or rocuronium. *Anesth Analg*. 2004;98(1):193-200, table of contents.
 87. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS, et al. Intraoperative acceleromyographic monitoring reduces the risk of residual neuromuscular blockade and adverse respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesthesiology*. 2008;109(3):389-98.
 88. Cammu G, De Witte J, De Veylder J, Byttebier G, Vandeput D, Foubert L, et al. Postoperative residual paralysis in outpatients versus inpatients. *Anesth Analg*. 2006;102(2):426-9.
 89. Kopman AF, Zank LM, Ng J, Neuman GG. Antagonism of cisatracurium and rocuronium block at a tactile train-of-four count of 2: should quantitative assessment of neuromuscular function be mandatory? *Anesth Analg*. 2004;98(1):102-6.
 90. Srivastava A, Hunter JM. Reversal of neuromuscular block. *Br J Anaesth*. 2009;103(1):115-29.
 91. de Menezes CC, Peceguini LA, Silva ED, Simoes CM. Use of sugammadex after neostigmine incomplete reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade. *Rev Bras Anesthesiol*. 2012;62(4):543-7.
 92. Kopman AF, Eikermann M. Antagonism of non-depolarising neuromuscular block: current practice. *Anaesthesia*. 2009;64 Suppl 1:22-30.
 93. Bevan DR, Donati F, Kopman AF. Reversal of neuromuscular blockade. *Anesthesiology*. 1992;77(4):785-805.
 94. Payne JP, Hughes R, Al Azawi S. Neuromuscular blockade by neostigmine in anaesthetized man. *Br J Anaesth*. 1980;52(1):69-76.
 95. Goldhill DR, Wainwright AP, Stuart CS, Flynn PJ. Neostigmine after spontaneous recovery from neuromuscular blockade. Effect on depth of blockade monitored with train-of-four and tetanic stimuli. *Anaesthesia*. 1989;44(4):293-9.
 96. Caldwell JE. Reversal of residual neuromuscular block with neostigmine at one to four hours after a single intubating dose of vecuronium. *Anesth Analg*. 1995;80(6):1168-74.

97. de Paula Ramos E, Antonio MB, Ambiel CR, Correia-de-Sa P, Alves-Do-Prado W. Paradoxical neostigmine-induced TOFfade: on the role of presynaptic cholinergic and adenosine receptors. *Eur J Pharmacol.* 2014;723:389-96.
98. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Franklin M, Avram MJ, Vender JS. Residual paralysis at the time of tracheal extubation. *Anesth Analg.* 2005;100(6):1840-5.
99. Kirkegaard H, Heier T, Caldwell JE. Efficacy of tactile-guided reversal from cisatracurium-induced neuromuscular block. *Anesthesiology.* 2002;96(1):45-50.
100. Donati F, Smith CE, Bevan DR. Dose-response relationships for edrophonium and neostigmine as antagonists of moderate and profound atracurium blockade. *Anesth Analg.* 1989;68(1):13-9.
101. Butterly A, Bittner EA, George E, Sandberg WS, Eikermann M, Schmidt U. Postoperative residual curarization from intermediate-acting neuromuscular blocking agents delays recovery room discharge. *Br J Anaesth.* 2010;105(3):304-9.
102. Arbous MS, Meursing AE, van Kleef JW, de Lange JJ, Spoormans HH, Touw P, et al. Impact of anesthesia management characteristics on severe morbidity and mortality. *Anesthesiology.* 2005;102(2):257-68.
103. Murphy GS. Residual neuromuscular blockade: incidence, assessment, and relevance in the postoperative period. *Minerva Anesthesiol.* 2006;72(3):97-109.
104. Claudius C, Garvey LH, Viby-Mogensen J. The undesirable effects of neuromuscular blocking drugs. *Anaesthesia.* 2009;64 Suppl 1:10-21.
105. Donati F. Neuromuscular monitoring: what evidence do we need to be convinced? *Anesth Analg.* 2010;111:6-8.
106. Isono S, Ide T, Kochi T, Mizuguchi T, Nishino T. Effects of partial paralysis on the swallowing reflex in conscious humans. *Anesthesiology.* 1991;75(6):980-4.
107. Ballantyne JC, Chang Y. The impact of choice of muscle relaxant on postoperative recovery time: a retrospective study. *Anesth Analg.* 1997;85(3):476-82.
108. Kopman AF, Naguib M. Neostigmine: You Can't Have It Both Ways. *Anesthesiology.* 2015;123:231-3.
109. Meyer MJ, Sasaki N, Eikermann M. In Reply. *Anesthesiology.* 2015;123:233-4.
110. Kim KS, Lew SH, Cho HY, Cheong MA. Residual paralysis induced by either vecuronium or rocuronium after reversal with pyridostigmine. *Anesth Analg.* 2002;95(6):1656-60.
111. Kopman AF, Lien CA, Naguib M. Determining the potency of neuromuscular blockers: are traditional methods flawed? *Br J Anaesth.* 2010;104(6):705-10.
112. Fortier LP, McKeen D, Turner K, de Medicis E, Warriner B, Jones PM, et al. The RECITE Study: A Canadian Prospective, Multicenter Study of the Incidence

and Severity of Residual Neuromuscular Blockade. *Anesth Analg.* 2015;121(2):366-72.

9. APÊNDICES

9.1. Apêndice I – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

“SISTEMATIZAÇÃO DA REVERSÃO DO BLOQUEIO NEUROMUSCULAR E SEU IMPACTO NA PREVALÊNCIA DE BLOQUEIO RESIDUAL NA SALA DE RECUPERAÇÃO PÓS-ANESTÉSICA”

Eu, _____,

HC: _____ e RG: _____, aceito participar de um estudo que será realizado no Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), que visa comparar dois tratamentos para a reversão da paralisia muscular, produzida por uma das drogas utilizadas durante a anestesia geral. Tal uso é necessário para promover relaxamento muscular que permita a realização da cirurgia. O estudo irá avaliar se quando for admitido na sala de recuperação anestésica, estou sem paralisia residual, ou seja, sem efeito destas drogas. Entendo que para participar deste estudo, serei submetido a um dos dois tipos de tratamento, que já são utilizados atualmente na prática médica, sendo um o grupo de estudo e o outro de controle. Entendo que o grupo controle trata-se de receber o mesmo tratamento para reversão do bloqueio neuromuscular atualmente realizado e a principal diferença entre os grupos é a dose e o momento em que o fármaco para a reversão (neostigmine) é empregado, sendo que todas as doses e momentos do uso já foram descritas por estudos anteriores a este e são consideradas doses seguras para uso com esta finalidade. Além disso, compreendo que eu não serei informado sobre qual grupo estou participando. Ao chegar à sala de recuperação anestésica serei submetido a um exame de estimulação neuromuscular que consiste em colocar dois eletrodos (adesivos) no meu punho, conectados a um aparelho específico, que transmitirá um estímulo elétrico. Este estímulo, causa um pequeno “choque”, sensação de desconforto de curta duração, semelhante a quando *se bate o cotovelo em algum lugar*, que fará com que o meu polegar se movimenta involuntariamente. Sei que tal informação, gerada pelo aparelho, será interpretada pelos pesquisadores e poderá comprovar a presença de paralisia residual, condição esta que pode me trazer riscos ou prejuízos evitáveis. Estou ciente que minha colaboração poderá auxiliar no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas em pacientes submetidos à anestesia geral. Quando os resultados forem divulgados, não será mencionado o meu nome. Como para a realização da minha cirurgia necessitarei ser submetida à anestesia geral independentemente de participar ou não deste estudo, não receberei nenhuma ajuda de custo ao participar do estudo. Poderei esclarecer todas as dúvidas sobre a técnica anestésica empregada, antes de ser admitido no estudo. Fui também informado que, caso eu não queira participar do estudo, não terei meu atendimento prejudicado.

Para qualquer dúvida, estou autorizado a entrar em contato com qualquer dos pesquisadores abaixo citados. Entendo que caso eu queira fazer alguma denúncia ou reclamação referente aos aspectos éticos desta pesquisa, que devo entrar em contato com o Comitê de Ética

em Pesquisa/FCM/UNICAMP no endereço Rua Tessália Vieira de Camargo, 126 – CEP 13083-887 Campinas – SP, telefones (019) 3521-8936 ou 3521-7187, e e-mail: cep@fcm.unicamp.br. Finalmente, declaro ter recebido uma cópia deste termo, tê-lo lido integralmente, e concordar com os termos nele contidos.

Campinas, _____ de _____ de _____

Assinatura do paciente

Filipe Nadir Caparica Santos
(Pesquisador Responsável)
Fone: (19) 35219560
Email: filipenadir@gmail.com

Profa. Dra. Angélica de F. de A. Braga
(Orientadora)
Fone: (19) 3521-9560
Email: afabraga@fcm.unicamp.br

9.2. Apêndice II – Planilha de Coleta de Dados

PLANILHA DE COLETA DE DADOS		Caso ()	Controle ()
		Data: _____	
IDENTIFICAÇÃO			
Nome: _____		HC: _____	
Idade: _____	Sexo: _____	Peso: _____ kg	Altura: _____ cm
ANTECEDENTES PESSOAIS			
Comorbidades: _____			
Medicações em uso: _____			
INFORMAÇÕES DA FICHA ANESTÉSICA			
Especialidade: _____		Porte: () P () M () G	
Procedimento Cirúrgico: _____			
Início da Anestesia: _____		Término: _____	Duração: _____ min
Anestésico Inalatório: () Sevoflurano			
Indução: () Propofol: _____ mg (_____ mg/kg)			
() Fentanil: _____ µg (_____ µg/kg)			
() Sufentanil: _____ µg (_____ µg/kg)			
>> BNM: () Rocurônio			
Dose: _____ mg (_____ mg/kg) (hora: _____)			
Dose: _____ mg (_____ mg/kg) (hora: _____)			
Dose: _____ mg (_____ mg/kg) (hora: _____)			
Dose: _____ mg (_____ mg/kg) (hora: _____)			
>> Neostigmina:			
Dose: _____ mg (_____ µg/kg) (hora: _____)			
Dose: _____ mg (_____ µg/kg) (hora: _____)			
Extubação: (hora: _____)		Intervalo (Neostigmine → Extubação): _____ min	
Intercorrências: _____			
RPA			
Necessitou de O2 no transporte até a RPA: () SIM () NÃO			
Entrada RPA: _____	Saída: _____	Duração: _____ min	
>> TOF: (hora: _____) →		T4/T1: _____	Bloqueio Residual: () SIM () NÃO
>> TOF: (hora: _____) →		T4/T1: _____	Bloqueio Residual: () SIM () NÃO
>> TOF: (hora: _____) →		T4/T1: _____	Bloqueio Residual: () SIM () NÃO
SpO2 inicial: _____ % (sem O2)			
SpO2 alta RPA: _____ % (sem O2) ou _____ % (com O2)			

9.3. Apêndice III – Critérios de Inclusão e Exclusão

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO		Data:
CRITÉRIOS DE INCLUSÃO		
Sexo feminino	() SIM () NÃO	
Procedimento ginecológico ou oncológico?	() SIM () NÃO	
Duração estimada é maior que 60 minutos?	() SIM () NÃO	
ASA I ou II?	() SIM () NÃO	
Concordou e assinou TCLE?	() SIM () NÃO	
PODERÁ SER INCLUÍDO NO ESTUDO?		() SIM () NÃO
CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO		
Idade menor que 18 ou maior que 59 anos?	() SIM () NÃO	
IMC > 30mg/kg ² ?	() SIM () NÃO	
Foi realizado bloqueio do neuroeixo?	() SIM () NÃO	
Foi realizada anestesia venosa total?	() SIM () NÃO	
Usa medicação que possa interferir com BNM?	() SIM () NÃO	
Doença neuromuscular prévia?	() SIM () NÃO	
DPOC / Asma / Broncoespasmo prévio?	() SIM () NÃO	
Insuficiência Renal (Cr >1,6mg/dl)?	() SIM () NÃO	(Cr: _____ mg/dl)
Sintomatologia ou diagnóstico prévio de ICC?	() SIM () NÃO	
Hepatopatia? (dx prévio ou ↑ > 50% nos exames)	() SIM () NÃO	
Curativo/posicionamento impede realizar TOF?	() SIM () NÃO	
Recuperou em sala ou foi direto à UTI?	() SIM () NÃO	
Saiu de sala em IOT?	() SIM () NÃO	
DEVERÁ SER EXCLUÍDO DO ESTUDO?		() SIM () NÃO

9.4. Apêndice IV – Artigo Submetido – Medicine



Filipe Santos <filipenadir@gmail.com>

Thank you for submitting to the journal Medicine®

1 message

Medicine <em@editorialmanager.com>
Reply-To: Medicine <medicine@wolterskluwer.com>
To: Filipe Nadir Caparica Santos <filipenadir@gmail.com>

Fri, Oct 7, 2016 at 7:50 PM

RECEIPT ACKNOWLEDGMENT

Oct 07 2016 06:50PM

RE: "Use of Neuromuscular Blockers in a Tertiary Hospital in Brazil. Retrospective Study."
MD-D-16-06119

Dear Mr. Nadir Caparica Santos:

Thank you for submitting your manuscript to Medicine®.

For new submissions: Your manuscript number is MD-D-16-06119. Please use this number in all future correspondence regarding this manuscript.

For transferred submissions: You will receive a manuscript number in a later note from the editorial office.

Please note all submissions undergo a "technical check" prior to official assignment to an Academic Editor. Some formatting changes may be requested.

Thank you for your support of the journal.

Sincerely,

Medicine® Editorial Office
E-mail: medicine@wolterskluwer.com

Login Information:

<http://www.editorialmanager.com/md>

Your username is: filipenadir

Your password is: available at this link http://md.edmgr.com/Default.aspx?pg=accountFinder.aspx&firstname=Filipe&lastname=Nadir+Caparica+Santos&email_address=filipenadir@gmail.com

**USE OF NEUROMUSCULAR BLOCKERS IN A TERTIARY HOSPITAL IN BRAZIL.
RETROSPECTIVE STUDY.**

Filipe Nadir Caparica Santos, M.D.^{1,2}; Angélica de Fátima de Assunção Braga, M.D., PhD^{1,2};
Franklin Sarmiento da Silva Braga, M.D., PhD¹; Fernando Eduardo Feres Junqueira, M.D.²;
Vanessa Henriques Carvalho, M.D., PhD¹; Felipe Ferreira de Almeida¹; Rafaela Menezes
Bezerra, M.D.¹

1. Universidade Estadual de Campinas – Departamento de Anestesiologia - Rua Tessália
Vieira de Camargo, 126 – Cidade Universitária Zeferino Vaz. CEP 13083-887 – Campinas, SP,
Brasil.

2. Universidade Estadual de Campinas – Departamento de Farmacologia - Rua Tessália
Vieira de Camargo, 126 – Cidade Universitária Zeferino Vaz. CEP 13083-887 – Campinas, SP,
Brasil.

Corresponding Author:

Filipe Nadir Caparica Santos, M.D.

E-mail: filipenadir@gmail.com

Telephone: +55 69 99941-9842 / +55 19 99841-9842/ +55 19 3521-9560

Fax: +55 19 3521-9561

Disclosures: The funding source for the submitted work was obtained from the Department of Anesthesiology and from the Women's Hospital Prof. Dr. Aristodemo Pinotti of the State University of Campinas. There are no conflicts of interests.

IMPLICATION STATEMENT

This retrospective study evaluated the use of neuromuscular blocking agents in a tertiary hospital in Brazil. This analysis may promote the development of strategies to improve use of NMBs, reducing the incidence of residual neuromuscular block in postanesthetic care units and its complications in this institution and in other services.

ABSTRACT

Purpose: This research aimed to assess the use of neuromuscular blockers (NMB) and reversal agents in a University Hospital. **Methods:** Retrospective study involving 1295 patients undergoing surgery with general anesthesia at Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti Hospital in 2013. The study included patients aged >1 year, with complete, readable medical charts and anesthetic records. **Results:** Rocuronium was the most used NMB (96.7%), with a mean initial dose of 0.65(0.19) mg/kg and mean total dose of 0.42(0.24) mg/kg/h. In 24.3% of cases, neuraxial blockade was associated with a significantly longer anesthesia ($P < 0.001$) than in cases without neuraxial block, regardless of technique (total intravenous *versus* intravenous and inhalational). In 71.9% of cases, a single dose of NMB was used. The total dose of NMB (mg/kg/h) was lower in patients receiving neuraxial blockade, regardless of anesthetic technique ($P < 0.001$). The duration of anesthesia was longer according to increasing number of additional NMB doses ($P < 0.001$). Mean dose of neostigmine was 2.02 (0.31) mg or 30.18 (7.49) μ g/kg. The interval between neostigmine and extubation was >30 min in 10.9% of cases. **Conclusion:** The most widely used NMB was rocuronium. In patients receiving neuraxial blockade, the total dose of rocuronium (mg/kg/h) was lower, regardless of general anesthetic technique used. In most cases, neostigmine was used to reverse neuromuscular block. The prolonged interval between neostigmine and extubation (>30 min) was neither associated with total doses of rocuronium or neostigmine, nor with the time of NMB administration. This study corroborates the important role of quantitative neuromuscular monitors.

Keywords: Neuromuscular blockers; Rocuronium; Neostigmine; Anesthetic technique;

INTRODUCTION

Since 1954, after a study published by Beecher and Todd, the use of neuromuscular blocking agents (NMB) has been associated with increased perioperative mortality. It was later observed that the occurrence of residual neuromuscular curarization (PORC) in the postoperative period following the use of these drugs was related to a number of complications, particularly respiratory, and a longer stay in the postanesthetic care unit.¹⁻⁴

The introduction of intermediate-acting NMBs into clinical practice has decreased the occurrence of PORC; however, its incidence is around 56% and still considered elevated.^{2, 5-7} Furthermore, the low use of neuromuscular monitoring and undesired effects of inadequate neostigmine doses has sparked a discussion on the use or non-use of reversal agents.⁸ Thus, the study of the use of NMBs and their reversal agents is mandatory in clinical practice.

Previous surveys, usually conducted by distributing questionnaires to anesthesiologists, have shown a heterogeneous preference regarding the use of NMBs and their reversal agents. There is a significant increase in the use of intermediate-acting drugs, with considerable emphasis on rocuronium, particularly after the introduction of Suggamadex into clinical practice.⁹⁻¹²

It is believed that analysis of NMB use, along with other factors (e.g. anesthetic technique, dose and time each drug is used), may promote the development of strategies, aimed at reducing the incidence of PORC and its complications in this institution and possibly in other facilities that have a similar profile.

The purpose of this study is to show the frequency and characteristics of NMB use and their reversal agents in patients undergoing general anesthesia in a tertiary hospital in Brazil.

MATERIALS AND METHODS

This is a retrospective, analytical study, carried out at the surgical center of Professor Doutor José Aristodemo Pinotti Women's Hospital (CAISM – UNICAMP). The project was approved by the National Research Ethics Committee (CONEP) on September 2014, under Ethical Approval Certificate (CAAE), number 38414514.9.0000.5404 and report number 896589. Data collection was based on review of anesthesia records. The ethical committee granted the study a waiver of informed consent.

The study included cases with complete and readable anesthetic charts of female patients, over the age of one year, undergoing general anesthesia during the year of 2013. In all cases, the following parameters were evaluated: demographic characteristics (age, weight, height, body mass index (BMI) and ASA-physical status); anesthetic technique (total intravenous (TIV) or intravenous and inhalational (IV+IN), associated or not with neuraxial blockade; duration of anesthesia (time between NMB injection and conclusion of anesthesia) and surgery; neuromuscular blocking agent, reversing agent (neostigmine), doses used and time of administration; intervals between the first dose of NMB and neostigmine, between the last dose of NMB and neostigmine and between neostigmine injection and conclusion of anesthesia (time of extubation or removal of intubated patient from the operating room).

For analysis of rocuronium dose, a BMI \geq or $<$ 30 kg/m² was considered. Total body weight (TBW) was used for patients with a BMI $<$ 30 kg/m² and ideal body weight for subjects with BMI \geq 30 kg/m².¹³⁻¹⁵ TBW was considered to calculate the dose of neostigmine.¹⁶

To calculate the total dose of NMB (mg/kg/h), the interval from the first dose of NMB until neostigmine was considered. In cases where neostigmine was not used, the duration of anesthesia (interval between the initial dose of NMB and conclusion of anesthesia) was considered.

The period between the initial dose of NMB and reversal with neostigmine was analyzed, as well as the interval between the last NMB dose and time of NMB reversal. To assess this parameter, cases were distributed into intervals \geq 45 min or $<$ 45 min. The interval between neostigmine injection and extubation was evaluated to determine whether this period was $>$ 30 min or \leq 30 min.

STATISTICAL ANALYSIS

The sample size for this study was calculated based on the use of neuromuscular blockers in other countries, described on previous studies.^{2,9,11,18} Since most data are based on surveys and there are very few studies on this topic in Brazil, we considered results from a large, single-center, prospective, observational study to calculate sample size², which encountered rocuronium to be the most frequently used NMB, with a rate of 76%. Based on the fact that rocuronium is the most widely available NMB at our institution, we anticipated an incidence of use of rocuronium of 80%. For this analysis we divided NMB into two groups:

ROC (rocuronium) and NON-ROC (all other NMB, except rocuronium). Considering a dichotomous endpoint, one-sample study, power 80% and $\alpha=5\%$, the calculated sample size was $n=861$. Taking into account the surgical volume at our institution and allowing for losses due to incomplete medical records and anesthetic charts, we reviewed data for the period of 12 consecutive months prior to the beginning of the study.

For comparisons of categorical data, the χ^2 (chi-square) and Fisher's exact tests were used. Numerical data were compared using analysis of variance (ANOVA), Tukey's test, Mann-Whitney's U-test or the Kruskal-Wallis H-test, as appropriate. Patients with missing data on medical records and anesthetic charts, such as weight, dose of anesthetic drugs used, duration of anesthesia and surgery and other relevant information were excluded from the study.

For statistical analysis, software R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2016) was used. Another software (JMP®, Version 13.0. SAS Institute Inc., Cary, NC, 2016) was used to generate graphs and plots.

RESULTS

In the study period, a total of 1313 patients were selected, eighteen of which were excluded due to missing data. Medical charts and data of 1295 patients were analyzed. Neuromuscular monitoring was not used in any of the cases.

Patient demographic data, duration of anesthesia and surgery are shown in Table 1. The most commonly used anesthetic technique was IV+IN (55.9%), followed by TIV (44.1%). Neuraxial blockade was associated in 24.3% of cases and the mean duration of anesthetics in these cases was significantly longer ($P < 0.001$), in comparison to techniques without neuraxial block. When neuraxial blockade was not associated, Tukey's test showed that the duration of anesthesia in patients undergoing TIV anesthesia was significantly shorter ($P < 0.001$) in comparison to those receiving IV+IN anesthesia – Figure 1.

Table 1. Patient demographic data; duration of anesthesia and surgery (n=1295)

Age(years)	48.25 (15.46)
Weight (kg)	69.20 (14.70)
BMI (kg/m ²)	27.41 (5.65)
Height (cm)	158.97 (7.33)
ASA Physical Status (1-5)	291 (22.5%)
1	695 (53.7%)
2	264 (20.4%)
3	38 (2.9%)
4	07 (0.5%)
5	
Duration of Anesthesia (min.)	142.64 (73.94)
Duration of Surgery (min.)	93.86 (64.14)

Values expressed in Mean(SD); number of patients (% - percentage of patients)

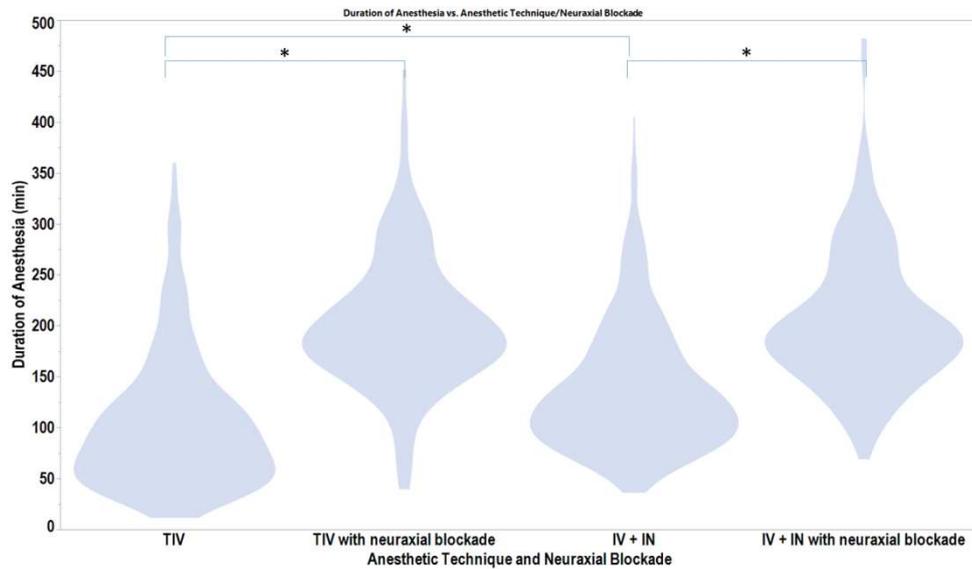


Figure 1. Comparisons (violin plots) of duration of anesthesia (minutes) according to general anesthetic technique associated or not with neuraxial blockade. Kruskal-Wallis test and Tukey's test (* $P < 0.001$).

Mean duration of anesthesia was significantly longer ($P < 0.001$) the higher the number of additional doses of NMB used – Figure 2. In 71.9% of cases, a single dose of NMB was used– Figure 3.

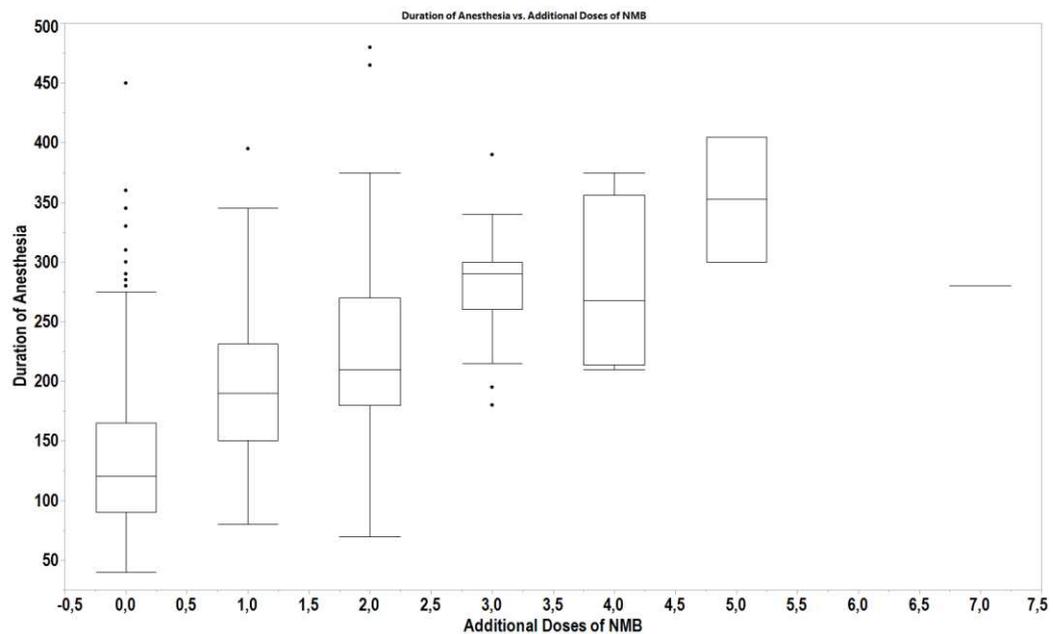


Figure 2. Duration of anesthesia versus number of additional doses of rocuronium. Kruskal-Wallis test and Tukey's test ($P < 0.001$).

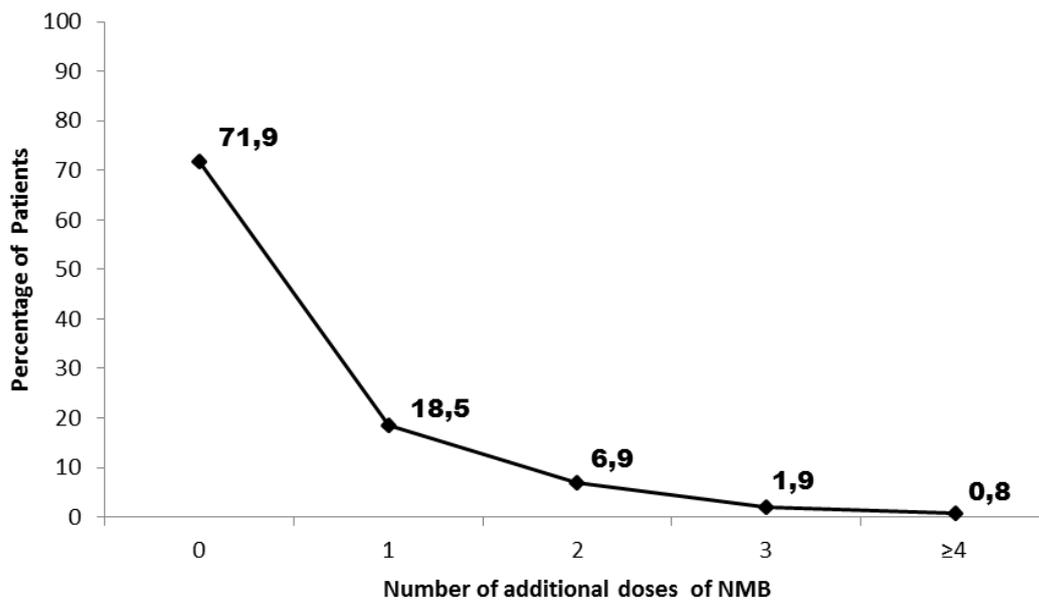


Figure 3. Percentage of patients according to number of additional doses of NMB.

A neuromuscular blocking agent was not used in 12.4% (n=160) of patients. In patients undergoing general anesthesia and receiving any neuromuscular blocker (n=1135), rocuronium was used in 96.7% of cases (n=1097), followed by cisatracurium 2.2% (n=25), atracurium 0.4% (n=5), pancuronium 0.4% (n=5) and succinylcholine 0.3% (n=3). Therefore, for further data analysis on NMB used, only cases receiving rocuronium were considered.

The mean initial dose of rocuronium was 0.65 (0.19) mg/kg and total mean dose was 0.42 (0.24) mg/kg/h, regardless of anesthetic technique and whether it was associated or not with neuraxial blockade (n=1097).

In patients receiving TIV general anesthesia, a total dose of rocuronium (mg/kg/h) was significantly lower ($P < 0.001$) when neuraxial blockade was associated, in comparison to cases without neuraxial block. The same was observed in patients undergoing IV + IN general anesthesia ($P < 0.001$). In patients receiving neuraxial blockade, there was no difference in the total dose of rocuronium (mg/kg/h) when the anesthetic technique was compared ($P = 0.36$). The same occurred in patients without neuraxial blockade ($P = 0.99$) – Figure 4.

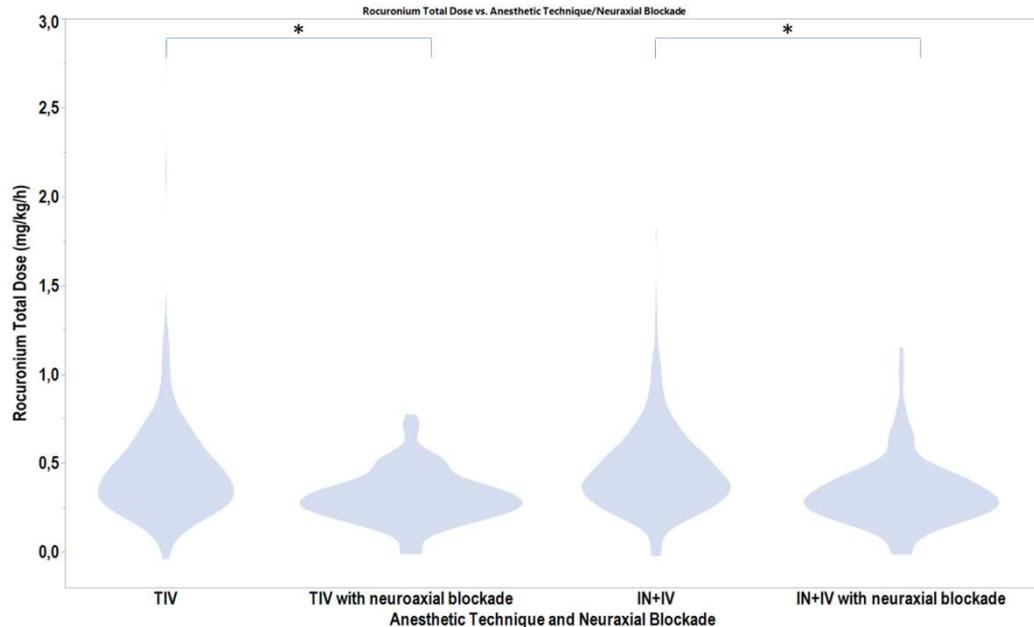


Figure 4. Comparisons (violin plots) of total dose of rocuronium (mg/kg/h) according to general anesthetic technique, associated or not with neuraxial blockade. Kruskal-Wallis test and Tukey's test (* $P < 0.001$)

Among patients receiving any competitive NMB ($n=1132$), neostigmine was used in 89.4% of cases ($n=1012$), at a total mean dose of 2.02 (0.31) mg or 30.18 (7.49) $\mu\text{g}/\text{kg}$. In 10.61% ($n=120$), there was no NMB reversal. In 42.4% of cases, the dose of neostigmine was $> 30 \mu\text{g}/\text{kg}$ and, in only 2.4% of cases, $> 50 \mu\text{g}/\text{kg}$. Mean time between the administration of the initial dose of NMB and reversal with neostigmine was 123.03 (64.21) min. In cases where additional doses of NMB were used, the mean time between the last NMB dose and reversal with neostigmine was 81.55 (42.44) min. In patients in whom there was no NMB reversal, the mean time between the initial NMB dose and extubation (duration of anesthesia) was 172.23 (77.87) minutes, with a significant difference ($P = 0.03$), in comparison to those receiving neostigmine (153.33 (66.17) min). None of the cases in this study received sugammadex.

In 10.9% of cases, the interval between neostigmine administration and extubation was > 30 min. The distribution of patients according to interval ($>$ or \leq than 30 min) between neostigmine and extubation was no different ($P = 0.15$) when divided according to the interval (\geq or $<$ than 45 min) between the last dose of NMB and neostigmine. There was no significant difference in the mean total dose (mg/kg/h) of rocuronium ($P = 0.15$) or neostigmine ($P = 0.88$)

after patient distribution according to the interval between neostigmine use and extubation (> or ≤ than 30 min) – Table 2.

Table 2. Analysis of mean total dose of rocuronium and neostigmine according to interval between neostigmine use and extubation (≤ 30 min or > 30 min).

<i>Variables</i>	<i>Interval ≤30 min*</i>	<i>Interval >30min*</i>	<i>P- value †</i>
Dose total rocuronium (mg/kg/h)	0.42 (0.22)	0.48 (0.36)	0.15
Dose total neostigmine (µg/kg)	30.20 (7.40)	30.55 (8.04)	0.88

*Values expressed in Mean (SD); † Wilcoxon's test.

DISCUSSION

This retrospective study was based on review of medical records and anesthetic charts. The fact that we cannot guarantee that the information obtained from these sources are a true representation of reality, we considered it to be as close as possible and to the best knowledge of the hospital's clinical staff. However, this is a limitation and a possible bias that we cannot disconsider completely.

The most widely used NMB in this institution during the study period was rocuronium, as also demonstrated in recent studies from other institutions.^{7, 9, 17} In the majority of cases, a single dose of NMB was administered. This may have been related to the duration of most anesthetics (approximately two hours), a result similar to those described in other studies.^{2, 17}

In this study, the use of neostigmine in 89.4% of cases for reversal of neuromuscular block contradicts data from studies conducted in other countries, where routine pharmacologic reversal of neuromuscular block is performed by only a minority of anesthesiologists.^{18, 19} Although 71.9% of patients received a single dose of NMB and the mean duration of anesthesia was 142 minutes, reversal with neostigmine is still necessary, especially in the absence of neuromuscular monitoring. A study by Debaene et al showed that the incidence of neuromuscular blockade is high even after a single dose of NMB in surgical procedures lasting two hours or more.² However, routine use of neostigmine, in the absence of monitoring, does not eliminate the risk of residual blockade.^{20, 21} Thus, it is essential to use quantitative neuromuscular monitoring and study the incidence of PORC in the postanesthetic care unit.

The mean dose of neostigmine observed in this study was 2.02 mg or 30.18 μ g/kg, which is similar to that observed by Kotake et al. Those authors found a mean dose of 33 μ g/kg in a prospective study, when NMB reversal was performed without the aid of neuromuscular monitoring.²² However, other studies^{17, 23} have reported the use of doses (2.5 and 3.2mg) slightly higher than those described in this study. Therefore, the mean neostigmine dose used in this institution was shown to be lower than the dose recommended (40-70 μ g/kg) in the literature in situations in which neuromuscular monitoring showed evidence of a deep or even a moderate or superficial blockade.²⁴⁻²⁹

However, it is well-known that high doses of neostigmine are not exempt from unwanted effects, particularly when administered in the presence of complete recovery from the neuromuscular block (T4/T1 \geq 0.9). In this case, it may lead to muscle weakness and affect function of the genioglossus muscle and diaphragm.^{30 8, 31} These events may be related to both a depolarizing block and an open-channel block, possibly associated with excessive doses of neostigmine.^{32, 33} In addition, muscarinic side effects of neostigmine have been described, such as nausea and vomiting, bradycardia, prolongation of the Q-T interval of the electrocardiograph, bronchoconstriction, stimulation of salivary glands, miosis and increased intestinal tone.³⁴

In the absence of neuromuscular monitoring, routine use of adequate neostigmine doses is currently recommended to minimize the occurrence of PORC and its deleterious effects. Therefore, the introduction of quantitative neuromuscular monitoring into clinical practice is mandatory and urgent, since it may contribute to the prevention of excessive doses of neostigmine and its adverse effects.^{21, 24}

Previous studies have demonstrated potentiation of NMBs by volatile anesthetics, with a resultant decrease in the total dose of these drugs.³⁵⁻³⁸ The mechanism behind this interaction has still not been fully elucidated. Potentiation may occur due to several factors: effect of volatile agents on acetylcholine receptor channels; action on the central nervous system, causing reflex medullary depression and contributing to tone reduction with skeletal muscular relaxation; decreased postjunctional synaptic membrane sensitivity to depolarization caused by acetylcholine; and increased muscle blood flow, allowing a higher amount of NMB to reach the site of action.^{39, 40}

Nevertheless, in this study, the difference observed in the total dose of NMB between patients undergoing IV+IN and TIV anesthesia is correlated with the presence or absence of neuraxial blockade and not with the inhalational agent. Our study did not show any association with lower doses of NMB in anesthetics using inhalational agents when compared to TIV anesthetics. This result may be due to the absence of neuromuscular monitoring. Potentiation of neuromuscular block by volatile agents may have gone undetected by the anesthesiologist and did not imply a decreased dose of NMB used.

In prolonged anesthetics, additional doses of NMB were used more frequently. However, when the total dose of rocuronium was evaluated in mg/kg/h, taking into account the duration of anesthesia, this dose was lower in patients receiving neuraxial blockade. As described in clinical and experimental studies, the use of lower doses of NMB may be justified by the interaction between local anesthetics and NMBs.⁴¹⁻⁴⁵ However, there is still controversy over the mechanisms behind this interaction, which seems to be multifactorial and due to different mechanisms. In the presynaptic region, local anesthetics alter motor fiber conduction and reduce the release of acetylcholine. In the postsynaptic region, local anesthetics lead to receptor desensitization, cause temporary occlusion of nicotinic receptor channels, and interfere in the process of excitation-contraction coupling of the muscle fiber.^{41, 42, 45-48}

An interval longer than 30 min between neostigmine administration and extubation occurred in 10.9% of cases, suggesting that incomplete recovery of neuromuscular block occurred in these patients. Compared to patients in which the interval was ≤ 30 min, this longer time until extubation had no relationship with the interval between the initial dose of NMB and neostigmine use, the interval between the last dose of NMB and neostigmine use, the total dose of rocuronium (mg/kg/h) or dose of neostigmine. We hypothesize that these patients perhaps exhibited a wider interval between neostigmine administration and extubation due to insufficient or excessive doses of neostigmine, or the drug was given at an inappropriate time. Furthermore, the residual effects of central nervous system depressants inherent to other drugs used in general anesthesia (opioids, hypnotics, etc.) must be considered. These data only corroborate the unquestionable need for quantitative neuromuscular monitoring in clinical practice.

CONCLUSION

The main neuromuscular blocking agent used was rocuronium. In patients receiving neuraxial blockade, the total NMB dose (in mg/kg/h) was lower, regardless of general anesthetic technique. In the majority of cases, neostigmine was used to reverse neuromuscular block, at doses lower than recommended, and without neuromuscular monitoring. The prolonged interval between neostigmine and extubation (> 30 min) did not correlate with the total dose of rocuronium, total dose of neostigmine or time of NMB administration. Results of this study corroborate the important role of quantitative neuromuscular monitoring and the need of further studies, designed to evaluate NMB use in clinical practice, as well as the prevalence and deleterious effects of residual neuromuscular block. Only so it will be possible to develop strategies aimed at reducing the incidence of this complication, along with its repercussions.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was funded by the Department of Anesthesiology and the Prof. Dr. Jose Aristodemo Pinotti Women's Hospital of the State University of Campinas.

We thank Prof. Dr. Rafael Pimentel Maia from the Department of Statistics of the Mathematics, Statistics and Computational Science Institute of the State University of Campinas for aiding with the statistical analysis, charts and interpretation of results.

REFERENCES

- 1 *Beecher HK, Todd DP.* A study of the deaths associated with anesthesia and surgery: based on a study of 599, 548 anesthetics in ten institutions 1948-1952, inclusive. *Ann Surg* 1954; 140: 2-35.
- 2 *Debaene B, Plaud B, Dilly MP, Donati F.* Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology* 2003; 98: 1042-8.
- 3 *Murphy GS.* Residual neuromuscular blockade: incidence, assessment, and relevance in the postoperative period. *Minerva Anestesiol* 2006; 72: 97-109.
- 4 *Claudius C, Garvey LH, Viby-Mogensen J.* The undesirable effects of neuromuscular blocking drugs. *Anaesthesia* 2009; 64 Suppl 1: 10-21.
- 5 *Murphy GS, Szokol JW, Avram MJ, et al.* Intraoperative acceleromyography monitoring reduces symptoms of muscle weakness and improves quality of recovery in the early postoperative period. *Anesthesiology* 2011; 115: 946-54.
- 6 *Kopman AF, Zank LM, Ng J, Neuman GG.* Antagonism of cisatracurium and rocuronium block at a tactile train-of-four count of 2: should quantitative assessment of neuromuscular function be mandatory? *Anesth Analg* 2004; 98: 102-6, table of contents.
- 7 *Fortier LP, McKeen D, Turner K, et al.* The RECITE Study: A Canadian Prospective, Multicenter Study of the Incidence and Severity of Residual Neuromuscular Blockade. *Anesth Analg* 2015; 121: 366-72.
- 8 *Eikermann M, Zaremba S, Malhotra A, Jordan AS, Rosow C, Chamberlin NL.* Neostigmine but not sugammadex impairs upper airway dilator muscle activity and breathing. *Br J Anaesth* 2008; 101: 344-9.
- 9 *Naguib M, Kopman AF, Lien CA, Hunter JM, Lopez A, Brull SJ.* A survey of current management of neuromuscular block in the United States and Europe. *Anesth Analg* 2010; 111: 110-9.
- 10 *Duvaldestin P, Cunin P, Plaud B, Maison P.* French survey of neuromuscular relaxant use in anaesthetic practice in adults. *Ann Fr Anesth Reanim* 2008; 27: 483-9.
- 11 *Almeida MC.* Neuromuscular blockers in Brazil. *Rev Bras Anestesiol* 2004; 54: 850-64.
- 12 *Locks Gde F, Cavalcanti IL, Duarte NM, Cunha RM, Almeida MC.* Use of neuromuscular blockers in Brazil. *Rev Bras Anestesiol* 2015; 65: 319-25.
- 13 *Viby-Mogensen J, Engbaek J, Eriksson LI, et al.* Good clinical research practice (GCRP) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 59-74.
- 14 *Ingrande J, Lemmens HJ.* Dose adjustment of anaesthetics in the morbidly obese. *Br J Anaesth* 2010; 105 Suppl 1: i16-23.
- 15 *Meyhoff CS, Lund J, Jenstrup MT, et al.* Should dosing of rocuronium in obese patients be based on ideal or corrected body weight? *Anesth Analg* 2009; 109: 787-92.
- 16 *De Baerdemaeker LE, Mortier EP, Struys MM.* Pharmacokinetics in obese patients. *BJA Educ* 2004; 4:152-5.

- 17 *Ledowski T, Hillyard S, O'Dea B, Archer R, Vilas-Boas F, Kyle B.* Introduction of sugammadex as standard reversal agent: Impact on the incidence of residual neuromuscular blockade and postoperative patient outcome. *Indian J Anaesth* 2013; 57: 46-51.
- 18 *Fuchs-Buder T, Hofmockel R, Geldner G, Diefenbach C, Ulm K, Blobner M.* The use of neuromuscular monitoring in Germany. *Anaesthesist* 2003; 52: 522-6.
- 19 *Osmer C, Vogele C, Zickmann B, Hempelmann G.* Comparative use of muscle relaxants and their reversal in three European countries: a survey in France, Germany and Great Britain. *Eur J Anaesthesiol* 1996; 13: 389-99.
- 20 *Reid JE, Breslin DS, Mirakhur RK, Hayes AH.* Neostigmine antagonism of rocuronium block during anesthesia with sevoflurane, isoflurane or propofol. *Can J Anaesth* 2001; 48: 351-5.
- 21 *Brull SJ, Murphy GS.* Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part II: methods to reduce the risk of residual weakness. *Anesth Analg* 2010; 111: 129-40.
- 22 *Kotake Y, Ochiai R, Suzuki T, et al.* Reversal with sugammadex in the absence of monitoring did not preclude residual neuromuscular block. *Anesth Analg* 2013; 117: 345-51.
- 23 *Esteves S, Martins M, Barros F, et al.* Incidence of postoperative residual neuromuscular blockade in the postanesthesia care unit: an observational multicentre study in Portugal. *Eur J Anaesthesiol* 2013; 30: 243-9.
- 24 *Kopman AF, Eikermann M.* Antagonism of non-depolarising neuromuscular block: current practice. *Anaesthesia* 2009; 64 Suppl 1: 22-30.
- 25 *Blobner M, Eriksson LI, Scholz J, Motsch J, Della Rocca G, Prins ME.* Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex compared with neostigmine during sevoflurane anaesthesia: results of a randomised, controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 874-81.
- 26 *Kirkegaard H, Heier T, Caldwell JE.* Efficacy of tactile-guided reversal from cisatracurium-induced neuromuscular block. *Anesthesiology* 2002; 96: 45-50.
- 27 *Sacan O, White PF, Tufanogullari B, Klein K.* Sugammadex reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade: a comparison with neostigmine-glycopyrrolate and edrophonium-atropine. *Anesth Analg* 2007; 104: 569-74.
- 28 *Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, Soto RG.* Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex: a randomized comparison with neostigmine. *Anesthesiology* 2008; 109: 816-24.
- 29 *Donati F, Smith CE, Bevan DR.* Dose-response relationships for edrophonium and neostigmine as antagonists of moderate and profound atracurium blockade. *Anesth Analg* 1989; 68: 13-9.
- 30 *Caldwell JE.* Reversal of residual neuromuscular block with neostigmine at one to four hours after a single intubating dose of vecuronium. *Anesth Analg* 1995; 80: 1168-74.
- 31 *Eikermann M, Fassbender P, Malhotra A, et al.* Unwarranted administration of acetylcholinesterase inhibitors can impair genioglossus and diaphragm muscle function. *Anesthesiology* 2007; 107: 621-9.
- 32 *Legendre P, Ali DW, Drapeau P.* Recovery from open channel block by acetylcholine during neuromuscular transmission in zebrafish. *J Neurosci* 2000; 20: 140-8.
- 33 *Drapeau P, Legendre P.* Neuromuscular transmission on the rebound. *Receptors Channels* 2001; 7: 491-6.

- 34 *Srivastava A, Hunter JM.* Reversal of neuromuscular block. *Br J Anaesth* 2009; 103: 115-29.
- 35 *Braga Ade F, Braga FS, Poterio GM, Cremonesi E, Mauro G.* The influence of sevoflurane and isoflurane on the recovery from cisatracurium-induced neuromuscular block. *Rev Bras Anesthesiol* 2002; 52: 517-24.
- 36 *Wulf H, Ledowski T, Linstedt U, Proppe D, Sitzlack D.* Neuromuscular blocking effects of rocuronium during desflurane, isoflurane, and sevoflurane anaesthesia. *Can J Anaesth* 1998; 45: 526-32.
- 37 *Lowry DW, Mirakhur RK, McCarthy GJ, Carroll MT, McCourt KC.* Neuromuscular effects of rocuronium during sevoflurane, isoflurane, and intravenous anesthesia. *Anesth Analg* 1998; 87: 936-40.
- 38 *Bock M, Klippel K, Nitsche B, Bach A, Martin E, Motsch J.* Rocuronium potency and recovery characteristics during steady-state desflurane, sevoflurane, isoflurane or propofol anaesthesia. *Br J Anaesth* 2000; 84: 43-7.
- 39 *Waud BE.* Decrease in dose requirement of d-tubocurarine by volatile anesthetics. *Anesthesiology* 1979; 51: 298-302.
- 40 *Brett RS, Dilger JP, Yland KF.* Isoflurane causes "flickering" of the acetylcholine receptor channel: observations using the patch clamp. *Anesthesiology* 1988; 69: 161-70.
- 41 *Carvalho VH, Braga Ade F, Braga FS, Loyola YC, de Araujo DR, Mantovani M.* The influence of lidocaine and racemic bupivacaine on neuromuscular blockade produced by rocuronium. A study in rat phrenic nerve-diaphragm preparation. *Acta Cir Bras* 2009; 24: 211-5.
- 42 *Braga Ade F, Carvalho VH, Braga FS, Rodrigues-Simioni L, Loyola YC, Poterio GB.* Influence of local anesthetics on the neuromuscular blockade produced by rocuronium: effects of lidocaine and 50% enantiomeric excess bupivacaine on the neuromuscular junction. *Rev Bras Anesthesiol* 2009; 59: 725-34.
- 43 *Carvalho VH, Braga Ade F, Braga FS, Poterio GM, Santos FN, Junqueira FE.* Association between levobupivacaine and pancuronium. Interference in neuromuscular transmission and blockade in rats. *Acta Cir Bras* 2016; 31: 486-9.
- 44 *Agarwal A, Pandey R, Dhiraaj S, et al.* The effect of epidural bupivacaine on induction and maintenance doses of propofol (evaluated by bispectral index) and maintenance doses of fentanyl and vecuronium. *Anesth Analg* 2004; 99: 1684-8, table of contents.
- 45 *Sahin SH, Colak A, Sezer A, et al.* Effect of epidural levobupivacaine on recovery from vecuronium-induced neuromuscular block in patients undergoing lower abdominal surgery. *Anaesth Intensive Care* 2011; 39: 607-10.
- 46 *Suzuki T, Mizutani H, Ishikawa K, Miyake E, Saeki S, Ogawa S.* Epidurally administered mepivacaine delays recovery of train-of-four ratio from vecuronium-induced neuromuscular block. *Br J Anaesth* 2007; 99: 721-5.
- 47 *Braga Ade F, Carvalho VH, Braga FS, Poterio GM, Santos FN.* Effect of ropivacaine combined with pancuronium on neuromuscular transmission and effectiveness of neostigmine and 4-aminopyridine for blockade reversal: experimental study. *Rev Bras Anesthesiol* 2015; 65: 136-40.
- 48 *Braga Ade F, Carvalho VH, Braga FS, Poterio GM, Santos FN.* Evidence of presynaptic and postsynaptic action of local anesthetics in rats. *Acta Cir Bras* 2013; 28: 774-7.

9.5. Apêndice V – Artigo Submetido – Revista Brasileira De Anestesiologia



Filipe Santos <filipenadir@gmail.com>

Submission BJAN_2016_110 received by Brazilian Journal of Anesthesiology

2 messages

Brazilian Journal of Anesthesiology <Evisesupport@elsevier.com> Thu, Oct 20, 2016 at 5:39 PM
Reply-To: bjan@elsevier.com
To: filipenadir@gmail.com

This message was sent automatically. Please do not reply.

Ref: BJAN_2016_110

Title: Aplicação de Protocolo e Avaliação da Incidência de Curarização Residual Pós-operatória na Ausência de Aceleromiografia Intra-operatória. Ensaio Clínico Randomizado
Journal: Brazilian Journal of Anesthesiology

Dear Dr. SANTOS,

Thank you for submitting your manuscript for consideration for publication in Brazilian Journal of Anesthesiology . Your submission was received in good order.

To track the status of your manuscript, please log into EVISE® at: http://www.evise.com/evise/faces/pages/navigation/NavController.jspx?JRNL_ACR=BJAN and locate your submission under the header 'My Submissions with Journal' on your 'My Author Tasks' view.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Brazilian Journal of Anesthesiology

Have questions or need assistance?

For further assistance, please visit our [Customer Support](#) site. Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions, and learn more about EVISE® via interactive tutorials. You can also talk 24/5 to our customer support team by phone and 24/7 by live chat and email.

Copyright © 2016 Elsevier B.V. | [Privacy Policy](#)

Elsevier B.V., Radarweg 29, 1043 NX Amsterdam, The Netherlands, Reg. No. 33156677.

Aplicação de Protocolo e Avaliação da Incidência de Curarização Residual Pós-operatória na Ausência de Aceleromiografia Intra-operatória. Ensaio Clínico Randomizado.

Filipe Nadir Caparica Santos, M.D., TSA

Médico anesthesiologista – Doutorando em Farmacologia do Departamento de Farmacologia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp

Angelica de Fátima de Assunção Braga, M.D., PhD, TSA

Profa. Titular do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp

Carla Josefine Barbosa de Lima Ribeiro, M.D.

Médica anesthesiologista do Hospital da Mulher “Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti” - Unicamp

Franklin Sarmiento da Silva Braga, M.D., PhD

Prof. Associado do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp

Vanessa Henriques Carvalho, M.D., PhD, TSA

Profa. Doutora do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp

Fernando Eduardo Feres Junqueira, M.D.

Médico anesthesiologista – Mestrando em Farmacologia do Departamento de Farmacologia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp

Universidade Estadual de Campinas

Departamento de Anestesiologia

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Cidade Universitária Zeferino Vaz. CEP 13083-887

Campinas, SP, Brasil

Telefone: (19) 3521-9560

Fone-fax: (19) 3521-9561

E-mail: danest@fcm.unicamp.br

RESUMO

Justificativa e Objetivo: O uso adequado de bloqueadores neuromusculares e reversores pode reduzir a curarização residual pós-operatória (PORC). Avaliou-se a prevalência de PORC na sala de recuperação pós anestésica (SRPA) após emprego de protocolo e ausência de aceleromiografia (AMG) intraoperatória. **Métodos:** Ensaio clínico, aleatório, com 122 pacientes, distribuídas em dois grupos: protocolo e controle. *Protocolo:* dose inicial e adicionais de rocurônio foi de 0,6 mg/kg e 10mg, respectivamente; evitou-se o uso de rocurônio nos 45 min finais; reversão do bloqueio com neostigmine (50µg/kg); tempo ≥ 15 min entre reversão e extubação. *Controle:* doses inicial e adicional de rocurônio, reversão ou não do bloqueio, dose de neostigmine e momento da extubação decididos pelo anesthesiologista. Foi utilizada AMG na SRPA e considerado PORC razão T4/T1 $< 1,0$. **Resultados:** A prevalência de PORC foi maior ($p=0,02$) no grupo controle em relação ao grupo protocolo (45,2% e 25%). Analisando a presença de PORC em cada grupo, a dose total de rocurônio foi maior ($p=0,03$) e o intervalo entre a última administração de rocurônio e a neostigmine foi menor ($p<0,01$) nos pacientes com PORC do grupo controle. No grupo protocolo não houve diferença dos parâmetros analisados (com PORC versus sem PORC). Considerando toda a população de estudo e a presença ou não de PORC, a dose total de rocurônio foi maior e o intervalo entre a última administração de rocurônio e a neostigmine foi menor nos pacientes com PORC ($p \leq 0,01$). **Conclusão:** A sistematização proposta reduziu a incidência de PORC na SRPA na ausência de AMG intraoperatória.

Palavras-chave: bloqueadores neuromusculares; rocurônio; neostigmine; curarização residual pós-operatória; monitorização neuromuscular quantitativa; aceleromiografia.

INTRODUÇÃO

A publicação de inúmeros estudos relacionando o uso de bloqueadores neuromusculares adespolarizantes (BNMA) à ocorrência de curarização residual pós-operatória (PORC) têm ampliado o reconhecimento e o entendimento deste evento pelos anestesiólogos.¹ Há evidências que a PORC está associada a inúmeras complicações, principalmente respiratórias, e maior permanência na sala de recuperação pós-anestésica (SRPA).² Sua incidência varia de 3,5% a 83%¹, sendo valores próximos a 50% frequentemente relatados, inclusive na presença de monitorização intraoperatória.^{1,3-6}

O uso de monitorização neuromuscular objetiva no intraoperatório é essencial no momento da reversão do bloqueio neuromuscular e pode contribuir para a redução da incidência de PORC. Foi observado que o uso de aceleromiografia (AMG) intraoperatória reduziu a incidência de PORC de 50% para 14,5%, possivelmente por reduzir o uso de doses adicionais de BNMA, de 18,9% para 6,6%, nos 45 min finais da cirurgia.⁷ No entanto, a maioria dos anestesiólogos ainda considera a análise de dados clínicos subjetivos para avaliar a reversão do bloqueio neuromuscular.^{2,6,8} A dificuldade em empregar rotineiramente a monitorização neuromuscular no intraoperatório é um problema mundial que tem persistido ao longo dos anos.^{2,6,8,9}

Sabe-se também que a maioria dos anestesiólogos europeus e americanos não administram rotineiramente anticolinesterásico ao final da cirurgia.⁹ Em estudo brasileiro, na ausência de monitorização intraoperatória, apenas 36% dos pacientes receberam agente reversor.⁶ O momento da reversão também é fundamental, sendo necessário aguardar uma contagem TOF>2 para a administração de neostigmine e um período superior a 10 min para a extubação em anestésias venosas com propofol. Nas anestésias onde se utilizam o sevoflurano, estas variáveis devem ser de TOF= 4 e 15 min, respectivamente.¹⁰

É inegável a importância de se utilizar monitorização intraoperatória de modo rotineiro e realizar a reversão adequada sempre que necessário, assim como a

necessidade de estudos que objetivem a redução de PORC e suas complicações. Assim, levantamos a hipótese de que um protocolo de sistematização do uso do rocurônio e da neostigmine pudesse ser de importância relevante para a redução da incidência de PORC na SRPA em serviços de saúde que não empregam monitores neuromusculares, proporcionando melhor atendimento aos pacientes e, possivelmente, redução de custos.

O objetivo deste estudo foi avaliar comparativamente, em pacientes submetidos a anestesia geral, a prevalência de bloqueio residual na SRPA após a aplicação ou não de protocolo de sistematização do uso do rocurônio e reversão do bloqueio neuromuscular com neostigmine.

MÉTODOS

O estudo foi realizado após aprovação pelo Comitê de Ética Médica e de Pesquisa da instituição e assinatura de consentimento livre e esclarecido. Trata-se de ensaio clínico, aleatório, tipo paralelo, com razão de alocação de 1:1 entre os grupos, onde foram incluídas consecutivamente pacientes do sexo feminino, com idades entre 18 e 60 anos, IMC ≤ 30 kg/m², estado físico I ou II (ASA), submetidas a cirurgias eletivas sob anestesia geral e duração prevista superior a 60 min. Constituíram critérios de exclusão: pacientes portadores de doenças neuromusculares, pulmonares, renais ou hepáticas, insuficiência cardíaca, alterações hidroeletrólíticas e ácido-básicas, história de refluxo gastroesofágico, em uso de drogas que interagem com os bloqueadores neuromusculares, com sinais indicativos de dificuldades para a realização das manobras de laringoscopia e intubação traqueal, impossibilidade de monitorização da função neuromuscular na SRPA e pacientes que não fossem extubadas na sala operatória.

O cálculo do tamanho amostral foi baseado em resultados de estudos anteriores⁴⁻⁷, nos quais a incidência de bloqueio residual na sala de recuperação pós-anestésica foi de aproximadamente 50%. Considerando que a aplicação do

protocolo proposto pudesse reduzir a incidência de PORC na SRPA pela metade e assumindo um nível de significância de 5% e um poder do teste de 80%, em detectar uma diferença de 0,25 (25%) na incidência entre os grupos, o tamanho mínimo necessário foi calculado em $n = 58$ pacientes em cada grupo. Os sujeitos foram distribuídos aleatoriamente (simples 1:1) por lista gerada por computador em 2 grupos (Protocolo X Controle). Os pacientes não eram informados a qual grupo foram alocados; os anestesiológicos responsáveis pelo ato anestésico tinham ciência, no momento da admissão do paciente na sala de cirurgia, em qual grupo o paciente havia sido alocado.

A técnica anestésica foi padronizada para os dois grupos: anestesia geral balanceada (endovenosa e inalatória com sevoflurano), sem bloqueio do neuroeixo; rocurônio como BNMA e neostigmine como agente reversor. Utilizou-se como monitorização contínua o cardioscópio na derivação DII, oxímetro de pulso, capnografia e monitor não invasivo de pressão arterial. Não foi utilizado no intraoperatório qualquer método de monitorização neuromuscular, qualitativo ou quantitativo. Na sala cirúrgica, uma veia periférica foi canulizada para hidratação e administração de drogas.

Grupo Protocolo: A dose inicial de rocurônio foi de 0,6 mg/kg, com doses adicionais de 10mg durante a cirurgia se necessário; evitar sempre que possível o uso de BNMA nos 45 min finais da cirurgia; obrigatoriedade de reversão do bloqueio neuromuscular ao final do procedimento com atropina (10-20 μ g/kg) e neostigmine (50 μ g/kg), sendo o anestesiológico responsável por decidir o melhor momento da reversão; aguardar um tempo mínimo de 15 min após a reversão para proceder à extubação.

Grupo Controle: As doses inicial e adicional de rocurônio, a reversão ou não do bloqueio, as doses de atropina e neostigmine e o momento da extubação foram decididos pelo anestesiológico responsável pela anestesia.

Avaliação do Bloqueio Neuromuscular na SRPA: Todos os pacientes foram extubados e encaminhados à SRPA, e foram igualmente monitorizados através de

aceleromiografia (TOF GUARD®, Organon, Teknika), por um dos investigadores principais, independentemente do grupo. Após limpeza e preparo da pele, dois eletrodos de superfície foram colocados no punho, no trajeto do nervo ulnar, com distância de 3 cm um do outro. O transdutor de aceleração (piezoelétrico) foi fixado na falange distal do polegar, e um sensor de temperatura sobre a pele na região tenar. Os demais dedos e o braço do paciente foram fixados, a fim de evitar possíveis interferências na monitorização. Uma sequência de quatro estímulos (TOF), não calibrada e não normalizada, com duração de 0,2ms, frequência de 2Hz e corrente de 60mA foi aplicada. Duas medidas sequenciais com intervalo de 15 segundos entre si foram obtidas; caso os valores apresentassem uma diferença superior a 10%, novas medidas foram realizadas até que tal diferença fosse inferior a 10%. Então, o valor médio da razão T4/T1 era anotado.

Variáveis estudadas e Análise estatística

Incidência de bloqueio residual na SRPA: Foi considerado como critério diagnóstico de bloqueio residual uma razão TOF (AMG <1,0). Esse resultado foi apresentado em percentual e analisado através do teste de qui-quadrado.

Outras variáveis: dose inicial (mg/kg) e dose total (mg/kg/h) de rocurônio; dose de neostigmine ($\mu\text{g/kg}$); duração da anestesia (min): intervalo entre a dose inicial de rocurônio e a extubação; intervalo entre a última dose de rocurônio e o momento da reversão do bloqueio neuromuscular; intervalo entre o momento da reversão do bloqueio neuromuscular e a extubação; intervalo entre a extubação e a monitorização neuromuscular na SRPA.

Dados contínuos com distribuição normal foram expressos como médias e desvios-padrão e analisados através do teste t de Student. Dados contínuos que não apresentaram distribuição normal foram expressos como mediana e intervalo interquartil (q1-q3), sendo analisados utilizando-se o teste U de Mann-Whitney ou teste de Wilcoxon. As variáveis categóricas foram avaliadas através do teste de qui-quadrado. Um valor $p < 0,05$ foi considerado como estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 122 pacientes. Não houve diferença significativa entre os grupos, em relação às características dos pacientes - Tabela 1.

Tabela 1. Características dos pacientes

	Grupo Controle (n=62)	Grupo Protocolo (n=60)	p
Idade (anos) ^a	46,0 (40,0 – 51,0)	45,5 (38,5 – 50,5)	0,74
Peso (kg) ^b	63,6 ± 9,6	65,9 ± 10,0	0,19
IMC (kg/m ²) ^a	25,0 (22,5 – 27,5)	26,0 (22,7 – 28,0)	0,50
Altura (cm) ^b	159,6 ± 6,8	161,2 ± 6,4	0,18
ASA ^c			
I	19 (30,6%)	20 (33,3%)	0,75
II	43 (69,4%)	40 (66,7%)	

Dados não-paramétricos expressos em mediana (intervalo interquartil q1-q3); Dados paramétricos expressos em médias ± desvios-padrão; número de pacientes (%)

^a Teste U de Mann-Whitney

^b Teste t de Student

^c Teste Qui-quadrado

A dose inicial de rocurônio foi diferente entre os grupos, sendo significativamente menor ($p < 0,01$) no grupo protocolo. A dose de neostigmine ($\mu\text{g}/\text{kg}$) e o tempo entre a reversão do bloqueio e a extubação foram significativamente menores no grupo controle ($p < 0,01$). Não houve diferença significativa entre os grupos em relação a dose total de rocurônio ($\text{mg}/\text{kg}/\text{h}$), duração da anestesia, intervalo entre a última dose de rocurônio e a neostigmine ou entre a extubação e o momento da avaliação TOF na SRPA - Tabela 2.

Tabela 2. Dados referentes ao rocurônio, neostigmine e intervalos

	Grupo Controle (n=62)	Grupo Protocolo (n=60)	p
Dose inicial rocurônio (mg/kg)	0,63 (0,58 – 0,67)	0,60 (0,60 – 0,60)	<0,01
Dose total rocurônio (mg/kg/h)	0,39 (0,26 – 0,50)	0,29 (0,23 – 0,51)	0,29
Dose neostigmine (µg/kg)	31,7 (29,0 – 35,1)	50,0 (49,8 – 50,0)	<0,01
Duração da anestesia (min)	129,5 (90,0 – 185,0)	147,5 (91,5 – 202,5)	0,41
Intervalo entre a última administração de rocurônio e a neostigmine (min)	83,0 (60,0 – 113,0)	95,5 (67,0 – 132,0)	0,35
Intervalo entre neostigmine e extubação (min)	13,0 (10,0 – 18,0)	18,0 (16,0 – 22,0)	<0,01
Intervalo entre extubação e avaliação TOF (min)	7,5 (5,0 – 12,0)	8,0 (5,0 – 10,5)	0,88

Dados não-paramétricos expressos em mediana (intervalo interquartil q1-q3)
 Teste U de Mann-Whitney

O número de pacientes com PORC foi significativamente maior ($p=0,02$) no grupo controle quando comparado com o grupo protocolo (45,2% versus 25%, respectivamente). Analisando separadamente a presença ou não de PORC em cada grupo, observou-se que no grupo controle, a dose total de rocurônio (mg/kg/h) foi maior ($p=0,03$) e o intervalo entre a última administração de rocurônio e a neostigmine foi menor ($p<0,01$) nos pacientes com PORC em relação aos que não apresentaram essa complicação. No grupo protocolo, considerando pacientes com ou sem PORC (TOF $<$ ou $\geq 1,0$), não houve diferença significativa em relação ao uso de rocurônio e neostigmine - Tabela 3 e Figuras 1 e 2.

Tabela 3. Características do uso de rocurônio, neostigmine e intervalos de acordo com grupo e PORC

	Grupo Controle (n=62)			Grupo Protocolo (n=60)		
	TOF < 1,0	TOF ≥ 1,0	P	TOF < 1,0	TOF ≥ 1,0	P
Dose inicial rocurônio (mg/kg)	0,63 (0,60–0,65)	0,63 (0,56–0,69)	0,92	0,60 (0,60–0,60)	0,60 (0,60–0,60)	0,54
Dose total rocurônio (mg/kg/h)	0,43 (0,30–0,55)	0,35 (0,24–0,45)	0,03	0,39 (0,24–0,66)	0,28 (0,23–0,50)	0,35
Dose neostigmine (µg/kg)	33,0 (30,8–39,2)	31,3 (27,8–34,50)	0,05	50,0 (49,1–50,0)	50,0 (49,9–50,0)	0,57
Duração da anestesia (min)	124,0 (84,0–163,0)	136,0 (92,0–206,0)	0,17	107,0 (81,0–204,0)	148,0 (98,0–201,0)	0,41
Intervalo entre a última administração de rocurônio e a neostigmine (min)	75,0 (55,0–87,0)	101,0 (68,0–146,0)	<0,01	71,0 (53,0–139,0)	99,0 (72,0–131,0)	0,24
Intervalo entre neostigmine e extubação (min)	13,0 (9,0–17,0)	13,5 (11,0–18,0)	0,59	21,0 (15,0–30,0)	17,0 (16,0–21,0)	0,26
Intervalo entre extubação e avaliação TOF (min)	6,0 (4,5–12,5)	9,0 (5,0–12,0)	0,70	9,0 (6,0–11,0)	7,0 (5,0 – 10,0)	0,46

Dados não-paramétricos expressos em mediana (intervalo interquartil q1-q3)
 Teste de Wilcoxon

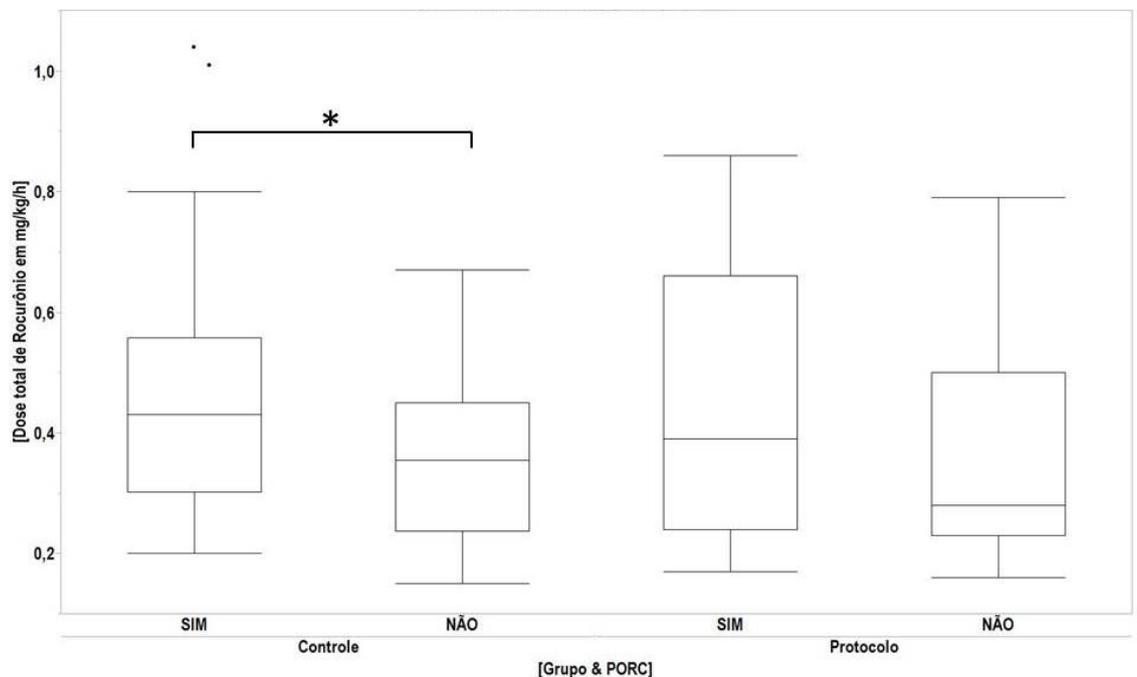


Figura 1. Gráfico mostra dose total de rocurônio (mg/kg/h) nos grupos controle e protocolo, de acordo com a ocorrência ou não de PORC.

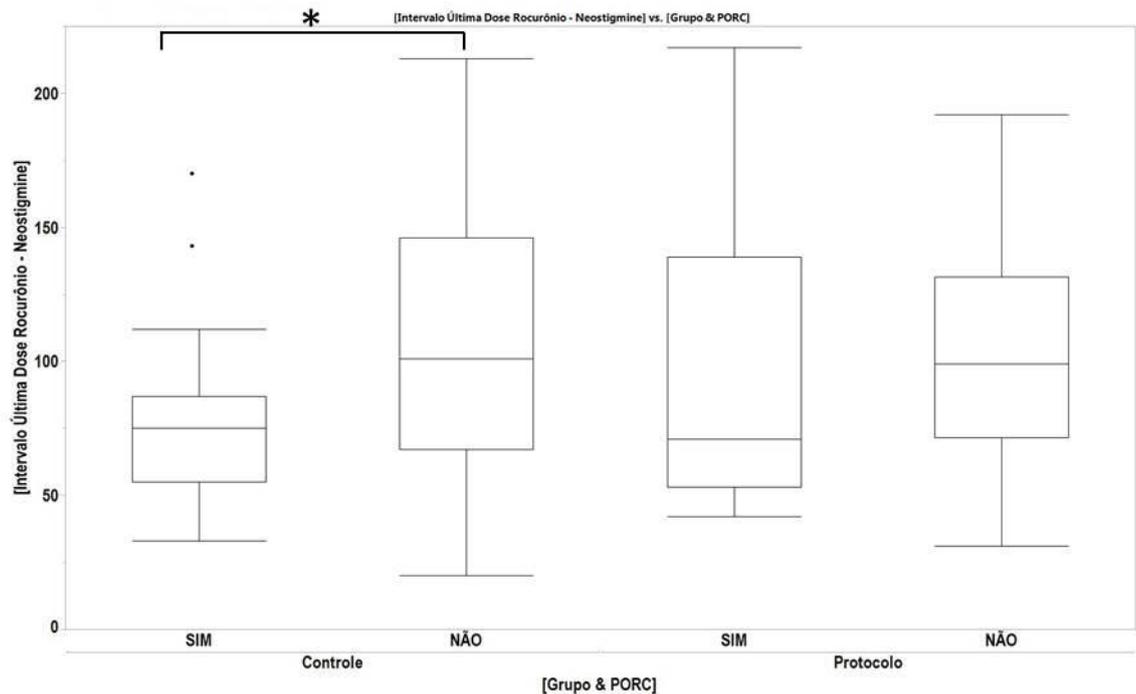


Figura 2. Gráfico mostra o intervalo entre a última dose de rocurônio e a administração da neostigmine (min) nos grupos controle e protocolo, de acordo com a ocorrência ou não de PORC.

Analisando toda a população de estudo ($n=122$), independente do grupo, e classificando-a de acordo com a presença ou não de PORC, a dose total de rocurônio (mg/kg/h) foi maior e o intervalo entre a última administração de rocurônio e a neostigmine foi menor nos pacientes com PORC ($\text{TOF} < 1,0$), com diferença significativa ($p \leq 0,01$) em relação aos sem PORC ($\text{TOF} \geq 1,0$). Não houve diferença entre os pacientes com ou sem PORC quanto aos demais parâmetros - Tabela 4 e Figuras 3 e 4.

Tabela 4. Características do uso de rocurônio, neostigmine e intervalos de acordo com PORC

	TOF<1,0 (n=43)	TOF≥1,0 (n=79)	p
Dose inicial rocurônio (mg/kg)	0,60 (0,60 – 0,64)	0,60 (0,60 – 0,63)	0,32
Dose total rocurônio (mg/kg/h)	0,42 (0,27 – 0,58)	0,31 (0,23 – 0,47)	0,01
Dose neostigmine (µg/kg)	40,0 (31,3 – 50,0)	49,3 (31,7 – 50,0)	0,16
Duração da anestesia (min)	119,0 (81,0 – 172,0)	147,0 (94,0 – 206,0)	0,08
Intervalo entre a última administração de rocurônio e a neostigmine (min)	72,5 (54,0 – 95,0)	99,0 (70,0 – 139,0)	<0,01
Intervalo entre neostigmine e extubação (min)	15,0 (12,0 – 21,0)	16,0 (14,0 – 19,0)	0,39
Intervalo entre extubação e avaliação TOF (min)	7,0 (5,0 – 12,0)	8,0 (5,0 – 11,0)	>0,99

Dados não-paramétricos expressos em mediana (intervalo interquartil q1-q3)
 Teste U de Mann-Whitney

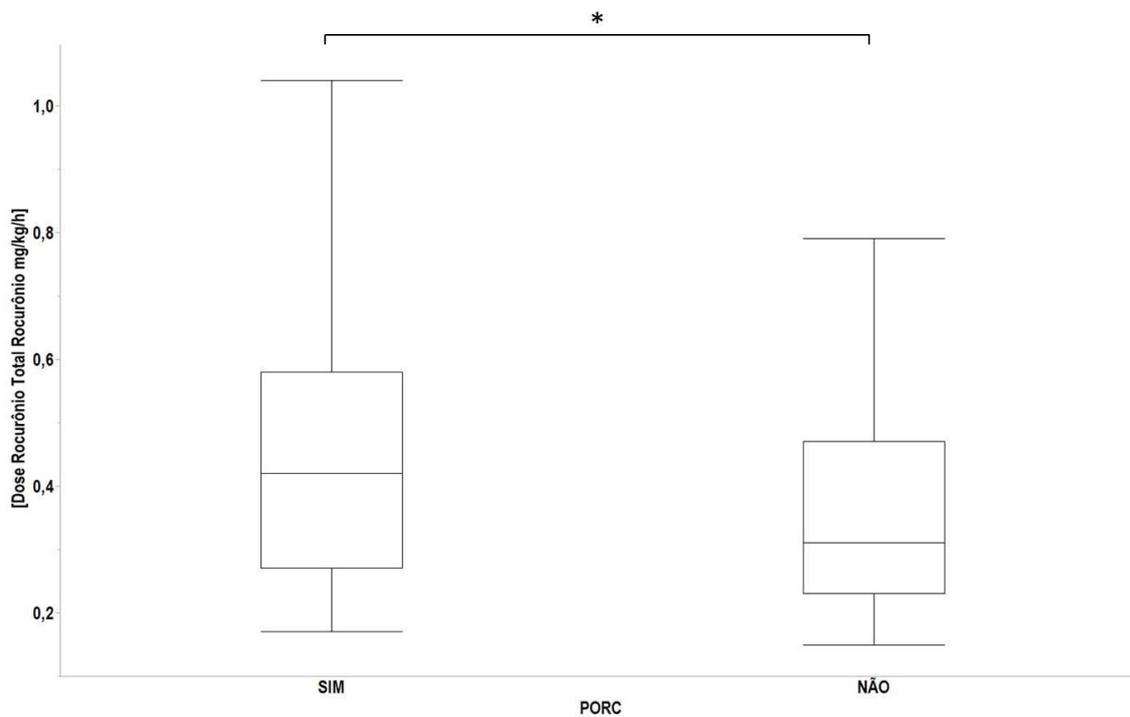


Figura 3. Gráfico mostra dose total de rocurônio (mg/kg/h) de acordo com a ocorrência ou não de PORC na população de estudo (n=122).

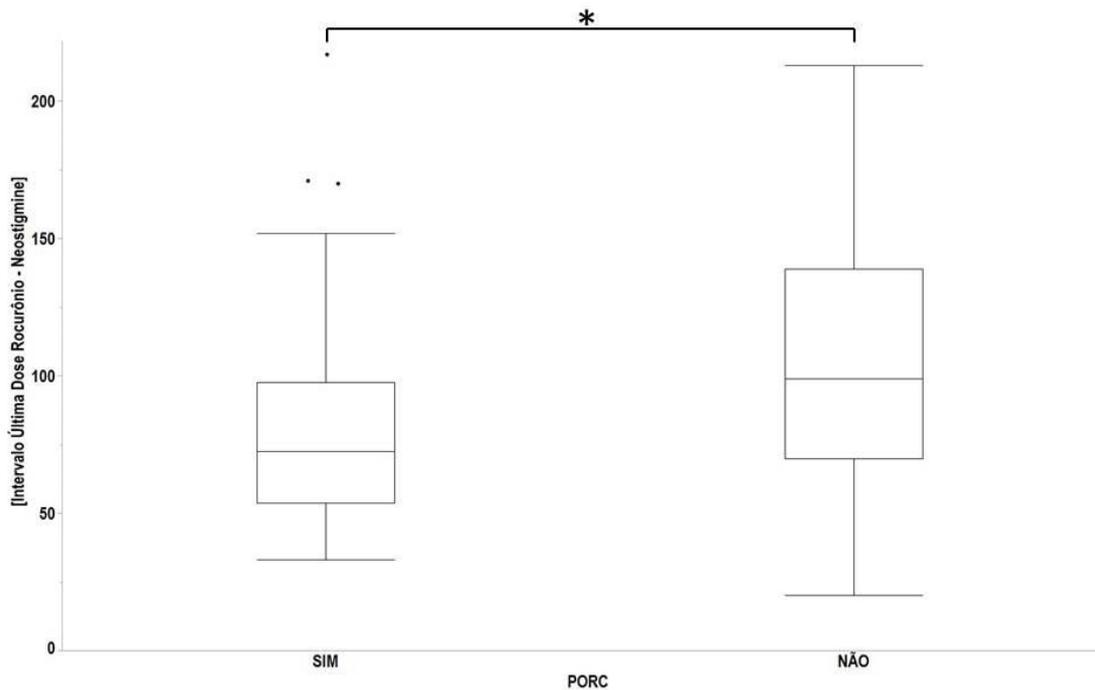


Figura 4. Gráfico mostra o intervalo entre a última dose de rocurônio e a administração da neostigmine (min) de acordo com a ocorrência ou não de PORC na população de estudo (n=122).

DISCUSSÃO

Este estudo mostra que a incidência de PORC na SRPA é alta na ausência de aceleromiografia intraoperatória e que o protocolo proposto reduziu em aproximadamente 50% a incidência de PORC. Isso é de grande relevância tendo em vista as inúmeras complicações associadas à PORC e o fato do protocolo proposto não acarretar aumento de custos ou necessidade de novos equipamentos. Além disso, muitas instituições não dispõem de monitorização neuromuscular e de alternativas à neostigmine, o que torna este assunto de suma importância e tema atual de debate entre especialistas.¹¹⁻¹³

Segundo algumas estimativas, anualmente 112.000 pacientes nos EUA estão sob risco de eventos adversos associados a bloqueios residuais não detectados.⁹ Entre eles, pode-se citar a alteração da função faríngea, fraqueza dos músculos da via aérea superior e redução da resposta ventilatória à hipoxemia.¹ Há aumento do risco de aspiração, atelectasia, hipercarbia, hipoxemia, obstrução de via aérea, necessidade de reintubação e outras complicações pulmonares.^{11,14} A PORC

também aumenta a percepção de sintomas de fraqueza muscular e piora a sensação de bem-estar no pós-operatório ⁷, além de aumentar o tempo de permanência na SRPA. ¹⁵

Para se excluir a presença de PORC, propõe-se que a recuperação neuromuscular completa seja baseada em razão T4/T1 (TOF) $\geq 0,9$ avaliada através de mecanomiografia, atual padrão ouro para monitorização neuromuscular objetiva. ² No entanto, quando avaliado através de aceleromiografia (AMG), mesmo após TOF=1,0 a maioria dos receptores de acetilcolina pode ainda estar ocupada por BNM, tornando o paciente potencialmente susceptível a PORC.¹⁶ Além disso, há uma grande diferença na dose necessária de anticolinesterásico para se atingir uma TOF =0,9 ou 1,0 avaliada por AMG.¹⁷ Assim, atualmente, muitos autores consideram necessário uma TOF=1,0 na AMG para que se possa garantir uma recuperação completa do bloqueio.¹⁸⁻²¹

Sabe-se que a AMG não calibrada e não normalizada pode superestimar a TOF, de modo que pacientes com PORC podem erroneamente serem considerados como apresentando uma recuperação completa do bloqueio.²¹ Porém, apesar de entender a importância da calibração e da normalização, o objetivo do estudo foi tentar se aproximar ao máximo da realidade de locais que não utilizam a monitorização neuromuscular rotineiramente. A monitorização muitas vezes vista em ambientes de pesquisa difere da empregada na prática clínica diária.²¹ A dificuldade e a demora na instalação do monitor antes da administração do BNMA são fatores que possivelmente contribuem para que muitos anestesiológicos desistam de utilizar a monitorização. Tendo em vista estes aspectos, optamos por fazer a avaliação da função neuromuscular em um único momento, na admissão à SRPA e considerar uma TOF<1,0 como critério diagnóstico para PORC.

Não houve diferença na dose total de rocurônio (mg/kg/h) entre os grupos protocolo e controle. Porém, o uso de rocurônio de acordo com o protocolo proposto neste estudo fez com que a dose total (mg/kg/h), levando em consideração o peso corporal e a duração do procedimento, deixasse de ser um fator significativo na ocorrência de PORC, diferente do observado no grupo não exposto ao protocolo. A dose sugerida e empregada no protocolo segue o recomendado por outros autores, para a realização de manobras de laringoscopia e intubação traqueal, assim como

para assegurar relaxamento muscular adequado durante o procedimento cirúrgico, com dose inicial de 2 DE95 (0,6 mg/kg) e doses adicionais de 10mg, respectivamente.^{19,22} Além disso, propusemos que fosse evitado o uso de BNMA nos 45 min finais da cirurgia, o que pode ser importante para que níveis mais superficiais de bloqueio neuromuscular estejam presentes no momento da reversão. Sabe-se que a aceleromiografia intraoperatória diminui a incidência de PORC, por possibilitar a redução do uso de BNMA nos 45-60 min finais da cirurgia.⁷ Recentemente, outros autores encontraram resultado semelhante ao observar correlação entre a ocorrência de PORC no momento da extubação e intervalos menores que 60 min, entre a última administração de BNMA e a extubação.³

Em estudo caso-controle foi avaliado o impacto da técnica anestésica na mortalidade durante as primeiras 24h do período pós-operatório imediato e observado um aumento de dez vezes no risco de morte quando não se realiza a reversão do bloqueio neuromuscular ao final da anestesia.²³ A incidência de PORC, avaliada na sala de recuperação pós-anestésica (SRPA) após 2 horas ou mais da administração de uma única dose de BNMA, é de 37% quando não se reverte o bloqueio neuromuscular.⁴ Assim, em situações nas quais não se dispõe de monitorização neuromuscular, a recomendação atual é que haja reversão farmacológica rotineira após se observar retorno espontâneo da atividade muscular.²

A dose de neostigmine, quando empregada na reversão do bloqueio neuromuscular, varia de 20 a 70 µg/kg, sendo 50µg/kg frequentemente utilizada e recomendada.^{2,7,10,15,17,24} No entanto, o seu uso em pacientes que já apresentam recuperação completa do bloqueio não é seguro, uma vez que pode levar ao colapso da via aérea superior e à disfunção muscular respiratória.^{1,11,14} Além disso, a neostigmine aumenta o tempo para alta na SRPA e a permanência hospitalar, independente de bloqueio residual na admissão à SRPA.¹¹ Quando administrada em altas doses (> 60 µg/kg), aumenta ainda as chances de complicações pós-operatórias e triplica a chance de atelectasia.^{11,14} Esses efeitos parecem estar relacionados a um bloqueio despolarizante causado pela neostigmine, dessensibilização dos receptores de acetilcolina ou bloqueio de canal aberto dos receptores de acetilcolina.¹¹

Desse modo, fica claro que a dose de neostigmine deve ser baseada em dados obtidos através da monitorização objetiva no intraoperatório. Assim, o uso rotineiro e em doses fixas de neostigmine, conforme proposto no protocolo estudado, está longe do ideal, porém está de acordo com a melhor prática clínica em situações nas quais não se dispõe de monitorização neuromuscular ou alternativa à neostigmine.² Além disso, a dose preconizada (50 µg/kg) é inferior àquelas capazes de causar efeitos respiratórios indesejados (>60 µg/kg).^{11,14} Acreditamos que a redução da incidência de PORC com o uso do protocolo supera os possíveis efeitos indesejados do uso da neostigmine utilizada na ausência de monitorização adequada; porém, novos estudos são necessários para que se possa confirmar essa hipótese.

Kim et al.¹⁰ observaram, em pacientes submetidos a anestesia geral com sevoflurano, monitorizados e com 4 respostas presentes ao TOF, o tempo de 15 min após o uso da neostigmine para reversão do bloqueio e extubação segura. Estudo recente evidenciou que na presença de monitorização intraoperatória o tempo médio entre a administração da neostigmine e a extubação foi de 15,6 min, significativamente maior do que o observado nos pacientes não monitorizados.¹¹

Tais valores são próximos ao encontrado no grupo controle deste estudo. Apesar de no grupo exposto ao protocolo o intervalo entre a neostigmine e a extubação ter sido significativamente maior em relação ao grupo não exposto, este tempo não foi significativamente diferente entre os pacientes que apresentaram ou não PORC. Uma possível explicação para este resultado seria o fato de a maior parte, mesmo no grupo controle, apresentar um intervalo >10 min. Yu et al.³ observaram que a extubação com menos de 10 min após a administração da neostigmine pode estar associado ao aumento da incidência de PORC no momento da extubação.

A falta de monitorização neuromuscular adequada aumenta os riscos de edema pulmonar e reintubação, sendo essencial para guiar a reversão adequada do bloqueio neuromuscular na prática clínica.^{2,11} Porém, mesmo em locais que dispõem do equipamento, um de cada cinco pacientes que receberam BNMA não teve um único TOF avaliado.¹¹ Esse comportamento não é restrito a uma única instituição, sendo observado em diversos serviços.^{6,9} Os motivos são vários: falta de

disseminação do conhecimento, desinteresse ou desmotivação dos médicos, dificuldade do uso dos monitores, longo tempo para se atingir uma resposta confiável, sensibilidade a fatores externos, resultados de difícil interpretação e necessidade de treinamento e uso rotineiro. Todos esses fatores tornam a inclusão da monitorização neuromuscular na prática diária pouco provável, fato evidenciado em pesquisas realizadas mundialmente.^{2,25} Frente à essa realidade, este estudo propõe uma alternativa para reduzir a incidência de PORC em situações não ideais.

LIMITAÇÕES

Este estudo foi realizado em um único centro, um hospital universitário terciário brasileiro. Portanto, não há como afirmarmos que a aplicação do protocolo em outras instituições terá o mesmo impacto, uma vez que a PORC é multifatorial. No entanto, o protocolo modificou fatores apontados como responsáveis pelo aumento de PORC em estudos maiores de outros centros.^{3,7}

Outro aspecto a ser considerado foi a utilização apenas do rocurônio como BNMA. Apesar de dificultar a generalização dos resultados para a prática clínica envolvendo o uso de outros BNMA, essa escolha foi essencial para padronizar a elaboração do protocolo e facilitar a análise dos dados obtidos. A escolha do rocurônio se deve ao fato de ser o BNMA mais utilizado na maioria das instituições,^{9,26} principalmente após a introdução do sugammadex no mercado.

Conforme discutido anteriormente, optamos por realizar a AMG não calibrada e não normalizada, o que pode ter levado a resultados menos fidedignos e com maior viés. No entanto, tentamos minimizar esse fator considerando um limiar TOF<1,0 para diagnóstico de PORC.

CONCLUSÃO

A sistematização proposta para reversão do bloqueio neuromuscular, em pacientes submetidos a anestesia geral e que receberam rocurônio, mostrou-se eficaz, reduzindo de maneira significativa a incidência de bloqueio residual na SRPA quando não se dispõe de monitorização neuromuscular intraoperatória. Os pacientes expostos ao protocolo tiveram uma menor incidência de bloqueio residual possivelmente pelo fato de que fatores como dose total de rocurônio e intervalo entre a última dose deste fármaco e o momento da reversão deixaram de ser relevantes para a ocorrência desta complicação, podendo-se inferir, portanto, que a ocorrência de curarização residual seja multifatorial.

REFERÊNCIAS

1. Murphy GS, Brull SJ - Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part I: definitions, incidence, and adverse physiologic effects of residual neuromuscular block. *Anesth Analg*, 2010;111:120-128.
2. Brull SJ, Murphy GS - Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part II: methods to reduce the risk of residual weakness. *Anesth Analg*, 2010;111:129-140.
3. Yu B, Ouyang B, Ge S et al - Incidence of postoperative residual neuromuscular blockade after general anesthesia: a prospective, multicenter, anesthetist-blind, observational study. *Curr Med Res Opin*, 2016;32:1-9.
4. Debaene B, Plaud B, Dilly MP et al - Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology*, 2003;98:1042-1048.
5. Hayes AH, Mirakhur RK, Breslin DS et al - Postoperative residual block after intermediate-acting neuromuscular blocking drugs. *Anaesthesia*, 2001;56:312-318.
6. Videira RL, Vieira JE - What rules of thumb do clinicians use to decide whether to antagonize nondepolarizing neuromuscular blocking drugs? *Anesth Analg*, 2011;113:1192-1196.
7. Murphy GS, Szokol JW, Avram MJ et al - Intraoperative acceleromyography monitoring reduces symptoms of muscle weakness and improves quality of recovery in the early postoperative period. *Anesthesiology*, 2011;115:946-954.
8. Esteves S, Martins M, Barros F et al - Incidence of postoperative residual neuromuscular blockade in the postanesthesia care unit: an observational multicentre study in Portugal. *Eur J Anaesthesiol*, 2013;30:243-249.
9. Naguib M, Kopman AF, Lien CA et al - A survey of current management of neuromuscular block in the United States and Europe. *Anesth Analg*, 2010;111:110-119.
10. Kim KS, Cheong MA, Lee HJ et al - Tactile assessment for the reversibility of rocuronium-induced neuromuscular blockade during propofol or sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg*, 2004;99:1080-1085.
11. Sasaki N, Meyer MJ, Malviya SA et al - Effects of neostigmine reversal of nondepolarizing neuromuscular blocking agents on postoperative respiratory outcomes: a prospective study. *Anesthesiology*, 2014;121:959-968.
12. Kopman AF, Naguib M - Neostigmine: You Can't Have It Both Ways. *Anesthesiology*, 2015;123:231-233.
13. Meyer MJ, Sasaki N, Eikermann M - In Reply. *Anesthesiology*, 2015;123:233-234.
14. McLean DJ, Diaz-Gil D, Farhan HN et al - Dose-dependent Association between Intermediate-acting Neuromuscular-blocking Agents and Postoperative Respiratory Complications. *Anesthesiology*, 2015;122:1201-1213.
15. Butterly A, Bittner EA, George E et al - Postoperative residual curarization from intermediate-acting neuromuscular blocking agents delays recovery room discharge. *Br J Anaesth*, 2010;105:304-309.
16. Lien CA - Neostigmine: how much is necessary for patients who receive a nondepolarizing neuromuscular blocking agent? *Anesthesiology*, 2010;112:16-18.

17. Fuchs-Buder T, Meistelman C, Alla F et al - Antagonism of low degrees of atracurium-induced neuromuscular blockade: dose-effect relationship for neostigmine. *Anesthesiology*, 2010;112:34-40.
18. Fuchs-Buder T, Claudius C, Skovgaard LT et al - Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2007;51:789-808.
19. Piccioni F, Mariani L, Bogno L et al - An acceleromyographic train-of-four ratio of 1.0 reliably excludes respiratory muscle weakness after major abdominal surgery: a randomized double-blind study. *Can J Anaesth*, 2014;61:641-649.
20. Capron F, Alla F, Hottier C et al - Can acceleromyography detect low levels of residual paralysis? A probability approach to detect a mechanomyographic train-of-four ratio of 0.9. *Anesthesiology*, 2004;100:1119-1124.
21. Claudius C, Skovgaard LT, Viby-Mogensen J - Is the performance of acceleromyography improved with preload and normalization? A comparison with mechanomyography. *Anesthesiology*, 2009;110:1261-1270.
22. Kim KS, Lew SH, Cho HY et al - Residual paralysis induced by either vecuronium or rocuronium after reversal with pyridostigmine. *Anesth Analg*, 2002;95:1656-1660.
23. Arbous MS, Meursing AE, van Kleef JW et al - Impact of anesthesia management characteristics on severe morbidity and mortality. *Anesthesiology*, 2005;102:257-268.
24. Kopman AF, Eikermann M - Antagonism of non-depolarising neuromuscular block: current practice. *Anaesthesia*, 2009;64:22-30.
25. Kopman AF, Lien CA, Naguib M - Determining the potency of neuromuscular blockers: are traditional methods flawed? *Br J Anaesth*, 2010;104:705-710.
26. Fortier LP, McKeen D, Turner K et al - The RECITE Study: A Canadian Prospective, Multicenter Study of the Incidence and Severity of Residual Neuromuscular Blockade. *Anesth Analg*, 2015;121:366-372.

9.6. Apêndice VI – Tabelas com Dados Individuais dos Pacientes

Tabela 6. Valores individuais das características dos pacientes - grupo controle

Sujeitos	Idade (anos)	Peso (kg)	Altura (cm)	IMC (kg/m²)	ASA
1	23	48,00	169	16,81	1
2	58	80,00	165	29,38	2
3	37	53,00	158	21,23	1
4	23	46,00	148	21,00	2
5	23	69,00	160	26,95	1
6	48	64,00	158	25,64	2
7	41	62,40	165	22,92	1
8	35	61,10	156	25,11	2
9	60	68,00	170	23,53	2
10	49	79,00	163	29,73	2
11	44	55,00	156	22,60	1
12	49	50,00	159	19,78	2
13	39	57,00	158	22,83	1
14	37	90,00	174	29,73	1
15	52	64,00	161	24,69	2
16	52	57,00	165	20,94	2
17	43	63,00	174	20,81	2
18	40	76,00	171	25,99	1
19	41	60,00	155	24,97	2
20	45	62,30	155	25,93	2
21	53	49,00	155	20,40	1
22	44	70,00	162	26,67	2
23	31	64,00	165	23,51	2
24	48	54,00	160	21,09	2
25	44	48,00	146	22,52	2
26	51	65,00	147	30,08	1
27	27	64,00	153	27,34	1
28	52	74,00	165	27,18	2
29	56	66,00	156	27,12	2
30	51	76,00	162	28,96	2
31	47	65,00	156	26,71	2
32	42	78,00	165	28,65	1
33	40	69,00	168	24,45	2
34	54	68,00	156	27,94	2
35	46	59,00	145	28,06	1
36	46	72,00	158	28,84	2
37	48	64,00	165	23,51	2
38	18	50,00	158	20,03	1
39	43	61,10	167	21,91	2
40	57	65,00	154	27,41	2

41	48	57,86	158	23,18	1
42	51	60,00	158	24,03	2
43	37	57,00	157	23,12	1
44	33	63,00	160	24,61	2
45	42	76,00	160	29,69	2
46	51	55,00	160	21,48	2
47	50	68,00	164	25,28	2
48	31	80,00	170	27,68	1
49	51	79,00	164	29,37	2
50	50	72,00	154	30,36	2
51	40	58,00	165	21,30	2
52	46	52,00	148	23,74	2
53	31	66,50	163	25,03	1
54	47	75,00	158	30,04	2
55	51	57,80	145	27,49	2
56	53	62,00	166	22,50	2
57	42	70,00	165	25,71	1
58	35	45,00	150	20,00	2
59	55	60,00	159	23,73	2
60	51	52,00	159	20,57	2
61	53	63,50	158	25,44	2
62	52	65,00	152	28,13	2
Média	44,1	63,6	159,6	24,90	
DP	9,4	9,6	6,8	3,30	
Mediana	46,0	63,8	159,0	25,00	
q1	40,0	57,0	156,0	22,5	
q3	51,0	69,0	165,0	27,5	
ASA					
1					19 (30,6%)
2					43 (69,4%)

Tabela 7. Valores individuais das características dos pacientes - grupo protocolo

Sujeitos	Idade (anos)	Peso (kg)	Altura (cm)	IMC (kg/m²)	ASA
1	51	68,00	163	25,59	2
2	38	62,60	160	24,45	1
3	51	75,00	159	29,67	2
4	60	64,00	156	26,30	2
5	43	65,00	157	26,37	2
6	33	68,00	160	26,56	2
7	46	68,00	160	26,56	1
8	26	53,00	160	20,70	1
9	39	78,00	163	29,36	2
10	26	55,00	145	26,16	1
11	47	66,50	165	24,43	2
12	44	74,00	165	27,18	2
13	42	74,00	171	25,31	1
14	48	71,00	169	24,86	1
15	46	62,00	155	25,81	2
16	48	70,00	155	29,14	2
17	34	59,00	158	23,63	2
18	45	56,00	144	27,01	2
19	32	75,00	165	27,55	1
20	51	72,00	166	26,13	1
21	46	73,90	157	29,98	2
22	58	60,00	153	25,63	2
23	47	84,50	168	29,94	2
24	27	53,00	148	24,20	2
25	25	84,00	168	29,76	1
26	43	67,00	160	26,17	1
27	43	79,00	163	29,73	2
28	53	57,00	158	22,83	2
29	50	75,00	164	27,89	1
30	48	55,00	156	22,60	2
31	42	72,00	156	29,59	2
32	53	62,00	154	26,14	2
33	48	80,00	166	29,03	2
34	43	73,00	163	27,48	1
35	32	86,00	171	29,41	1
36	56	65,00	163	24,46	1
37	35	47,00	161	18,13	2
38	48	55,00	164	20,45	2
39	23	81,00	170	28,03	2
40	47	66,00	167	23,67	2
41	55	53,00	159	20,96	2
42	48	55,00	165	20,20	1

43	31	70,00	176	22,60	2
44	44	70,00	158	28,04	2
45	55	56,00	158	22,43	2
46	47	64,10	155	26,68	1
47	35	54,40	170	18,82	1
48	58	53,50	159	21,16	1
49	47	61,50	163	23,15	2
50	57	58,40	153	24,95	2
51	55	52,00	156	21,37	2
52	37	59,50	170	20,59	2
53	53	71,00	158	28,44	2
54	38	61,10	165	22,44	2
55	41	79,00	166	28,67	2
56	40	67,00	169	23,46	1
57	45	75,00	164	27,89	1
58	54	50,00	155	20,81	2
59	41	50,00	162	19,05	2
60	40	81,50	165	29,94	2
Média	44,0	65,9	161,2	25,30	-
DP	9,0	10,0	6,4	3,30	-
Mediana	45,5	66,3	161,5	26,00	-
q1	38,5	56,5	157,0	22,7	-
q3	50,5	74,0	165,0	28,0	-
ASA					
1					20 (33,3%)
2					40 (66,7%)

Tabela 8. Valores individuais para dados referentes ao rocurônio, neostigmine, intervalos e incidência de PORC - grupo controle

Sujeitos	Roc In	Roc Tot	Neo	Δt Anest	Ult Roc -	Neo -	Ext -TOF	PORC
					Neo	Ext		
1	0,63	0,50	42	87	75	12	8	SIM
2	0,50	0,52	25	72	58	14	12	NÃO
3	0,75	0,26	38	185	173	12	6	NÃO
4	0,65	0,70	43	70	56	14	6	SIM
5	0,72	0,67	29	83	65	18	12	NÃO
6	0,63	0,33	31	128	113	15	4	NÃO
7	0,60	0,27	32	219	98	11	12	NÃO
8	0,49	0,39	33	137	20	12	8	NÃO
9	0,59	0,47	29	108	75	33	11	SIM
10	0,63	0,25	25	194	106	13	3	SIM
11	0,73	0,56	36	90	78	12	5	SIM
12	0,60	0,42	40	163	72	21	14	SIM
13	0,70	0,17	35	313	213	11	5	NÃO
14	0,56	0,31	22	157	75	5	5	SIM
15	0,60	0,39	31	129	68	8	9	NÃO
16	0,63	0,52	35	91	73	18	19	NÃO
17	0,48	0,50	32	70	57	13	2	NÃO
18	0,66	0,29	26	264	145	49	11	NÃO
19	0,67	0,28	33	158	143	15	25	SIM
20	0,64	0,42	32	128	50	13	13	SIM
21	0,61	0,32	41	280	95	10	44	SIM
22	0,60	0,28	40	170	57	15	15	SIM
23	0,63	0,80	31	55	47	8	5	SIM
24	0,56	1,01	37	48	33	15	5	SIM
25	0,60	1,04	42	45	35	10	6	SIM
26	0,62	0,21	31	188	172	16	9	NÃO
27	0,63	0,61	31	72	61	11	6	SIM
28	0,68	0,28	14	149	146	3	10	NÃO
29	0,45	0,45	30	82	60	22	10	NÃO
30	0,66	0,38	26	134	104	30	13	NÃO
31	0,77	0,30	31	253	83	6	2	SIM
32	0,64	0,23	26	177	170	7	12	SIM
33	0,58	0,19	29	246	137	21	5	NÃO
34	0,59	0,25	29	184	58	6	3	NÃO
35	0,68	0,61	34	103	55	20	3	SIM
36	0,56	0,23	28	161	148	13	13	NÃO
37	0,63	0,45	31	101	84	17	3	SIM
38	0,80	0,67	40	88	72	16	3	NÃO
39	0,65	0,25	33	202	83	9	3	SIM
40	0,62	0,46	31	146	51	26	7	SIM
41	0,86	0,32	35	212	106	18	7	NÃO

42	0,67	0,24	33	259	115	4	2	NÃO
43	0,70	0,45	35	108	94	14	10	NÃO
44	0,48	0,44	32	78	65	13	6	SIM
45	0,53	0,15	26	236	212	24	12	NÃO
46	0,73	0,51	36	120	39	12	5	NÃO
47	0,62	0,33	29	130	112	18	4	SIM
48	0,63	0,19	25	233	199	34	7	NÃO
49	0,63	0,43	25	92	89	3	8	NÃO
50	0,56	0,23	28	156	146	10	3	NÃO
51	0,69	0,38	34	124	110	14	2	NÃO
52	0,77	0,41	38	119	112	7	8	SIM
53	0,45	0,15	30	192	179	13	16	NÃO
54	0,53	0,20	0	162	-	-	16	SIM
55	0,69	0,47	35	104	89	15	12	NÃO
56	0,48	0,42	32	70	69	1	10	NÃO
57	0,43	0,43	29	72	60	12	16	NÃO
58	0,67	0,43	33	107	94	13	11	NÃO
59	0,50	0,55	33	80	55	25	6	SIM
60	0,77	0,53	38	95	87	8	3	SIM
61	0,63	0,26	31	206	139	21	2	NÃO
62	0,60	0,39	40	133	53	17	15	SIM
Média	0,62	0,40	31,7	142,2	94,9	14,7	8,8	-
DP	0,09	0,19	6,7	63,8	45,9	8,1	6,7	-
Mediana	0,63	0,39	31,7	129,5	83,0	13,0	7,5	-
q1	0,58	0,26	29,0	90,0	60,0	10,0	5,0	-
q3	0,67	0,50	35,1	185,0	113,0	18,0	12,0	-
PORC								
SIM								28 (45,2%)
NÃO								34 (54,8%)

Legenda:**Roc In** = dose inicial de rocurônio (mg/kg)**Roc Tot** = dose total de rocurônio (mg/kg/h)**Neo** = dose de neostigmine ($\mu\text{g}/\text{kg}$) **Δt Anest** = duração da anestesia (min)**Ult Roc – Neo** = intervalo entre última administração de rocurônio e neostigmine (min)**Neo – Ext** = intervalo entre neostigmine e extubação (min)**Ext – TOF** = intervalo entre extubação e avaliação TOF (min)**PORC** = curarização residual pós-operatória

Tabela 9. Valores individuais para dados referentes ao rocurônio, neostigmine, intervalos e incidência de PORC - grupo protocolo

Sujeitos	Roc In	Roc Tot	Neo	Δt Anest	Ult Roc -	Neo -	Ext - TOF	PORC
					Neo	Ext		
1	0,60	0,30	50	138	120	18	7	NÃO
2	0,64	0,25	48	209	127	15	5	NÃO
3	0,60	0,35	50	120	103	17	3	NÃO
4	0,60	0,16	50	302	79	15	6	NÃO
5	0,60	0,26	50	190	31	15	6	NÃO
6	0,59	0,45	50	94	78	16	7	NÃO
7	0,60	0,28	50	182	127	21	11	NÃO
8	0,60	0,22	47	238	101	18	17	NÃO
9	0,60	0,23	50	242	106	18	1	NÃO
10	0,60	0,55	50	99	65	34	18	NÃO
11	0,60	0,23	50	172	155	17	6	NÃO
12	0,60	0,51	50	86	71	15	8	NÃO
13	0,60	0,17	50	279	150	19	2	NÃO
14	0,60	0,26	50	172	139	33	2	SIM
15	0,60	0,27	48	147	132	15	1	NÃO
16	0,60	0,23	50	214	101	16	10	NÃO
17	0,60	0,26	50	231	53	15	2	SIM
18	0,60	0,31	50	133	115	18	14	NÃO
19	0,60	0,19	50	210	192	18	7	NÃO
20	0,60	0,27	50	148	132	16	10	NÃO
21	0,62	0,43	50	103	87	16	4	NÃO
22	0,60	0,33	50	217	78	19	7	NÃO
23	0,61	0,20	51	198	180	18	10	NÃO
24	0,60	0,67	50	70	54	16	9	SIM
25	0,60	0,60	50	77	60	17	10	NÃO
26	0,60	0,17	50	232	217	15	12	SIM
27	0,59	0,79	51	67	45	22	12	NÃO
28	0,60	0,24	49	173	152	21	8	SIM
29	0,60	0,24	50	206	99	24	13	NÃO
30	0,60	0,66	50	95	48	24	7	SIM
31	0,64	0,75	50	73	51	22	9	SIM
32	0,60	0,49	50	97	73	24	10	SIM
33	0,60	0,36	50	118	99	19	11	NÃO
34	0,60	0,39	49	109	93	16	10	NÃO
35	0,59	0,54	50	83	66	17	9	NÃO
36	0,60	0,51	50	86	71	15	10	SIM
37	0,60	0,50	49	87	72	15	11	NÃO
38	0,60	0,39	50	107	92	15	4	SIM
39	0,60	0,50	49	89	72	17	12	NÃO
40	0,61	0,20	50	201	185	16	12	NÃO
41	0,60	0,17	50	305	167	23	3	NÃO

42	0,60	0,25	50	168	143	25	4	NÃO
43	0,60	0,69	50	68	52	16	7	NÃO
44	0,60	0,58	50	81	62	19	10	SIM
45	0,60	0,37	50	124	98	26	10	NÃO
46	0,59	0,49	50	88	73	15	8	NÃO
47	0,60	0,53	50	132	62	43	19	NÃO
48	0,60	0,21	50	196	174	22	5	NÃO
49	0,60	0,21	49	314	68	45	13	SIM
50	0,60	0,55	50	98	53	14	5	NÃO
51	0,60	0,21	49	204	171	33	11	SIM
52	0,60	0,21	50	243	99	21	9	NÃO
53	0,61	0,62	49	77	59	18	5	NÃO
54	0,59	0,27	49	159	131	28	3	NÃO
55	0,60	0,28	51	153	129	24	2	NÃO
56	0,60	0,24	51	201	85	16	7	NÃO
57	0,69	0,28	57	163	147	16	5	NÃO
58	0,60	0,27	50	165	135	30	6	SIM
59	0,60	0,51	60	86	70	16	5	NÃO
60	0,60	0,86	49	58	42	16	12	SIM
Média	0,60	0,37	50,10	153,00	101,50	20,10	8,00	-
DP	0,01	0,18	1,70	67,20	43,90	6,60	4,10	-
Mediana	0,60	0,29	50,00	147,50	95,50	18,00	8,00	-
q1	0,60	0,23	49,80	91,50	67,00	16,00	5,00	-
q3	0,60	0,51	50,00	202,50	132,00	22,00	10,50	-
PORC								
SIM							15 (25,0%)	
NÃO							45 (75,0%)	

Legenda:**Roc In** = dose inicial de rocurônio (mg/kg)**Roc Tot** = dose total de rocurônio (mg/kg/h)**Neo** = dose de neostigmine ($\mu\text{g}/\text{kg}$) **Δt Anest** = duração da anestesia (min)**Ult Roc – Neo** = intervalo entre última administração de rocurônio e neostigmine (min)**Neo – Ext** = intervalo entre neostigmine e extubação (min)**Ext – TOF** = intervalo entre extubação e avaliação TOF (min)**PORC** = curarização residual pós-operatória

10. ANEXOS

10.1. Anexo I – Aprovação da Comissão de Pesquisa Do CAISM



Comissão de Pesquisa do DTG / CAISM

Campinas, 15 de agosto de 2012.

Protocolo nº: 039/2012

O protocolo de pesquisa "*Sistematização da reversão do bloqueio neuromuscular e seu impacto na prevalência de bloqueio residual na sala de recuperação pós-anestésica*", do pesquisador Filipe Nadir Caparica Santos, orientado pela Profa. Dra. Angélica de Fátima de Assunção Braga, foi aprovado pela Comissão de Pesquisa do DTG/CAISM, em sua reunião realizada em 14/08/2012.

Atenciosamente,



PROF. DR. JOSÉ GUILHERME CECATTI
Presidente da Comissão de Pesquisa do DTG/CAISM

10.2. Anexo II – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS - UNICAMP
(CAMPUS CAMPINAS)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: "SISTEMATIZAÇÃO DA REVERSÃO DO BLOQUEIO NEUROMUSCULAR E SEU IMPACTO NA PREVALÊNCIA DE BLOQUEIO RESIDUAL NA SALA DE RECUPERAÇÃO PÓS-ANESTÉSICA"

Pesquisador: FILIPE NADIR CAPARICA SANTOS

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 07263712.0.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - CAISM

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 136.399

Data da Relatoria: 25/09/2012

Apresentação do Projeto:

Trata-se de ensaio clínico prospectivo, observacional, longitudinal e aleatorizado. Serão avaliados 80 sujeitos de pesquisa exclusivamente neste centro, divididos em grupo experimental e controle. Serão incluídas mulheres submetidas a cirurgias eletivas sob anestesia geral endovenosa e inalatória, com duração estimada de no mínimo 60 minutos, com emprego de rocurônio como bloqueador neuromuscular, extubadas à sala de recuperação pós-anestésica, com estado físico 1 e 2 da ASA e Mallampatti I e II. Serão excluídas aquelas que apresentarem as seguintes condições: Doenças neuromusculares ou uso de drogas que atuem na JNM; Doenças renais e hepáticas; Alteração hidroeletrólítica e/ou distúrbio ácido-base; Sinais indicativos de dificuldades para a realização das manobras de laringoscopia e intubação traqueal (Mallampatti III e IV); História de hipersensibilidade às drogas empregadas; Impedimento da monitorização da função neuromuscular na recuperação pós-anestésica; Idade menor que 18 anos ou maior que 59 anos; Índice de massa corporal > 30 kg/m²; Doença pulmonar obstrutiva crônica, asma ou antecedente de broncoespasmo em procedimentos cirúrgicos prévios; Pacientes com sintomatologia ou diagnóstico prévio de insuficiência cardíaca. Na sala cirúrgica, os pacientes serão monitorizados com cardioscópio, oxímetro de pulso, monitor não invasivo de pressão arterial, capnografia e analisador de gases (DX DIXTAL 2710) para obtenção de dados vitais. Segue-se venóclise com cânula intravenosa n 18 para hidratação e administração de drogas. Os pacientes serão distribuídos aleatoriamente em dois grupos de 40 cada, de acordo com o emprego ou não do protocolo de

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS - UNICAMP
(CAMPUS CAMPINAS)



sistematização de reversão do bloqueio neuromuscular ao final da cirurgia. No grupo de estudo, a dose de rocurônio será de 0,6 mg/kg; já no grupo controle, a dose do rocurônio ficará a critério do anestesiológico da sala. O exame de estimulação neuromuscular consiste em colocar dois eletrodos (adesivos) no punho, conectados a um aparelho específico, que transmitirá um estímulo elétrico. Este estímulo causa um pequeno "choque", sensação de desconforto de curta duração, semelhante a quando se bate o cotovelo em algum lugar, que fará com que o polegar se movimente involuntariamente. Tal informação, gerada pelo aparelho, será interpretada pelos pesquisadores e poderá comprovar a presença de paralisia residual.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a prevalência de bloqueio residual no momento da admissão na sala de recuperação pós-anestésica, em pacientes submetidos ou não a um protocolo de reversão sistemática do bloqueio neuromuscular.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os pesquisadores esclarecem que os riscos durante a estimulação do nervo periférico para avaliação do bloqueio neuromuscular pode ser referido leve desconforto. Não haverá benefício direto aos sujeitos de pesquisa, havendo benefício social pela contribuição para a redução da prevalência de curarização residual e, conseqüentemente, diminuição dos sintomas e complicações associados a este evento, implicando em melhor atendimento aos pacientes e redução de custos para o serviço médico-hospitalar.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Segundo os pesquisadores, os dois tipos de tratamento já são utilizados atualmente na prática médica.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

1. Folha de rosto preenchida e assinada pelo pesquisador e pelo superintendente do CAISM/Unicamp.
2. Relatório de pesquisa: todos os campos preenchidos, com exceção dos objetivos secundários. Foi informado tratar-se de pesquisa com financiamento próprio.
3. TCLE adequado.

Recomendações:

No cronograma do estudo, observar que a coleta de dados somente poderá ser iniciada após aprovação pelo CEP (resolução 196/96 artigo IX.1 "a").

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
UF: SP Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS - UNICAMP
(CAMPUS CAMPINAS)



Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

CAMPINAS, 01 de Novembro de 2012

Assinador por:
Carlos Eduardo Steiner
(Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br