RICARDO VIEIRA CARLOS

**Efeito da estimulação tetânica, prévia à calibração,
no início de ação e tempos de recuperação do
bloqueio neuromuscular em pacientes pediátricos**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Anestesiologia

Orientadora: Profa. Dra. Maria José Carvalho
Carmona

**SÃO PAULO
2017**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Carlos, Ricardo Vieira

Efeito da estimulação tetânica, prévia à calibração,
no início de ação e tempos de recuperação do bloqueio
neuromuscular em pacientes pediátricos / Ricardo
Vieira Carlos. -- São Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Anestesiologia.

Orientador: Maria José Carvalho Carmona.

Descritores: 1.Anestesia geral 2.Pediatria
3.Criança 4.Pré-escolar 5.Bloqueadores
neuromusculares 6.Monitorização neuromuscular
7.Junção neuromuscular

USP/FM/DBD-463/17

*“Um miserável velho se afligia
Com um feixe de lenha que trazia.
Jogou com ele ao chão, já de cansado,
E chamou pela Morte, agoniado.*

*Aparecendo-lhe esta, perguntava
Com que fim tão solícito a chamava.
Rogo-te - disse o velho, de mãos postas,
Que me ajudes a pôr o feixe às costas”*

Jean de La Fontaine

Aos meus pais Luiz (in memoriam) e Mércia, alicerces na constituição do meu caráter. Pelos ensinamentos, amor e dedicação dispendidos na minha educação. Gratidão eterna.

À minha esposa Juliana, pelo amor, companheirismo e compreensão. Pelo apoio irrestrito ao longo desta jornada. Por suprir meus momentos de ausências no convívio familiar.

Aos meus filhos Mateus e Lucas, pelos exemplos de simplicidade, pureza e amor incondicional. Que essa obra possa inspirá-los no futuro.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Maria José Carvalho Carmona, pela autonomia concedida para buscar, na Pós-Graduação, as respostas para as incertezas emanadas da minha prática clínica.

Ao Prof. Dr. Marcelo Luis Abramides Torres, pelas incontáveis oportunidades de crescimento pessoal, técnico e científico que me proporcionou ao longo da minha vida profissional.

Ao Dr. Hans Donald de Boer, pelo incentivo e contribuição a esta pesquisa, pela profícua parceria científica, pela amizade originada ao longo desta jornada.

À Profa. Maria Ângela Tardelli, pelo pronto e incondicional auxílio na interpretação dos resultados.

Aos amigos do Serviço de Anestesiologia do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela inestimável ajuda nas diversas fases deste estudo e pelo valioso auxílio em todas as horas que se fizeram necessárias.

Aos amigos do Grupo de Anestesia Materno Infantil (GAMI) da Maternidade Pro Matre Paulista pelo inapreciável apoio, pela compreensão do investimento de tempo necessário para perfazer o caminho da Pós-Graduação.

Ao Instituto da Criança, fonte inesgotável de ensinamentos e desafios. Catalisador do meu crescimento como profissional e ser humano. Orgulho por pertencer ao seu corpo clínico.

Aos pacientes do Instituto da Criança e seus familiares e responsáveis, por compreenderem o objetivo desta pesquisa e consentirem sua realização. Minha gratidão e respeito.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	4
3	REVISÃO DA LITERATURA	6
3.1	Bloqueio neuromuscular residual	8
3.1.1	Magnitude do bloqueio neuromuscular residual	10
3.2	Monitorização neuromuscular	11
3.2.1	Categorias de monitorização neuromuscular	12
3.2.2	Modalidades de monitorização neuromuscular quantitativa	14
3.2.3	Relação da sequência de quatro estímulos	17
3.3	Recomendações em pesquisas clínicas	19
4	MÉTODOS	22
4.1	Ética e critério de seleção dos pacientes	23
4.2	Desenho do estudo	24
4.3	Protocolo de anestesia	25
4.4	Procedimento de monitorização neuromuscular	26
4.4.1	Parâmetros da monitorização neuromuscular	28
4.5	Análise estatística	29
5	RESULTADOS	30
6	DISCUSSÃO	40
7	CONCLUSÕES	54
8	ANEXOS	56
9	REFERÊNCIAS	70

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMG	-	Aceleromiografia
BNMR	-	Bloqueio neuromuscular residual
BPPC	-	Boas práticas em pesquisas clínicas
ENP	-	Estimulador de nervo periférico
FBNM	-	Fármaco bloqueador neuromuscular
FC	-	Frequência cardíaca
IMC	-	Índice de massa corpórea
NM	-	Neuromuscular
PAD	-	Pressão arterial diastólica
PAS	-	Pressão arterial sistólica
PPT	-	Potencialização pós-tetânica
RPA	-	Recuperação pós-anestésica
RSQE	-	Relação da sequência de quatro estímulos
SQE	-	Sequência de quatro estímulos
UTI	-	Unidade de terapia intensiva
VA	-	Via aérea

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação gráfica da estimulação elétrica e contração muscular na SQE com o uso de FBNM adespolarizante.....	18
Figura 2 - Posicionamento do monitor TOF-Watch® SX, com dispositivo de pré-carga, em paciente adolescente	21
Figura 3 - Representação esquemática da sequência empregada para a calibração em cada grupo estudado	24
Figura 4 - Posicionamento do monitor TOF-Watch® SX, sem pré-carga, em paciente pediátrico	27
Figura 5 - Captura de tela do programa de computador TOF-Watch® SX monitor computer program	27
Figura 6 - Diagrama CONSORT mostrando recrutamento e fluxo de pacientes (CONSORT, Consolidated Standards of Reporting Trials).	31
Figura 7 - Representação esquemática da interpretação das contrações musculares, pelo monitor NM, com diferentes sensibilidades	45
Figura 8 - Aspecto gráfico do programa de computador demonstrando a estabilidade da altura de T1 após a calibração	46
Figura 9 - Aspecto gráfico do programa de computador demonstrando a inabilidade de ajuste da altura de T1 para 100% após aplicação de estímulo tetânico	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características antropométricas dos pacientes	32
Tabela 2 - Tempos para estabilização e início de ação, alturas inicial e final de T1, RSQE após calibração	33
Tabela 3 - Tempos de recuperação	34
Tabela 4 - TOF Watch® SX: ajustes após a calibração	36

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Gráfico de caixa com a distribuição dos valores de tempo de estabilização entre os grupos e tétano (T) e controle (C)	33
Gráfico 2 -	Gráfico de caixa com a distribuição dos valores de sensibilidade do monitor NM entre os grupos controle (C) e tétano (T)	36
Gráfico 3 -	Barra de erros com o resultado da comparação da FC ao longo do tempo entre os grupos controle (C) e tétano (T)	37
Gráfico 4 -	Barra de erros com o resultado da comparação da PAS ao longo do tempo entre os grupos controle (C) e tétano (T)	38
Gráfico 5 -	Barra de erros com o resultado da comparação da PAD ao longo do tempo entre os grupos controle (C) e tétano (T)	39

RESUMO

Carlos RV. *Efeito da estimulação tetânica, prévia à calibração, no início de ação e tempos de recuperação do bloqueio neuromuscular em pacientes pediátricos* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Introdução e objetivos: a monitorização neuromuscular objetiva é prática médica baseada em evidências e deve ser empregada rotineiramente quando do uso de fármacos bloqueadores neuromusculares. Entretanto, pesquisas relacionadas a esta monitorização em pacientes pediátricos não estão vastamente documentadas como nos adultos. Em pesquisa clínica, o monitor neuromuscular deve apresentar resposta estável (menor que 5% de variação na altura de T1) por um período de dois a cinco minutos antes da administração do bloqueador neuromuscular. O tempo necessário para se alcançar esta estabilidade na resposta pode variar, mas pode ser encurtado por meio da aplicação de um estímulo tetânico por cinco segundos. Aventou-se a hipótese de que a aplicação de estímulo tetânico antes da calibração poderia levar a diferenças nos parâmetros de início de ação e nos tempos de recuperação. O objetivo primário deste estudo foi comparar o tempo de início de ação e os tempos de recuperação após dose única de rocurônio 0,6 mg/kg seguido de recuperação espontânea, entre dois grupos de pacientes com sequências diferentes para a calibração (com e sem o uso de estímulo tetânico). Os objetivos secundários foram a avaliação da altura inicial e final de T1, tempo para se obter estabilidade da altura de T1 e os seguintes ajustes do monitor neuromuscular: corrente elétrica e sensibilidade. **Método:** após aprovação pelo Comitê de Ética Institucional e obtenção do consentimento informado dos responsáveis, foram incluídos no estudo 50 pacientes, estado físico 1 ou 2, de dois a 11 anos, agendados para cirurgias abdominais e/ou perineais com tempo cirúrgico estimado superior a 60

minutos. Os pacientes (25 por grupo) foram submetidos a anestesia intravenosa e alocados randomicamente para receber estímulo tetânico (grupo T) ou não (grupo C), antes da calibração do monitor. Após a calibração do monitor, a modalidade sequência de quatro estímulos foi iniciada e mantida em intervalo de 15 segundos. **Resultados:** não houve diferença significativa no início de ação (C: $57,5 \pm 16,9$ versus T: $58,3 \pm 31,2$ s; $p=0,917$). O tempo normalizado para as relações da sequência de quatro estímulos 0,7, 0,8 e 0,9 diferiram significativamente entre os grupos (C: $40,1 \pm 7,9$ versus T: $34,8 \pm 10$ min; $p=0,047$, C: $43,8 \pm 9,4$ versus T: $37,4 \pm 11$ min; $p=0,045$ e C: $49,9 \pm 12,2$ versus T: $41,7 \pm 13,1$ min; $p=0,026$, respectivamente). O tempo necessário para a estabilização da altura de T1 não mostrou diferença estatística entre os grupos (C: 195 ± 203 versus T: $116 \pm 81,6$ s; $p=0,093$). Os valores de altura inicial de T1 mostraram diferença significativa entre os grupos (C: 98 versus T: 82,7%; $p<0,001$). Os valores de altura final de T1 também mostraram diferença significativa entre os grupos (C: 95,3 versus T: 69,3%; $p<0,001$). **Conclusões:** o estímulo tetânico encurtou o tempo normalizado das relações da sequência de quatro estímulos 0,7, 0,8 e 0,9. As alturas inicial e final de T1 foram menores no grupo tétano. Não houve diferença estatística entre os grupos relativo ao tempo necessário para estabilização da altura de T1. Os ajustes do monitor (corrente elétrica e sensibilidade) não apresentaram diferenças entre os grupos.

Descritores: anestesia geral; pediatria; criança; pré-escolar; bloqueadores neuromusculares; monitorização neuromuscular; junção neuromuscular

ABSTRACT

Carlos RV. *Effect of tetanic stimulation, prior to calibration, on the onset of action and recovery times of neuromuscular blockade in pediatric patients* [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2017.

Background and objective: objective neuromuscular monitoring is evidence-based medical practice and should be routinely used when using neuromuscular blocking drugs. However, research related to this monitoring in pediatric patients is not widely documented as in adults. In clinical research, the neuromuscular monitor should have a stable response (less than 5% change in T1 height) for a period of two to five minutes before administration of the neuromuscular block agent. The time required to achieve this stability in response may vary, but may be shortened by the application of a tetanic stimulus for 5 seconds. It was hypothesized that the application of tetanic stimulus prior to calibration could lead to differences in the parameters of onset of action and recovery times. The primary outcome of this study was to compare time to onset and recovery times after single dose rocuronium 0.6 mg.kg^{-1} followed by spontaneous recovery between two groups of patients with different sequences for calibration (with and without use of tetanic stimulus). The secondary outcomes were the evaluation of the initial and final T1 height, time to obtain stability of T1 height and the following neuromuscular monitor settings: electric current and sensitivity.

Methods: after approval by the Institutional Ethics Committee and obtaining the informed consent of those responsible for the patient, were included in the study 50 patients, physical status 1 or 2, from 2 to 11 years, scheduled for abdominal and/or perineal surgeries with estimated surgical time greater than 60 minutes. Patients (25 per group) underwent intravenous anesthesia and were allocated randomly to receive tetanus stimulation (group T) or not

(group C) prior to calibration of the monitor. After calibration of the monitor, train-of-four mode was initiated and maintained at interval of 15 seconds.

Results: there was no significant difference in onset of action (C: $57,5 \pm 16,9$ versus T: $58,3 \pm 31,2$ s; $p=0,917$). The train-of-four normalized times 0.7, 0.8 and 0.9 differed significantly between the groups (C: $40,1 \pm 7,9$ versus T: $34,8 \pm 10$ min; $p=0,047$, C: $43,8 \pm 9,4$ versus T: $37,4 \pm 11$ min; $p=0,045$ and C: $49,9 \pm 12,2$ versus T: $41,7 \pm 13,1$ min; $p=0,026$, respectively). The time required to stabilize the T1 height did not show statistical difference between the groups (C: 195 ± 203 versus T: $116 \pm 81,6$ s; $p=0,093$), The initial values of T1 height showed a significant difference between the groups (C: 98 versus T: 82,7%; $p<0,001$). The final T1 height values also showed a significant difference between the groups (C: 95,3 versus T: 69,3%; $p<0,001$).

Conclusions: the tetanic stimulus shortened the normalized time of the four-stimulus sequence ratios 0.7, 0.8, and 0.9. The initial and final T1 heights were lower in the tetanus group. There was no statistical difference between the groups regarding the time required to stabilize the T1 height. The monitor settings (electric current and sensitivity) did not show differences between groups. Trial registration: Clinicaltrials.gov identifier: NCT02498678

Descriptors: anesthesia, general; pediatrics; child; child, preschool;
neuromuscular blocking agents; neuromuscular monitoring;
neuromuscular junction

1 INTRODUÇÃO

Em pacientes adultos e pediátricos, fármacos bloqueadores neuromusculares (FBNMs) são amplamente utilizados em anestesia e medicina de urgência para facilitar a intubação traqueal¹, em casos específicos de ventilação mecânica e para favorecer acesso às cavidades corporais². Entretanto, o uso de FBNMs está, classicamente, associado ao risco de bloqueio neuromuscular residual (BNMR)³. Além disso, tem-se relacionado o emprego destes com o aumento do risco de eventos adversos em pacientes pediátricos submetidos ao ato anestésico, particularmente no período pós-operatório imediato⁴. Ademais, devido à variabilidade individual aos FBNMs² e às diferenças na composição corporal durante o crescimento⁵, o manejo do relaxamento neuromuscular (NM) se mostra desafiador em pacientes pediátricos.

Atualmente, a monitorização NM objetiva, a qual é bem descrita em pacientes adultos, é uma prática médica baseada em evidência e deve ser empregada rotineiramente quando do uso de FBNMs. Além disso, ela objetiva prevenir o BNMR e suas morbidade e mortalidade associadas⁶⁻⁸. Para esta prevenção, a modalidade de monitorização NM relação da sequência de quatro estímulos (RSQE) é empregada, e o seu valor precisa estar igual ou acima de 0,9 para uma extubação traqueal segura⁹.

Entretanto, pesquisas relacionadas à monitorização NM em pacientes pediátricos não estão vastamente documentadas como nos adultos.

O uso da estimulação tetânica para diminuir o tempo necessário para se alcançar uma resposta estável é bem documentado em pacientes adultos^{10,11}. Porém, informações sobre esta técnica, em pacientes pediátricos, não estão disponíveis. Por conseguinte, foi elaborado estudo no qual foram avaliados parâmetros do monitor NM, em um grupo de pacientes que recebeu estimulação tetânica prévia à calibração, em comparação a um grupo controle. Aventou-se a hipótese de que a aplicação de estímulo tetânico antes da calibração poderia levar a diferenças nos parâmetros de início de ação e nos tempos de recuperação.

2 OBJETIVOS

O objetivo primário deste estudo foi comparar o efeito da estimulação tetânica, antes da calibração do monitor NM, nos tempos de início de ação e os tempos de recuperação (tempos normalizados e não normalizados) após a administração de dose única de rocurônio 0,6 mg/kg. Duas sequências diferentes para a calibração, com e sem o uso de estímulo tetânico, foram utilizadas antes do emprego do FBNM nos pacientes pediátricos estudados. Todas estas comparações foram propostas para avaliar o desempenho do monitor NM entre os dois grupos, desde o início do relaxamento muscular e ao longo de toda a fase de recuperação do mesmo.

Os objetivos secundários incluíram avaliação da altura inicial e final de T1, tempo para se obter estabilidade da altura de T1 e os seguintes ajustes do monitor NM: corrente elétrica e sensibilidade. Além disso, foram avaliados os parâmetros hemodinâmicos de frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) antes e após a administração do FBNM.

3 REVISÃO DA LITERATURA

É de grande aceitação que a introdução de fármacos bloqueadores neuromusculares na prática clínica revolucionou a cirurgia e facilitou avanços médicos significantes no último século. Barash *et al.*¹², em 2015, relacionou os 20 mais importantes artigos científicos de anestesia já publicados. O fundamental estudo de Griffith e Johnson¹³ sobre o uso de curare em anestesia geral foi colocado na posição de número 13. Apropriadamente, outro artigo citado entre os 20 mais importante é o estudo de Beecher e Todd¹⁴ sobre morte de pacientes cirúrgicos durante a anestesia. Os autores lançaram uma discussão especial sobre o uso de FBNM durante a anestesia. Eles citaram taxa de mortalidade de 1:2.100 anestésias quando do não emprego de FBNM, e taxa de mortalidade de 1:370 quando FBNMs foram usados¹⁴. Soluções significantes para problemas complexos em medicina frequentemente levam a novos e inesperados problemas clínicos, e a introdução de FBNMs não foi exceção.

3.1 Bloqueio neuromuscular residual

A recuperação incompleta do bloqueio neuromuscular residual após a anestesia e cirurgia continua a ser um problema comum na unidade de recuperação pós-anestésica (RPA). Apesar do uso rotineiro de fármacos reversores anticolinesterásicos, entre 20% a 40% dos pacientes continuam a serem admitidos na unidade de RPA com evidência objetiva de BNMR¹⁵⁻¹⁸. Recentemente, múltiplas investigações têm demonstrado que o BNMR é um aspecto importante da segurança do paciente^{7,18-20}, e múltiplas cartas²¹, questionários¹⁸ e editoriais^{22,23} têm alertado para uma busca por solução deste potencial evento adverso recorrente. Numerosos estudos clínicos documentam que a recuperação neuromuscular (NM) incompleta está associada com variedade de eventos adversos no período pós-operatório imediato, incluindo obstrução de via aérea (VA), episódios de hipoxemia, complicações respiratórias pós-operatórias, despertar intraoperatório^{20,24} e sintomas desagradáveis de fraqueza muscular²⁵⁻²⁸. Apesar do excesso de dados demonstrando a importância da monitorização NM na prevenção do BNMR²⁷, levantamentos recentes continuam a demonstrar que a avaliação subjetiva utilizando estimulador de nervo é realizada em menos de 40% dos pacientes¹⁹, enquanto a monitorização objetiva é ainda mais rara (17% dos pacientes)²⁹. Em estudos publicados, o uso de monitor NM é similarmente muito variável; por exemplo, o estimulador de nervo periférico (ENP) é raramente empregado no Japão³⁰, enquanto o uso objetivo de monitorização NM por meio da eletromiografia pode ser próximo de 100% com grande empenho de responsáveis por um departamento de anestesiologia³¹. Enquanto alguns anestesiológicos aventaram a hipótese de que a introdução

do sugamadex na prática clínica pudesse eliminar o BNMR associado aos FBNMs aminoesteroides, vários estudos mostram que isto não ocorreu: quando a monitorização NM não foi empregada no intraoperatório, a incidência de BNMR após antagonismo com sugamadex diminuiu, mas não foi completamente eliminada^{30,32,33}.

A falha em utilizar a monitorização NM ocorre não só em pacientes adultos, mas também na população pediátrica, a qual é até mais vulnerável a complicações da reversão incompleta: 28% de pacientes pediátricos foram detectados com BNMR (definido como relação da sequência de quatro estímulos menor que 0,9), enquanto 6,5% de todos os pacientes apresentaram bloqueio grave (definido como RSQE menor que 0,7)³⁴. Durante períodos de administração contínua de FBNMs, o mais recente consenso para o uso de FBNMs em pacientes pediátricos alocados em unidade de terapia intensiva (UTI) recomenda a avaliação da profundidade do bloqueio NM pelo menos uma vez a cada 24 horas com a RSQE³⁵. Este consenso reconhece a falta de evidências suficientes na literatura médica e sugere estudos prospectivos, randomizados e controlados neste perfil populacional.

Nas UTIs adulta e pediátrica, FBNMs são utilizados rotineiramente para permitir intubações traqueais de urgência, facilitar ventilação mecânica em síndromes do desconforto respiratório, prevenir dissincronia paciente-ventilador durante ventilação mecânica, manejo de asma grave, pressões intracraniana e abdominal elevadas e manter hipotermia induzida após parada cardiorrespiratória^{36,37}. Deve-se lembrar que os FBNMs não apresentam propriedades sedativas e de amnésia; os pacientes podem apresentar lembranças e “sentir o procedimento” ao qual eles estão sendo submetidos na

UTI³⁸. A literatura sugere que em um cenário de UTI adulto, a incidência de lembranças não intencionais, durante períodos de relaxamento muscular, excede 30%^{39,40}.

As tentativas de educar (convencer), colaboradores envolvidos no cuidado aos pacientes, que o BNMR é uma entidade real que precisa de solução, e não somente reconhecimento, têm se estendido além das salas cirúrgicas e UTIs. Profissionais de enfermagem relatam que três dos mais graves eventos que eles podem vivenciar e que precisam de intervenção emergencial são BNMR, hipotensão e hipertensão⁴¹.

3.1.1 Magnitude do bloqueio neuromuscular residual

A prática clínica é difícil de mudar, particularmente quando por toda uma trajetória profissional as decisões relativas à condução do bloqueio NM foram guiadas por avaliações subjetivas de sinais clínicos de recuperação NM. Aproximadamente 20% dos anesthesiologistas europeus e 10% dos americanos, australianos e neozelandeses nunca usaram estimulador de nervo para guiar o manejo dos FBNMs^{29,42}.

Baseado em dados do governo americano de 2010, Brull e Kopmann⁴³ estimaram que dos 51,4 milhões de procedimentos cirúrgicos em pacientes internados, 30,8 milhões foram tratados com FBNMs. Destes, 10,1 milhões (33%) apresentariam algum grau de BNMR, e 81.000 (0,8%) pacientes apresentariam evento respiratório crítico, como reintubação endotraqueal na RPA. Em nível mundial, o número de cirurgias tem sido estimado em 234,4 milhões por ano⁴⁴, isto significa que ao redor de 1.872.000 pacientes apresentariam evento respiratório crítico a cada ano.

3.2 Monitorização neuromuscular

Um estimulador de nervo periférico é um dispositivo médico simples que aplica impulsos elétricos a um nervo periférico. A avaliação das respostas de um músculo estimulado é feita de maneira subjetiva pelo avaliador, de maneira visual ou tátil (sentindo a força da contração muscular). Os ENPs não podem ser considerados monitores NM devido a esta característica de interpretação subjetiva das contrações musculares.

O primeiro estimulador de nervo especialmente desenvolvido para monitorizar a ação de FBNMs foi apresentado em 1958 e foi chamado de “Estimulador de Nervo do Hospital Saint Thomas”⁴⁵. Enquanto este primeiro modelo apenas aplicava estímulos simples e tetânico de 50 Hertz, os mais modernos monitores NM oferecem uma seleção de diferentes modos de estimulação. Esta característica permite ao anestesiológista acompanhar cada fase do bloqueio neuromuscular, como o tempo de início de ação, relaxamento intraoperatório, tempos de recuperação, além de fazer a diferenciação entre bloqueio despolarizante e adespolarizante. Um benefício adicional é que o nível de relaxamento do paciente pode continuar a ser monitorado na unidade de terapia intensiva.

Qualquer discussão sobre a adequada monitorização NM deve incluir a descrição de um monitor NM ideal. Todos os monitores NM devem contemplar duas funções distintas: aplicar estímulo elétrico no nervo periférico (função realizada por qualquer ENP); e detectar, medir e analisar as contrações musculares (ou potências de ação musculares) que resultam da estimulação de nervo periférico. Esta última função só pode ser realizada

por monitores. Os monitores atuais podem ser aparelhos portáteis ou módulos de monitores de sinais vitais multiparamétricos, e podem fazer uso das seguintes tecnologias: aceleromiografia (AMG), cinesiomigrafia ou eletromiografia.

O uso criterioso de FBNMs durante a cirurgia reduz o risco de BNMR na RPA. Várias estratégias podem ser utilizadas pelo anestesiológista para reduzir a incidência de fraqueza muscular após a extubação traqueal. O uso de FBNMs com duração mais curta e administração rotineira de medicação que antagoniza o efeito de FBNMs (neostigmina) resulta em menor, mas ainda inaceitavelmente alta, incidência de pacientes com fraqueza muscular pós-operatória^{6,17}. O uso rotineiro de monitor NM tem sido defendido como método importante para a redução de BNMR^{21,28,31,46,47}.

3.2.1 Categorias de monitorização neuromuscular

Com relação às categorias de monitorização NM, as seguintes são descritas: testes clínicos, avaliação subjetiva (qualitativa) e avaliação objetiva (quantitativa).

A avaliação clínica tem sido utilizada desde a introdução de FBNMs na prática anestésica. Medidas de parâmetros respiratórios (volume corrente, capacidade vital, ventilação minuto, força inspiratória negativa) têm sido correlacionadas com recuperação neuromuscular entretanto, assim como outros testes clínicos de função muscular (sustentar a cabeça por cinco segundos, força de preensão, levantamento de perna), apresentam baixa especificidade⁴⁸. Estes testes geralmente necessitam

que o paciente esteja acordado e cooperativo. Contudo estas características nem sempre estão presentes em pacientes que estão despertando de uma anestesia geral e que ainda estão com intubação traqueal. Nenhum dos testes clínicos tem a sensibilidade maior que 0,35 ou valor preditivo positivo maior que 0,52¹⁶. O teste clínico com maior valor preditivo positivo (0,52) é o teste de depressão da língua, o qual não pode ser utilizado em pacientes intubados.

Dispositivos qualitativos (ENPs) são largamente utilizados na prática clínica. Estes aparelhos promovem estímulo elétrico em nervos periféricos (mais comumente o nervo ulnar), e a resposta do músculo estimulado (geralmente o adutor do polegar) é avaliada subjetivamente por via visual ou tátil. A presença ou ausência de fraqueza muscular é determinada pela avaliação de fadiga (diminuição das contrações musculares) durante estimulações repetitivas. A avaliação da fadiga pode ser feita com diferentes padrões de estimulação nervosa. O padrão mais comum é a sequência de quatro estímulos (SQE).

Entretanto, decisões clínicas guiadas pela avaliação subjetiva da função NM não tem diminuído o risco pós-operatório de dessaturação ou a necessidade de reintubação traqueal³. Apesar de alguns estudos demonstrarem que a avaliação tátil é ligeiramente superior à visual, outros demonstraram que a capacidade de detectar fadiga não foi diferente entre elas⁴⁹. A efetividade desta monitorização NM em diminuir a incidência de BNMR permanece controversa desde que ela é inefetiva em detectar BNMR quando RSQE é maior que 0,4^{49,50}.

Dispositivos para monitorização NM quantitativa avaliam objetivamente o BNMR e apresentam o resultado numérico em tempo real. A modalidade SQE é o padrão mais usado. A RSQE deve ser igual ou superior a 0,9 (90%) para excluir fraqueza muscular clinicamente significativa. Manutenção da habilidade de deglutição e proteção contra a aspiração de fluidos presentes na faringe só podem ser assegurados a partir deste nível de recuperação NM⁹. Recuperação parcial da função muscular para valores na RSQE abaixo de 0,9 em voluntários^{9,51} e pacientes cirúrgicos⁵² está associado com grande variedade de eventos adversos no pós-operatório. O uso de monitorização quantitativa tem se mostrado efetivo na identificação e redução do BNMR^{15,27}. Apesar das evidências sugerirem que a monitorização quantitativa deve ser empregada toda vez que FBNMs são administrados, estes dispositivos não estão amplamente disponíveis^{29,42,53}.

3.2.2 Modalidades de monitorização neuromuscular quantitativa

A mecanomiografia mede a força de contração do músculo adutor do polegar após estimulação do nervo ulnar. As respostas mecanomiográficas são precisas e reprodutíveis, desde que o polegar esteja submetido a uma tração (pré-carga) entre 200 gramas e 300 gramas. Até o fim do século passado, esta tecnologia foi considerada o padrão para monitorização NM. Entretanto, devido à complexidade de montagem do equipamento, atualmente ela só é utilizada para fins de pesquisa. Estes dispositivos não estão mais disponíveis comercialmente.

Dispositivos de eletromiografia medem o potencial de ação muscular que resulta de uma estimulação nervosa (geralmente o músculo adutor do polegar após a estimulação do nervo ulnar). Esta tecnologia é, talvez, a mais fisiológica e precisa para avaliação da transmissão sináptica e, conseqüentemente, o BNM. Ela não é suscetível a mudanças de contratilidade muscular e tem a vantagem de, potencialmente, avaliar o potencial de ação de qualquer músculo, incluindo o diafragma e músculos laríngeos¹¹. Infelizmente, esta tecnologia ainda é muito pouco disponível para a prática clínica. Outra limitação inclui a sensibilidade a interferências de demais equipamentos eletrônicos (como o bisturi elétrico), artefatos eletrocardiográficos produzidos pela atividade elétrica do coração e emissões eletromagnéticas e de radiofrequência⁵⁴.

Apesar destas limitações, a implementação de uso rotineiro de monitorização NM baseado em eletromiografia, por um departamento de anestesia, promoveu melhora no cuidado clínico com a eliminação de eventos respiratórios críticos (reintubação traqueal de urgência na RPA). Este relato, e a sua atualização um ano após, documenta a significativa quantidade de tempo, educação continuada e dedicação necessárias para implementar um programa amplo de monitorização NM^{21,31}.

A cinesiomiografia mede o grau de torção de um sensor piezoelétrico⁵⁵. Este mecanosensor é colocado ao longo do espaço entre o polegar e o indicador e quantifica o grau de torção, enquanto o polegar se opõe ao indicador, durante a estimulação do nervo ulnar.

Aceleromiografia funciona de modo semelhante a cinesiomiografia. Esta tecnologia avalia a aceleração proporcionada pela contração do tecido muscular (geralmente o polegar) após estimulação nervosa (mais comumente o nervo ulnar). Ela é baseada na segunda lei de Newton (força é o resultado do produto entre massa e aceleração). Um sensor piezoelétrico é fixado no músculo e, quando há a estimulação do nervo correspondente, a movimentação muscular é aferida pelo sensor. Uma voltagem é gerada no cristal piezoelétrico, e o sinal elétrico é analisado pelo monitor de aceleromiografia.

Estes dispositivos de aceleromiografia são portáteis e pequenos ou podem fazer parte (de maneira modular) de monitores de sinais vitais multiparamétricos. Atualmente, é a modalidade com maior dispersão de uso na prática clínica.

Entretanto, a necessidade de experiência com esta tecnologia para se obter resultados acurados, a indisponibilidade de locais adequados para colocação de eletrodos quando os membros superiores estão ao longo do corpo, a necessidade de estabilização (linha de base) que pode levar vários minutos e reduzida precisão em pacientes acordados limitam a adesão de um número maior de profissionais para o uso deste dispositivo.

3.2.3 Relação da sequência de quatro estímulos

Dentre as diferentes modalidades de estimulação disponíveis, a mais comumente empregada é a sequência de quatro estímulos. Ali *et al.*⁵⁶, no começo da década de 70 do século passado, desenvolveram a estimulação SQE e a introduziram na prática clínica, com a vantagem de ser uma medida dinâmica, sem a necessidade de um valor controle. Os valores obtidos na SQE são dinâmicos, com comparação da quarta resposta com a primeira resposta. A partir disto foi possível, pela primeira vez, obter informações essenciais sobre o início de ação, relaxamento intraoperatório e recuperação, em particular após a administração de FBNMs adespolarizantes. Ademais, a aquisição de informações clínicas pôde ser feita por meio de monitores NM compactos e portáteis. Isto foi fundamental para a dispersão do conceito de monitorização NM nos anos seguintes.

O modo de monitorização da SQE envolve a aplicação de quatro estímulos elétricos individuais que estimularão o nervo motor a cada 0,5 segundo. A frequência de estimulação é, portanto, de 2 Hz. Após a administração do FBNM adespolarizante, todas as quatro respostas apresentarão diminuição (fadiga), começando pela quarta resposta (T4), e podem até desaparecer por completo em uma relação dependente da dose aplicada. Com o passar do tempo, há o reaparecimento das respostas individuais na ordem reversa do seu desaparecimento (T1 é a primeira a retornar, T2, T3 e por fim T4).

O período de recuperação neuromuscular é definido a partir do momento em que todas as quatro respostas são perceptíveis no monitor. Durante esta fase, a fadiga entre as respostas também se faz presente quando do uso de FBNMs adespolarizantes. Enquanto a primeira resposta (T1) é a mais evidente, a intensidade das três subsequentes (T2, T3 e T4) diminuem gradualmente (Figura 1). A intensidade da fadiga serve como base para avaliar o grau de recuperação NM. Isto envolve comparar a quarta resposta (T4) com a primeira resposta (T1) na seguinte relação: $T4/T1$. O valor obtido é chamado de relação da sequência de quatro estímulos. A intensidade da segunda (T2) e terceira (T3) respostas não são incluídas nesta avaliação.

Figura 1 - Representação gráfica da estimulação elétrica e contração muscular na SQE com o uso de FBNM adespolarizante [Fonte: arquivo pessoal]

3.3 Recomendações em pesquisas clínicas

Como principal referência, há um conjunto de orientações para boas práticas em pesquisas clínicas (BPPC) em estudos farmacodinâmicos com FBNMs. Estas orientações objetivam assistir os pesquisadores, editores, companhias farmacêuticas e de equipamentos na melhora de qualidade dos artigos científicos nesta área de pesquisa⁵⁷.

De acordo com esses protocolos de BPPC, antes da administração do FBNM, a calibração do monitor NM é um pré-requisito para a obtenção de dados confiáveis e reproduzíveis. Por meio de seu ajuste de sensibilidade, o objetivo é calibrar a altura de T1 na SQE para 100%. A calibração aumenta as chances das respostas se encontrarem dentro da janela de medida do aparelho e diminui o risco de interferências significativas. Ademais, o método de AMG já foi comparado aos métodos de mecanomiografia e eletromiografia, entretanto, está bem documentado que estes métodos não são intercambiáveis⁵⁸⁻⁶¹. A RSQE obtida com a aceleromiografia frequentemente se encontra acima de 1,0 e discretamente maior que a RSQE observada pela mecanomiografia. Para se confirmar recuperação clínica adequada ao se utilizar a aceleromiografia, tem sido sugerido que a RSQE deva ser “normalizada”. A normalização consiste em relacionar o valor da RSQE, durante a recuperação clínica, com o valor inicial encontrado após a calibração (e antes da administração de FBNMs). O intuito deste procedimento é aumentar a acurácia dos dados. Por exemplo, com uma RSQE após a calibração de 1,15; a RSQE durante a recuperação de 0,99 corresponde a uma RSQE normalizada de $0,99/1,15 = 0,86$ ^{62,63}.

De maneira análoga, durante a recuperação do relaxamento NM, a altura das respostas de contração muscular nem sempre retornam ao valor de controle. Por conseguinte, todos os parâmetros de recuperação baseados na altura destas respostas devem ser ajustados para o valor final de altura de T1 (normalização). Por exemplo, se a altura final de T1 é 80%, um valor registrado de T1 de 20% deve ser ajustado para 25% (0,2/0,8).

Após a calibração, o valor de T1 no monitor NM deve apresentar resposta estável, o que significa com variação menor que 5% na altura de T1, por um período de 2 a 5 minutos antes da administração do FBNM (após a calibração). O tempo necessário para se alcançar esta resposta estável pode variar, mas pode ser encurtado por meio da aplicação de um estímulo tetânico por cinco segundos⁵⁷.

Originalmente, o movimento irrestrito do polegar foi considerado um pré-requisito para o uso do método. Entretanto, estudos mostram que uma pequena pré-carga elástica (na faixa de 75-150 gramas) no polegar pode diminuir a variabilidade e aumenta a precisão da aceleromiografia^{58,64} (Figura 2).

Figura 2 - Posicionamento do monitor TOF-Watch® SX, com dispositivo de pré-carga, em paciente adolescente [Fonte: arquivo pessoal]

4 MÉTODOS

4.1 Ética e critério de seleção dos pacientes

Este estudo controlado, randomizado e aberto foi realizado no Instituto da Criança dos Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo entre janeiro de 2014 e julho de 2015. A aprovação para este estudo (número de protocolo: 11.398/2013) foi realizada pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo e está registrado no sítio *Clinicaltrials.gov* sob a referência NCT02498678 (Anexo A).

Após a obtenção do consentimento informado dos responsáveis pelo paciente, 50 pacientes, estado físico 1 e 2, agendados para cirurgias abdominais e/ou perineais, com tempo cirúrgico estimado superior a 60 minutos, foram incluídos no estudo (Anexo B). Critérios de exclusão contemplaram pacientes com doenças ou em uso de medicações que interferem com a transmissão NM, alterações de função hepática e/ou renal e alergia às medicações utilizadas neste estudo.

4.2 Desenho do estudo

Os números randômicos foram obtidos por computador, por meio do programa de código aberto OpenEpi (www.openepi.com). Os mesmos foram guardados em envelopes opacos e lacrados. O lacre de cada envelope foi rompido após a indução da anestesia geral por pessoa treinada para participar do estudo. Pacientes foram randomizados para um dos seguintes grupos:

Grupo Controle (C): a estimulação na modalidade SQE foi iniciada e mantida a cada 15 segundos. Após um minuto de estimulação, a calibração foi realizada por meio da função CAL 2 do monitor NM TOF-Watch® SX (Figura 3).

Grupo Tétano (T): uma estimulação tetânica com frequência de 50 Hz por cinco segundos foi aplicada antes da modalidade SQE por um minuto (estímulos a cada 15 segundos). Isso foi seguido pela calibração por meio da função CAL 2 do monitor NM TOF-Watch® SX (Figura 3).

Em ambos os grupos, quando a variação na altura de T1 foi superior a 5%, subseqüentes calibrações foram realizadas até haver estabilidade da resposta.

Figura 3 - Representação esquemática da sequência empregada para a calibração em cada grupo estudado [Fonte: arquivo pessoal]

4.3 Protocolo de anestesia

Pacientes foram monitorizados com eletrocardiografia, pressão arterial não invasiva, oximetria de pulso, capnografia, analisador de gases e índice bispectral (Draeger Medical Systems, Telford, PA, USA). A indução anestésica foi inalatória com sevoflurano (em concentrações crescentes) ou endovenosa (propofol 2 mg/kg a 4 mg/kg e sufentanil 0,3 mcg/kg a 0,4 mcg/kg) de acordo com a capacidade do paciente em aceitar o acesso venoso.

A manutenção da anestesia foi realizada com fármacos venosos (infusão contínua de propofol e doses adicionais de sufentanil conforme a necessidade). A temperatura periférica foi aferida na eminência tenar do membro superior onde foi instalado o monitor NM. A mesma foi mantida acima de 32 °C durante todo o procedimento. A temperatura central foi monitorada no esôfago e mantida acima de 35 °C. Todos os pacientes receberam aquecimento ativo por meio de manta térmica com circulação forçada de ar aquecido (Bair Hugger; Arizant Health Care Inc., Eden Prairie, MN, USA).

Após a indução da anestesia, a traqueia foi intubada sem o uso de FBNM. Ventilação mecânica foi ajustada para manter normocapnia (fração expirada de CO₂ de 32 mmHg a 40 mmHg). Antes do início do estudo, a ausência de sevoflurano foi confirmada por meio do monitor de análise de gases.

A linha venosa para administração de rocurônio foi obtida no braço contralateral ao monitor NM. A escolha entre braço dominante e não dominante foi feita de modo aleatório. Após os procedimentos de calibração, uma dose de rocurônio 0,6 mg/kg foi administrada por um período de cinco segundos em via com alto fluxo de solução de hidratação. A recuperação do relaxamento NM foi espontânea.

Os parâmetros hemodinâmicos FC, PAS e PAD foram anotados nos seguintes tempos: 15, 10 e cinco minutos antes da administração do FBNM; no momento da administração do FBNM; e cinco, 10 e 15 minutos após a administração do FBNM.

Os pacientes foram acompanhados durante o período de internação hospitalar para avaliação de potenciais complicações relacionadas ao uso do monitor NM.

4.4 Procedimento de monitorização neuromuscular

A monitorização NM foi realizada utilizando o monitor de aceleromiografia TOF-Watch[®] SX (Organon Ireland Ltd., uma subsidiária da Merck & Co., Inc., Swords, Co. Dublin, Ireland), com a mensuração do efeito de estimulação do nervo ulnar na atividade do músculo adutor do polegar. Os eletrodos foram posicionados próximos ao punho e ao nervo ulnar. O transdutor aceleromiográfico foi posicionado firmemente na face ventral e na região interfalangeana do polegar, perpendicular ao movimento do mesmo (Figura 4). Não foi aplicada nenhuma força de pré-carga no adutor do polegar. Os procedimentos específicos de ambos os grupos foram descritos na seção “desenho do estudo”. Os valores da aceleromiografia foram coletados e arquivados em computador (Figura 5), utilizando o programa *TOF-Watch[®] SX monitor computer program* (versão 2.5.INT; Organon Ltd., Dublin, Ireland). A monitorização NM foi feita de acordo com os protocolos de BPPC em estudos farmacodinâmicos de FBNMs⁵⁷.

Figura 4 - Posicionamento do monitor TOF-Watch® SX, sem pré-carga, em paciente pediátrico [Fonte: arquivo pessoal]

Figura 5 - Captura de tela do programa de computador TOF-Watch® SX monitor computer program. Parte superior da tela corresponde aos valores numéricos dos parâmetros de monitorização NM. Parte inferior da tela corresponde à representação gráfica: linha azul horizontal: temperatura da pele; linhas azuis verticais: valor de altura de T1; pontos vermelhos: valor da RSQE; momento A: calibração do monitor; momento B: administração de rocurônio 0,3 mg/kg. Observa-se a recuperação espontânea [Fonte: arquivo pessoal]

4.4.1 Parâmetros da monitorização neuromuscular

Os seguintes parâmetros foram analisados e comparados entre os grupos C e T: tempo para a estabilidade de T1, definido como tempo necessário para se obter estabilidade de T1 antes da administração de FBNM; altura inicial de T1, definido como a altura de T1 antes da administração de FBNM; início de ação do FBNM, definido como tempo para redução na altura de T1 em 95%; tempo de reaparecimento de T1, T2, T3 e T4. Tempos não corrigidos (não normalizados) e normalizados para a RSQE atingir os seguintes valores: 0,2; 0,3; 0,4; 0,5; 0,6; 0,7; 0,8 e 0,9. Tempo para a recuperação de T1 alcançar 25% e 75% do valor final, definido como duração 25% e 75%, respectivamente. O índice de recuperação 25%-75%, definido como tempo entre T1 25% e T1 75%; e a altura final de T1, definido como a altura de T1 após a recuperação da função NM, também foram analisados. Além disso, foram coletados os ajustes do monitor NM (sensibilidade e corrente elétrica calculada).

De acordo com os protocolos de BPPC em estudos farmacodinâmicos de FBNMs, os tempos de recuperação foram reportados de forma não corrigida (não normalizada) e normalizada em referência à RSQE antes da administração de FBNM.⁵⁷

4.5 Análise estatística

O tamanho da amostra deste estudo foi baseado nos resultados do estudo de Bock *et al.*⁶⁵, segundo estes, o tempo de recuperação espontânea para a RSQE atingir 0,9 em pacientes pediátricos, após dose única de rocurônio 0,6 mg/kg, foi de 42,8±9 minutos. Postulou-se que por meio do uso de estímulo tetânico antes da calibração, o tempo médio para se atingir RSQE de 0,9 não seria menor que 35 minutos. Com poder de 80% e confiança de 95%, o tamanho de amostra necessário para a condução do estudo foi de 21 pacientes em cada grupo.

A análise estatística foi realizada utilizando Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) e IBM SPSS Statistics versão 20 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). O teste t de Student foi empregado para variáveis contínuas normalmente distribuídas. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para variáveis contínuas com distribuição não normal. O teste de Qui-Quadrado foi empregado para variáveis categóricas. Para comparar FC, PAS e PAD, ao longo do tempo e por grupo, foi utilizado o modelo de análise de variância (ANOVA) com medidas repetidas. Os dados são apresentados como média ± desvio padrão (DP). Valores de p menores que 0,05 foram considerados estatisticamente significantes.

5 RESULTADOS

Cinquenta pacientes foram selecionados para este estudo clínico. Dois pacientes no grupo Tétano foram excluídos da análise como resultado da interferência da equipe cirúrgica no monitor NM durante a coleta de dados (Figura 6). Dados de 48 pacientes foram analisados. Os pacientes foram acompanhados durante o período de internação. Nenhuma complicação relacionada ao monitor NM foi relatada no pós-operatório. Não houve migração de pacientes entre os grupos.

Figura 6 - Diagrama CONSORT mostrando recrutamento e fluxo de pacientes (CONSORT, Consolidated Standards of Reporting Trials)

Os dados antropométricos dos pacientes estão relacionados na Tabela 1. Não houve diferenças entre os grupos com relação a sexo, idade, peso, índice de massa corpórea (IMC), percentis de crescimento ou estado físico.

Tabela 1 - Características antropométricas dos pacientes

	Grupo Controle (n = 25)	Grupo Tétano (n = 23)	p
Sexo (M/F)	16/9	20/3	0,067*
Idade (anos)	6,8±2,7	5,6±2,35	0,118**
Peso (kg)	24,6±11,1	21,3±6,6	0,217**
Altura (cm)	121,8±23,5	115,2±15,5	0,258**
IMC (kg/m ²)	17,2±7,6	15,7±1,3	0,36**
Percentil de crescimento	38,5±27	44,6±22,2	0,4**
Estado físico			0,181*
1	15	18	
2	10	5	
n	25	23	

NOTA: Os dados são apresentados como média ± desvio padrão, exceto sexo e estado físico.

*Teste não paramétrico Qui-Quadrado

**Teste paramétrico t-Student

Os parâmetros da monitorização NM estão contidos nas Tabelas 2 e 3.

O tempo necessário para estabilização da altura de T1 não apresentou diferença estatística entre o grupo Controle (C) e o grupo Tétano (T) (grupo C: 195±203 segundos vs. grupo T: 116±81,6 segundos; p=0,322). Os dados estão apresentados na Tabela 2 e Gráfico 1.

Tabela 2 - Tempos para estabilização e início de ação, alturas inicial e final de T1, RSQE após calibração

	Grupo Controle (n = 25)	Grupo Tétano (n = 23)	p
Tempo para estabilização (s)	195±203	116±81,6	0,322*
RSQE após calibração (%)	109,7±14	108±10,8	0,353**
Altura inicial de T1 (%)	98±12,4	82,7±8	<0,001 ^{1**}
Altura final de T1 (%)	95,3±15,8	69,3±8,7	<0,001 ^{1**}
Tempo de início de ação (s)	57,5±16,9	58,3±31,2	0,099**

NOTA: Os dados são apresentados como média ± desvio padrão

¹p menor do que 0,05

*Teste não paramétrico Mann-Whitney

** Teste paramétrico t-Student

Gráfico 1 - Gráfico de caixa com a distribuição dos valores de tempo de estabilização entre os grupos e tétano (T) e controle (C)

NOTA: A caixa é formada pelo primeiro e terceiro quartil e pela mediana. As hastes inferiores e superiores se estendem, respectivamente, aos percentis 10 e 90. Os círculos abertos representam valores atípicos (*outliers*). Não houve diferença estatística entre os grupos. O tempo de estabilização é apresentado em segundos.

Os valores da RSQE capturados após a calibração e antes da administração do FBNM não diferiram entre os grupos C e T (grupo C: 109,7% vs. grupo T: 108%, $p=0,638$). Além disso, após a estabilização, a altura de T1 mostrou diferença significativa entre os grupos C e T (grupo C: 98% vs. grupo T: 82,7%; $p<0,001$). A altura final de T1 também mostrou diferença significativa entre os grupos. Pacientes no grupo Controle (C) apresentaram altura final de T1 maior do que o grupo Tétano (T) (grupo C: 95,3% vs. grupo T: 69,3%; $p<0,001$).

Tabela 3 - Tempos de recuperação

	Grupo Controle (n = 25)	Grupo Tétano (n = 23)	p
Tempo de recuperação para			
Reaparecimento de T1	20,8±5,4	18,4±6,1	0,152
Reaparecimento de T2	24,4±5,7	21,5±6,6	0,121
Reaparecimento de T3	26,8±6,1	23,6±7,1	0,127
Reaparecimento de T4	27,7±6,3	24,5±7,2	0,127
Tempo para T1 25% (T1 final) (duração 25%)	27,8±6,7	23,5±6,4	0,018 ¹
Tempo para T1 75% (T1 final)	37,3±13	32,2±8,6	0,095
Intervalo tempo 25%-75% (T1 final)	11±5,3	8,7±3	0,133
Tempo RSQE 0,2 não normalizado	29,9±6,6	27,3±7,5	0,232
Tempo RSQE 0,2 normalizado	30,4±6,6	27,6±7,5	0,162
Tempo RSQE 0,3 não normalizado	31,9±6,8	28,6±8,1	0,162
Tempo RSQE 0,3 normalizado	32,3±6,7	29±8,4	0,159
Tempo RSQE 0,4 não normalizado	33,5±6,8	29,9±8,5	0,145
Tempo RSQE 0,4 normalizado	34,0±6,8	30,3±8,5	0,145
Tempo RSQE 0,5 não normalizado	34,8±7	31,2±8,9	0,133
Tempo RSQE 0,5 normalizado	35,5±7	31,5±8,9	0,082
Tempo RSQE 0,6 não normalizado	36,4±7,2	32,4±9,2	0,11
Tempo RSQE 0,6 normalizado	36,8±8,4	33±9,4	0,091
Tempo RSQE 0,7 não normalizado	38,9±8,2	34,1±9,8	0,064
Tempo RSQE 0,7 normalizado	40,1±7,9	34,8±10	0,047 ¹
Tempo RSQE 0,8 não normalizado	41,5±9,8	36±10,8	0,06
Tempo RSQE 0,8 normalizado	43,8±9,4	37,4±11	0,04 ¹
Tempo RSQE 0,9 não normalizado	42,3±8	39,1±12,4	0,223
Tempo RSQE 0,9 normalizado	49,9±12,2	41,7±13,1	0,026 ¹

NOTA: Os dados são apresentados como média ± desvio padrão

¹p menor do que 0,05

O tempo de início de ação (tempo para redução em 95% da altura de T1) não exibiu diferença significativa entre os grupos C e T (grupo C: $57,5 \pm 16,9$ segundos vs. grupo T: $58,3 \pm 31,2$ segundos; $p=0,917$).

Com relação aos tempos de recuperação NM, diferenças não foram observadas nos seguintes parâmetros: tempo de reaparecimento de T1, T2, T3, T4, duração 75% (tempo para T1 alcançar 75% do T1 final) e intervalo de recuperação 25-75% (tempo entre T1 atingir 25% e 75%)

A duração 25% (tempo para T1 recuperar 25% do valor final) apresentou diferença estatística entre os grupos C e T (grupo C: $27,8 \pm 6,7$ minutos vs. grupo T: $23,5 \pm 6,4$ minutos; $p=0,018$).

Ademais, não houve diferenças estatísticas nos tempos de recuperação NM não corrigidos (não normalizados) da RSQE entre os grupos: 0,2 ($p=0,232$), 0,3 ($p=0,162$), 0,4 ($p=0,145$), 0,5 ($p=0,133$), 0,6 ($p=0,11$), 0,7 ($p=0,064$), 0,8 ($p=0,06$) or 0,9 ($p=0,223$). Os seguintes tempos de recuperação normalizados da RSQE também não apresentaram diferença entre os grupos: 0,2 ($p=0,162$), 0,3 ($p=0,159$), 0,4 ($p=0,145$), 0,5 ($p=0,082$) ou 0,6 ($p=0,091$). Entretanto, os tempos normalizados da RSQE 0,7, 0,8 e 0,9 mostraram diferença significativa entre o grupo Controle e o grupo Tétano ($p=0,047$, 0,04 e 0,026; respectivamente).

A corrente elétrica calculada em miliamperes do monitor após a calibração e a sensibilidade estão dispostos na Tabela 4. A corrente elétrica não apresentou diferença entre os grupos (grupo C: 48,2 mA vs. grupo T: 47,2 mA; $p=0,782$). O mesmo comportamento foi observado no ajuste sensibilidade (grupo C: 128 vs. grupo T: 103,8; $p=0,072$) apresentado na Tabela 4 e Gráfico 2.

Tabela 4 - TOF Watch® SX: ajustes após a calibração

	Grupo Controle (n = 25)	Grupo Tétano (n = 23)	p
Sensibilidade TOF Watch® SX	128±41,1	103,8±49,8	0,072
Corrente elétrica (mA)	48,2±12,1	47,2±13,5	0,782

NOTA: Os dados são apresentados como média ± desvio padrão

Gráfico 2 - Gráfico de caixa com a distribuição dos valores de sensibilidade do monitor NM entre os grupos controle (C) e tétano (T)

NOTA: A caixa é formada pelo primeiro e terceiro quartil e pela mediana. As hastes inferiores e superiores se estendem, respectivamente, aos percentis 10 e 90. Os círculos abertos representam valores atípicos (*outliers*). Não houve diferença estatística entre os grupos.

Os valores de FC, PAS e PAD de sete momentos distintos foram analisados (15, 10 e cinco minutos antes da administração do FBNM; no momento da administração do FBNM; e 5, 10 e 15 minutos após a administração do FBNM). Os resultados de FC, PAS e PAD não mostraram diferença entre os grupos, nem ao longo do tempo e nem na interação entre grupo e tempo. As comparações estão representadas nos Gráficos 3, 4 e 5.

Gráfico 3 - Barra de erros com o resultado da comparação da FC ao longo do tempo entre os grupos controle (C) e tétano (T)

Nota: Os círculos abertos representam as médias. As hastes inferiores e superiores representam o erro padrão da média. A extremidade da haste inferior corresponde ao valor da média subtraído o erro padrão. A extremidade da haste superior corresponde ao valor da média acrescido do erro padrão.

Gráfico 4 - Barra de erros com o resultado da comparação da PAS ao longo do tempo entre os grupos controle (C) e tétano (T)

Nota: Os círculos abertos representam as médias. As hastes inferiores e superiores representam o erro padrão da média. A extremidade da haste inferior corresponde ao valor da média subtraído o erro padrão. A extremidade da haste superior corresponde ao valor da média acrescido do erro padrão.

Gráfico 5 - Barra de erros com o resultado da comparação da PAD ao longo do tempo entre os grupos controle (C) e tétano (T)

Nota: Os círculos abertos representam as médias. As hastes inferiores e superiores representam o erro padrão da média. A extremidade da haste inferior corresponde ao valor da média subtraído o erro padrão. A extremidade da haste superior corresponde ao valor da média acrescido do erro padrão.

6 DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo mostram que a duração 25% e os tempos normalizados da RSQE 0,7, 0,8 e 0,9 foram significativamente mais curtos no grupo Tétano (T) do que no grupo Controle (C). Todos os demais parâmetros de recuperação não apresentaram diferença estatística. O tempo necessário para estabilização da altura de T1 após a calibração não foi diferente entre os grupos. Além disso, foi demonstrado que alturas médias inicial e final de T1 foram menores no grupo Tétano do que no grupo Controle. O tempo de início de ação, corrente elétrica calculada e sensibilidade não diferiram entre os grupos.

Lee *et al.*¹⁰ estudaram três grupos de pacientes usando o método da mecanomiografia sob anestesia com óxido nitroso e isoflurano: grupo controle, onde os pacientes receberam estímulo elétrico na modalidade SQE em ambos os membros superiores por 20 minutos; grupo 2s, onde os pacientes receberam estímulo tetânico de 50 Hz por dois segundos seguido da modalidade SQE em um dos membros superiores enquanto o outro recebeu a SQE por 20 minutos; e grupo 5s, com a mesma lógica do grupo 2s exceto pela aplicação de estímulo tetânico de 50 Hz por cinco segundos ao invés de dois segundos. Os diferentes esquemas de estímulos elétricos aplicados em ambos nervos ulnares permitiu uma análise pareada entre os grupos. Os autores encontraram que estímulos tetânicos de 50 Hz com duração de dois segundos e cinco segundos, precedendo um período de

estabilização de dois minutos, resultou em tempos de recuperação clínica comparáveis ao grupo que permaneceu 20 minutos em período de estabilização. Além disso, os braços controle que receberam estímulos na modalidade RSQE por 20 minutos em todos os grupos tiveram significativo aumento da altura de T1 (149 ± 15 , 133 ± 12 , 145 ± 23 ; valores são média $\pm$ desvio padrão). Este comportamento não foi observado nos grupos que receberam estimulação tetânica de 50 Hz por dois segundos e cinco segundos (104 ± 2 e 101 ± 7 , respectivamente).

Kopman *et al.*¹¹ utilizaram a aceleromiografia (TOF-Guard® Organon, Boxtel, The Netherlands) para comparar três grupos, de 10 pacientes cada, recebendo três estímulos elétricos diferentes: grupo 1, onde os pacientes receberam estímulo na modalidade SQE a cada 15 segundos por 25 minutos (total de ao menos 400 estímulos aplicados); grupo 2, estímulo simples na frequência de 1 Hz por 10 minutos (600 estímulos) e depois iniciado modo SQE a cada 15 segundos por mais 10-15 minutos; grupo 3, estímulo tetânico de 50 Hz por cinco segundos seguido por calibração, em até 60 segundos, e após iniciado modo SQE a cada 15 segundos por 22,5 minutos. Eles concluíram que um estímulo tetânico de 50 Hz por cinco segundos, administrado antes da calibração, encurtou consideravelmente o tempo necessário para se alcançar estabilidade utilizando o método de aceleromiografia. Ademais, eles encontraram grande variação na altura de T1 ao final do estudo nos grupos que receberam estímulos nas modalidades SQE e 1 Hz (158 ± 26 e 142 ± 19 , respectivamente). No grupo tétano, a altura de T1 variou entre 97% e 105% dos valores controles. Entretanto, FBNMs não foram utilizados neste estudo.

Baseado nos resultados destes dois estudos supracitados, o último consenso para BPPC em estudos farmacodinâmicos de FBNMs defendeu a aplicação de estímulo tetânico de 50 Hz por cinco segundos imediatamente antes da calibração⁵⁷. Dessa maneira, uma resposta estável, com menos de 5% de variação e por pelo menos dois minutos, originando uma linha de base, pode ser alcançada mais precocemente nos pacientes.

Todavia os achados do presente estudo estão em desacordo com as recomendações mencionadas acima. Uma possível explicação é que o momento utilizado para a calibração seria o responsável pelas diferenças observadas entre os grupos. A calibração do monitor no grupo Tétano foi realizada logo após o estímulo tetânico. Este momento coincide com o começo do período de potencialização pós-tetânica (PPT).

Estímulos indiretos e repetitivos da musculatura esquelética podem causar potencialização da resposta muscular, e este aumento pode persistir por um período de tempo antes de retornar à linha de base. Guttman *et al.*⁶⁶, em 1937, descreveram o fenômeno de PPT ao investigar preparações de nervo-músculo de sapos. O resultado foi que “*discreto mas duradouro aumento ocorreu em sapos*” após a aplicação do estímulo tetânico. Slomic *et al.*⁶⁷ estudaram mudanças pós-tetânicas em voluntários (n=30) e em pacientes com mistenia grave (n=23). Eles encontraram aumento de 30% na altura da resposta muscular de voluntários o qual persistiu por três minutos ou mais. Estas respostas mecânicas do músculo adutor do polegar em pacientes hígidos também foram estudadas por Krarup⁶⁸. Ele mostrou que o aumento na resposta após a PPT foi de $27 \pm 4\%$. A altura da resposta retornou aos valores pré-tétano entre seis a 10 minutos após o estímulo tetânico.

Ao utilizar a função CAL 2, o monitor TOF-Watch® SX automaticamente determina a corrente supramáxima e simultaneamente ajusta a altura da primeira resposta da SQE (T1) para 100%. Este ajuste de altura de T1 é feito por meio do parâmetro sensibilidade. A sensibilidade significa como o sensor mensura a aceleração muscular. Ela pode ser ajustada, de forma automática durante a calibração, entre os valores de 1 a 512, onde 512 representa o ajuste mais sensível. Quanto mais intensa a contração muscular, menor a sensibilidade e vice-versa. O ajuste de sensibilidade de 157 é o valor padrão⁶⁹.

Os presentes resultados mostraram que a sensibilidade média no grupo Tétano foi menor do que no grupo Controle (Tabela 4 e Gráfico 2). Entretanto, esta diferença não foi estatisticamente significativa. A menor sensibilidade poderia ser resultado da calibração que ocorreu em momento de resposta mecânica aumentada. Por conseguinte, o monitor reduziria sua sensibilidade, durante a calibração, para compensar esta resposta mecânica de maior intensidade que ocorre durante a PPT. Além disso, esta menor sensibilidade poderia levar a menor grau de diferenciação entre as respostas T1 e T4 (fadiga) na modalidade RSQE durante a fase de recuperação do bloqueio NM. Desta maneira, os estágios finais do bloqueio seriam alcançados antes no grupo Tétano devido a esta menor capacidade de diferenciar as alturas das respostas nas fases finais, apesar de não haver diferença estatística entre os grupos neste parâmetro (Figura 7).

Acredita-se que em decorrência desta menor capacidade de diferenciação entre as respostas T1 e T4, o grupo tétano apresentou tempos de recuperação mais curtos. Mais especificamente nas fases finais de recuperação do bloqueio NM, representado pelas variáveis tempo normalizado da RSQE 0,7, 0,8 e 0,9. Em média, o grupo tétano alcançou o tempo normalizado da RSQE 0,9 8,2 minutos mais cedo que o grupo controle (grupo controle: $49,9 \pm 12,2$ minutos vs. grupo tétano: $41,7 \pm 13,1$ minutos; $p=0,026$).

A variável normalizada RSQE 0,9 representa o valor no qual pode-se garantir que o BNMR está ausente. Ao inferirmos que a diferença nas fases finais de recuperação do bloqueio NM esta relacionada tão somente a artefatos do monitor NM durante a calibração, acredita-se que os pacientes do grupo tétano ficaram expostos aos riscos associados ao BNMR em comparação ao grupo controle.

Figura 7 - Representação esquemática da interpretação das contrações musculares, pelo monitor NM, com diferentes sensibilidades. A linha tracejada representada a janela de medida da respectiva sensibilidade [Fonte: arquivo pessoal]

Kopman *et al.*¹¹ também encontraram diferenças significantes nas alturas de T1 logo após o monitor ser calibrado. Enquanto nos grupos RSQE e 1 Hz mostraram valores de $101\pm4\%$ e $101,5\pm4\%$, respectivamente, o grupo Tétano apresentou valores de $90\%\pm7,7\%$ (variação, 79%-105%). Os autores justificaram este valor menor devido à calibração ter ocorrido no período de PPT. Em face destas variações na altura controle de T1, os valores iniciais de T1 dos três grupos foram normalizados para 100% no tempo zero (primeira RSQE registrada após a calibração).

Os dados deste estudo revelaram resultado similar em relação à altura inicial de T1 entre o grupo Controle e o grupo Tétano (98% vs. 82,7%; $p<0,001$, respectivamente). Embora a calibração automática (CAL 2) tem a função de ajustar a altura de T1 para 100% (Figura 8), isto foi impossível no grupo Tétano (Figura 9).

Figura 8 - Aspecto gráfico do programa de computador demonstrando a estabilidade da altura de T1 após a calibração. Momento A: calibração do monitor; momento B: administração de rocurônio 0,6 mg/kg [Fonte: arquivo pessoal]

Figura 9 - Aspecto gráfico do programa de computador demonstrando a inabilidade de ajuste da altura de T1 para 100% após aplicação de estímulo tetânico. Momento A: calibração após a aplicação de estímulo tetânico; momento B: reinicialização do monitor; momento C: calibração do monitor; momento D: administração de rocurônio 0,6 mg/kg [Fonte: arquivo pessoal]

Apesar de não haver diferença estatística entre os dois grupos, acredita-se que a menor sensibilidade do monitor no grupo Tétano possa ser a razão para a menor altura inicial de T1. Isto significa menor sensibilidade à aceleração muscular que, por sua vez, falha em ajustar T1 para 100%. Similarmente, os valores finais de altura de T1 também demonstraram diferença entre os grupos Controle e Tétano (95,3% vs. 69,3%; $p < 0,001$, respectivamente).

Apesar do baixo valor médio da altura final de T1 durante a fase de recuperação no grupo Tétano, ele está em concordância com as recomendações de BPPC em estudos farmacodinâmicos de FBNMs, na qual a resposta de T1 deve ser de 80%-120% do valor de controle (linha de base)⁵⁷.

No presente estudo, o uso de estimulação tetânica foi testado para encurtar o tempo necessário para se atingir estabilidade de altura de T1 antes da administração de FBNMs. O tempo requerido para estabilização de T1 não apresentou diferença estatística entre os grupos (Tabela 2 e Gráfico 1). Os resultados do presente estudo, em pacientes pediátricos, estão em

contraste com aqueles publicados por Kopman *et al.*¹¹, os quais mostraram que estimulação tetânica de 50 Hz por cinco segundos, imediatamente antes da calibração inicial, encurta consideravelmente o tempo necessário para se atingir uma linha de base em pacientes adultos.

Conforme mencionado acima, a PPT é um fenômeno transitório e por isso, duas possibilidades são sugeridas para evitar interferência com a monitorização NM: 1) Realizar a calibração logo após o estímulo tetânico (com a expectativa de ser necessário um ajuste manual da altura de T1 para 100%); ou 2) esperar um período de tempo maior antes da realização da calibração após a aplicação do estímulo tetânico. Baseado no estudo de Krarup⁶⁸, o tempo necessário de espera para a realização da calibração situa-se entre seis a 10 minutos. Este é o período de tempo suficiente para o término do efeito de PPT, com o retorno da altura das respostas para os valores anteriores ao tétano.

Optou-se por não realizar o ajuste manual da altura de T1 para 100%, por meio de intervenções nos valores de sensibilidade já calculados na calibração (esta seria a possibilidade número 1 supracitada), pois acredita-se que este procedimento é trabalhoso e limita seu emprego em tempo real. Além disso, a visualização da altura de T1 só é possível por meio do programa de computador TOF-Watch[®] SX monitor computer program. Portanto, este é um procedimento para se realizar somente na análise de dados, após o fim da coleta dos mesmos, o que o torna pouco útil na prática clínica diária. Portanto, sugeriu-se um maior período de espera entre a aplicação do estímulo tetânico e a calibração da monitorização NM.

Eventualmente, há uma preocupação de que a monitorização NM intraoperatória possa estar associada com irritação da pele ao redor do local de estimulação ou mialgia dos músculos testados. Esta monitorização, um método não invasivo, é considerada segura e geralmente sem risco para o paciente. A literatura apresenta pelo menos duas publicações que relatam a presença de eritema no local da estimulação e mialgia do músculo testado.

Nakamura *et al.*⁷⁰ relataram a ocorrência de eritema de pele em três pacientes após a monitorização da junção neuromuscular. As intervenções cirúrgicas duraram quatro horas e 50 minutos, oito horas e 20 minutos e oito horas e 50 minutos, respectivamente. Em todos os três casos, o eritema regrediu em poucos dias, sem a necessidade de tratamento específico. Nenhum destes pacientes sofreu nenhum tipo de sequela tardia.

Arnberger *et al.*⁷¹ pesquisaram as questões de tolerabilidade da pele e dor muscular após a aplicação da monitorização neuromuscular. Este estudo prospectivo envolveu 220 pacientes. A duração da anestesia foi de 120 minutos (± 60 minutos). Os pacientes receberam monitorização NM contínua durante todo o procedimento. A estimulação foi administrada com corrente elétrica constante de 50 mA. Os seguintes parâmetros foram avaliados durante as primeiras 24 horas após a cirurgia: irritação da pele ao redor do local de estimulação; dermatite de contato ao redor do local de estimulação; dor muscular nos músculos utilizados para monitorização. Não foram encontradas alterações nos locais de estimulação ou nos músculos pesquisados dos pacientes investigados. Desta forma, os autores concluíram que a monitorização NM é simples e fácil de ser realizada, além de ser inócua para o paciente.

No presente estudo, nenhuma complicação relacionada ao emprego do monitor NM foi relatada no período pós-operatório.

Claudius *et al.*⁷² avaliaram a precisão e viés da AMG e sua possível dependência entre os membros superiores (dominante e não dominante). O único viés significativo encontrado, entre os membros superiores dominante e não dominante, foi o tempo de início de ação. Em oito pacientes dos 20 estudados, o tempo de início de ação foi mais longo no braço dominante. Entretanto, os autores consideraram esta diferença com pouca relevância clínica. Desta forma, concluíram que a dominância entre os membros superiores não precisa ser levada em consideração quando da monitorização NM em pacientes adultos.

Até o momento, não há referências na literatura médica acerca do impacto da dominância entre membros superiores na monitorização NM de pacientes pediátricos. Postulou-se que, devido ao gradativo desenvolvimento neuropsicomotor, uma faixa etária mais jovem possa tornar esse tópico de menor relevância. No presente estudo, a variável tempo de início de ação não exibiu diferença significativa entre os grupos C e T (grupo C: $57,5 \pm 16,9$ segundos vs. grupo T: $58,3 \pm 31,2$ segundos; $p=0,917$). Este resultado corrobora a presente hipótese.

Os FBNMs são, geralmente, administrados por meio de acesso venoso periférico e carregados até seu local de ação pela corrente sanguínea. Portanto, o tempo de início de ação pode sofrer grande influência dos seguintes fatores circulatórios: débito cardíaco, tempo circulatório para o grupo muscular estudado e fluxo sanguíneo muscular⁷³. Ademais, rocurônio é

o FBNM adespolarizante que apresenta a maior incidência de anafilaxia^{74,75}. A hipotensão advinda de tal evento adverso pode interferir sobremaneira na variável tempo de início de ação. Os Gráficos 3, 4 e 5 representam, respectivamente, a FC, PAS e PAD em sete momentos distintos: 15, 10 e cinco minutos antes da administração do FBNM; no momento da administração do FBNM; e cinco, 10 e 15 minutos após a administração do FBNM. Não houve diferenças hemodinâmicas entre os grupos, nem ao longo do tempo e nem na interação entre grupo e tempo. Estes resultados reforçam a ausência de diferença dos tempos de início de ação entre os grupos.

Quando, inicialmente, um FBNM alcança a região da junção NM, há uma grande diferença entre as concentrações sanguíneas, maior concentração, e teciduais, menor concentração. Dessa maneira, uma grande quantidade de FBNM se difunde para fora do espaço intravascular. O tempo para se atingir uma dada concentração de FBNM, no sítio de ação, depende de quão rápido este é ofertado. Esta função recai sobre o fluxo sanguíneo muscular. A atividade metabólica muscular afeta o seu fluxo sanguíneo, e a estimulação de contrações musculares pode se associar a grandes aumentos deste fluxo⁷³.

McCoy *et al.*⁷⁶ demonstraram que o tempo de início de ação de atracúrio, mivacúrio e vecurônio variou conforme a duração da estimulação, na modalidade SQE, antes da administração destes FBNMs. O início de ação foi mais rápido quando a estimulação foi feita por períodos de tempo mais longos, e este comportamento foi progressivo até 20 minutos. Os autores sugeriram que o fluxo sanguíneo para a região do músculo adutor do polegar aumentou progressivamente até 20 minutos de estimulação.

Neste estudo, de acordo com o esquema apresentado na Figura 2, o grupo controle recebeu 16 estímulos elétricos antes da calibração enquanto o grupo tétano recebeu 266 estímulos. Aventou-se a possibilidade de que este maior número de estimulações poderia gerar maior fluxo sanguíneo para a musculatura estudada. Por conseguinte, alterações no tempo de início de ação. Entretanto, baseado na similaridade dos valores desta variável entre os grupos, esta hipótese foi refutada.

Este estudo tem algumas limitações. A pré-carga aumenta a precisão da aceleromiografia (Figura 2) ^{58,64}. Entretanto, até o momento, não há estudos de seu uso em pacientes pediátricos. A força apropriada a ser aplicada na pré-carga nesta população ainda é desconhecida. Por esta razão, optou-se pela sua não aplicação nos pacientes. Como foram incluídos apenas crianças classificadas como estado físico 1 ou 2 sem alterações da transmissão NM e submetidos a cirurgia eletiva, os resultados não podem ser extrapolados para outras populações.

As recomendações de BPPC em estudos farmacodinâmicos de FBNMs mostram que a faixa etária pediátrica está compreendida em pacientes de dois a 11 anos de idade⁵⁷. Entretanto, esta recomendação, seguida no presente estudo, mostrou-se como um intervalo muito extenso na população pediátrica. A composição corporal difere de acordo com a idade, incrementos anuais no IMC durante a infância são geralmente atribuídos ao aumento de massa muscular mais do que o compartimento de gordura⁵. O impacto desta maior proporção de massa magra na monitorização NM é desconhecido.

Mais estudos são necessários em pacientes pediátricos para confirmar os presentes resultados, para determinar a utilidade do estímulo tetânico no encurtamento do tempo necessário para a estabilização e a segurança em relação aos menores tempos de recuperação. Acredita-se que um período maior de tempo deva ser considerado entre a aplicação do estímulo tetânico e a calibração da monitorização NM em pacientes pediátricos.

7 CONCLUSÕES

Em conclusão, o presente estudo mostrou que a estimulação tetânica de 50 Hz antes da calibração:

- a) não modificou o tempo de estabilização da altura de T1 entre os grupos;
- b) resultou em menores valores das alturas inicial e final de T1 no grupo tétano;
- c) encurtou a duração 25 e o tempo normalizado da RSQE 0,7, 0,8 e 0,9.

Anexo A - Aprovação da Comissão de Ética

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: EFEITO DA APLICAÇÃO DO ESTÍMULO ELÉTRICO TETÂNICO NO DESEMPENHO DO MONITOR DE JUNCÃO NEUROMUSCULAR, EM PACIENTES PEDIÁTRICOS SUBMETIDOS A PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS ABDOMINAIS E/OU PERINEAIS, COM O USO DE ROCURÔNIO
Pesquisador Responsável: Marcelo Luis Abramides Torres **Versão:** 2
Pesquisador Executante: Ricardo Vieira Carlos **CAAE:** 22225014.7.0000.0068
Finalidade Acadêmica: Doutorado
Orientador: Maria José Carvalho Carmona
Instituição: HCFMUSP
Departamento: CIRURGIA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 11398
Número do Parecer: 952.642
Data da Relatoria: 11/02/2015
Apresentação do Projeto: Trata-se de estudo prospectivo randomizado de duas técnicas diferentes de estimulação elétrica inicial para calibração de aparelho de monitorização da junção neuro muscular em anestesia geral de pacientes pediátricos. O pesquisador encaminha carta informando que a Profa. Dra. Maria José Carvalho Carmona passará a ser orientadora do Dr. Ricardo Vieira Carlos
Objetivo da Pesquisa: Verificar se estimulação tetânica permite tempo de calibração mais curto do equipamento
Avaliação dos Riscos e Benefícios: Riscos adicionais mínimos e esclarecidos no TCLE
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: A pesquisa é inovadora e pode auxiliar aperfeiçoamento da técnica
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Adequados
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Ciência e aprovação da inclusão da Profa. Maria José Carvalho Carmona
Situação do Parecer: Aprovado
Necessita Apreciação da CONEP: Não
Considerações Finais a critério do CEP:: Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados

São Paulo, 23 de Fevereiro de 2015

Prof. Dr. Alfredo José Mansur
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar
CEP 05403-010 - São Paulo - SP.

55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: .M ☐ F ☐
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO Nº APTO:
 BAIRRO: CIDADE
 CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
 NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M ☐ F ☐
 DATA NASCIMENTO.:/...../.....
 ENDEREÇO Nº APTO:
 BAIRRO: CIDADE
 CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **EFEITO DA APLICAÇÃO DO ESTÍMULO ELÉTRICO TETÂNICO NO DESEMPENHO DO MONITOR DE JUNÇÃO NEUROMUSCULAR, EM PACIENTES PEDIÁTRICOS SUBMETIDOS A PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS ABDOMINAIS E PERINEAIS, COM O USO DE ROCURÔNIO**

PESQUISADOR : Marcelo Luis Abramides Torres.

CARGO/FUNÇÃO: Professor Associado

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 41.697

UNIDADE DO HCFMUSP: Setor de Anestesia do Instituto da Criança

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☒ RISCO MÉDIO ☐
 RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

3. DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 anos

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

O propósito deste documento é dar ao senhor (a) as informações sobre a pesquisa e, se assinado, dará a permissão para o paciente sob sua responsabilidade participar do estudo. O documento descreve o objetivo, procedimentos, benefícios e eventuais riscos ou desconfortos caso queira participar. O senhor (a) só deve permitir que o paciente sob sua responsabilidade participe do estudo se quiser, e pode se recusar a participar ou se retirar deste estudo a qualquer momento.

O paciente sob sua responsabilidade será submetido a anestesia geral para a realização de uma cirurgia. O motivo que nos leva a estudar o relaxamento dos músculos durante a cirurgia é porque este mesmo relaxamento muscular facilita a realização da cirurgia e pode reduzir a dose de outras medicações anestésicas. O relaxamento muscular durante uma cirurgia é feito através de medicamentos específicos para esta finalidade, são os chamados relaxantes musculares.

Para se estudar o grau de relaxamento dos músculos é utilizado um aparelho que precisa ser calibrado. Este aparelho fica ligado no primeiro dedo da mão (dedão) e na região do pulso do paciente. Através de pequenos estímulos elétricos no pulso, é possível avaliar se os músculos estão bem relaxados para a cirurgia através da contração do primeiro dedo (dedão). Este aparelho só é ligado quando o paciente está anestesiado, ou seja, o paciente não vai sentir nenhum tipo de dor assim como também não vai lembrar de nada .

A pesquisa se justifica pois tem uma técnica de calibração do monitor, que mede o relaxamento muscular, que pode ser mais rápida e que ainda não foi testada em pacientes na idade entre 2 a 11 anos. Nesta nova técnica, o aparelho realiza uma descarga de corrente elétrica por 5 segundos (estímulo elétrico tetânico), o que pode tornar a calibração mais rápida. Após a calibração, o paciente vai receber uma dose do medicamento rocurônio, que faz o relaxamento muscular.

O objetivo desse projeto é avaliar o funcionamento deste aparelho com esta nova técnica de calibração.

Os pacientes autorizados a participar do estudo serão sorteados para fazer parte de um entre dois grupos diferentes. Em um grupo a calibração será feita após a estabilização do aparelho com sequência de quatro estímulos elétricos aplicados a cada 15 segundos. Em outro grupo, primeiro será realizado um estímulo elétrico por cinco segundos (estímulo tetânico) e depois será iniciado a sequência de quatro estímulos aplicados a cada 15 segundos. Após se verificar a estabilidade, o aparelho será calibrado.

O estímulo elétrico por cinco segundos (estímulo tetânico) será a única intervenção diferente da habitualmente realizada em cirurgias como a que o paciente sob sua responsabilidade irá se submeter. Todas as informações sob o funcionamento do aparelho serão armazenados em computador portátil.

Existe um risco muito pequeno de ocorrer uma área de irritação (vermelhidão) temporária no pulso, no local onde são aplicados os pequenos estímulos elétricos. Por outro lado, o paciente vai apresentar melhores condições para a cirurgia ser feita, com o uso do medicamento que faz o relaxamento muscular.

O problema da irritação (vermelhidão) na região do pulso, se acontecer, será visível logo no fim da cirurgia. Não é necessário nenhum tipo de tratamento específico para esta ocorrência, que é temporária. Caso ele ocorra, será informado a você assim que for possível. Qualquer medida necessária para tratar esta irritação (vermelhidão) será rapidamente tomada.

Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Prof. Dr. Marcelo Luis Abramides Torres, que pode ser encontrada no endereço Av Enéas Carvalho de Aguiar, n 255 – São Paulo, Telefone(s) 2661-6787 ou 2661-6365. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato ou com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) –Av. Dr. Arnaldo, 455 – Instituto Oscar Freire – 1º andar– tel: -3061-8004, FAX: 3061-8004– E-mail: cep.fmusp@hcnet.usp.br

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição; Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo” **EFEITO DA APLICAÇÃO DO ESTÍMULO ELÉTRICO TETÂNICO NO DESEMPENHO DO MONITOR DE JUNÇÃO NEUROMUSCULAR, EM PACIENTES PEDIÁTRICOS SUBMETIDOS A PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS ABDOMINAIS E/OU PERINEAIS, COM O USO DE ROCURÔNIO**” Eu discuti com a Prof. Dr. Marcelo Luis Abramides Torres sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____/____/____

Assinatura da testemunha

Data ____/____/____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____/____/____

Anexo C - Dados individuais

Os quadros seguintes apresentam os valores individuais de cada atributo e, quando indicado, em cada momento do estudo.

Quadro 1 - Dados demográficos individuais dos pacientes do grupo Controle

Paciente	Sexo	Idade (anos)	Peso (kg)	Altura (cm)	IMC (kg/m ²)	Percentil de crescimento	Estado Físico
Caso 01	F	6,06	21,5	115	16,5	77,6	1
Caso 02	M	10,04	53	158	21,4	82,3	2
Caso 03	M	9,83	36,3	158	14,7	12,4	2
Caso 04	M	2,91	9,2	83	13,1	<5	2
Caso 05	M	3,49	17,4	105	16,1	61,6	1
Caso 06	F	10,08	34,9	148	16,1	36,6	1
Caso 07	M	4,28	19,1	108	16	64,7	1
Caso 08	F	10,41	46,8	164	17,2	16,4	2
Caso 09	F	9,84	29,9	136	15,9	34,8	1
Caso 10	M	6,94	23,8	130	14,2	13,8	1
Caso 11	F	4,60	17,8	113	14,3	20,7	2
Caso 12	M	9,30	39	147	18	77,3	2
Caso 13	M	2,71	14,5	100	14,8	11,3	1
Caso 14	M	7,14	19	113	15,2	39,9	1
Caso 15	M	5,51	16,5	101	16	67,2	1
Caso 16	M	5,51	18,5	111	14,8	31,1	2
Caso 17	M	6,01	19,6	117	14,4	18,8	1
Caso 18	F	6,96	28,1	126	17,5	84,1	1
Caso 19	M	7,74	30,6	143	15,2	35,5	2
Caso 20	F	11,79	34,2	151	15,3	16,4	1
Caso 21	F	2,30	14,1	96	15,2	23,9	1
Caso 22	M	6,90	27,5	126	17,1	81,5	2
Caso 23	M	4,21	14	99	14,2	9,2	2
Caso 24	M	5,51	18	111	14,4	17,2	1
Caso 25	F	9,98	11,92	85	52,9	17	1

Quadro 2 - Dados demográficos individuais dos pacientes do grupo Tétano

Paciente	Sexo	Idade (anos)	Peso (kg)	Altura (cm)	IMC (kg/m ²)	Percentil de crescimento	Estado Físico
Caso 1	M	5,92	25	127	15,6	55,8	1
Caso 2	M	2,03	12	86	16,2	39,3	2
Caso 3	M	3,84	17	106	15	25,5	1
Caso 4	M	10,76	37	138	19,7	83	1
Caso 5	M	7,35	28	128	17,4	83,3	1
Caso 6	M	2,12	13	90	16,5	51,2	1
Caso 7	F	3,70	14	98	14,2	13,2	1
Caso 8	M	6,88	25,9	135	14,4	17,3	1
Caso 9	M	4,76	18,1	110	15,1	39,1	1
Caso 10	M	4,44	15	99	15,3	41,6	2
Caso 11	M	3,67	20	117	14,7	16,7	1
Caso 12	M	5,18	22,5	118	16,6	80,4	1
Caso 13	M	7,35	24,5	124	15,8	56,6	1
Caso 14	F	5,92	20	116	14,7	36,1	1
Caso 15	M	10,27	31,7	137	16,9	51,4	2
Caso 16	M	6,27	21,9	122	14,8	29,4	2
Caso 17	M	3,22	14,5	96	15,6	40,2	1
Caso 18	M	2,91	15,5	98	15,9	44	1
Caso 19	M	9,21	32,3	137	17,2	68,2	1
Caso 20	M	6,80	19,4	116	14,2	14,3	1
Caso 21	M	5,51	18	111	14,4	17,2	1
Caso 22	F	6,18	26	128	16,1	70,6	2
Caso 23	M	4,97	19,3	113	15,5	51,2	1

Quadro 3 - Ajustes após a calibração do monitor TOF Watch® SX (sensibilidade e corrente elétrica), tempos para estabilização e início de ação, alturas inicial e final de T1 e RSQE após calibração no grupo Controle

Paciente	Sensibilidade TOF Watch SX	Corrente (mA)	Tempo para estabilização (s)	Início de Ação (s) (Δt depressão T1 $\geq 95\%$)	T1 Pré-curarização (%)	T1 Final (%)	RSQE após calibração (%)
Caso 01	147	50	195	45	89	79	131
Caso 02	94	28	405	60	103	112	96
Caso 03	107	50	165	60	112	101	91
Caso 04	179	60	120	45	92	104	109
Caso 05	94	60	60	45	106	85	105
Caso 06	143	60	240	90	103	108	89
Caso 07	200	60	105	45	109	118	99
Caso 08	119	33	645	75	118	105	86
Caso 09	58	33	615	75	98	96	97
Caso 10	37	50	45	60	74	63	122
Caso 11	49	60	165	60	74	63	122
Caso 12	172	33	0	60	92	86	116
Caso 13	122	60	60	45	106	105	121
Caso 14	135	50	15	45	94	87	117
Caso 15	120	28	675	60	86	96	110
Caso 16	152	50	180	90	85	88	125
Caso 17	105	60	0	45	97	98	109
Caso 18	178	60	150	45	116	96	115
Caso 19	115	33	30	45	119	115	76
Caso 20	165	44	0	60	98	89	115
Caso 21	106	55	225	45	104	124	116
Caso 22	149	28	210	30	85	71	122
Caso 23	143	50	180	75	103	97	117
Caso 24	152	50	120	90	85	89	125
Caso 25	159	60	180	45	103	108	112

Quadro 4 -Ajustes após a calibração do monitor TOF Watch® SX (sensibilidade e corrente elétrica), tempos para estabilização e início de ação, alturas inicial e final de T1 e RSQE após calibração no grupo Tétano

Paciente	Sensibilidade TOF Watch SX	Corrente (mA)	Tempo para estabilização (s)	Início de Ação (s) (Δt depressão T1 $\geq 95\%$)	T1 Pré-curarização (%)	T1 Final (%)	RSQE após calibração (%)
Caso 1	123	28	90	45	83	76	98
Caso 2	91	50	150	30	81	73	106
Caso 3	1	60	90	30	74	58	104
Caso 4	94	28	60	44	78	67	97
Caso 5	138	39	0	44	99	89	101
Caso 6	149	39	195	30	77	71	105
Caso 7	45	50	210	44	95	65	80
Caso 8	56	55	255	60	81	62	114
Caso 9	132	28	255	44	85	62	112
Caso 10	58	50	60	164	83	87	108
Caso 11	163	55	75	45	81	75	120
Caso 12	118	28	0	45	81	67	115
Caso 13	61	39	150	45	99	78	93
Caso 14	73	60	45	60	70	74	126
Caso 15	87	60	105	60	79		107
Caso 16	131	60	90	44	66	58	118
Caso 17	70	60	30	59	77	65	115
Caso 18	155	60	15	59	87	64	119
Caso 19	106	60	135	44	89	64	94
Caso 20	158	28	90	89	83	77	114
Caso 21	110	28	135	45	82	59	107
Caso 22	46	60	150	90	87	73	121
Caso 23	222	60	285	120	84	61	110

Quadro 5 - Tempos de recuperação no grupo Controle (parte 1)

Paciente	Δt reappare- cimento T1	Δt reappare- cimento T2	Δt reappare- cimento T3	Δt reappare- cimento T4	Δt de T1 25% (do 1 final)	Δt de T1 75% (do T1 final)	Intervalo 25%-75% (do T1 final)	Δt para RSQE 0.20	Δt para RSQE 0.20 normalizado	Δt para RSQE 0.30	Δt para RSQE 0.30 normalizado
Caso 01	1230	1370	1480	1530	1635	2050	440	1620	1620	1695	1710
Caso 02	1184	1470	1635	1665	1665	2310	645	1830	1830	1995	1980
Caso 03	1915	2290	2525	2600	2535	3810	1270	2760	2760	2880	2850
Caso 04	1710	1830	1950	2010	2234	4004	1770	2145	2145	2294	2310
Caso 05	1244	1365	1485	1515	1635	2070	435	1620	1620	1695	1710
Caso 06	1320	1664	1904	1965	1770	2715	945	2144	2099	2265	2235
Caso 07	735	885	944	989	1020	1410	390	1095	1095	1170	1170
Caso 08	1905	2280	2505	2595	2535	3810	1275	2760	2760	2880	2850
Caso 09	989	1170	1275	1304	1424	1889	465	1379	1379	1485	1485
Caso 10	1605	1905	2055	2145	1980	2580	600	2250	2310	2370	2444
Caso 11	930	1130	1215	1245	1335	1845	470	1290	1305	1409	1485
Caso 12	870	1305	1485	1515	1170	1695	525	1725	1785	1830	1860
Caso 13	1335	1499	1635	1680	1755	2340	585	1845	1890	1950	1979
Caso 14	1455	1679	1843	1919	1919	2594	675	2099	2174	2263	2323
Caso 15	1080	1200	1320	1350	1335	1770	435	1470	1470	1575	1575
Caso 16	870	1125	1304	1379	1349	2039	689	1514	1574	1663	1783
Caso 17	870	1065	1200	1275	1245	1830	585	1455	1485	1575	1605
Caso 18	959	1110	1215	1245	1335	1799	464	1290	1305	1409	1485
Caso 19	1395	1590	1739	1785	1724	245	420	1935	1905	1979	1950
Caso 20	1710	1994	2204	2309	2503	2969	465	2474	2503	2594	2654
Caso 21	1515	1604	1694	1739	1844	2324	480	1814	1859	1889	1904
Caso 22	1125	1305	1410	1440	1335	1770	435	1530	1560	1590	1605
Caso 23	1275	1455	1590	1635	1710	2550	840	1785	1860	1950	1995
Caso 24	870	1125	1340	1379	1349	2069	720	1514	1574	1663	1783
Caso 25	1515	1635	1739	1769	1859	2550	690	1875	1979	2040	2070

Quadro 6 - Tempos de recuperação no grupo Controle (parte 2)

Paciente	Δt para RSQE 0.40	Δt para RSQE 0.40 normalizado	Δt para RSQE 0.50	Δt para RSQE 0.50 normalizado	Δt para RSQE 0.60	Δt para RSQE 0.60 normalizado	Δt para RSQE 0.70	Δt para RSQE 0.70 normalizado	Δt para RSQE 0.80	Δt para RSQE 0.80 normalizado	Δt para RSQE 0.90	Δt para RSQE 0.90 normalizado
Caso 01	1785	1785	1845	1860	1990	2055	2145	2220	2325	2400	2594	2730
Caso 02	2130	2130	2250	2205	2340	2340	2458	2444	2549	2549	2789	2714
Caso 03	2950	2915	3015	2980	3135	3060	3285	3135	3615	3270	3350	3555
Caso 04	2370	2414	2430	2505	2519	2639	2700	2925	2940	3180	3225	3600
Caso 05	1785	1785	1845	1860	1995	2055	2145	2220	2325	2400	2594	2730
Caso 06	2354	2325	2475	2415	2625	2534	3345	2670	3855	3404	2550	3870
Caso 07	1244	1244	1290	1290	1350	1350	1439	1439	1515	1515	1740	1740
Caso 08	2940	2910	3015	2970	3135	3060	3285	3135	3615	3270	3350	3555
Caso 09	1544	1544	1605	1605	1695	1679	1769	1755	1830	1830	1920	1904
Caso 10	2535	2625	2625	2759	2744	2864	2819	3059	2939	3283	3104	3554
Caso 11	1675	1710	1725	1799	1799	1844	1844	1905	1905	1965	1935	2130
Caso 12	1920	1995	1995	2100	2130	2265	2265	2490	2445	2880	2760	3495
Caso 13	1995	2085	2085	2190	2160	2370	2294	2565	2505	2685	2595	2849
Caso 14	2368	2443	2488	2578	2578	2729	2729	2924	2893	3209	3088	3523
Caso 15	1620	1635	1665	1725	1740	1755	1785	1815	1860	1995	2010	2160
Caso 16	1829	1903	1903	2039	2009	2369	2249	2655	2475	3105	2700	4125
Caso 17	1665	1710	1755	1815	1860	1965	2010	2130	2190	2355	2400	2940
Caso 18	1649	1710	1725	1799	1799	1844	1844	1905	1905	1965	1935	2130
Caso 19	2054	1979	2130	2039	2265	2099	2474	2190	2580	2279	2650	2444
Caso 20	2698	2759	2789	2879	2909	2999	3013	3164	3149	3389	3389	3808
Caso 21	1934	1949	1979	1994	2009	1069	2069	2159	2144	2249	2204	2459
Caso 22	1620	1650	1650	1680	1680	1740	1740	1815	1785	1950	1875	2130
Caso 23	2040	2130	2160	2250	2265	2355	2355	2520	2490	2715	2640	3240
Caso 24	1829	1903	1903	2039	2009	2309	2279	2610	2475	3105	2700	4140
Caso 25	2114	2129	2174	2190	2234	2294	2310	2430	2430	2564	2564	2774

Quadro 7 - Tempos de recuperação no grupo Tétano (parte 1)

Paciente	Δt reaparecimento T1	Δt reaparecimento T2	Δt reaparecimento T3	Δt reaparecimento T4	Δt de T1 25% (do T1 final)	Δt de T1 75% (do T1 final)	Intervalo 25% - 75% (do T1 final)	Δt para RSQE 0.20	Δt para RSQE 0.20 normalizado	Δt para RSQE 0.30	Δt para RSQE 0.30 normalizado
Caso 1	1215	1440	1575	1665	1560	2340	780	1830	1830	2250	2250
Caso 2	660	689	765	840	974	1485	510	885	915	974	974
Caso 3	1304	1574	1739	1784	1574	2114	539	1904	1904	1994	1994
Caso 4	1350	1634	1845	1904	1770	2579	809	2114	2114	2249	2249
Caso 5	945	1139	1319	1364	1305	1845	539	1574	1574	1695	1695
Caso 6	1305	1425	1545	1590	1634	2100	465	1665	1665	1845	1890
Caso 7	1259	1380	1499	1544	1649	2160	510	1575	1515	1709	1680
Caso 8	1620	1890	2055	2099	1980	2550	570	2325	2340	2430	2475
Caso 9	1259	1439	1560	1620	1560	2055	495	1770	1800	1875	1905
Caso 10	689	794	899	944	1139	1528	388	1214	1275	1334	1350
Caso 11	1410	1620	1785	1860	1665	2384	719	1980	2025	2070	2115
Caso 12	1065	1244	1365	1410	1305	1755	450	1529	1560	1620	1650
Caso 13	1020	1185	1305	1350	1275	1830	554	1455	1440	1530	1530
Caso 14	660	765	825	840	840	1095	255	885	915	930	960
Caso 15	1215	1330	1460	1515	1630	2145	490	1550	1505	1690	1660
Caso 16	959	1140	1260	1290	1155	1499	344	1440	1455	1499	1545
Caso 17	825	944	1035	1080	1065	1485	419	1155	1170	1245	1260
Caso 18	1214	1394	1500	1545	1514	1994	479	1605	1649	1740	1800
Caso 19	1184	1335	1424	1455	1410	1755	344	1575	1560	1619	1619
Caso 20	885	1080	1185	1230	1140	1470	329	1305	1335	1410	1455
Caso 21	2145	2355	2550	2640	2475	3300	825	2805	2835	2925	2970
Caso 22	465	705	825	870	810	1095	284	975	1005	1020	1035
Caso 23	885	1245	1410	1485	1230	2115	884	1725	1770	1860	1890

Quadro 8 - Tempos de recuperação no grupo Tétano (parte 2)

Paciente	Δt para RSQE 0.40	Δt para RSQE 0.40 normalizado	Δt para RSQE 0.50	Δt para RSQE 0.50 normalizado	Δt para RSQE 0.60	Δt para RSQE 0.60 normalizado	Δt para RSQE 0.70	Δt para RSQE 0.70 normalizado	Δt para RSQE 0.80	Δt para RSQE 0.80 normalizado	Δt para RSQE 0.90	Δt para RSQE 0.90 normalizado
Caso 1	2430	2430	2580	2580	2760	2745	2970	2925	3135	3135	3405	3405
Caso 2	1034	1065	1109	1139	1200	1259	1350	1440	1455	1529	1649	1980
Caso 3	2025	2025	2069	2084	2129	2144	2189	2219	2264	2309	2354	2414
Caso 4	2369	2340	2429	2429	2520	2520	2639	2594	2819	2730	3179	3120
Caso 5	1800	1800	1934	1934	1994	1994	2144	2174	2384	2429	2714	2744
Caso 6	1995	2010	2100	2115	2190	2235	2325	2370	2475	2535	2670	2820
Caso 7	1740	1700	1784	1740	1889	1770	2265	1845	2489	2099	2750	2309
Caso 8	2550	2610	2655	2715	2745	2879	2879	3075	3075	3285	3180	3495
Caso 9	1950	2025	2039	2085	2130	2190	2204	2309	2309	2429	2429	2669
Caso 10	1394	1409	1424	1439	1469	1513	1544	1588	1603	1693	1693	1843
Caso 11	2130	2174	2174	2220	2220	2265	2265	2535	2295	2700	2655	2970
Caso 12	1695	1725	1755	1785	1785	1830	1830	1890	1890	2040	2025	2220
Caso 13	1590	1590	1695	1680	1755	1755	1920	1845	1980	1950	2445	2070
Caso 14	975	1005	1005	1035	1035	1080	1065	1110	1080	1186	1110	1320
Caso 15	1715	1680	1760	1730	1845	1760	2230	1830	2450	2030	2715	2290
Caso 16	1560	1605	1619	1680	1695	1770	1770	1890	1859	2040	1979	2205
Caso 17	1305	1365	1379	1424	1439	1530	1530	1619	1605	1770	1740	1935
Caso 18	1829	1905	1949	2025	2025	2160	2114	2250	2189	2490	2295	3104
Caso 19	1680	1680	1739	1710	1800	1770	1830	1815	1905	1905	2520	2160
Caso 20	1455	1484	1499	1515	1530	1560	1560	1590	1590	1635	1635	1710
Caso 21	3045	3090	3195	3240	3300	3420	3510	3600	3780	4005	4245	4830
Caso 22	1065	1095	1095	1140	1140	1215	1185	1275	1245	1380	1290	1470
Caso 23	1935	1965	1965	1995	2025	2040	2054	2085	2115	2145	2160	2310

Anexo D - Artigo publicado

PubMed

Format: Abstract

Full text links

Eur J Anaesthesiol. 2017 Mar;34(3):163-168. doi: 10.1097/EJA.0000000000000558.

The effect of prior tetanic stimulation on train-of-four monitoring in paediatric patients: A randomised open-label controlled trial.

Carlos RV¹, de Boer HD, Torres ML, Carmona MJ.

Author information

- 1 From the Department of Anesthesiology, Child Institute, Hospital das Clínicas, São Paulo University Medical School, São Paulo, Brazil (RVC, MLAT, MJCC), Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Martini General Hospital Groningen, the Netherlands (HDDB).

Abstract

BACKGROUND: In clinical research, neuromuscular monitoring must present a stable response for a period of 2 to 5min before administration of a neuromuscular blocking agent. The time required to reach this stable response may be shortened by applying a 5-s tetanic stimulus.

OBJECTIVES: The aim of this study was to test whether tetanic stimulation interferes with onset and recovery times after a single dose of rocuronium 0.6mg/kg followed by spontaneous recovery.

DESIGN: A randomised, open-label, controlled trial.

SETTING: A single-centre trial, study period from January 2014 to July 2015.

PATIENTS: Fifty children aged 2 to 11 years scheduled for elective paediatric surgery.

INTERVENTION: Patients were randomly allocated to receive either tetanic stimulation (group T) or not (group C) before calibration of the neuromuscular monitor.

MAIN OUTCOME MEASURES: Onset and recovery times. Initial and final T1 height, time to obtain initial T1 height stability and monitor settings were also analysed.

RESULTS: There was no significant difference in mean onset time [(C: 57.5 (± 16.9) vs. T: 58.3 (± 31.2) s; P=0.917]. Mean times to normalised train-of-four (TOF) ratios of 0.7, 0.8 and 0.9 were significantly shorter in the tetanic stimulation group [C: 40.1 (±7.9) vs. T: 34.8 (±10) min; P=0.047, C: 43.8 (±9.4) vs. T: 37.4 (±11) min; P=0.045 and C: 49.9 (±12.2) vs. T: 41.7 (±13.1) min; P=0.026, respectively]. The mean time required for T1 height stabilisation was similar in the two groups [C: 195.0 (± 203.0) vs. T: 116.0 (± 81.6) s; P=0.093], but the initial and final T1 height values were significantly lower in the tetanic stimulation group (C: 98.0 vs. T: 82.7%; P<0.001 and C: 95.3 vs. T: 69.3%; P<0.001, respectively).

CONCLUSION: Tetanic stimulation shortened the mean times to normalised TOF ratios of 0.7, 0.8 and 0.9, but there was no difference in the mean onset time or the mean time required for T1 height stabilisation after a single dose of rocuronium 0.6mg/kg followed by spontaneous recovery in children aged 2 to 11 years.

TRIAL REGISTRATION: Clinicaltrials.gov. identifier: [NCT02498678](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02498678).

PMID: 27828786 DOI: [10.1097/EJA.0000000000000558](https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000558)

9 REFERÊNCIAS

1. Martin LD, Bratton SL, O'Rourke PP. Clinical uses and controversies of neuromuscular blocking agents in infants and children. *Crit Care Med.* 1999;27(7):1358-68.
2. Meretoja OA. Neuromuscular block and current treatment strategies for its reversal in children. *Paediatr Anaesth.* 2010;20(7):591-604.
3. Grosse-Sundrup M, Henneman JP, Sandberg WS, Bateman BT, Uribe JV, Nguyen NT, Ehrenfeld JM, Martinez EA, Kurth T, Eikermann M. Intermediate acting non-depolarizing neuromuscular blocking agents and risk of postoperative respiratory complications: prospective propensity score matched cohort study. *BMJ.* 2012;345:e6329.
4. von Ungern-Sternberg BS, Boda K, Chambers NA, Rebmann C, Johnson C, Sly PD, Habre W. Risk assessment for respiratory complications in paediatric anaesthesia: a prospective cohort study. *Lancet.* 2010;376(9743):773-83.
5. Maynard LM, Wisemandle W, Roche AF, Chumlea WC, Guo SS, Siervogel RM. Childhood body composition in relation to body mass index. *Pediatrics.* 2001;107(2):344-50.

6. 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.
7. Fortier LP, McKeen D, Turner K, de Medicis E, Warriner B, Jones PM, Chaput A, Pouliot JF, Galarneau A. The RECITE study: a canadian prospective, multicenter study of the incidence and severity of residual neuromuscular blockade. *Anesth Analg*. 2015;121(2):366-72.
8. Sasaki N, Meyer MJ, Malviya SA, Stanislaus AB, MacDonald T, Doran ME, Igumensheva A, Hoang AH, Eikermann M. Effects of neostigmine reversal of nondepolarizing neuromuscular blocking agents on postoperative respiratory outcomes: a prospective study. *Anesthesiology*. 2014;121(5):959-68.
9. Eriksson LI, Sundman E, Olsson R, Nilsson L, Witt H, Ekberg O, Kuylenstierna R. 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.
10. Lee GC, Iyengar S, Szenohradszky J, Caldwell JE, Wright PM, Brown R, Lau M, Luks A, Fisher DM. Improving the design of muscle relaxant studies. Stabilization period and tetanic recruitment. *Anesthesiology*. 1997;86(1):48-54.

11. Kopman AF, Kumar S, Klewicka MM, GG N. The staircase phenomenon: implications for monitoring of neuromuscular transmission. *Anesthesiology*. 2001;95(2):403-7.
12. Barash P, Bieterman K, Hersey D. Game changers: the 20 most important anesthesia articles ever published. *Anesth Analg*. 2015;120(3):663-70.
13. Griffith H, Johnson G. The use of curare in general anesthesia. *Anesthesiology*. 1942;3:418-20.
14. 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.
15. 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.
16. Cammu G, De Witte J, De Veylder J, Byttebier G, Vandeput D, Foubert L, Vandenbroucke G, Deloof T. Postoperative residual paralysis in outpatients versus inpatients. *Anesth Analg*. 2006;102(2):426-9.
17. 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.

18. Aytac I, Postaci A, Aytac B, Sacan O, Alay GH, Celik B, Kahveci K, Dikmen B. Survey of postoperative residual curarization, acute respiratory events and approach of anesthesiologists. *Braz J Anesthesiol.* 2016;66(1):55-62.
19. Thomsen JL, Nielsen CV, Palmqvist DF, Gatke MR. Premature awakening and underuse of neuromuscular monitoring in a registry of patients with butyrylcholinesterase deficiency. *Br J Anaesth.* 2015;115(Suppl 1):i89-i94.
20. Schuller PJ, Newell S, Strickland PA, Barry JJ. Response of bispectral index to neuromuscular block in awake volunteers. *Br J Anaesth.* 2015;115(Suppl 1):i95-i103.
21. Todd MM, Hindman BJ. The Implementation of quantitative electromyographic neuromuscular monitoring in an academic anesthesia department: follow-up observations. *Anesth Analg.* 2015;121(3):836-8.
22. Rodney G, Raju PK, Ball DR. Not just monitoring; a strategy for managing neuromuscular blockade. *Anaesthesia.* 2015;70(10):1105-9.
23. Lumb AB, McLure HA. AAGBI recommendations for standards of monitoring during anaesthesia and recovery 2015 - a further example of 'aggregation of marginal gains'. *Anaesthesia.* 2016;71(1):3-6.

24. Thomsen JL, Nielsen CV, Eskildsen KZ, Demant MN, Gatke MR. Awareness during emergence from anaesthesia: significance of neuromuscular monitoring in patients with butyrylcholinesterase deficiency. *Br J Anaesth*. 2015;115(Suppl 1):i78-i88.
25. Berg H, Roed J, Viby-Mogensen J, Mortensen CR, Engbaek J, Skovgaard LT, Krintel JJ. Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. A prospective, randomised, and blinded study of postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium and pancuronium. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997;41(9):1095-103.
26. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS. Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesth Analg*. 2008;107(1):130-7.
27. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS, Nisman N. 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.
28. Murphy GS, Szokol JW, Avram MJ, Greenberg SB, Marymont JH, Vender JS, Gray J, Landry E, Gupta DK. Intraoperative acceleromyography monitoring reduces symptoms of muscle weakness and improves quality of recovery in the early postoperative period. *Anesthesiology*. 2011;115(5):946-54.

29. Phillips S, Stewart PA, Bilgin AB. A survey of the management of neuromuscular blockade monitoring in Australia and New Zealand. *Anaesth Intensive Care*. 2013;41(3):374-9.
30. Kotake Y, Ochiai R, Suzuki T, Ogawa S, Takagi S, Ozaki M, Nakatsuka I, Takeda J. Reversal with sugammadex in the absence of monitoring did not preclude residual neuromuscular block. *Anesth Analg*. 2013;117(2):345-51.
31. 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.
32. 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.
33. Batistaki C, Tentes P, Deligiannidi P, Karakosta A, Florou P, Kostopanagiotou G. Residual neuromuscular blockade in a real life clinical setting: correlation with sugammadex or neostigmine administration. *Minerva Anesthesiol*. 2016;82(5):550-8.
34. Ledowski T, O'Dea B, Meyerkort L, Hegarty M, von Ungern-Sternberg BS. Postoperative residual neuromuscular paralysis at an australian tertiary children's hospital. *Anesthesiol Res Pract*. 2015;2015:410248.

35. Playfor S, Jenkins I, Boyles C, Choonara I, Davies G, Haywood T, Hinson G, Mayer A, Morton N, Ralph T, Wolf A; United Kingdom Paediatric Intensive Care Society Sedation, Analgesia and Neuromuscular Blockade Working Group. Consensus guidelines for sustained neuromuscular blockade in critically ill children. *Paediatr Anaesth.* 2007;17(9):881-7.
36. Greenberg SB, Vender J. The use of neuromuscular blocking agents in the ICU: where are we now?. *Crit Care Med.* 2013;41(5):1332-44.
37. Saliccioli JD, Cocchi MN, Rittenberger JC, Peberdy MA, Ornato JP, Abella BS, Gaieski DF, Clore J, Gautam S, Giberson T, Callaway CW, Donnino MW. Continuous neuromuscular blockade is associated with decreased mortality in post-cardiac arrest patients. *Resuscitation.* 2013;84(12):1728-33.
38. Parker MM, Schubert W, Shelhamer JH, Parrillo JE. Perceptions of a critically ill patient experiencing therapeutic paralysis in an ICU. *Crit Care Med.* 1984;12(1):69-71.
39. Ballard N, Robley L, Barrett D, Fraser D, Mendoza I. Patients' recollections of therapeutic paralysis in the intensive care unit. *Am J Crit Care.* 2006;15(1):86-94.
40. Polderman KH, Herold I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods. *Crit Care Med.* 2009;37(3):1101-20.

41. Strauss PZ, Lewis MM. Identifying and treating postanesthesia emergencies. *OR Nurse*. 2015;9(6):24-30.
42. 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.
43. Brull SJ, Kopman AF. Current status of neuromuscular reversal and monitoring: challenges and opportunities. *Anesthesiology*. 2017;126(1):173-90.
44. Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, Haynes AB, Lipsitz SR, Berry WR, Gawande AA. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet*. 2008;372(9633):139-44.
45. Christie TH, Churchill-Davidson HC. The St. Thomas's Hospital nerve stimulator in the diagnosis of prolonged apnoea. *Lancet*. 1958;1(7024):776.
46. Pandit JJ, Andrade J, Bogod DG, Hitchman JM, Jonker WR, Lucas N, Mackay JH, Nimmo AF, O'Connor K, O'Sullivan EP, Paul RG, Palmer JH, Plaat F, Radcliffe JJ, Sury MR, Torevell HE, Wang M, Hainsworth J, Cook TM; Royal College of Anaesthetists; Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. 5th National Audit Project (NAP5) on accidental awareness during general anaesthesia: summary of main findings and risk factors. *Br J Anaesth*. 2014;113(4):549-59.

-
47. Shorten GD, Merk H, Sieber T. Perioperative train-of-four monitoring and residual curarization. *Can J Anaesth*. 1995;42(8):711-5.
 48. Beemer GH, Rozental P. Postoperative neuromuscular function. *Anaesth Intensive Care*. 1986;14(1):41-5.
 49. Brull SJ, Silverman DG. Visual and tactile assessment of neuromuscular fade. *Anesth Analg*. 1993;77(2):352-5.
 50. Viby-Mogensen J, Jensen NH, Engbaek J, Ording H, Skovgaard LT, Chraemmer-Jorgensen B. Tactile and visual evaluation of the response to train-of-four nerve stimulation. *Anesthesiology*. 1985;63(4):440-3.
 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. 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.
 53. Grayling M, Sweeney BP. Recovery from neuromuscular blockade: a survey of practice. *Anaesthesia*. 2007;62(8):806-9.

-
54. Chowdhury RH, Reaz MB, Ali MA, Bakar AA, Chellappan K, Chang TG. Surface electromyography signal processing and classification techniques. *Sensors (Basel)*. 2013;13(9):12431-66.
 55. Motamed C, Kirov K, Combes X, Duvaldestin P. Comparison between the Datex-Ohmeda M-NMT module and a force-displacement transducer for monitoring neuromuscular blockade. *Eur J Anaesthesiol*. 2003;20(6):467-9.
 56. Ali HH, Utting JE, Gray C. Stimulus frequency in the detection of neuromuscular block in humans. *Br J Anaesth*. 1970;42(11):967-78.
 57. Fuchs-Buder T, Claudius C, Skovgaard LT, Eriksson LI, Mirakhur RK, Viby-Mogensen J. Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007;51(7):789-808.
 58. Kopman AF, Chin W, Cyriac J. Acceleromyography vs. electromyography: an ipsilateral comparison of the indirectly evoked neuromuscular response to train-of-four stimulation. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005;49(3):316-22.
 59. Loan PB, Paxton LD, Mirakhur RK, Connolly FM, McCoy EP. The TOF-Guard neuromuscular transmission monitor. A comparison with the Myograph 2000. *Anaesthesia*. 1995;50(8):699-702.

-
60. Kirkegaard-Nielsen H, Helbo-Hansen HS, Lindholm P, Pedersen HS, Severinsen IK, Schmidt MB. New equipment for neuromuscular transmission monitoring: a comparison of the TOF-Guard with the Myograph 2000. *J Clin Monit Comput.* 1998;14(1):19-27.
 61. Claudius C, Viby-Mogensen J. Acceleromyography for use in scientific and clinical practice: a systematic review of the evidence. *Anesthesiology.* 2008;108(6):1117-40.
 62. 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.
 63. Kopman AF. Normalization of the acceleromyographic train-of-four fade ratio. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005;49(10):1575-6.
 64. 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.
 65. Bock M, Haselmann L, Bottiger BW, Motsch J. Priming with rocuronium accelerates neuromuscular block in children: a prospective randomized study. *Can J Anaesth.* 2007;54(7):538-43.
 66. Guttman S, Horton R, Wilber D. Enhancement of muscle contraction after tetanus. *Am J Physiol.* 1937;119(3):463-73.

67. Slomic A, Rosenfalck A, Buchthal F. Electrical and mechanical responses of normal and myasthenic muscle. *Brain Res.* 1968;10(1):1-78.
68. Krarup C. Electrical and mechanical responses in the platysma and in the adductor pollicis muscle: in normal subjects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1977;40(3):234-40.
69. Fuchs-Buder T. Acceleromyography. In: Fuchs-Buder T (Ed.). *Neuromuscular monitoring in clinical practice and research.* Heidelberg: Springer, 2010.
70. Nakamura K, Terasawa N, Konishi K, Kino A, Nakanishi I, Sumida H, Yamakawa T, Kitamura R, Tsutsumi K, Toyoda S. Erythemas caused by electrodes while monitoring neuromuscular blockade: three cases. *J Anesth.* 2004;18(4):296-9.
71. Arnberger M, Stadelmann K, Alischer P, Ponert R, Melber A, Greif R. Monitoring of neuromuscular blockade at the P6 acupuncture point reduces the incidence of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology.* 2007;107(6):903-8.
72. Claudius C, Skovgaard LT, Viby-Mogensen J. Arm-to-arm variation when evaluating neuromuscular block: an analysis of the precision and the bias and agreement between arms when using mechanomyography or acceleromyography. *Br J Anaesth.* 2010;105(3):310-7.

73. Donati F. Onset of action of relaxants. *Can J Anaesth*. 1988;35(3(Pt 2)):S52-8.
74. Sadleir PH, Clarke RC, Bunning DL, Platt PR. Anaphylaxis to neuromuscular blocking drugs: incidence and cross-reactivity in Western Australia from 2002 to 2011. *Br J Anaesth*. 2013;110(6):981-7.
75. Reddy JI, Cooke PJ, van Schalkwyk JM, Hannam JA, Fitzharris P, Mitchell SJ. Anaphylaxis is more common with rocuronium and succinylcholine than with atracurium. *Anesthesiology*. 2015;122(1):39-45.
76. McCoy EP, Mirakhur RK, Connolly FM, Loan PB. The influence of the duration of control stimulation on the onset and recovery of neuromuscular block. *Anesth Analg*. 1995;80(2):364-7.