

## Recomendações Portuguesas para a Gestão do Bloqueio Neuromuscular - 2017

### Portuguese Guidelines on Neuromuscular Blockade Management - 2017

Simão Esteves<sup>1</sup>, António Roxo<sup>2</sup>, Hernâni Resendes<sup>3</sup>, Luciane Pereira<sup>4</sup>, Nuno Fernandes<sup>5</sup>, Sandra Borges<sup>6</sup>, Sandra Pereira<sup>7</sup>, Susana Albuquerque<sup>8</sup>, Susana Caramelo<sup>9</sup>, Susana Vargas<sup>10</sup>, Telma Carlos<sup>11</sup>

#### Autor Correspondente:

Simão Esteves

Morada: Serviço de Anestesiologia - Centro Hospitalar do Porto, Largo Prof. Abel Salazar 4099-001 Porto, Portugal.

Email: simao.esteves@netcabo.pt

<sup>1</sup> Assistente Sénior de Anestesiologia - Serviço de Anestesiologia - Centro Hospitalar do Porto - Porto, Portugal

<sup>2</sup> Assistente Sénior de Anestesiologia - Serviço de Anestesiologia - Hospital Distrital de Santarém, Santarém, Portugal

<sup>3</sup> Assistente Hospitalar de Anestesiologia - Serviço de Anestesiologia - Hospital do Divino Espírito Santo, Ponta Delgada, Portugal

<sup>4</sup> Assistente Graduado de Anestesiologia - Serviço de Anestesiologia - Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

<sup>5</sup> Assistente Hospitalar de Anestesiologia - Serviço de Anestesiologia - Centro Hospitalar do Baixo Vouga, Aveiro, Portugal

<sup>6</sup> Assistente Graduado de Anestesiologia - Serviço de Anestesiologia - Centro Hospitalar Entre Douro e Vouga, Santa Maria da Feira, Portugal

<sup>7</sup> Assistente Hospitalar de Anestesiologia - Serviço de Anestesiologia - Centro Hospitalar Tâmega e Sousa, Penafiel, Portugal

<sup>8</sup> Assistente Hospitalar de Anestesiologia - Serviço de Anestesiologia - Hospital da Luz, Lisboa, Portugal

<sup>9</sup> Assistente Hospitalar de Anestesiologia - Serviço de Anestesiologia - Centro Hospitalar de Trás os Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal

<sup>10</sup> Assistente Graduado de Anestesiologia - Serviço de Anestesiologia - Centro Hospitalar de S. João, Porto, Portugal

<sup>11</sup> Assistente Hospitalar de Anestesiologia - Serviço de Anestesiologia - Centro Hospitalar de Leiria, Leiria, Portugal

## Resumo

A utilização de bloqueadores neuromusculares é comum nos doentes submetidos a anestesia geral como forma de facilitar a intubação traqueal e a ventilação e proporcionar condições cirúrgicas adequadas à execução dos procedimentos propostos. Apesar de serem fármacos de utilização muito comum, a sua utilização está associada a risco de complicações pós-operatórias amplamente descritas na literatura. Um dos fatores implicado neste risco de complicações é a persistência de sinais e sintomas de bloqueio neuromuscular (BNM) residual no pós-operatório imediato. A literatura tem mostrado que o bloqueio neuromuscular residual é um fenómeno comum que aumenta a probabilidade de complicações.

Em Portugal, num estudo publicado em 2013 foi encontrada uma incidência de 26% de BNM residual.

Ciente desta realidade, entendeu a Direção da Sociedade Portuguesa de Anestesiologia nomear um grupo de trabalho com vista a elaborar normas de orientação sobre a gestão do bloqueio neuromuscular no peri-operatório.

Em função desta decisão, este grupo de trabalho começou por elaborar um inquérito dirigido aos Anestesiologistas a exercer em Portugal, sobre questões relacionadas com o manuseio do BNM de forma a obtermos uma “fotografia” inicial sobre estas questões.

O objetivo deste grupo é elaborar um documento que defina orientações sobre a utilização clínica de bloqueadores neuromusculares, a monitorização dos seus efeitos e a sua adequada reversão.

**Palavras-chave:** Anestesia Geral; Bloqueadores Neuromusculares; Bloqueio Neuromuscular; Monitorização Intraoperatória; Portugal; Recomendações

## Abstract

*The use of neuromuscular blockers is common in patients undergoing general anesthesia to facilitate tracheal intubation and ventilation and provide adequate surgical conditions. Despite commonly used, they are associated with an increased risk of postoperative complications that are widely described in the literature. One of the factors involved in this risk of complications is the persistence of signs and symptoms of residual neuromuscular blockade in the immediate postoperative period. The literature showed that residual neuromuscular blockade is a common occurrence increasing the likelihood of complications.*

*In Portugal, in a study published in 2013, it was found an incidence of 26% of residual neuromuscular blockade. Aware of this reality the board of Portuguese Society of Anesthesiology decided to name a working group with the mission of elaborating guidelines on the management of neuromuscular blockade in the perioperative period.*

*In the light of this decision, this working group began by drawing up a survey directed to the Anesthesiologists working in Portugal, on matters related to the handling of neuromuscular blockade, to obtain an initial “photography” on these issues.*

*The goal of this group is to draw up a document setting out guidelines for the clinical use of neuromuscular blockers, the monitoring of their effects and appropriate reversion.*

**Keywords:** Anesthesia, General; Guidelines; Monitoring, Intraoperative; Neuromuscular Blockade; Neuromuscular Blocking Agents; Portugal

## INTRODUÇÃO

A utilização de bloqueadores neuromusculares é comum nos doentes submetidos a anestesia geral como forma de facilitar a intubação traqueal e a ventilação e proporcionar condições cirúrgicas adequadas à execução dos procedimentos propostos. Apesar de serem fármacos de utilização muito comum, a sua utilização está associada a risco de complicações pós-operatórias amplamente descritas na literatura.<sup>1-8</sup> Um dos fatores implicado neste risco de complicações é a persistência de sinais e sintomas de bloqueio neuromuscular (BNM) residual no pós-operatório imediato. A literatura tem demonstrado a existência de níveis de BNM residual muito variáveis, mas quase sempre elevados, aumentando dessa forma a probabilidade de complicações.<sup>3,9-11</sup> Em Portugal, num estudo publicado em 2013 foi encontrada uma incidência de 26% de BNM residual não tendo sido nessa altura objetivo do estudo a associação desta incidência a complicações pós-operatórias.<sup>10</sup> Embora numa meta-análise publicada por Naguib<sup>12</sup> não tenha sido demonstrada a associação entre a utilização de monitorização (qualitativa e quantitativa) e a redução de BNM residual, existem vários estudos e opiniões de peritos publicados em várias revistas da especialidade chamando a atenção para a reduzida utilização da monitorização do BNM e a sua associação a elevadas incidências de bloqueio neuromuscular residual.<sup>13-19</sup>

Ciente desta realidade (incidência de BNM residual elevada e reduzida utilização de monitorização do BNM) entendeu a Direção da Sociedade Portuguesa de Anestesiologia (SPA) nomear um grupo de trabalho com vista a elaborar normas de orientação sobre a gestão do bloqueio neuromuscular no peri-operatório.

O objetivo deste documento é a apresentação de orientações clínicas sobre a utilização de bloqueadores neuromusculares, a monitorização dos seus efeitos e a sua adequada reversão.

## METODOLOGIA

Este pretende ser um documento de consenso baseado na bibliografia publicada sobre este tema. Desta forma foi realizada uma pesquisa na PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) e no Google Scholar (<https://scholar.google.com/>) para diversas palavras-chave: *neuromuscular blocking drugs, muscle relaxants, non-depolarizing blocking drugs, depolarizing blocking drugs, aminosteroids, benzyloquinoline, deep neuromuscular block neuromuscular block reversal, neuromuscular block antagonism, acetylcholinesterase inhibitors, sugammadex, neuromuscular blockade monitoring, train-of-four, quantitative neuromuscular monitoring, qualitative neuromuscular monitoring, residual neuromuscular blockade, residual curarization, respiratory complications, general anesthesia, volatile agents, intravenous agents, anaesthetic techniques, laryngoscopy,, tracheal intubation, rapid*

*sequence induction, pharmacokinetics, pharmacodynamics, elderly, geriatric patients, pediatric patients, renal failure, hepatic failure, liver diseases, renal diseases, neuromuscular diseases, obstetrics, obesity, ambulatory surgery, laparoscopy, anesthetic techniques.*

Foi dada preferência a estudos randomizados e controlados, revisões e meta-análises. Em áreas em que estudos deste tipo não estavam disponíveis foram utilizados estudos não randomizados, estudos retrospectivos e opinião de peritos. Sempre que possível foram atribuídos graus de recomendação segundo norma da Direção Geral da Saúde que obedece ao esquema que a seguir se apresenta:

### Grau de Recomendação:

- **Grau I:** Existem evidências e/ou consenso geral de que determinado procedimento/tratamento é benéfico, útil e eficaz.
- **Grau II:** Existem evidências contraditórias e/ou divergências de opiniões sobre a utilidade/eficácia de determinado tratamento/procedimento.
- **Grau IIa:** Evidências/opinião maioritariamente a favor da utilidade/eficácia.
- **Grau IIb:** Utilidade/eficácia pouco comprovada pelas evidências/opinião.
- **Grau III:** Existem evidências e/ou consenso geral de que determinado procedimento/tratamento não é benéfico/eficaz e poderá ser em certas situações prejudicial.

### Nível de Evidência:

- **Nível A:** Informação recolhida a partir de vários ensaios clínicos aleatorizados ou meta-análises.
- **Nível B:** Informação recolhida a partir de um único ensaio clínico aleatorizado ou estudos alargados não aleatorizados.
- **Nível C:** Opinião consensual dos especialistas e/ou pequenos estudos, estudos retrospectivos e registos.

## DEFINIÇÕES E SIGLAS

- **Fármacos bloqueadores neuromusculares (FBNM)** – fármacos que bloqueiam a transmissão nervosa ao nível da placa motora.
- **Fármacos bloqueadores neuromusculares despolarizantes (FBNMD)** – fármacos bloqueadores neuromusculares que atuam mimetizando a ação da acetilcolina nos recetores nicotínicos da placa motora provocando a sua despolarização.
- **Fármacos bloqueadores neuromusculares não despolarizantes (FBNMnD)** – fármacos bloqueadores neuromusculares que atuam competindo com acetilcolina nos recetores nicotínicos impedindo a sua despolarização.
- **ED<sub>95</sub>** – dose média que provoca uma diminuição de 95% em resposta a *single twitch*. Permite comparar a potência

- relativa entre os diferentes FBNM. Usualmente utiliza-se  $2 \times ED_{95}$  como dose inicial de FBNMnD.
- **Tempo de início de ação** – tempo que decorre desde a administração até ao efeito máximo.
  - **Tempo de duração clínica** – tempo que decorre entre a administração e a recuperação de  $T_1$  de 25% (relação entre a primeira resposta ao TOF antes da administração de FBNM e a atual)
  - **Dose de priming ou de pré-curarização** – dose de cerca de 20% da  $ED_{95}$  administrada cerca de 3 minutos antes da administração total do FBNMnD e que tem como objetivo diminuir o tempo de início de ação.
  - **Dose de desfasciculação** – dose de 10% - 15% da  $ED_{95}$  de um FBNMnD administrado cerca de 3 minutos antes da administração de um FBNMD com o objetivo de diminuir as fasciculações e mialgias associadas a estes.
  - **Timing principle** – técnica que consiste na administração do FBNMnD antes da indução anestésica de forma a diminuir o tempo necessário para condições ótimas de intubação.
  - **Indução sequência rápida (ISR)** – técnica de indução anestésica que tem como objetivo assegurar a via aérea no mais curto espaço de tempo possível.
  - **Bloqueio neuromuscular (BNM)** – bloqueio neuromuscular provocado pela ação de fármacos bloqueadores neuromusculares.
  - **Monitorização do bloqueio neuromuscular** – realiza-se através da estimulação elétrica de um nervo motor periférico provocando a sua despolarização e em consequência a contração das fibras musculares por ele enervadas - a resposta muscular evocada. Este estímulo deverá ter a intensidade suficiente para estimular todas as fibras do nervo em causa (estímulo supra-máximo). Quando são utilizados simples estimuladores elétricos e a avaliação da resposta muscular evocada for realizada de forma visual ou tátil falamos de monitorização qualitativa. Quando são utilizados monitores mais sofisticados que medem a intensidade da resposta falamos de monitorização quantitativa.
  - **Eletromiografia (EMG)** – monitor quantitativo que consiste na medição do potencial de ação muscular evocado de um músculo ou grupo muscular, em resposta a uma estimulação nervosa.
  - **Aceleromiografia (AMG)** – monitor quantitativo que utiliza um sensor piezoelétrico cerâmico colocado num músculo/grupo muscular de forma a medir a aceleração do seu movimento consequente a uma estimulação nervosa.
  - **Kinemiografia (KMG)** – monitor quantitativo que utiliza um sensor piezoelétrico maleável suscetível de ser premido entre dois dedos, como resposta à contração muscular, o que gera uma voltagem proporcional a esse encurvamento.
  - **Mecanomiografia (MMG)** – monitor quantitativo que consiste na utilização de um transdutor de força para medição da força de contração isométrica de um músculo em resposta a uma estimulação de um nervo (usualmente estimulação do nervo cubital e avaliação da resposta no adutor do polegar).
  - **Single twitch (ST)** – método que consiste na aplicação de um estímulo aplicado com uma frequência que varia entre 1,0 Hz (1 estímulo por segundo) e 0,1 Hz (1 estímulo a cada 10 segundos) e na comparação da resposta a esse estímulo com a resposta obtida antes da administração do bloqueador neuromuscular. É apresentado como uma percentagem da medição de controlo - T1% sendo a sua utilização bastante limitada na prática clínica.
  - **Train-of-four (TOF)** – método que consiste na aplicação de quatro estímulos separados entre si por 0,5 segundos (2 Hz) sendo esta sequência habitualmente aplicada a cada 10 ou 20 segundos.
  - **Train-of-Four count (TOFc)** – Cada estímulo provoca uma contração muscular sendo a diminuição sucessiva da amplitude da resposta a cada um dos 4 estímulos (*fade*) a base deste método de monitorização. O número de respostas ao TOF é inversamente proporcional à profundidade do bloqueio neuromuscular.
  - **Train-of-four ratio (TOFr)** – Após o aparecimento da quarta resposta ao TOF, dividindo a amplitude da quarta resposta pela primeira obtemos uma percentagem que é conhecida como *train-of-four ratio*.
  - **Double burst stimulation (DBS)** – método que consiste na aplicação de dois estímulos de alta frequência (50Hz) e de curta duração separados entre si por 750 milissegundos. Apesar de alegadamente ser mais sensível na deteção visual ou tátil de *fade* do que através do TOF, não permite excluir de forma segura bloqueio residual.
  - **Tétano ou estímulo tetânico** – quando a estimulação atinge frequências superiores a 30 Hz, os estímulos fundem-se dando origem a uma resposta única. Usa-se habitualmente estímulo tetânico de 50 HZ durante 5 segundos. A estimulação tetânica foi pensada para avaliação de bloqueio neuromuscular residual, no entanto, como é extremamente doloroso o uso com esse fim está muito limitado.
  - **Contagem pós-tetânica (CPT)** – O procedimento consiste na aplicação de estímulo tetânico de 50 Hz durante 5 segundos, pausa de 3 segundos, início de *single twitch* a 1 Hz e contagem das respostas evocadas. O número de respostas obtidas correlaciona-se de forma inversa com o tempo que falta até ao aparecimento da primeira resposta ao TOF e é característico de cada FBNM.
  - **Bloqueio neuromuscular residual (BNMr)** – traduz a recuperação incompleta dos efeitos dos bloqueadores

neuromusculares e é atualmente definido como presença de bloqueio neuromuscular com TOF *ratio* < 0,9. Esta definição poderá variar com o tipo de monitor utilizado, sendo em alguns casos desejável um TOF *ratio* = 1.

## MONITORIZAÇÃO DO BLOQUEIO NEUROMUSCULAR

Existe uma grande variabilidade individual na resposta aos FBNM. Deabene e colaboradores<sup>20</sup> demonstraram que o tempo de recuperação do BNM após uma dose única de FBNM de ação intermédia é extremamente variável e que o tempo decorrido após a sua administração nunca é seguro como critério de exclusão de BNMr. A avaliação do BNM através de monitorização quantitativa será sempre necessária como forma de garantir a ausência de bloqueio residual clinicamente significativo no momento do despertar do doente.

A avaliação clínica da recuperação do BNM tem uma eficácia variável, mas globalmente muito limitada. Testes como abertura mantida dos olhos, protusão da língua, elevação do braço para o ombro contralateral, volume corrente normal, capacidade vital normal e pressão inspiratória máxima inferior a 40 a 50 cm H<sub>2</sub>O não são de todo fiáveis. A elevação da cabeça durante 5 segundos, a elevação das pernas durante 5 segundos, o aperto de mão durante 5 segundos, um teste normal de depressão da língua e a pressão inspiratória máxima de 40 a 50 cm H<sub>2</sub>O ou superior são mais fiáveis, mas continuam a não excluir a possibilidade de bloqueio neuromuscular residual.<sup>21,22</sup> O *sustained tongue depressor* é o teste mais específico, mas tem uma sensibilidade de 13% - 22% para prever um TOF *ratio* < 0,9.<sup>23</sup> A combinação de testes clínicos não aumenta a sensibilidade para deteção de bloqueio residual.<sup>24</sup> Os testes clínicos não devem ser utilizados como forma de exclusão da presença de BNM residual. (III, A)

Na década de 50 Churchill-Davidson e Christie desenvolveram um método que envolvia estimulação elétrica para monitorizar o BNM.<sup>25</sup> Na década de 70 Ali e colaboradores<sup>26</sup> descreveram um padrão de estimulação nervosa-train-of-four (TOF).

A avaliação do bloqueio neuromuscular através da estimulação nervosa pode ser realizada de forma qualitativa ou quantitativa.<sup>14</sup> Na avaliação qualitativa, a resposta muscular desencadeada pela estimulação nervosa é apenas visualizada ou sentida. A avaliação qualitativa apresenta limitações importantes uma vez que quando o TOF *ratio* é superior a 0,4 é praticamente impossível por meios visuais ou táteis detetar a presença de *fade*.<sup>27</sup> Dessa forma, a utilização de monitorização qualitativa do bloqueio neuromuscular não permite excluir com certeza a presença de bloqueio neuromuscular residual. (III,B)

A monitorização quantitativa pode ser baseada em

diferentes métodos - EMG, AMG, KMG, ou MMG apresentando cada um deles características diferentes. Monitores baseados em EMG, AMG e KMG são os mais utilizados na prática clínica. Na monitorização quantitativa, a avaliação é realizada por um monitor que apresenta a contagem de respostas ao *train-of-four* (TOFc). A partir do momento em que estão presentes as 4 respostas, o monitor apresenta o valor de TOF *ratio* (TOFr) em tempo real.

Historicamente, um TOFr do músculo adutor do polegar de 0,7 foi considerado como uma recuperação satisfatória da função neuromuscular. Contudo este nível de bloqueio neuromuscular mostrou estar associado a sintomas subjetivos de fraqueza muscular e sinais objetivos de disfunção da deglutição e músculos respiratórios.<sup>14</sup>

O valor de TOFr considerado adequado para uma recuperação aceitável da força muscular é de pelo menos 0,9 medido no adutor do polegar por aceleromiografia.<sup>14-16,22,28</sup>

A monitorização quantitativa de forma sistemática do BNM poderá estar associada a redução da incidência de BNMr.<sup>29,30</sup> Por outro lado, a presença de BNMr está associada a uma maior incidência de eventos respiratórios adversos na Unidade de Cuidados Pós-Anestésicos.<sup>2-5</sup>

Mesmo em voluntários não sedados sem alteração do estado de consciência, um TOFr igual ou inferior a 0,9 esteve associado alterações na capacidade de manter a via aérea patente.<sup>22</sup> O BNMr pode aumentar a morbidade e mortalidade pós-operatória.<sup>4,5,24</sup> A ausência de monitorização do bloqueio neuromuscular para orientação no *timing* da administração e doses de neostigmina ou sugamadex resultam em taxas de BNMr relevantes.<sup>31,32</sup> O bloqueio neuromuscular residual encontra-se descrito em doentes cirúrgicos em regime de internamento, mas também embora em menor número, em doentes submetidos a procedimentos em regime de ambulatório.<sup>24</sup> A monitorização quantitativa do bloqueio neuromuscular é o único meio seguro de excluir a presença de bloqueio neuromuscular residual. Sempre que se utilizam bloqueadores neuromusculares durante a anestesia, e independentemente das doses e *timing* de administração, deverá proceder-se à monitorização do bloqueio neuromuscular através de um dos métodos quantitativos comercialmente disponíveis. (I,A)

### Recomendações relativas à monitorização do BNM:

- Só a utilização de monitores quantitativos do BNM permite avaliar o TOFr e consequentemente excluir o bloqueio neuromuscular residual. (I,A)
- Os testes clínicos não devem ser utilizados como forma de exclusão da presença de BNM residual. (III,A)
- A monitorização qualitativa do bloqueio neuromuscular não permite excluir com certeza a presença de bloqueio neuromuscular residual. (III,B)

- A extubação/transfêrencia de cuidados apenas deverá ser efetuada após a reversão adequada do bloqueio neuromuscular, isto   TOFr > 0,9. (I,A)
- De forma a poder diagnosticar de forma segura a ocorrência de bloqueio neuromuscular residual, sempre que se utilizam FBNM deverá estar disponível um monitor quantitativo do BNM. (I,C)

## UTILIZA O CLÍNICA DOS FÁRMACOS BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES

### 1. Intuba o orotraqueal (IOT) não previsivelmente difícil

A intuba o orotraqueal   passível de ser realizada sem recurso a bloqueadores neuromusculares, no entanto a sua utiliza o está associada a melhores condi es de intuba o com menor número de efeitos indesejáveis, nomeadamente traumatismos laríngeos e dor pós-operatória.<sup>33-36</sup> (I,C) Em estudos onde se procedeu   intuba o sem FBNM, o uso de propofol como hipnótico foi associado a melhores condi es de intuba o que o etomidato ou o tiopental.<sup>37-43</sup> (IIa,B) Quando se utilizam bloqueadores neuromusculares as melhores condi es de intuba o são conseguidas quando o bloqueio máximo   atingido.<sup>44</sup> Para além disso, reduzem-se as altera es hemodinâmicas inerentes   necessidade de administrar maiores doses de hipnóticos e opiáceos comparativamente a quando não se utilizam os FBNM.<sup>45,46</sup>

Recomenda-se o uso de FBNMnD de dura o intermédia. A succinilcolina poderá ser uma op o tendo em conta as suas características clínicas e perfil de segurança.<sup>33</sup>

O início de a o e o efeito máximo podem ser encurtados se se administra uma pré dose ou *priming* dos FBNMnD.<sup>47,48</sup>

Um resumo das características farmacológicas dos fármacos bloqueadores neuromusculares disponíveis está disponível na Tabela 1.

Tabela 1. Resumo das características farmacológicas dos fármacos bloqueadores neuromusculares

FÁRMACO	ED <sub>95</sub> (mg/kg)	DOSE INTUBA�O (mg/kg)	INICIO DE A�O (min.)*	DURA�O CLÍNICA (min.)**	PERFUSÃO (mcg/kg/min.)	EXCRE�O BILIAR*** (%)	METABOLIZA�O HEPÁTICA (%)	HIDRÓLISE PLASMA	EXCRE�O RENAL*** (%)
Succinilcolina	0,5	1-1,5	0,5-1	5-10	-	NS	NS	Enzimática	10
Rocurónio	0,3	0,6-1,2	1-2	20-35	4-12	50-70	20-30	NS	10-25
Vecur�nio	0,05	0,1	3-5	20-35	0,8-1,2	40-75	20-30	NS	15-25
Atracúrio	0,23	0,5	3-5	20-35	5-10	NS	NS	Espontânea	NS
Cisatracúrio	0,05	0,1-0,15	3-5	30-45	1-5	NS	NS	Espontânea	NS
Mivacúrio	0,07	0,2	2-3	12-15	5-10	NS	NS	Enzimática	NS

\* até efeito máximo | \*\* após 2xED<sub>95</sub> e até T<sub>1</sub>=25% | \*\*\* inalterado | NS - não significativo | min. = minuto

### 2. Intuba o traqueal previsivelmente difícil

Numa via aérea previsivelmente difícil   considerado fundamental a manuten o da ventila o espontânea.<sup>49-51</sup> Não existem estudos que permitam definir o papel dos FBNM na intuba o previsivelmente difícil, no entanto recomenda-se a abordagem da via aérea e IOT com o doente em ventila o espontânea, portanto sem recurso a FBNM.<sup>49</sup> (I,C)

### 3. Intuba o orotraqueal recorrendo a Indu o de Sequência Rápida

Está indicada em situa es de emergência,<sup>49,52</sup> estômago cheio ou outras situa es associadas a risco aumentado de aspira o.<sup>35,53,54</sup> (IIa,C)

São fatores de risco para o aumento da incidência de aspira o: cirurgia emergente, aumento do estado físico ASA, história de refluxo gastro-esofágico, obesidade, gravidez, diminui o do nível de consciência, obstru o gástrica,  leo e obstru o intestinal, doente crítico.<sup>53</sup>

A utiliza o de FBNM no contexto de ISR melhora a taxa de sucesso de intuba o.<sup>53,55</sup> (I,A)

Os FBNM e as doses recomendadas, utilizados na ISR, para a produ o de condi es de intuba o excelentes são as seguintes:

- Succinilcolina (dado o seu rápido início de a o e curta dura o<sup>53,56</sup> 1 mg/kg, início de a o 45 a 50 seg.<sup>35,53,54,57</sup> (I,A) ou 1,5 a 2 mg/kg se utiliza o de dose de desfascicula o de FBNMnD.<sup>52,54,56,58</sup> Esta técnica está associada a riscos como aspira o e dificuldade na degluti o no doente com bloqueio neuromuscular parcial; estando recomendada em situa es de lesões oculares penetrantes<sup>54,56,59</sup> (II,A) ou aumento da pressão intracraniana.<sup>54-56,60</sup> (II, A)
- Rocurónio (dado o seu rápido início de a o na dose recomendada, possibilidade de reversão com sugamadex e como alternativa, nas situa es em que a succinilcolina está contraindicada)<sup>53-56</sup>
  - 1 mg/kg início de a o 60 seg.
  - 1,2 mg/kg de 40 a 50 seg.<sup>52,53,56,57</sup> (I,A)

A succinilcolina está associada a numerosos efeitos

secundários tais como: arritmias cardíacas, hipercaliémia, aumento das pressões intraocular, intragástrica e intracraniana, mialgias, espasmo do masséter; são contraindicações absolutas história de hipertermia maligna e risco elevado de hipercaliémia severa.<sup>52,56</sup>

Uma vez que nas doses recomendadas, o rocurónio é tão eficaz como a succinilcolina na produção de condições excelentes para intubação, e é desprovido dos efeitos secundários associados à succinilcolina, recomenda-se a sua utilização na maioria das circunstâncias em que a ISR está indicada. Pelo contrário, a única contraindicação absoluta para a administração do rocurónio é a alergia.<sup>57,61,62</sup> (IIa,C).

A ISR com rocurónio seguida da administração de sugamadex (16 mg/kg) após a intubação traqueal permite um restabelecimento da ventilação espontânea mais precoce que com a succinilcolina.<sup>62</sup> Assim, recomenda-se a utilização de rocurónio na ISR caso o sugamadex esteja disponível. (I,B)

A técnica *priming*, tem sido significativamente menos utilizada desde a introdução do rocurónio. As condições de intubação são ligeiramente melhoradas, mas pode causar bloqueio neuromuscular subclínico aumentando o desconforto do doente, risco de aspiração e dificuldade na deglutição e ventilação.<sup>52,54,56</sup> (IIb, A)

O princípio do *timing* implica a administração de um bólus de FBNMnD seguido pelo indutor, que é administrado no início de sintomas de fraqueza muscular; a sua utilização está associada a riscos, nomeadamente a aspiração pulmonar antes da indução anestésica.<sup>54</sup> (IIb,A)

#### 4. Máscara Laríngea e FBNM

O bloqueio neuromuscular não influencia a facilidade ou taxa de sucesso de colocação de máscaras laríngeas convencionais.<sup>35,63-66</sup> (II,A)

O bloqueio neuromuscular não influencia a incidência nem a severidade de desconforto laringofaríngeo após ventilação com pressão positiva utilizando máscaras laríngeas convencionais.<sup>63</sup> (II,B)

Quando a máscara laríngea se utiliza como adjuvante da intubação traqueal, a administração de FBNM aumenta a taxa de sucesso na segunda tentativa de intubação.<sup>35,67,68</sup> (II,A)

Para alcançar condições de intubação boas ou excelentes, com uma máscara laríngea de intubação, está indicada a utilização de doses de rocurónio inferiores às utilizadas na intubação ( $\geq 0,2$  mg/kg).<sup>67</sup> (I,B)

A administração de FBNM não altera a pressão exercida pela máscara laríngea contra a mucosa faríngea e são alcançadas condições satisfatórias para ventilação com pressão positiva com ou sem relaxamento muscular.<sup>69,70</sup> (II,B)

#### Recomendações relativas à utilização de FBNM para abordagem da via aérea (intubação e máscara laríngea):

- A intubação orotraqueal é passível de ser realizada sem recurso a bloqueadores neuromusculares, no entanto a sua utilização está associada a melhores condições de intubação com menor número de efeitos indesejáveis, nomeadamente traumatismos laríngeos e dor pós-operatória. (I,C)
- Não existem estudos que permitam definir o papel dos FBNM na intubação previsivelmente difícil, no entanto recomenda-se a abordagem da via aérea e IOT com o doente em ventilação espontânea, portanto sem o uso de FBNM. (I,C)
- A ISR está indicada em situações de emergência, estômago cheio ou outras situações associadas a risco aumentado de aspiração. (IIa,C)
- A utilização de FBNM em situação de ISR melhora as taxas de sucesso da IOT. (I,A)
- As opções para ISR são a succinilcolina (1 mg/kg) ou o rocurónio (1,2 mg/kg) proporcionando ambos excelentes condições de intubação em  $<$  de 60 segundos. (I,A)
- Como o rocurónio é tão eficaz quanto a succinilcolina e é desprovido dos seus efeitos secundários; recomenda-se a sua utilização na maioria das circunstâncias em que a ISR está indicada. (IIa,C)
- A ISR com rocurónio seguida da administração de sugamadex (16 mg/kg) após a intubação traqueal permite um restabelecimento da ventilação espontânea mais precoce que com a succinilcolina, recomendando-se a utilização de rocurónio na ISR caso o sugamadex esteja disponível. (I,B)
- O bloqueio neuromuscular não influencia a facilidade ou taxa de sucesso de colocação de máscaras laríngeas convencionais. (II,A)
- Os FBNM não influenciam a incidência nem a severidade de desconforto laringofaríngeo após ventilação com pressão positiva utilizando máscaras laríngeas convencionais (II,B), nem a pressão exercida pela máscara laríngea contra a mucosa faríngea. (II,B)
- No caso de a máscara laríngea se utilizar para intubação traqueal, a administração de FBNM aumenta a taxa de sucesso na segunda tentativa de intubação. (II,A)

#### 5. Fármacos bloqueadores neuromusculares e manutenção anestésica

##### Indicações

A evidência científica relativamente às indicações para a utilização de FBNM durante a manutenção anestésica é pouco robusta e, deste modo as recomendações baseiam-se em larga medida na opinião de peritos. Neste contexto, das indicações para a utilização de FBNM são de destacar: a necessidade de manutenção da imobilidade do doente (em

neurocirurgia, oftalmologia, cirurgia cardíaca, microcirurgia laríngea, etc.); acessibilidade ao local cirúrgico e facilitação do procedimento (cirurgia laparoscópica, cirurgia digestiva, torácica, ginecológica, traumatológica, etc.); prevenção de complicações secundárias (aumentos de pressão no caso da neurocirurgia, oftalmologia) e facilitação da ventilação mecânica invasiva.<sup>23,28,35,71</sup> Estas indicações abrangem a atividade anestésica em várias localizações e contextos (bloco operatório, sala de emergência, pré-hospitalar) e com diversas populações alvo (adultos, população pediátrica, população idosa).<sup>72-76</sup>

**Fármacos, doses e regimes de administração de FBNM**

Não existe uma evidência científica sólida que justifique a recomendação da utilização de um FBNM específico em detrimento de outros. Assim sendo, uma vez mais, as recomendações da utilização de FBNM para manutenção anestésica resultam em larga medida da opinião de peritos.<sup>35</sup> A escolha do FBNM e do seu regime de administração dependerá das preferências de utilização, das características farmacológicas de cada fármaco e das particularidades de cada doente. Deve igualmente ser tida em consideração a duração e outras características da cirurgia/cuidados a prestar, a profundidade de bloqueio neuromuscular necessária, as possíveis interações medicamentosas e perfil de segurança de cada fármaco.<sup>35,56,71,77-79</sup>

As doses iniciais, subsequentes, taxas de perfusão contínua e regimes de utilização recomendados dos diferentes FBNM devem ter em consideração as propriedades farmacológicas, as características individuais de cada doente e a coexistência de fatores que podem contribuir para uma potenciação ou antagonismo da ação dos FBNM. A definição da estratégia de administração de FBNM deve ter em atenção igualmente os objetivos terapêuticos específicos e deve assentar na monitorização contínua do BNM. A Tabela 2 faz referência a alguns fatores que podem contribuir para uma potenciação ou antagonismo da ação dos FBNM.<sup>14,78</sup>

Com o propósito de evitar fenómenos de bloqueio neuromuscular residual, as doses de FBNM deverão sempre ser orientadas por monitorização adequada, administrando a dose de FBNM mais baixa possível de forma a permitir atingir os objetivos clínicos para o procedimento/cuidado a realizar.<sup>17,23,35,56,80</sup> (I,C) Com este pressuposto são de evitar FBNM de longa duração.<sup>17</sup> (III,C)

A manutenção do nível de BNM considerado adequado pode ser realizado, quando necessário, mediante a administração de bólus suplementares à dose inicial ou então através de perfusões contínuas de FBNM de ação curta ou intermédia, sempre orientada por monitorização do nível de BNM. Considerando os riscos de BNM demasiado

Tabela 2. Fatores que podem alterar os efeitos dos FBNM<sup>78</sup>

FATORES DE POTENCIAÇÃO	FATORES DE ANTAGONISMO
Uso de aminoglicosídeos	Alcalose
Uso de anfotericina B	Uso de anticolinesterásicos
Uso de agonistas-beta	Uso de cafeína
Uso de bloqueadores beta	Uso de carbamazepina
Uso de bretílio	Uso de corticoesteróides
Uso de bloqueadores dos canais de cálcio	Níveis diminuídos de cálcio
Uso de clindamicina	Lesões desmientilizantes
Uso de dantroleno	Diabetes mellitus
Uso de furosemida	Uso de neostigmina
Níveis elevados de magnésio	Uso de fenitoína
Utilização de anestésicos inalatórios	Neuropatias periféricas
Uso de lidocaína	Uso de piridostigmina
Uso de anestésicos locais	Uso de teofilina
Uso de manitol	
Uso de narcóticos	
Uso de procainamida	
Uso de quinidina	
Hipotermia	
Acidose	

prolongado, a duração do bloqueio neuromuscular deve ser limitada ao período estritamente necessário. A evidência que suporta a escolha de um regime de administração de FBNM em detrimento de outro, desde que orientada por monitorização, é muito escassa, pouco esclarecedora e assenta, em larga medida, na opinião de peritos, sendo necessários mais e melhores estudos.<sup>35,56,71,74,80-82</sup>

**Bloqueio neuromuscular profundo**

Nos últimos anos tem-se verificado um interesse crescente na utilização de FBNM por forma a obter BNM profundo, nomeadamente no contexto de cirurgia laparoscópica. De facto, apesar de ser reconhecida a necessidade de mais e melhores estudos focados neste tema, um número significativo de autores têm defendido a utilização de BNM profundo de forma alargada.<sup>82-88</sup> Apesar do referido crescente interesse na utilização de BNM profundo, vários autores mantêm reservas marcadas relativamente a adoção desta estratégia. Os referidos autores salientam a inexistência atual de evidência científica de qualidade que sustente a utilização por rotina de estratégias de bloqueio neuromuscular profundo e alertam para as suas consequências clínicas e financeiras.<sup>81</sup> (IIb, A)

As diferentes conclusões sugerem que a utilização de estratégias de bloqueio neuromuscular profundo deverá ser reservada para situações clínicas bem selecionadas e num contexto de comunicação eficaz entre a equipa anestésica e cirúrgica.<sup>81,83,88</sup> (I,C)

### Recomendações relativas à utilização de FBNM na manutenção anestésica:

- Recomenda-se a utilização de BNM durante a manutenção anestésica/cuidados aos doentes nas situações clínicas em que se considere existir benefício claro. (I,C)
- Recomenda-se que a escolha do FBNM, sua dosagem e esquema de administração seja realizada tendo em consideração as propriedades farmacológicas dos agentes, e as particularidades de cada doente, da medicação coexistente e dos procedimentos/cuidados prestados ao doente. (I,C)
- Recomenda-se que a estratégia de utilização de FBNM seja guiada por monitorização quantitativa do bloqueio neuromuscular. (I,C)
- Recomenda-se a utilização da menor dose de FBNM e da menor duração possível de bloqueio neuromuscular que permita alcançar os objetivos terapêuticos definidos para cada situação clínica. (I,C)
- Recomenda-se evitar a utilização de BNM de longa duração. (III,C)
- Recomenda-se a utilização de bloqueio neuromuscular profundo apenas nas situações de claro benefício clínico. (IIb,A)
- Recomenda-se que a definição da estratégia de bloqueio neuromuscular seja integrada num contexto de trabalho de equipa assente em comunicação correta e eficaz dos vários elementos da equipa anestésico-cirúrgica. (I,C)

## UTILIZAÇÃO CLÍNICA DOS FÁRMACOS BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES EM POPULAÇÕES ESPECIAIS

### 1. BNM e doente pediátrico

#### 1.1. Fisiologia neuromuscular em idade pediátrica

O sistema neuromuscular não se encontra completamente desenvolvido por altura do nascimento. Os recém-nascidos e os lactentes possuem um misto de recetores maduros e imaturos, estes últimos presentes fora da placa motora, sendo por isso, extrajuncionais. Estes recetores são constituídos por duas subunidades  $\alpha$  e pelas subunidades  $\beta$ ,  $\delta$  e  $\gamma$ . Durante o desenvolvimento normal este tipo de recetores será progressivamente eliminado, encontrando-se então a subunidade  $\epsilon$  em vez da subunidade  $\gamma$ .<sup>72,89</sup> Os recetores imaturos respondem mais lentamente à acetilcolina.<sup>84</sup>

Estudos em animais demonstram ainda que os recém-nascidos libertam uma quantidade menor de acetilcolina em resposta a um estímulo nervoso.<sup>72,90</sup> Os recém-nascidos têm uma menor reserva neuromuscular que os adultos durante a estimulação tetânica.<sup>89</sup> Estas características, levam a que apesar de um maior volume extracelular, os recém-nascidos necessitem de doses inferiores de fármacos

bloqueadores neuromusculares.<sup>72,89</sup> A maior sensibilidade dos lactentes é visível ainda na necessidade de ocupação de apenas 40% dos recetores para obter bloqueio motor, versus a taxa de cerca de 90% necessária para detetar alterações da função neuromuscular num adulto. Por outro lado, o menor tempo de circulação nos recém-nascidos e lactentes proporciona tempos de início de ação mais curtos que nos adultos.<sup>89</sup>

#### 1.2. Monitorização do BNM em pediatria

A monitorização quantitativa do bloqueio neuromuscular em pediatria é problemática, sobretudo em lactentes e crianças pequenas. O tamanho dos elétrodos pode ser desproporcionado em relação ao tamanho do membro, sobretudo nos lactentes, podendo ocorrer estimulação muscular direta. Os lactentes até às 12 semanas de vida podem apresentar uma diminuição da TOFr, mesmo sem a administração de bloqueadores neuromusculares.<sup>89</sup>

Atendendo aos pressupostos apresentados, o TOF é o padrão de estimulação mais frequentemente usado e pode ser aplicado desde o nascimento.<sup>91</sup>

#### 1.3. Indicações para a utilização de FBNM

As principais indicações para usar FBNM no doente pediátrico são semelhantes às do adulto: facilitar a intubação traqueal; garantir imobilidade e relaxamento durante procedimentos cirúrgicos; como parte de uma técnica de “anestesia balanceada”, como parte do tratamento do laringospasmo quando a aplicação de pressão positiva falha na sua resolução, sendo a succinilcolina em baixas doses o fármaco tradicionalmente escolhido nesta última circunstância.<sup>72</sup>

A utilização de FBNM para intubação traqueal em pediatria é contudo alvo de muita controvérsia.<sup>92</sup> A prática de intubação traqueal sem recurso a estes fármacos é comum entre os anestesistas de vários países ocidentais.<sup>93,94</sup> Estas práticas são particularmente frequentes em cirurgia de ambulatório.<sup>94</sup> As principais justificações são a perceção de que os FBNM são dispensáveis para a intubação traqueal/cirurgia em pediatria e que os FBNM, mesmo os de duração intermédia têm uma duração de ação demasiado longa para o tempo de muitos dos procedimentos pediátricos, para além dos receios relativos à utilização de succinilcolina.<sup>93</sup> A indução inalatória sem recurso a FBNM é frequentemente usada,<sup>93</sup> embora seja de referir que, de forma consistente, são descritas condições de intubação menos favoráveis.<sup>95,96</sup> Além disso, foi descrita uma maior resposta de *stress* à intubação, inferida por uma maior variabilidade da frequência cardíaca, em associação com esta prática, em crianças entre 2 e 6 anos.<sup>97</sup>

Em situações eletivas, como alternativa ao uso de FBNM, poderá ser usada uma combinação de sevoflurano com

protóxido de azoto ou de opióide com propofol, para facilitar a intubação orotraqueal.<sup>95</sup> (I,B) Neste contexto, é expectável que as doses de hipnóticos/opióides necessárias sejam superiores.

### FBNMD

Nos últimos anos verificou-se uma diminuição da utilização da succinilcolina a que não será indiferente a “black box” da Food and Drug Administration (FDA) que recomenda evitar o seu uso por rotina em pediatria. Atualmente esta entidade reguladora apenas recomenda a utilização deste fármaco em pediatria na abordagem emergente da via aérea, incluindo o tratamento do laringospasmo.<sup>98</sup>

É opinião consensual de que há um risco aumentado de rabdomiólise, hipercaliémia, arritmias e paragem cardíaca após a administração de succinilcolina a indivíduos portadores de miopatias, nomeadamente distrofia muscular de Duchene.<sup>89,90</sup> Dado que em idade pediátrica estas miopatias podem ainda não ter sido diagnosticadas, recomenda-se evitar o seu uso por rotina nesta faixa etária, sobretudo em indivíduos do sexo masculino.<sup>89,99</sup> (III,C) No caso da paralisia cerebral, apesar da presença de recetores extrajuncionais, a administração de succinilcolina não provoca uma subida anormal de potássio.<sup>100</sup>

A succinilcolina permite obter condições de intubação em 30-60 segundos, com duração de 6-8 minutos, quando administrada nas seguintes doses<sup>89,99</sup>:

- Lactentes: 3-4 mg/kg
- Crianças: 2 mg/kg

No tratamento do laringospasmo habitualmente é possível conseguir ventilação eficaz com doses inferiores, na ordem de 0,2 mg/kg.<sup>89</sup>

Na ausência de acessos venosos, pode ser administrada por via intramuscular ou intralingual, com doses variáveis na literatura mas que serão de 4-5 mg/kg<sup>89,90,100-102</sup> no caso da via intramuscular, e de 1-3 mg/kg<sup>100-102</sup> no caso da administração intralingual.

A administração de succinilcolina em pediatria está associada a bradicardia, mesmo após a primeira dose, pelo que a literatura recomenda a administração prévia de atropina 0,01 a 0,02 mg/kg.<sup>89,99,100</sup> Alguns autores recomendam esta prática em todas as crianças até aos 5 anos,<sup>99</sup> embora não haja dados suficientes para estabelecer a idade limite. Esta prática tem sido alvo de muita controvérsia com alguns autores a defender a inexistência de evidência suficiente.<sup>103</sup> Nos últimos anos foram publicados estudos nesta área com resultados díspares.<sup>104</sup>

Na literatura atual é referida amplamente uma dose mínima de atropina de 0,1 mg em pediatria.<sup>89,90</sup> Contudo, este dogma tem sido questionado,<sup>105</sup> desaparecendo nas últimas recomendações americanas de Suporte Avançado de Vida Pediátrico<sup>106</sup> e nas recomendações da Sociedade

Canadiana de Pediatria para a pré-medicação de recém-nascidos.<sup>107</sup>

Deve ser administrada uma dose de atropina 0,01 a 0,02 mg/kg antes da administração de succinilcolina em pediatria. (IIa,C)

### FBNMnD

#### Grupo 1 – Aminoesteroides

Os recém-nascidos e lactentes apresentam bloqueio prolongado após rocurónio e vecurónio, que nestas idades se comportam como FBNM de longa duração.<sup>89</sup> De forma distinta, é de realçar que as crianças (entre 3 e 10 anos) têm tempos de recuperação do bloqueio inferiores aos adultos e necessitam de doses (mg/kg) superiores aos lactentes e aos adultos.<sup>72</sup>

- Rocurónio<sup>100</sup>
  - Recém-nascidos: 0,3 mg/kg, duração 30-45 minutos
  - Crianças: 0,6 mg/kg, duração 30-45 minutos
  - Crianças: 1,2 mg/kg para intubação sequência rápida, duração 75 minutos
- Vecurónio<sup>89</sup>
  - Lactentes: 0,07 mg/kg, início em 1,5 minutos, duração 73 minutos
  - Crianças: 0,07 mg/kg, início em 2,4 minutos, duração 35 minutos

#### Grupo 2 – Benzilisoquinolínicos

Ao contrário dos aminoesteroides, o cisatracúrio possui um perfil farmacológico similar e previsível em todas as faixas etárias, quer em bólus, quer em perfusão. Nos lactentes o volume de distribuição está aumentado, mas também a *clearance*.<sup>89</sup>

Contudo, nos lactentes, a administração de cisatracúrio 0,15 mg/kg tem uma duração um pouco mais longa, 5-10 minutos, do que atracúrio 0,5 mg/kg.<sup>108</sup>

A dose ED<sub>95</sub> de atracúrio é semelhante nos lactentes e adolescentes (150 mcg/kg), sendo superior nas crianças (280 mcg/kg).

O mivacúrio tem um tempo de início de ação semelhante a outros FBNMnD, mas tem uma duração de ação que é apenas o dobro da succinilcolina. Pode libertar histamina e causar hipotensão, sendo este efeito atenuado pela administração lenta.<sup>99</sup> Porém, a sua duração pode ser prolongada na presença de variações genéticas das pseudocolinesterases plasmáticas. Os indivíduos heterozigóticos (variante AA atípica, que afeta 20% da população caucasiana) podem apresentar bloqueio prolongado.<sup>90</sup>

Dose de intubação, tempo de início de ação e duração clínica, doses de manutenção<sup>90,100</sup>:

- Atracúrio: 0,4 - 0,8 mg/kg, início em 2 - 3 minutos, duração 40 - 60 minutos; manutenção: 0,1 - 0,2 mg/kg.
- Cisatracúrio: 0,1 mg/kg em recém-nascidos; 0,1 - 0,2 mg/kg em crianças; início 2-3 minutos; duração 40 - 60

minutos; manutenção 0,03 - 0,05 mg/kg.

- Mivacúrio: 0,2 mg/kg; início 1 - 3 minutos; duração < 30 minutos.

## 2. BNM e doente idoso

### 2.1. Alterações fisiológicas associadas ao envelhecimento

A definição de idoso tem vindo a alterar-se, afastando-se do conceito de idade cronológica.<sup>109</sup> No processo de envelhecimento, todos os órgãos e sistemas vão sofrer alterações, especialmente os sistemas cardiovascular, respiratório, renal, hepático e nervoso central. No caso da resposta aos FBNM, as alterações sofridas pelos idosos são devidas sobretudo a alterações ao nível da farmacocinética e não da farmacodinâmica.<sup>28,110,111</sup>

A perda de água corporal e a substituição de massa magra por gordura fazem com que os fármacos hidrossolúveis tenham um menor volume de distribuição, por oposição aos fármacos lipossolúveis<sup>28,111</sup> portanto, a dose de FBNM (por massa corporal total) deverá ser menor.<sup>28</sup>

Os idosos possuem níveis plasmáticos menores de albumina e esta tem uma menor capacidade de ligação, aumentando a fração livre dos fármacos.

Há perda de massa hepática e redução do fluxo sanguíneo em 10% por década, reduzindo a capacidade de metabolização. Há também um declínio da função renal associada à perda de massa renal, sobretudo cortical e a uma redução do fluxo sanguíneo. Isto leva a uma diminuição da taxa de filtração glomerular e da capacidade de excreção de fármacos.<sup>28,111</sup> É de realçar que há alterações regionais do fluxo sanguíneo, incluindo uma redução do fluxo muscular, que ajudam a explicar as diferenças observadas neste segmento populacional, nomeadamente o início lento de ação. Globalmente, estas alterações condicionam uma maior sensibilidade dos idosos, aumento do tempo de início e, sobretudo, da duração de ação dos FBNM.<sup>28,110,111</sup>

### 2.2. Utilização dos FBNM

#### FBNMD

Os idosos possuem níveis mais baixos de colinesterases plasmáticas, sobretudo aqueles que apresentam uma maior vulnerabilidade – *frailty*.<sup>28</sup> Contudo, é necessário uma redução de 70% para se observar um prolongamento significativo da ação da succinilcolina, pelo que esta redução não será suficiente para produzir alterações clínicas.<sup>111</sup> Há muito pouca informação acerca da farmacocinética da succinilcolina no doente idoso.<sup>111</sup> Sendo a insuficiência renal uma doença frequente nos idosos, deve considerar-se o risco de hipercaliémia exacerbada nestes doentes.<sup>28</sup>

#### FBNMnD

##### Grupo 1 – Aminoesteroides

As principais alterações relacionadas com o envelhecimento são uma redução importante da *clearance* (cerca de 30%) e do volume de distribuição (cerca de 25%). Portanto, estes fármacos apresentam um prolongamento do tempo de duração de ação.<sup>28,110,111</sup>

Em particular nos idosos, devido às alterações farmacocinéticas associadas ao envelhecimento, a administração de FBNM deve ser titulada e sob monitorização em vez de administrar uma dose fixa.<sup>28</sup> (I,C)

##### Vecurónio

Cerca de 40% do vecurónio é 40% excretado inalterado na bÍlis e 30% na urina.<sup>28</sup> A duração de ação do vecurónio está significativamente prolongada nos idosos podendo apresentar o dobro do tempo de duração de ação do adulto jovem.<sup>111</sup>

##### Rocurónio

Eliminação similar ao vecurónio com excreção de 75% de fármaco inalterado na bÍlis e 10% na urina.<sup>28</sup> Os estudos descrevem um prolongamento de ação na ordem de 1,5 a 2 vezes e ainda uma maior variabilidade da duração em relação ao adulto jovem, comparativamente com o cisatracúrio.<sup>110-113</sup> (I,B)

##### Grupo 2 – Benzilisoquinolínicos

A grande característica dos fármacos deste grupo – atracúrio, cisatracúrio e mivacúrio – é a independência, pelo menos parcialmente, de órgãos e sistemas para a sua eliminação. Apresentam uma maior ligação às proteínas plasmáticas que os aminoesteroides, pelo que têm um volume de distribuição ligeiramente superior nos idosos.<sup>28,111</sup>

##### Atracúrio e cisatracúrio

O processo de degradação de Hoffman é responsável pela eliminação de cerca de 83% do cisatracúrio, mas apenas 40% de atracúrio. Os rins eliminam cerca de 10% a 50% de atracúrio e cerca de 16% de cisatracúrio.<sup>28</sup> Nos idosos há uma maior eliminação não orgânica de atracúrio, em relação aos mais jovens.<sup>111</sup> A subida dos níveis plasmáticos de histamina, que se verifica sobretudo após a administração de atracúrio, é menor do que nos adultos jovens e tem efeitos cardiovasculares mínimos.<sup>111</sup>

Existem algumas evidências de que a farmacocinética destes fármacos estará alterada nos idosos, contudo, as reais implicações clínicas são variáveis nos diversos estudos.<sup>111</sup> Assim, as doses recomendadas são sobreponíveis à população de adultos jovens. (IIb,C)

Um estudo comparativo demonstrou que os idosos apresentam uma duração de ação de cisatracúrio muito menos variável do que rocurónio.<sup>113</sup> O perfil farmacológico de cisatracúrio – ausência de efeitos cardiovasculares, eliminação independente de órgãos, efeito previsível –

levam alguns autores a considerarem-no o FBNM de eleição na população idosa.<sup>28,111</sup>

#### Mivacúrio

A administração de mivacúrio associa-se a maior libertação de histamina do que atracúrio.<sup>111</sup> Nos idosos o início de ação é mais longo, mas também a duração de acção.<sup>28</sup> Os idosos apresentam níveis mais baixos de colinesterases plasmáticas, responsáveis pela eliminação deste fármaco.<sup>28</sup> Na prática, não se recomendam alterações à dose de bólus inicial, contudo, a dose de perfusão de mivacúrio deverá ser reduzida. (IIa,C)

### 3. BNM e doente obeso

#### 3.1. Alterações fisiológicas associadas à obesidade

O doente obeso apresenta uma reserva cardiorrespiratória diminuída, pelo que a margem de segurança para fármacos anestésicos é estreita.<sup>114</sup>

Define-se obesidade mórbida como um índice de massa corporal superior a 40 cm/kg<sup>2</sup> ou 35, mas com comorbilidades associadas. Os dados acerca da farmacologia nesta faixa da população são limitados pela escassez de estudos e potencial interferência de comorbilidades associadas.<sup>115,116</sup>

A obesidade mórbida leva a alterações na composição corporal, aumento do débito cardíaco e do volume sanguíneo, alteração do fluxo sanguíneo regional e da *clearance*. Todas estas alterações se vão traduzir em variações na farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos anestésicos, incluindo os FBNM.<sup>116</sup>

Torna-se primordial definir peso ideal e peso magro:

**Peso ideal** (kg): altura (cm) – x;

(sendo que x = 100 em homens adultos e x = 105 em mulheres adultas)

Abaixo do peso ideal, o peso real é similar ao peso magro. Contudo, nos obesos a utilização do peso real sobrestima o peso magro. Considera-se que 20% - 40% do peso acima do peso ideal seja constituído por massa magra. Embora estejam descritas fórmulas complexas para cálculo do peso magro, grosseiramente, nos indivíduos com obesidade mórbida, corresponde a aproximadamente 120% - 130% do peso ideal. Toda a atividade metabólica ocorre nos tecidos magros, pelo que a eliminação dos fármacos administrados está diretamente relacionada com o peso magro.<sup>114</sup>

#### 3.2. Utilização de FBNM nos obesos

Para efeitos de cálculo, como regra geral, o peso a ter em conta no doseamento de fármacos hidrofílicos será o peso ideal + 20%<sup>115</sup> ou peso magro.<sup>114</sup> É este o caso dos FBNM, exceto a succinilcolina.<sup>114,116,117</sup> Nos obesos há um aumento da quantidade de pseudocolinesterases plasmáticas, pelo que se recomenda a administração de succinilcolina 1 mg/kg de peso real, de forma a obter boas condições de intubação.<sup>114,116,118</sup>

Relativamente aos FBNMnD e de acordo com os fabricantes:

- Rocurónio e vecurónio e mivacúrio: a dose recomendada deve ser calculada de acordo com o peso ideal.
- Não se descrevem alterações da dose cisatracúrio ou atracúrio em obesos, pelo que não são feitas recomendações específicas.

### 4. BNM na insuficiência renal

A insuficiência renal grave está associada a alterações na farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos bloqueadores neuromusculares.

#### **FBNMD**

Na insuficiência renal grave há uma diminuição dos níveis plasmáticos de colinesterases, de cerca de 30%, que é insuficiente para causar um bloqueio prolongado significativo.<sup>119,120</sup> A elevação transitória de 0,5-1 mmol/L de K<sup>+</sup> que ocorre após a administração de succinilcolina é semelhante aos casos em que não há insuficiência renal. Assim, desde que os níveis de potássio estejam dentro dos parâmetros normais, não há contra-indicação para a sua administração.<sup>119,120</sup>

#### **FBNMnD**

Nos doentes com insuficiência renal crónica a dose inicial de FBNMnD deve ser superior à necessária nos indivíduos sem doença.<sup>119</sup> Após bólus repetidos ou perfusão de fármacos cuja eliminação seja dependente da função renal, ocorre um prolongamento do tempo de ação.<sup>119</sup> (I,C)

#### **Grupo 1 – Aminoesteroides**

##### Rocurónio

A eliminação deste fármaco é sobretudo biliar, na sua forma inalterada. Contudo cerca de 33% é excretado pelos rins.<sup>119</sup> Nos indivíduos com insuficiência renal a *clearance* deste está diminuída em 33% - 39%, com aumento do tempo de semivida de eliminação.<sup>120</sup> Após a administração de uma dose de 0,6 mg/kg verifica-se um aumento do tempo duração clínica do fármaco.<sup>121</sup> Além disto, há uma maior variabilidade interindividual, sendo a sua ação menos previsível nestes doentes.<sup>119</sup>

##### Vecurónio

Este fármaco também tem, à semelhança do rocurónio, uma eliminação biliar, contudo, cerca de 30% é excretado via renal.<sup>120</sup> O vecurónio apresenta metabolitos ativos, decorrentes de uma pequena fração do fármaco que sofre metabolização hepática.<sup>119</sup> Na falência renal há diminuição da *clearance*, aumento do tempo de semivida de eliminação e prolongamento do tempo de ação. Com doses repetidas ocorre acumulação.<sup>119</sup>

#### **Grupo 2 – Benzilisoquinolínicos**

##### Atracúrio

As principais vias de eliminação são a degradação de

Hofmann (45%) e o metabolismo por esterases plasmáticas não específicas (45%), sendo apenas 10% excretado na urina,<sup>119</sup> não apresentando tradução farmacológica relevante na insuficiência renal.<sup>119,120</sup> O principal metabolito do atracúrio é laudanosina que é eliminada, na sua forma inalterada, pelos rins, tendo um aumento da semivida de eliminação nos doentes com insuficiência renal.<sup>120</sup> Contudo, os níveis de laudanosina verificados mesmo após perfusão de atracúrio são 10 vezes inferiores aos níveis associados com convulsões em cães.<sup>120</sup>

#### Cisatracúrio

É um isómero do atracúrio. Uma maior percentagem (85%) é degradada pela via de Hofmann, sendo 15% excretado na urina.<sup>119</sup> A duração de ação não é alterada pela insuficiência renal, embora esteja descrita uma diminuição de 13% da *clearance* e um aumento da semivida de eliminação.<sup>119,120</sup> A concentração máxima de laudanosina é 10 vezes inferior à obtida após administração de atracúrio em doses equipotentes.<sup>120</sup>

#### Mivacúrio

É constituído por uma mistura de 3 isómeros. Um deles tem um papel pouco importante no bloqueio neuromuscular, está contudo dependente de eliminação renal e pode ocorrer acumulação no caso de falência renal. Além disso a diminuição dos níveis plasmáticos de colinesterases que pode ocorrer na insuficiência renal pode estar associada a um maior tempo de bloqueio após mivacúrio. Recomenda-se redução na dose de perfusão.<sup>119</sup>

## 5. BNM e doença hepatobiliar

Na doença renal e hepática existem vários fatores que contribuem para as alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos FBNM nomeadamente: redução da eliminação, acumulação de metabolitos ativos, aumento do compartimento extracelular, alteração do equilíbrio ácido-base, redução das colinesterases plasmáticas e aumento das interações medicamentosas.

A influência da doença hepatobiliar na farmacocinética dos FBNMnD pode ser complexa devido às diferentes etiologias que estão na base da insuficiência hepática.

A cirrose está associada a aumento do volume circulante, edema, e disfunção renal. A colestase induz diminuição da excreção biliar.

#### **FBNMD**

A redução da atividade das colinesterases nestes doentes leva a aumento da probabilidade de bloqueio prolongado. O uso de succinilcolina está associado a mioglobulinemia e rabdomiólise, podendo agravar o risco de insuficiência renal aguda.<sup>122</sup>

#### **FBNMnD**

Os doentes cirróticos são muitas vezes considerados como resistentes aos FBNM, embora os estudos demonstrem que nem a sensibilidade da junção neuromuscular ou a ligação às proteínas se encontram alteradas. O atraso no início de ação está relacionado com aumento do volume de distribuição e a redução do débito cardíaco.<sup>123,124</sup>

#### **Grupo 1 – Aminoesteroides**

O vecurónio é eliminado sobretudo pela bÍlis, sendo apenas uma pequena quantidade metabolizada pelo rim. Uma pequena fração sofre metabolismo hepático sendo este metabolito ativo na junção neuromuscular. No doente cirrótico, a duração de ação depende da dose: para dose de 0,1 mg/kg há um início de ação lento e diminuição da duração de ação dependentes do aumento de volume de distribuição,<sup>125</sup> no entanto se a dose for duplicada a duração de ação aumenta.<sup>126,127</sup>

A colestase aumenta a concentração de sais biliares no sangue, reduzindo a captação do vecurónio pelo fÍgado aumentando a duração de ação em 50% nestes doentes.

O rocurónio depende da eliminação biliar do fármaco inalterado, embora 33% seja eliminado pela urina em 24 horas.<sup>128</sup> Apenas uma pequena fração é metabolizada pelo fÍgado, sendo o metabolito inativo.<sup>129</sup>

#### **Grupo 2 – Benzilisoquinolínicos**

Doentes com cirrose hepática tem aumento do volume de distribuição e *clearance* para o atracúrio e cisatracúrio, mas a semivida de eliminação está normal.

A laudanosina resulta da degradação do atracúrio, podendo acumular-se na insuficiência hepática, já que esta constitui a sua principal via de eliminação. A sua semivida e volume de distribuição estão aumentados não existindo alteração na *clearance*.<sup>130</sup>

## 6. Uso de fármacos bloqueadores neuromusculares no doente crítico

### 6.1. Indicações no doente crítico

As recomendações da Sociedade Americana de Cuidados Intensivos (ACCM) definiram em 2002 como indicações mais comuns para a utilização de FBNM a facilitação da ventilação mecânica, controlo da hipertensão intracraniana, controlo dos espasmos musculares associados ao tétano, epilepsia e redução do consumo de oxigénio. Em 2016 outras indicações foram acrescentadas, nomeadamente no tratamento de doentes com ARDS e em algumas situações especiais.<sup>131</sup> (II,C)

### 6.2. Intubação orotraqueal (IOT) no doente crítico

Não é recomendado o uso de succinilcolina em doentes com risco de hipercalemia e arritmias induzidas por este fármaco. Embora as complicações diminuam para doses

inferiores a 1 mg/kg o seu efeito é imprevisível. Nestes casos recomenda-se o uso de rocurónio.<sup>35</sup> (I,B)

### 6.3. FBNM recomendados no doente crítico

Não existe evidência clínica de que esteja recomendado um FBNM em concreto em detrimento de outros. A imobilização em doentes críticos leva a aumento do número de recetores nicotínicos o que contribui para a maior incidência de paragem cardíaca associada ao uso de FBNMD.<sup>132</sup>

Devido ao seu metabolismo, o cisatracúrio e o atracúrio estão recomendados em doentes com doença hepática ou renal significativas.<sup>131</sup> (I,B) Destes, o cisatracúrio não induz a libertação de histamina nas doses recomendadas, e a libertação dos metabólicos tóxicos (laudanosina) é tardia.

### 6.4. Monitorização do BNM no doente crítico

Os doentes aos quais são prescritos FBNM devem ser monitorizados clinicamente e quantitativamente com o objetivo de manter uma profundidade de bloqueio de uma ou duas respostas ao TOF. O ajuste da dose de FBNM através do uso de neuroestimulação periférica em doentes críticos conduz à redução da dose total e recuperação da função neuromuscular mais rápida.<sup>133</sup> (II,C)

### 6.5. Complicações relacionadas com o uso de FBNM em UCI

#### Miopatia do doente crítico

O exame neurológico revela um *deficit* motor global que afeta os músculos dos membros superiores e inferiores e reflexo motor diminuído. A função sensorial está geralmente preservada. A administração prolongada de FBNM juntamente com corticosteroides é o principal factor de risco para o aparecimento da miopatia do doente crítico.<sup>134</sup> Embora não exista um período de administração seguro, a sua utilização para além de um ou dois dias aumenta o risco de miopatia no doente sob corticoterapia. Doses superiores a 1 g de metilprednisolona estão provavelmente relacionadas com aumento do risco de miopatia. Para doentes sob terapêutica com FBNM e corticosteroides, devem ser feitos esforços para descontinuar os FBNM o mais rapidamente possível. A suspensão temporária dos FBNM e sua reintrodução por necessidade clínica pode diminuir o aparecimento desta entidade.<sup>135</sup> (I,C)

No transporte de doentes críticos sob ventilação mecânica o uso de sedação e bloqueio neuromuscular pode estar indicado se o paciente estiver agitado ou não colaborante ou se já estiver previamente sob essa terapêutica. Os FBNM só deverão ser utilizados em doentes sob sedação.<sup>136</sup> (I,C)

## 7. Uso de FBNM e doente queimado

Uma das alterações farmacológicas mais evidentes do doente queimado está relacionada com a resposta alterada

aos FBNM.<sup>137</sup> As lesões por queimadura promovem a proliferação dos recetores extrajuncionais causando um aumento da resistência aos FBNMnD e aumento da sensibilidade aos FBNMD.

A succinilcolina tem vindo a ser usada com segurança nas primeiras 24 horas após a lesão. Após as 24 horas pode resultar numa hipercaliémia fatal. A libertação de grandes quantidades de potássio pelas células aumenta com a dose, a superfície de área queimada e tempo que decorreu desde a lesão.<sup>138</sup> No entanto, valores de hipercaliémia potencialmente letais foram relatados em doentes com apenas 8% de superfície de área queimada. Esta resposta pode persistir até aos 18 meses após a lesão, tempo durante o qual a succinilcolina deve ser evitada.

A resistência aos FBNMnD pode desenvolver-se na primeira semana após a lesão e persistir durante 1 ano sendo proporcional à superfície queimada. Os doentes queimados podem necessitar de uma concentração plasmática 2 a 5 vezes superior à do doente não queimado.<sup>137</sup> O rocurónio em doses de 1,2 mg/kg, tem sido utilizado na IOT com boas condições de intubação, podendo existir prolongamento da duração de ação.<sup>139</sup>

## 8. FBNM e doente com doença neuromuscular

As doenças neuromusculares constituem um grupo heterogéneo de várias patologias que, em última instância, levam a alterações nos músculos esqueléticos. As etiologias subjacentes são muito variáveis, incluindo defeitos genéticos, metabólicos, reações inflamatórias, doenças autoimunes e síndromes paraneoplásicas ou idiopáticas. Este grupo pode ser subdividido de acordo com o local afetado pela doença (pré-juncional, juncional e pós-juncional).<sup>140,141</sup>

Nestes doentes são vários os fatores que podem influenciar o bloqueio neuromuscular, nomeadamente o estado clínico, a progressão da doença e as terapêuticas em curso. A plasmaferese pré-operatória reduz os níveis de esterases plasmáticas, podendo prolongar o efeito dos fármacos dependentes da metabolização por estas, nomeadamente a succinilcolina.<sup>142</sup>

Regra geral, sempre que possível, a anestesia deve ser conduzida sem recurso a FBNM. (IIa,C)

Caso sejam absolutamente necessários FBNM, a succinilcolina é de evitar pelo risco de hipercaliémia grave e suas consequências, devendo preferir-se FBNMnD em dose baixa e sob monitorização. (I,C)

### 8.1. Doenças pré-juncionais

Este subgrupo inclui doenças hereditárias ou adquiridas que causam degeneração dos neurónios motores (superiores ou inferiores) ou dos nervos periféricos.<sup>140</sup>

A consequente desinervação dos músculos leva aos sintomas primordiais - fraqueza e atrofia dos músculos esqueléticos.<sup>140</sup> A administração de succinilcolina no contexto de desinervação muscular, pode associar-se a hipercaliémia grave, pelo que deve ser evitada. Caso o uso de FBNM seja absolutamente necessário, deve recorrer-se a FBNMnD em dose baixa uma vez que o tempo de duração de ação pode estar prolongado.<sup>140</sup>

## 8.2. Doenças da junção neuromuscular

As principais entidades deste subgrupo são a miastenia grave e síndrome Eaton-Lambert. Mais uma vez, o uso de FBNM é frequentemente evitável. A resposta à administração de FBNM em doentes com miastenia grave é única, relativamente às restantes doenças do foro neuromuscular. Nos doentes a tomar inibidores da acetilcolinesterase, a administração de succinilcolina leva a um bloqueio prolongado, consequente a uma inativação retardada. Os doentes que não estão medicados com inibidores da acetilcolinesterase são relativamente resistentes à succinilcolina pois possuem um menor número de recetores, podendo necessitar do dobro da dose habitual. Também pelo menor número de recetores, estes doentes apresentam uma sensibilidade elevada aos FBNMnD.<sup>142</sup>

Na síndrome Eaton-Lambert há maior sensibilidade tanto a FBNMD como FBNMnD. Contudo, nos doentes medicados com 3,4-diamino-piridina na terapêutica basal da doença pode haver resistência aos FBNMnD.<sup>142</sup>

## 8.3. Doenças pós-juncionais

Tanto na distrofia muscular de Duchenne como de Becker, os FBNMD devem ser evitados pelo risco de hipercaliémia, dado o desenvolvimento de recetores extra-juncionais. O uso de FBNM deve ser evitado, contudo, sendo necessários, os FBNMnD são a alternativa. É de esperar um aumento do tempo de início de ação e recuperação do bloqueio.<sup>143</sup>

As miotonias podem ser subdivididas em distróficas e não distróficas. No primeiro grupo, que inclui a distrofia miotónica, os doentes apresentam atrofia e fraqueza muscular. Por outro lado, no grupo das miotonias não distróficas (miotomia congénita e paralisia periódica familiar), o principal sintoma é a contractura muscular prolongada após estimulação.<sup>143</sup> O uso de succinilcolina, assim como o uso de anticolinesterásicos, pode induzir contracturas musculares generalizadas. As miotonias não são revertidas pelos FBNMnD ou por bloqueios nervosos regionais ou periféricos.<sup>143</sup>

## 8.4. Doenças neuromusculares e risco de hipertermia maligna

A hipertemia maligna é um distúrbio muscular raro,

Tabela 3. Resumo das interações dos FBNM com as diferentes doenças neuromusculares

DOENÇA	FBNMD	FBNMnD
Esclerose lateral amiotrófica*	Evitar	Sensibilidade aumentada
Atrofia muscular espinhal*	Evitar	Sensibilidade aumentada
Ataxia de Friedreich*	Evitar	Sensibilidade variável
Charcot-Marie-Tooth*	Evitar	Sensibilidade aumentada
Esclerose múltipla*	Evitar	Sensibilidade aumentada
S. Guillain-Barré**	Evitar	Sensibilidade variável
Miastenia grave**	Sensibilidade reduzida	Sensibilidade aumentada
S. Eaton-Lambert***	Evitar	Sensibilidade aumentada
Distrofia musc. Duchenne***	Evitar	Sensibilidade aumentada
Distrofia musc. Becker***	Evitar	Sensibilidade aumentada
Distrofia miotónica***	Evitar	Sensibilidade aumentada
Distúrbios metabólicos/mitocôndriais***	Evitar	Sensibilidade variável

\*Doença pré-juncional; \*\*Doença juncional; \*\*\*Doença pós-juncional

apesar de potencialmente fatal. De acordo com estudos recentes, a ocorrência desta patologia está associada a mutações no recetor de rianodina e são poucas as doenças neuromusculares que estão comprovadamente associadas a hipertermia maligna. É exemplo a miopatia do central core em que 90% dos doentes têm mutações no recetor da rianodina.<sup>140</sup> Contudo, em muitos casos, dada a raridade das doenças e, consequentemente, da experiência clínica, é recomendada cautela no uso de fármacos potencialmente desencadeadores de hipertermia maligna, nos quais se inclui a succinilcolina.<sup>142</sup>

### Recomendações relativas à utilização de FBNM em situações especiais:

#### Doente pediátrico

- As indicações para usar FBNM em pediatria são semelhantes às do adulto.
- No tratamento do laringospasmo, quando a aplicação de pressão positiva falha, a succinilcolina em baixas doses constitui o fármaco tradicionalmente escolhido.
- Em situações eletivas, como alternativa ao uso de FBNM, poderá ser usada uma combinação de sevoflurano com protóxido de azoto ou de opióide com propofol, para facilitar a intubação orotraqueal. (I,B)
- A utilização por rotina de succinilcolina deve ser evitada, sobretudo em indivíduos do sexo masculino, pelo risco de distrofias musculares não diagnosticadas. (III,C)

#### Doente idoso

- As alterações farmacocinéticas associadas ao envelhecimento, obrigam a que a administração de FBNM seja sempre titulada através de monitorização

quantitativa. (I,C)

- Os FBNMnD aminosteroides apresentam prolongamento do tempo de duração clínica que pode atingir o dobro comparativamente com o adulto jovem. (I,B)
- As doses recomendadas de FBNMnD benzillisoquinolínicos são sobreponíveis à população de adultos jovens. (IIb,C)

#### Doente obeso

- Nos obesos a dose de FBNM a administrar deverá ser calculada tendo em conta o peso ideal ou o peso magro, exceto para o caso da succinilcolina. (I,B)
- Nos obesos, a dose de succinilcolina deverá ser 1 mg/kg do peso real. (I,B)

#### Doente com insuficiência renal (IR)

- Na insuficiência renal há uma diminuição dos níveis plasmáticos de colinesterases, de cerca de 30%, que é insuficiente para causar um bloqueio prolongado significativo caso a succinilcolina seja utilizada.
- Embora a maior parte da excreção dos FBNM aminoesteroides seja biliar, existe excreção renal suficiente para que a sua *clearance* esteja diminuída e em consequência a sua duração de ação prolongada, especialmente após bólus sucessivos ou perfusão. (I,C)
- Os FBNM benzillisoquinolínicos não têm o seu tempo de duração de ação afetado pela presença de IR. (I,A)
- Embora a laudanosina (principal metabolito do atracúrio) seja excretada pelo rim as concentrações plasmáticas atingidas mesmo após perfusões prolongadas não atingem níveis tóxicos.

#### Doente com doença hepatobiliar

- Verifica-se a redução das colinesterases com possibilidade de prolongamento da ação da succinilcolina.
- A aparente resistência aos FBNMnD no doente cirrótico está relacionada com o aumento do volume de distribuição.
- Os aminosteroides poderão ter um aumento da duração de ação nomeadamente em situações de bólus repetidos ou perfusão.

#### Doente crítico

- Os FBNM podem ser utilizados no doente crítico para otimização da ventilação, manuseio da PIC, tratamento de espasmos musculares, e situações de aumento do consumo de oxigénio, apenas quando todas as outras opções terapêuticas foram tentadas sem sucesso. (II,C)
- Não é recomendado o uso de succinilcolina em doentes com risco de hipercaliémia e arritmias, estando recomendado o uso de rocurónio para IOT. (I,B)
- A utilização dos FBNM deve ser sempre guiada por monitorização do BNM evitando bloqueio demasiado profundo. (II,C)
- Devem evitar-se os fatores que predisponham à miopatia do doente crítico (uso prolongado e doses elevadas de FBNM, administração concomitante de corticosteroides). (I,C)

#### Doente queimado

- As lesões por queimadura promovem a proliferação dos recetores extrajuncionais causando um aumento da resistência aos FBNMnD e aumento da sensibilidade aos FBNMD.
- A succinilcolina está contraindicada após as 24 horas de ocorrência da queimadura (mesmo para superfície de área queimada baixa).

#### Doente neuromuscular

- Independentemente da doença em causa, sempre que possível, a anestesia deve ser conduzida sem recurso a FBNM. (IIa,C)
- Caso sejam absolutamente necessários FBNM, a succinilcolina é de evitar pelo risco de hipercaliémia grave e suas consequências, devendo preferir-se FBNMnD em dose baixa e sob monitorização. (I,C)

## REVERSÃO DO BLOQUEIO NEUROMUSCULAR

### 1. Fisiologia da reversão do bloqueio neuromuscular

A succinilcolina é um FBNMD cuja ação não pode ser antagonizada, motivo pelo qual o seu bloqueio terá de reverter espontaneamente.

Os FBNMnD apesar de não serem inativados ou destruídos pelos inibidores das colinesterases, podem sofrer inibição competitiva por estes fármacos.

Os inibidores da colinesterase atuam através da inativação da acetilcolinesterase na fenda sináptica da junção neuromuscular. As concentrações de acetilcolina aumentam significativamente, competindo com as moléculas do FBNMnD nos recetores nicotínicos pós-sinápticos. A atividade da acetilcolinesterase volta gradualmente ao normal, assim como a concentração plasmática do inibidor da colinesterase, resultando de um mecanismo de redistribuição, metabolização e excreção.<sup>144</sup>

O sugamadex (uma ciclo-dextrina modificada) atua através da captura da forma livre dos FBNMnD aminoesteroides (rocurónio, vecurónio), com subsequente formação de complexos hidrossolúveis de fácil eliminação.

### 2. Bloqueio neuromuscular residual

Apesar das técnicas de monitorização, a incidência de BNM residual é muito variável: apresenta incidências de cerca de 30%, mesmo após utilização de FBNM de duração intermédia, mas estes valores podem variar de 2% a 64%, de acordo com os estudos publicados.<sup>3,145</sup>

O BNM residual contribui para uma larga proporção de alterações da coordenação da musculatura da faringe e laringe, alterações da deglutição, diminuição do tónus do EES, com aumento do risco de aspiração e diminuição dos volumes respiratórios com aumento do risco de complicações respiratórias pós-operatórias (hipoxemia,

hipoventilação, obstrução das vias aéreas, atelectasias e pneumonia). Todas estas alterações podem aumentar significativamente a morbidade e o risco de mortalidade e, conseqüentemente, os custos no tratamento dos doentes.<sup>3,145,146</sup> (I,B)

A resposta ventilatória à hipoxia está diminuída em cerca de 30% quando o TOF *ratio* é de apenas 0,7, o que se deve a uma depressão reversível da atividade quimiorrecetora do corpo carotídeo durante a hipoxia, o que aumenta também o risco de danos cerebrais.<sup>3,147</sup>

O BNM residual pode ser afetado por vários fatores<sup>146,148</sup> como consta da Tabela 4.

Tabela 4. Fatores que podem condicionar a presença de bloqueio neuromuscular residual

RELATIVOS AO DOENTE	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Variabilidade individual</li> <li>- Idade</li> <li>- Sexo (feminino &gt; masculino)</li> <li>- Disfunção renal, hepática, cardíaca</li> <li>- Acidose metabólica ou respiratória</li> <li>- Balanço eletrolítico</li> <li>- Hipotermia</li> <li>- Utilização de outros fármacos:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bloqueadores dos canais de cálcio (ex.: verapamil)</li> <li>• Antibióticos (ex.: aminoglicosídeos)</li> <li>• Anestésicos locais</li> <li>• Anestésicos inalatórios (ex.: sevoflurano, desflurano)</li> <li>• Opióides</li> <li>• Benzodiazepinas</li> <li>• Magnésio</li> </ul> </li> </ul>
RELATIVOS AO BNM	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tipo de fármaco utilizado                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dose, número de bólus, bólus <i>versus</i> perfusão</li> </ul> </li> <li>- Grau de monitorização neuromuscular                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Definição, método e momento de medição</li> </ul> </li> <li>- Grau de bloqueio intra-operatório mantido</li> <li>- Uso de antagonistas                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo, dose e momento de administração</li> <li>• Grau de bloqueio no momento da reversão</li> <li>• Intervalo de tempo entre administração de reversor e medição do TOF</li> </ul> </li> </ul>

### 3. Reversão farmacológica do BNM

Perante a utilização de FBNM, a monitorização do bloqueio neuromuscular deve ser mandatária. Na impossibilidade de utilizar peri-operatoriamente a monitorização instrumental quantitativa, a reversão farmacológica do BNM deve ser considerada sistematicamente.<sup>147</sup> (I,B)

#### 3.1. Fármacos para reversão do BNM

##### 3.1.1. Inibidores da colinesterase

- Edrofónio
- Ésteres de Carbamato
  - Neostigmina
  - Piridostigmina
  - Fisiostigmina
- Compostos organofosforados (não utilizados para reversão do bloqueio neuromuscular).

#### Mecanismo de ação

Atuam indiretamente aumentando a concentração de acetilcolina por inativação da acetilcolinesterase (AChE) na fenda sináptica da junção neuromuscular.

O edrofónio é uma amina fenólica quaternária de estrutura simples cujo grupo quaternário é atraído pelo local aniónico da molécula de acetilcolinesterase (AChE). Tem também um efeito direto sobre o neurónio motor terminal, provocando um aumento da libertação de acetilcolina.<sup>144</sup> Tem um início de ação rápido, mas não é tão eficaz como os ésteres de carbamato.<sup>149</sup>

Os ésteres de carbamato podem ser amins terciárias ou quaternárias, existindo na forma ionizada a pH fisiológico. O grupo amina liga-se ao local aniónico da AChE, enquanto o grupo carbamil se combina com a serina residual no local do grupo éster. A formação deste complexo é responsável pela inibição da enzima e, conseqüentemente, pela acumulação de acetilcolina na fenda sináptica da junção neuromuscular.<sup>144,150</sup>

A neostigmina tem uma potência 4 a 5 vezes superior à piridostigmina.<sup>144</sup> Tem um início de ação de 1 minuto, um pico de ação de cerca de 9 minutos e uma duração de ação de 20 a 30 minutos. É metabolizada por via hepática e cerca de 80% sofre eliminação por via renal em 24 horas.<sup>150</sup>

Os inibidores da colinesterase disponíveis para uso clínico endovenoso são a neostigmina e o edrofónio, mas só a primeira é comercializada em Portugal.

#### Indicações

- Reversão do BNM por FBNMnD
- Miastenia grave (neostigmina e piridostigmina em preparações orais)
- Íleo paralítico e retenção urinária no pós-operatório (neostigmina)
- Como agentes mióticos, no tratamento do glaucoma (fisiostigmina)

#### Contraindicações

Devidas ao aumento da acetilcolina plasmática pela inibição das acetilcolinesterases.

- História de alergia
- Obstrução mecânica do intestino ou do trato urinário
- Peritonite – nos casos de rotura de víscera, diverticulite, etc. Situações em que se evita o aumento da motilidade gastrointestinal
- Asma
- Doença de Parkinson

#### Efeitos secundários

Devidos ao aumento da concentração de acetilcolina que não está limitada à junção neuromuscular mas que também ocorre nos recetores muscarínicos onde a acetilcolina é o

neurotransmissor.<sup>150</sup>

- Hipersalivação
- Broncoconstrição (pelo aumento da estimulação colinérgica que leva a resistências das vias aéreas, aumento das secreções respiratórias e dispneia)
- Bradicardia, bradiarritmias, ritmos de escape, BAV completo e mesmo assistolia
- Náuseas e vômitos – O impacto da utilização dos anticolinesterásicos na incidência de NVPO mantém-se controverso. Se por um lado, há estudos comparativos que demonstram não haver risco aumentado de NVPO associado a neostigmina, por outro, o recurso a doses elevadas deste fármaco (> 2,5 mg) pode aumentar a incidência destes mesmos eventos (via efeito central)
- Fasciculações, espasmos musculares
- Miose

Os anticolinesterásicos apresentam efeitos vagais marcados, pelo que se preconiza a administração concomitante de um anticolinérgico (I,C), como a atropina em doses de 15 - 20 mcg/kg ou glicopirrolato (10 - 15 mcg/kg). Ambos têm uma duração de ação semelhantes (30 - 60 minutos), mas a atropina tem um início de ação mais rápido que o glicopirrolato. A atropina está associada a uma diminuição da incidência de vômitos, ao contrário do glicopirrolato. Por outro lado, o glicopirrolato tem um efeito protetor contra as bradiarritmias induzidas pela neostigmina e um efeito antisialogogo mais potente.

#### Interações medicamentosas<sup>144,151</sup>

Têm interações com cerca de 140 fármacos. A sua ação pode ser diminuída por uso concomitante de aminoglicosídeos, anestésicos locais e gerais, atropina e sulfato de magnésio, podendo ser antagonizada por guanadrel, guanetidina, mecamilamina, trimetafano, procainamida, quinidina e corticosteroides.

A sua utilização aumenta o risco de convulsões, principalmente nos idosos, alcoólicos, toxicod dependentes ou com história prévia de convulsões, TCE ou tumor cerebral, quando associados aos seguintes fármacos: tramadol, bupropiona e contrastes radiográficos não iónicos (iohexol, metrizamide, iopamidol).

#### Doses recomendadas

Neostigmina 0,04 - 0,05 mg/kg, não devendo exceder nunca os 0,07 mg/kg.

Doses elevadas ou administração não guiada por monitorização estão associadas a um aumento da incidência de atelectasia pós-operatória; e tempos de permanência na UCPA superiores. O aumento da dose não leva a um aumento da reversão do bloqueio profundo (efeito teto).<sup>152,153</sup>

### 3.1.2. Ciclodextrinas – sugamadex

#### Mecanismo de ação

Sugamadex é uma  $\gamma$ -ciclodextrina modificada com uma molécula hidrossolúvel contendo um núcleo lipofílico que encapsula moléculas de rocurónio ou vecurónio numa relação de 1:1, formando o *complexo de inclusão* altamente estável, reduzindo a quantidade de FBNM disponível para se ligar aos recetores nicotínicos na junção neuromuscular, resultando na reversão do bloqueio induzido por esses agentes.<sup>154,150</sup>

Apresenta um início de ação inferior a 3 minutos e uma semivida de eliminação plasmática de 2 horas.

Em caso de insuficiência renal ligeira (TFG entre 60 e 89 mL/min) a semivida de eliminação será prolongada para 4 horas, na insuficiência renal moderada (TFG entre 30 e 59 mL/min) será de 6 horas e na insuficiência renal grave (TFG entre 15 a 29 mL/min) poderá chegar às 19 horas.<sup>154</sup>

Não é metabolizado no organismo, sendo excretado na urina (95% na sua forma integral).

Tem um volume de distribuição de 10 - 15 litros e uma baixa ligação às proteínas plasmáticas, com penetração mínima na barreira hematoencefálica e placentária.

Não tem atividade farmacológica intrínseca e não tem toxicidade nem teratogenicidade.<sup>150</sup>

#### Indicações

- Reversão do BNM causado por rocurónio e vecurónio em adultos e crianças com idade superior a 2 anos, submetidos a cirurgia
- Reversão do BNM numa situação de “não intubo, não ventilo” em que tenha sido usado o rocurónio ou vecurónio
- Reversão do BNM em outras situações clínicas (terapia electroconvulsiva, miastenia grave e outras miopatias)<sup>155,156</sup>
- Reversão de efeitos por reação alérgica ao rocurónio ou vecurónio (utilização *off-label*)<sup>157-159</sup>

#### Contraindicações

- História de alergia

#### Efeitos secundários do sugamadex<sup>154</sup>

- Pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ):
  - Reações alérgicas
  - Cardiovasculares: hipertensão, prolongamento do Intervalo QT no ECG, bradicardia ou taquicardia
  - Sistema nervoso central: tremores, exacerbação da dor no local de incisão, tonturas, insónia, hipoestesia, ansiedade e depressão
  - Dermatológicos: prurido ou eritema
  - Endocrinometabólicos: hipocalcémia
  - Gastrointestinais: dor abdominal, flatulência,

- xerostomia, obstipação
- Respiratórios: tosse
- Efeitos na hemóstase: aumento ligeiro do aTTP e TP
- Frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ):
  - Cardiovasculares: hipotensão
  - Sistema nervoso central: cefaleias
- Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ):
  - Gastrointestinal: disgeusia, náuseas, vômitos
  - Dor no local de injeção

Tabela 5. Doses recomendadas do sugamadex<sup>154</sup>

	DOSE	MEDIANA DO TEMPO DE RECUPERAÇÃO TOF=0,9 (INTERVALO)
Reversão de rotina BNM moderado (2 respostas ao TOF)	2 mg/kg	1,4 min (0,9-5,4)
Reversão de rotina BNM profundo (ausência de respostas ao TOF com PTC 1-2)	4 mg/kg	2,7 min (1,2-16,1)
Reversão imediata	16 mg/kg	1,5 min (0,5-14,3)

Legenda: min = minuto

#### Readministração de rocurónio após reversão prévia com sugamadex:

Em caso de necessidade de reinstalação de bloqueio neuromuscular após reversão prévia com sugamadex o tempo de espera para nova administração de rocurónio/vecurónio e as doses a administrar deverão ser as seguintes.<sup>154,155</sup>

#### Se reversão prévia com até 4 mg/kg de sugamadex:

Tempo de espera mínimo:

- 5 minutos: 1,2 mg/kg rocurónio
- 4 horas: 0,6 mg/kg rocurónio ou 0,1 mg/kg vecurónio
- Na presença de insuficiência renal (compromisso ligeiro a moderado) esperar 24 horas: 0,6 mg/kg rocurónio ou 0,1 mg/kg vecurónio
- Se necessário menos tempo: 1,2 mg/kg rocurónio

#### **Sugamadex no tratamento da anafilaxia provocada por bloqueadores neuromusculares aminosteróides**

Têm sido publicados vários casos clínicos relatando a utilização do sugamadex como adjuvante no tratamento da anafilaxia provocada por bloqueadores neuromusculares aminosteróides. O racional desta utilização será a possibilidade de neutralizar o antigénio através do encapsulamento do rocurónio ou vecurónio pelo sugamadex, impedindo assim a continuação do processo anafilático. Para que tal seja possível será sempre necessária a utilização de doses elevadas de sugamadex de forma a que todas as moléculas de bloqueador neuromuscular possam ser encapsuladas evitando assim a

manutenção desta situação patológica. A maioria dos casos clínicos descritos de utilização com sucesso do sugamadex no tratamento da anafilaxia descrevem doses elevadas ( $> 500$  mg) havendo autores que advogam a utilização de doses na ordem dos 16 mg/kg.<sup>157-159</sup>

O tratamento primário da anafilaxia deverá seguir sempre as recomendações de tratamento destas situações, devendo a administração de sugamadex, no caso de se suspeitar de alergia ao bloqueador neuromuscular, ser sempre encarada como uma terapêutica adjuvante a carecer de estudos que comprovem em definitivo a sua eficácia.<sup>160</sup> (II,C)

#### **Interações medicamentosas**

Tendo sido o sugamadex uma ciclodextrina especificamente concebida para encapsular o rocurónio, a sua interação com outras moléculas parece ser rara.<sup>161</sup>

Pode, no entanto, verificar-se uma diminuição da eficácia do sugamadex quando administrado em doentes a fazer toremifeno (modulador dos recetores estrogénicos) ou ácido fusídico (antibiótico bacteriostático).<sup>161</sup>

O sugamadex pode afetar a eficácia dos progestativos. Assim, a administração de um bólus de sugamadex deve ser considerado ao equivalente de uma falha de dose do contraceptivo hormonal.<sup>161</sup>

#### **Grupo Especiais:**

##### Crianças:

Aprovado para idades superiores a 2 anos e apenas para reversão do BNM moderado (TOF  $> 2$ ), na dose de 2 mg/kg.<sup>162</sup>

O seu uso está descrito para a reversão do BNM em crianças com doenças neuromusculares como a miastenia grave, distrofia muscular de Duchenne, e distrofia miotónica, sem consequências indesejáveis.<sup>163</sup> (IIa,C)

Também está relatado o seu uso para reversão do BNM com vecurónio na dose de 0,1 mg/kg por intubação falhada em criança de 10 meses, na dose de 8 mg/kg, com retorno à ventilação espontânea em 25 segundos depois da administração de sugamadex. O tempo entre a administração do vecurónio e a do sugamadex foi inferior a 6 minutos. Também não se verificaram efeitos laterais indesejáveis.<sup>163</sup>

Num estudo feito em 23 neonatos submetidos a cirurgia e em que se comparam 2 grupos de idades diferentes (8 doentes com 1 dia de idade e peso médio de  $2,8 \pm 0,1$  kg e outro com 15 doentes entre 2 a 7 dias de idade e peso médio de  $2,4 \pm 0,8$  kg) todos com bloqueio neuromuscular profundo na monitorização, a reversão do bloqueio induzido com rocurónio feita com sugamadex na dose de 4 mg/kg foi rápida em ambos os grupos e com um tempo médio de 1,3 minutos no grupo de 1 dia e 1,2 minutos no grupo de 2 - 7

dias. Não foi observado bloqueio neuromuscular residual ou recurarização em nenhum dos grupos, assim como efeitos adversos ou modificações nos sinais vitais, depois da administração de sugamadex.<sup>163</sup>

Um estudo efetuado em 26 neonatos, sugere que o uso de sugamadex na dose de 3 mg/kg é seguro e efetivo para reverter o bloqueio neuromuscular profundo induzido pelo rocurónio sob anestesia com sevoflurano.<sup>164</sup>

A experiência na população neonatal parece indicar uma tendência para o uso de uma dose de 4 mg/kg neste grupo etário.<sup>163</sup> (IIa,C)

O sugamadex e o complexo sugamadex-rocurónio são rapidamente eliminados inalterados, através da filtração glomerular, sem excreção tubular, absorção ou metabolismo. O resumo das características do medicamento (RCM) que acompanha o sugamadex, adverte precaução no uso na insuficiência renal severa. No caso de transplante renal bem-sucedido, há um aumento rápido da função do rim enxertado que poderá levar a eliminação do sugamadex, ou do complexo sugamadex-rocurónio, no período pós-operatório. No entanto, esta hipótese necessita de confirmação com estudos posteriores, segundo os autores.<sup>163</sup>

No transplante cardíaco, o uso de sugamadex evita os efeitos dos agentes anticolinérgicos num coração desnervado.<sup>163</sup>

Nas recomendações sobre abordagem de via aérea difícil não previsível em Pediatria, da Associação dos Anestesiologistas Pediátricos da Grã Bretanha e Irlanda, publicadas em 2015, os autores referem que o sugamadex não deve ser administrado se o estado da criança se estiver a deteriorar rapidamente com hipoxia e compromisso hemodinâmico. Nestas circunstâncias, uma via aérea cirúrgica torna-se prioritária e a administração do fármaco pode atrasar a técnica de resgate e a oxigenação.<sup>165</sup> (III,C)

Efeitos laterais descritos em pediatria: habitualmente *minor* e limitados, podendo incluir náuseas, vômitos, dor, hipotensão e cefaleias.<sup>163</sup>

Não há evidência de uma incidência maior de efeitos adversos severos como espasmo da via aérea com dessaturação comparado com o uso da neostigmina ou com placebo. A incidência de vômitos é superior em pediatria, quer com o uso da neostigmina, quer com o sugamadex, parecendo ser uma característica da anestesia pediátrica.<sup>166</sup>

O uso de dexametasona na dose de 0,5 mg/kg não altera os tempos de reversão do bloqueio induzido pelo rocurónio. Em ensaios pré-clínicos foram observados bradicardia e reações anafilactóides.<sup>163</sup>

#### Idosos:

O início de ação pode ser mais lento provavelmente pela redução do débito cardíaco na população idosa. A dose

recomendada é a mesma utilizada em adultos.<sup>28</sup>

#### Na insuficiência renal:

Não está recomendado o seu uso em doentes com clearance de creatinina < 30 mL/min ou em diálise. No entanto, se necessário, o sugamadex pode ser dialisado se utilizada técnica apropriada.

#### Na insuficiência hepática:

Não existem estudos animais ou ensaios clínicos com sugamadex em doentes com insuficiência hepática. Pode ser utilizado com o mesmo princípio dos adultos saudáveis. O sugamadex é solúvel no plasma não se ligando às proteínas plasmáticas.<sup>167</sup>

Devido à variabilidade da resposta ao rocurónio em doentes com doença hepática e renal o sugamadex constitui uma vantagem nestes doentes pela sua capacidade de reverter um bloqueio profundo.<sup>118</sup>

#### Obesos:

Uma dose de sugamadex de 4 mg/kg baseada no peso ideal permitiu a reversão de bloqueio neuromuscular profundo induzido pelo rocurónio, num período de tempo aceitável (< 10 minutos). A monitorização do bloqueio neuromuscular continua depois da administração do sugamadex, é necessária para assegurar a reversão completa e sustentada do bloqueio neuromuscular.<sup>168</sup> Segundo estes autores a dose de 4 mg/kg de peso ideal será semelhante a uma dose de 2 mg/kg de peso total, e será suficiente para reverter um bloqueio neuromuscular profundo num tempo inferior a 10 minutos. No entanto o RCM do sugamadex refere que a dose deve ser calculada em relação ao peso total e ao nível de bloqueio presente nos doentes com obesidade mórbida.

#### Gravidez e amamentação:

Não há estudos disponíveis sobre o seu uso na grávida. Estudos em animais não evidenciaram sinais diretos ou indiretos de efeitos laterais indesejáveis no feto, no seu nascimento ou no seu desenvolvimento futuro.<sup>161</sup> Alguns estudos animais demonstraram níveis ligeiros de excreção de sugamadex no leite materno. Contudo a sua absorção oral é baixa e não são esperados efeitos no latente. Assim o sugamadex é considerado seguro quando utilizado em mulheres grávidas e a amamentar.<sup>155</sup> (IIa,C)

#### Miastenia grave e outras miopatias específicas:

Usado com sucesso, tendo restabelecido rápida e eficazmente a função muscular para níveis iguais aos do pré-operatório dos doentes.<sup>161</sup> (I,C)

#### Coagulação:

Um aumento do risco de hemorragia não pode ser excluído em doentes:

- Com défices hereditários dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K;
- Com coagulopatias pré-existent;
- Que tomam derivados cumarínicos e com um INR acima

de 3,5;

- Que tomam anticoagulantes e que recebem uma dose de sugamadex de 16 mg/kg.

Se existir uma necessidade clínica para a administração de sugamadex nestes doentes, o anestesiológista deverá decidir se o benefício é superior ao possível risco de complicações hemorrágicas, tendo em consideração os antecedentes de episódios hemorrágicos e o tipo de cirurgia. Se o sugamadex for administrado a estes doentes recomenda-se a monitorização da hemóstase e dos parâmetros da coagulação.

## 4. Estratégias de reversão

Quando são utilizados FBNMnD, uma estratégia adequada para a reversão deve ser planeada desde o início ponderando todas as múltiplas variáveis envolvidas em todo o processo; clínicas, cirúrgicas, farmacológicas e temporais.

### 4.1. Momento de reversão farmacológica

Conhecidas que são as complicações decorrentes de um bloqueio neuromuscular residual a reversão do BNM deve ser considerada como “rotina” em qualquer processo anestésico com recurso a FBNMnD.<sup>169</sup>

O momento da administração de reversores do BNM é um fator determinante na eficácia da reversão do bloqueio e varia de acordo com o tipo de fármacos utilizados para o efeito. Vários fatores podem interferir com a velocidade de reversão do bloqueio. Quanto mais profundo for o bloqueio, mais lenta será a velocidade de recuperação e maior o potencial de bloqueio residual.

Quando se utilizam inibidores das acetilcolinesterases, idealmente a sua administração não deverá ser feita antes de uma recuperação espontânea de 4 respostas ao TOF, que corresponde a um T1 de cerca de 25%. Estes fármacos possuem um efeito *plateau*, pelo que um aumento das doses não se traduz por um acréscimo da sua eficácia, aumentando no entanto, a incidência de efeitos secundários e o risco de um efeito paradoxal, com subsequente diminuição da eficácia da reversão. Por esta razão, a reversão do BNM com inibidores das acetilcolinesterase, nunca deve ser tentada antes do reaparecimento da segunda resposta ao TOF, devendo idealmente aguardar-se até ao aparecimento da quarta resposta de forma a obter uma reversão mais previsível e rápida. Na ausência de monitorização instrumental, a reversão farmacológica só deve ser iniciada após evidência de ventilação ou movimentos espontâneos. A reversão completa do BNM pode demorar até 20 - 30 minutos, pelo que os inibidores da acetilcolinesterase deverão ser administrados 15 a 30 minutos antes do momento expectável para a extubação.

Tabela 6. Esquema de decisão para reversão do bloqueio neuromuscular

Nº DE RESPOSTAS TOF	OUTROS DADOS	CISATRACÚRIO, ATRACÚRIO, ROCURÓNIO, VECURÓNIO	ROCURÓNIO, VECURÓNIO
0	PTC = 0	Idealmente ventilar o paciente e esperar por TOFc de 4	Sugamadex 8-16 mg/kg
0	PTC ≥ 1	Idealmente ventilar o paciente e esperar por TOFc de 4	Sugamadex 4 mg/kg
1-2		Idealmente ventilar o paciente e esperar por TOFc de 4	Sugamadex 2 mg/kg
4	Fade presente	Neostigmina 0,04-0,05 mg/kg	Sugamadex 2 mg/kg
4	Fade não detetada	Neostigmina 0,02-0,03 mg/kg	Sugamadex 2 mg/kg
4	T4/T1 ≥ 0,9	Reversão não necessária	Reversão não necessária

Na reversão com recurso a neostigmina sem monitorização quantitativa, é necessário a evidência de um TOF com 4 respostas e um tempo de espera após reversão até ao despertar total de pelo menos 15 minutos. A utilização de neostigmina para a reversão de um bloqueio neuromuscular com TOF < 4 só deve ser tentado se guiado por monitor quantitativo. O sugamadex poderá ser uma opção se tiver sido utilizado FBNMnD aminosteróide.

## 5. Análise de custo-benefício

A indicação e benefício clínico da reversão sistemática do BNM como forma de diminuir o bloqueio residual e melhorar o *outcome* dos doentes parece ser inequívoca. (I,C) No entanto, é ainda controversa a existência de uma relação de custo-benefício direto favorável entre o *outcome* pós-operatório com recurso às ciclodextrinas na reversão do BNM pela diminuição de complicações pós-operatórias.<sup>2</sup> Alguns estudos apontam, ainda assim, para um benefício real mesmo sem a pressão direta da produção e somente pela diminuição de complicações pós-operatórias e melhor *outcome*.<sup>155,170</sup> São necessários mais estudos que possam vir a reforçar esta relação.<sup>171</sup>

## 6. Segurança

É importante referir que à data de hoje é aconselhável a disponibilidade universal e permanente de sugamadex em todos os blocos que utilizem nos seus doentes bloqueadores neuromusculares não despolarizantes do grupo aminoesteróides. Essa disponibilidade deve permitir a sua utilização em pelo menos duas situações que pela sua imprevisibilidade e gravidade obrigam à sua disponibilidade permanente:

1. Situação inesperada de “não intubo, não ventilo”;
2. Choque anafilático por reação alérgica ao rocurónio ou vecurónio choque anafilático por reação alérgica ao rocurónio ou vecurónio (atualmente utilização considerada *off-label*).

**Recomendações relativas à reversão do BNM:**

- O BNM residual provoca alterações da coordenação da musculatura da faringe e laringe, alterações da deglutição, diminuição do tônus do EES, com aumento do risco de aspiração, e aumento do risco de complicações respiratórias pós-operatórias. (I,B)
- Na impossibilidade de utilizar peri-operatoriamente a monitorização instrumental quantitativa, a reversão farmacológica do BNM deve ser considerada sistematicamente.
- A neostigmina possui um efeito de teto pelo que um aumento da dose (para além da preconizada) não leva a um aumento do seu efeito. Não está indicada a sua administração até que estejam presentes um mínimo de 2 respostas ao TOF, devendo idealmente esperar pelo aparecimento da 4ª resposta ao TOF para a sua administração. (I,C)
- Na ausência de monitorização instrumental a administração de neostigmina apenas deverá ser realizada após evidência de ventilação ou movimentos espontâneos, devendo ser administrada 15 a 30 minutos antes do momento previsto para a extubação.
- Os anticolinesterásicos apresentam efeitos vagais marcados, pelo que se preconiza a administração concomitante de um anticolinérgico. (I,A)
- O sugamadex é capaz de reverter o bloqueio neuromuscular induzido pelos bloqueadores neuromusculares aminoesteróides de forma consistente e segura, desde que a dose seja adaptada à profundidade do bloqueio neuromuscular. (I,A)
- O sugamadex tem sido utilizado de forma eficaz no tratamento do choque anafilático provocado pelo rocurónio e vecurónio (utilização *off-label*).
- O sugamadex tem sido utilizado para reverter o BNM em crianças e adultos com doenças neuromusculares de forma eficaz e sem consequências indesejáveis. (IIa,C)
- Embora o RCM do sugamadex apenas advogue o seu uso em crianças de idade superior a 2 anos, existem vários estudos com utilização na população neonatal que apontam para uma tendência de utilização de doses na ordem dos 4 mg/kg. (IIa,C)
- O sugamadex é considerado seguro quando utilizado em mulheres grávidas e a amamentar. (IIa,C)
- Sempre que são utilizados FBNM, uma estratégia adequada para a reversão deve ser planeada desde o início, ponderando as múltiplas variáveis envolvidas em todo o processo: clínicas, cirúrgicas, farmacológicas e temporais.

**FORMAÇÃO E ABORDAGEM DE BNM**

O trabalho de diversos autores tem trazido uma grande ênfase relativamente à necessidade de se melhorarem os programas de formação de anestesiologia como forma

de aumentar a consciência e competências relacionadas com questões fundamentais respeitantes à abordagem do bloqueio neuromuscular.<sup>13,172,173</sup>

**Recomendações relativas à formação na abordagem do BNM:**

- Recomenda-se a implementação de programas de formação médica contínua regulares e estruturados adequados às necessidades de todos os envolvidos na abordagem do BNM. (I,C)

**Conflitos de interesse/Conflicts of interest:**

Simão Esteves – recebeu pagamentos da MSD por palestras e consultadoria

António Roxo – recebeu patrocínio para assistir a congresso da MSD

Hernâni Resendes – recebeu patrocínio para assistir a congresso da MSD

Luciane Pereira – recebeu patrocínio para assistir a congresso da MSD

Nuno Fernandes – recebeu pagamentos da MSD por palestras e consultadoria

Sandra Borges – sem conflitos de interesse

Sandra Pereira – sem conflitos de interesse

Susana Albuquerque – sem conflitos de interesse

Susana Caramelo – sem conflitos de interesse

Susana Vargas – recebeu pagamentos da MSD por consultadoria

Telma Carlos – sem conflitos de interesse

**Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

**Financing Support:** *This work has not received any contribution, grant or scholarship.*

**Data de submissão:** 07 de julho, 2017

**Submission date:** 7th of July, 2017

**Data de aceitação:** 09 de fevereiro, 2018

**Acceptance date:** 9th of February, 2018

**REFERÊNCIAS**

1. Arbous MS, Meursing AE, van Kleef JW, de Lange JJ, Spoormans HH, Touw P, et al. Impact of anesthesia management characteristics on severe morbidity and mortality. *Anesthesiology*. 2005;102:257-68; quiz 491-2.
2. Lucea S, Pascual-Bellosta A, Arazo-Iglesias I, Gil-Bona J, Jimenez-Bernardó T, Muñoz-Rodríguez L. Prospective study of residual neuromuscular block and postoperative respiratory complications in patients reversed with neostigmine versus sugammadex. *Minerva Anestesiol*. 2016;82:735-42.
3. Murphy GS, Brull SJ. Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part I: definitions, incidence, and adverse physiologic effects of residual neuromuscular block. *Anesth Analg*. 2010;111:120-8.
4. 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;107:130-7.
5. Ledowski T, Falke L, Johnston F, Gillies E, Greenaway M, De Mel A, et al. Retrospective investigation of postoperative outcome after reversal of residual neuromuscular blockade: sugammadex, neostigmine or no reversal. *Eur J Anaesthesiol*. 2014;31:423-9.
6. Aytac I, Postaci A, Aytac B, Sacan O, Alay GH, Celik B, et al.

- Survey of postoperative residual curarization, acute respiratory events and approach of anesthesiologists. *Braz J Anesthesiol.* 2016;66:55-62.
7. Bulka CM, Terekhov MA, Martin BJ, Dmochowski RR, Hayes RM, Ehrenfeld JM. Nondepolarizing neuromuscular blocking agents, reversal, and risk of postoperative pneumonia. *Anesthesiology.* 2016; 125:647-55.
  8. Grosse-Sundrup M, Henneman JP, Sandberg WS, Bateman BT, Uribe JV, Nguyen NT, et al. Intermediate acting non-depolarizing neuromuscular blocking agents and risk of postoperative respiratory complications: prospective propensity score matched cohort study. *BMJ.* 2012;345:e6329
  9. Hu S, Xu H, Liu J, Min S, Li L, Ma Z, et al. Incidence of postoperative residual neuromuscular blockade after general anesthesia: a prospective, multicenter, anesthetist-blind, observational study. *Curr Med Res Opin.* 2016;32:1-9.
  10. Esteves S, Martins M, Barros F, Canas M, Vitor P, Seabra M, et al. Incidence of postoperative residual neuromuscular blockade in the postanesthesia care unit: an observational multicentre study in Portugal. *Eur J Anaesthesiol.* 2013;30:243-9.
  11. Fortier LP, McKeen D, Turner K, de Médicis É, Warriner B, Jones PM, et al. The RECITE Study: A Canadian Prospective, Multicenter Study of the Incidence and Severity of Residual Neuromuscular Blockade. *Anesth Analg.* 2015 ;121:366-72.
  12. Naguib M, Kopman AF, Ensor JE. Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarisation: a meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2007;98:302-16.
  13. Naguib M, Kopman AF, Lien CA, Hunter JM, Lopez A, Brull SJ. A survey of current management of neuromuscular block in the United States and Europe. *Anesth Analg.* 2010 ;111:110-9.
  14. Lien CA, Kopman AF. Current recommendations for monitoring depth of neuromuscular blockade. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2014;27:616-22.
  15. Viby-Mogensen J, Claudius C. Evidence-based management of neuromuscular block. *Anesth Analg.* 2010;111:1-2.
  16. Donati F. Neuromuscular monitoring: what evidence do we need to be convinced? *Anesth Analg.* 2010;111:6-8.
  17. Brull SJ, Murphy GS. Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part II: methods to reduce the risk of residual weakness. *Anesth Analg.* 2010;111:129-40.
  18. Brull SJ, Naguib M, Miller RD. Residual neuromuscular block: rediscovering the obvious. *Anesth Analg.* 2008;107:11-4.
  19. Pino RM. Why is residual neuromuscular blockade a universal issue? *Curr Med Res Opin.* 2016;32:11-2.
  20. Debaene B, Plaud B, Dilly MP, Donati F. Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology.* 2003; 98:1042-8.
  21. Ledowski T, Ong JS, Flett T. Neuromuscular monitoring, muscle relaxant use, and reversal at a tertiary teaching hospital 2.5 years after introduction of sugammadex: changes in opinions and clinical practice. *Anesthesiol Res Pract.* 2015;2015:367937.
  22. Viby-Mogensen J, Claudius C. Neuromuscular Monitoring. In: Miller's Anesthesia. 8th ed. Amsterdam: Elsevier; 2014. p.1604-21.
  23. Rodney G, Raju PK, Ball DR. Not just monitoring; a strategy for managing neuromuscular blockade. *Anaesthesia.* 2015;70:1105-9.
  24. Cammu G, De Witte J, De Veylder J, Byttebier G, Vandeput D, Foubert L, et al. Postoperative residual paralysis in outpatients versus inpatients. *Anesth Analg.* 2006;102:426-9.
  25. Churchill-Davidson HC, Christie TH. The diagnosis of neuromuscular block in man. *Br J Anaesth.* 1959;31:290-301.
  26. Ali HH, Utting JE, Gray TC. Quantitative assessment of residual antidepolarizing block. II. *Br J Anaesth.* 1971;43:478-85.
  27. Viby-Mogensen J, Jensen NH, Engbaek J, Ording H, Skovgaard LT, Chraemmer-Jørgensen B. Tactile and visual evaluation of the response to train-of-four nerve stimulation. *Anesthesiology.* 1985;63:440-3
  28. Lee LA, Athanassoglou V, Pandit JJ. Neuromuscular blockade in the elderly patient. *J Pain Res.* 2016;9:437-44.
  29. Todd MM, Hindman BJ, King BJ. The implementation of quantitative electromyographic neuromuscular monitoring in an academic anesthesia department. *Anesth Analg.* 2014;119:323-31.
  30. Baillaud C, Clec'h C, Catineau J, Salhi F, Gehan G, Cupa M, et al. Postoperative residual neuromuscular block: a survey of management. *Br J Anaesth.* 2005;95:622-6.
  31. Kotake Y, Ochiai R, Suzuki T, Ogawa S, Takagi S, Ozaki M, et al. Reversal with sugammadex in the absence of monitoring did not preclude residual neuromuscular block. *Anesth Analg.* 2013;117:345-51.
  32. Naguib M, Brull SJ, Arkes HR. Reasoning of an anomaly: residual block after sugammadex. *Anesth Analg.* 2013;117:297-300.
  33. Duvaldestein P, Giraud A, Lejus C, Bourgain JL, Feiss P, Fischer M, et al. Indications de la curarisation en anesthésie. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2000;19(Suppl 1):337-472.
  34. Woods AW, Allam S. Tracheal intubation without the use of neuromuscular blocking agents. *Br J Anaesth.* 2005;94:150-8.
  35. Alvarez Gómez JA, Ariño Irujo JJ, Errando Oyonarte CL, Matínez Torrente F, Roigé i Solé J, et al. Use of neuromuscular blocking agents and reversal of blockade: guidelines from Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2009;56:616-27. Erratum in: *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2010;57:118.
  36. Combes X, Andriamifidy L, Dufresne E, Suen P, Sauvat S, Scherrer E, et al. Comparison of two induction regimens using or not using muscle relaxant: impact on postoperative upper airway discomfort. *Br J Anaesth.* 2007;99:276-81.
  37. Iamaroon A, Pitjamana-aree S, Prechawai C, Anusit J, Samcharoen K, Chaiyaroj O. Endotracheal intubation with thiopental/succinylcholine or sevoflurane-nitrous oxide anesthesia in adults: a comparative study. *Anesth Analg.* 2001;92:523-8.
  38. Erhan E, Ugur G, Gunusen I, Alper I, Ozyar B. Propofol –not thiopental or etomidate- with remifentanyl provides adequate conditions in the absence of neuromuscular blockade. *Can J Anaesth.* 2003;50: 108-15.
  39. Alexander R, Olufolabi AJ, Booth J, El-Moalem HE, Glass PS. Dosing study of remifentanyl and propofol for tracheal intubation without the use of muscle relaxants. *Anaesthesia.* 1999;54:1037-44.
  40. Andel H, Klune G, Andel D, et al. Propofol without muscle relaxants for conventional or fiberoptic nasotracheal intubation: a dose-finding study. *Anesth Analg.* 2000;91:458-615.
  41. Grant S, Noble S, Woods A, Murdoch J, Davidson A. Assessment of intubating conditions in adults after induction with propofol

- and varying doses of remifentanyl. *Br J Anaesth.* 1998;81:540-37.
42. McNeil IA, Culbert B, Russell I. Comparison of intubating conditions following propofol and succinylcholine with propofol and remifentanyl 2 micrograms kg or 4 micrograms kg. *Br J Anaesth.* 2000;85:623-58.
  43. Stevens JB, Vescovo MV, Harris KC, Walker SC, Hickey R. Tracheal intubation using alfentanil and no muscle relaxant: is the choice of hypnotic important? *Anesth Analg.* 1997;84:1222-6.
  44. Mencke T, Echternach M. Does the timing of tracheal intubation based on neuromuscular monitoring decrease laryngeal injury? A randomized, prospective, controlled trial. *Anesth Analg.* 2006;102:306-12.
  45. Mencke T, Echternach M, Kleinschmidt S, Lux P, Barth V, Plinkert PK, et al. Laryngeal morbidity and quality of tracheal intubation: a randomized controlled trial. *Anesthesiology.* 2003;98:1049-56.
  46. Jabbour-Khoury SI, Dabbous AS, Rizk LB, Abou Jalad NM, Bartelmaos TE, El Khatib MF, et al. A combination of alfentanil-lidocaine propofol provides better intubating conditions than fentanyl-lidocaine propofol in the absence of muscle relaxants. *Can J Anesth.* 2003;50:116-20.
  47. Kopman AF, Nabeel AK, Neuman GG. Precurarization and priming: a theoretical analysis of safety and timing. *Anesth Analg.* 2001;93:1253-6.
  48. Schreiber JU, Lysakowski CL, Fuchs-Buder T, Tramer MR. Prevention of succinylcholine-induced fasciculation and myalgia. *Anesthesiology.* 2005; 103:877-84
  49. Órfão JM, Aguiar JG, Carrilho A, Ferreira A, Leão A, Mourato C, et al. Consensos na gestão clínica da via aérea em Anestesiologia. *Rev Soc Port Anestesiol.* 2016;25: 7-31.
  50. Benumof JL, Cooper SD. Quantitative improvement in laryngoscopic view by optimal external laryngeal manipulation. *J Clin Anesth.* 1996;82:136-40.
  51. Banks A, Chrimes N, Fritz P. *The Vortex Approach: Management of the Unanticipated Difficult Airway.* London: Smashwords Edition; 2013.
  52. Mace ES. Challenges and advances in intubation: rapid sequence intubation. *Emerg Med Clin N Am.* 2008; 26:1043-68.
  53. Neillipovitz DT, Crosby ET. No evidence for decreased incidence of aspiration after rapid sequence induction. *Can J Anesth.* 2007;54:748-64.
  54. El-Orbany M, Connolly LA. Rapid sequence induction and intubation: Current Controversy. *Anesth Analg.* 2010; 110:1318-25.
  55. Stollings JL, Diedrich DA, Oyen LJ, Brown DR. Rapid sequence intubation: a review of the process and considerations when choosing medications. *Ann Pharmacother.* 2014; 48: 62-76.
  56. Naguib M, Lien C, Meistelman C. Pharmacology of Neuromuscular Blocking Drugs. In: *Miller's Anesthesia.* 8th ed. Amsterdam: Elsevier; 2014. p. 958-94.
  57. Strayer RJ. Rocuronium versus succinylcholine: Cochrane synopsis reconsidered. *Ann Emerg Med.* 2011;58:217-18.
  58. Englback J, Howard-Hansen P, Ording J, Viby-Mogensen J. Precurarization with vecuronium and pancuronium in awake healthy volunteers: the influence on neuromuscular transmission and pulmonary function. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1985; 29:117-20.
  59. Cunningham AJ, Barry P. Intraocular pressure-physiology and implications for anaesthetic management. *Can Anaesth Soc J.* 1986; 33: 195-208.
  60. Minton MD, Grosslight K, Stirt JA, Bedford RF. Increases in intracranial pressure from succinylcholine: prevention by prior nondepolarizing blockade. *Anesthesiology.* 1986;65:165-9.
  61. Rocuronium Bromide Injection – FDA prescribing information, side effects and uses. [accessed May 2016]. Available from: <http://www.drugs.com/pro/rocuronium-bromide-injection.html>
  62. Sorensen MK, Bretlau C, Gatke MR, Sorensen AM, Rasmussen LS. Rapid sequence induction and intubation with rocuronium-sugammadex compared with succinylcholine: a randomized trial. *Br J Anaesth.* 2012; 108: 682-9.
  63. Hemmerling TM, Beaulieu P, Jacobi KE, Babin D, Schmidt J. Neuromuscular blockade does not change the incidence or severity of pharyngolaryngeal discomfort after LMA anesthesia. *Can J Anesth.* 2004; 51: 728-32.
  64. Brimacombe J, Berry A. Neuromuscular block and insertion of the laryngeal mask airway. *Br J Anesth.* 1993; 71: 166-7.
  65. Fujiwara A, Komazawa N, Nishihara I, Miyazaki S, Tatsumi S, Nishimura W, et al. Muscle relaxant effects on insertion efficacy of the laryngeal mask ProSeal in anesthetized patients: a prospective randomized controlled trial. *J Anesth.* 2015; 29: 580-4.
  66. Kim MK, Choi GJ, Park YH, Oh JI, Baek CW, Jung YH, et al. A comparison of the effectiveness of the streamlined liner of pharyngeal airway in paralyzed and nonparalyzed patients undergoing gynecological surgery: a randomized trial. *J Clin Anesth.* 2016; 34: 327-35.
  67. Sastry SG, Lemmens HJ. The intubating laryngeal mask airway: rocuronium improves endotracheal intubating conditions and success rate. *J Clin Anesth.* 2005; 17: 163-6.
  68. Van Vlymen JM, Coloma M, Tongier WK, White PF. Use of the intubating laryngeal mask airway: are muscle relaxants necessary? *Anesthesiology.* 2000; 93: 340-5.
  69. Keller C, Brimacombe J. Influence of neuromuscular block, mode of ventilation and respiratory cycle on pharyngeal mucosal pressures with the laryngeal mask airway. *Br J Anesth.* 1999; 83: 480-2.
  70. Chen B, Tan L, Zhang L, Shang Y. Is muscle relaxant necessary in patients undergoing laparoscopic gynecological surgery with a ProSeal LMA TM? *J Clin Anesth.* 2013; 25: 32-5.
  71. McManus MC. Neuromuscular blockers in surgery and intensive care, Part 2. *Am J Health Syst Pharm.* 2001 15;58:2381-95.
  72. Meretoja Olli A. Neuromuscular block and current treatment strategies for its reversal in children. *Ped Anesth.* 2010 20: 591-604.
  73. Hraiech S, Yoshida T, Papazian L. Balancing neuromuscular blockade versus preserved muscle activity. *Curr Opin Crit Care.* 2015;21:26-33.
  74. Schreiber JU. Management of neuromuscular blockade in ambulatory patients. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2014;27:583-8.
  75. Bettelli G. Which muscle relaxants should be used in day surgery and when. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2006;19:600-5.
  76. Rubin MA, Sadovnikoff N. Neuromuscular blocking agents in the emergency department. *J Emerg Med.* 1996;14:193-9.
  77. Claudius C, Garvey LH, Viby-Mogensen J. The undesirable effects of neuromuscular blocking drugs. *Anaesthesia.* 2009;64

- Suppl 1:10-21.
78. McManus MC. Neuromuscular blockers in surgery and intensive care, Part 1. *Am J Health Syst Pharm.* 2001;58:2287-99.
  79. Appiah-Ankam J, Hunter JM. Pharmacology of neuromuscular blocking drugs. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain.* 2004; 4: 2-7.
  80. Murphy GS, Vender JS. Neuromuscular-blocking drugs. Use and misuse in the intensive care unit. *Crit Care Clin.* 2001;17:925-42.
  81. Kopman AF, Naguib M. Is deep neuromuscular block beneficial in laparoscopic surgery? No, probably not. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2016;60:717-22.
  82. Madsen MV, Staehr-Rye AK, Claudius C, Gätke MR. Is deep neuromuscular blockade beneficial in laparoscopic surgery? Yes, probably. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2016 ;60:710-6.
  83. Barrio J, Errando CL, San Miguel G, Salas BI, Raga J, Carrión JL, et al. Effect of depth of neuromuscular blockade on the abdominal space during pneumoperitoneum establishment in laparoscopic surgery. *J Clin Anesth.* 2016;34:197-203.
  84. Ledowski T. Muscle relaxation in laparoscopic surgery: what is the evidence for improved operating conditions and patient outcome? a brief review of the literature. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2015;25:281-5.
  85. Dubois PE, Putz L, Jamart J, Marotta ML, Gourdin M, Donnez O. Deep neuromuscular block improves surgical conditions during laparoscopic hysterectomy: a randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2014;31:430-6.
  86. Staehr-Rye AK, Rasmussen LS, Rosenberg J, Juul P, Lindekaer AL, Riber C, et al. Surgical space conditions during low-pressure laparoscopic cholecystectomy with deep versus moderate neuromuscular blockade: a randomized clinical study. *Anesth Analg.* 2014 ;119:1084-92.
  87. Martini CH, Boon M, Bevers RF, Aarts LP, Dahan A. Evaluation of surgical conditions during laparoscopic surgery in patients with moderate vs deep neuromuscular block. *Br J Anaesth.* 2014;112:498-505.
  88. Errando-Oyonarte CL, Moreno-Sanz C, Vila-Caral P, Ruiz de Adana-Belbel JC, Vázquez-Alonso E, Ramírez-Rodríguez JM, et al. Recomendaciones Sobre El Uso De Bloqueo Neuromuscular Profundo Por Parte De Anestesiólogos Y Cirujanos. Consenso AQUILES (Anestesia QUIrúrgica Para Lograr Eficiencia Y Seguridad). *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2016; 64: 95-104.
  89. Davis P, Cladis FP, Motoyama EK. *Smith's Anesthesia for Infants and Children.* 8th ed. Amsterdam: Elsevier; 2011.
  90. Gregory GA, Andropoulos DB. *Gregory's Pediatric Anesthesia.* 5th ed. London: Wiley; 2012.
  91. Saldien V, Vermeyen KM. Neuromuscular transmission monitoring in children. *Ped Anesth.* 2004; 14: 289-92.
  92. Same M, Smith J. Should neuromuscular blockers be used for every paediatric intubation? *Br J Hosp Med.* 2016;77:374.
  93. Politis GD, Tobin JR, Morell RC, James RL, Cantwell MF. Tracheal intubation of healthy pediatric patients without muscle relaxant: a survey of technique utilization and perceptions of safety. *Anesth Analg.* 1999;88:737-41.
  94. Nauheimer D, Fink H, Fuchs-Buder T, Geldner G, Hofmockel R, Ulm K, et al. Muscle relaxant use for tracheal intubation in pediatric anaesthesia: a survey of clinical practice in Germany. *Paediatr Anaesth.* 2009;19:225-31.
  95. Blair JM, Hill DA, Bali IM, Fee JP. Tracheal intubating conditions after induction with sevoflurane 8% in children. A comparison with two intravenous techniques. *Anaesthesia.* 2000;55:774-8.
  96. Thwaites AJ, Edmonds S, Tomlinson AA, Kendall JB, Smith I. Double-blind comparison of sevofluran vs propofol and succinylcholine for tracheal intubation in children. *Br J Anaesth.* 1999;83:410-4.
  97. Janda M, Bajorat J, Kudlik C, Pohl B, Schubert A, Nöldge-Schomburg G, et al. Comparison of heart rate variability response in children undergoing elective endotracheal intubation with and without neuromuscular blockade: a randomized controlled trial. *Paediatr Anaesth.* 2013;23:1153-9.
  98. Succinylcholine chloride – Alertas da FDA. [accessed Jan 2018]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/008845s065lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/008845s065lbl.pdf)
  99. Bledsoe GH, Schexnayder SM. Pediatric rapid sequence intubation - a review. *Pediatr Emerg Care.* 2004; 20: 339-44.
  100. Cote CJ, Lerman J, Anderson B. *A Practice of Anesthesia for Infants and Children.* 5th ed.. 2013.
  101. Butterworth J. *Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology.* 5th ed. London: Lange; 2013.
  102. Al-alamia A, Zestos MM, Baraka AS. Pediatric laryngospasm: prevention and treatment. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009; 22:388-95.
  103. Fleming B, McCollough M, Henderson HO. Myth: Atropine should be administered before succinylcholine for neonatal and pediatric intubation. *Can J Emerg Med.* 2005;7:114-7.
  104. Buck M. Use of Atropine in Infants and Children. *Pediatr Pharm.* 2014;20: 5.
  105. Barrington KJ. The myth of a minimum dose for atropine. *Pediatrics.* 2011;127:783-4.
  106. de Caen AR, Berg MD, Chameides L, Gooden CK, Hickey RW, Scott HF, et al. Part 12: Pediatric Advanced Life Support 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2015;132(suppl 2):S526-S542.
  107. Barrington KJ. Premedication for endotracheal intubation in the newborn infant. *Paediatr Child Health.* 2011; 16: 159-64.
  108. Meakin G. Neuromuscular blocking drugs in infants and children. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain.* 2007; 7: 143-7.
  109. Griffiths R, Beech F, Brown A, Dhese J, Foo I, Goodall J, et al. Peri-operative care of the elderly 2014 - Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Anaesthesia.* 2014; 69 (Suppl. 1): 81-98.
  110. Zwer F. The role of neuromuscular blocking drugs in elderly patients. *J Anesth Critical Care.* 2016; 5: 00170.
  111. Cope T, Hunter J. Selecting neuromuscular-blocking drugs for elderly patients. *Drugs Aging.* 2003; 20: 125-40.
  112. Furuya T, Suzuki T, Kashiwai A, Konishi J, Aono M, Hirose N, et al. The effects of age on maintenance of intense neuromuscular block with rocuronium. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2012; 56: 236-9.
  113. Xiaobo F, Jianjuan K, Yanlin W. Comparison of the variability of the onset and recovery from neuromuscular blockade with cisatracurium versus rocuronium in elderly patients under total intravenous anesthesia. *Braz J Med Biol Res.* 2012;45:676-80.
  114. Brodsky JB, Lemmens HJ. *Anesthetic Management of the Obese Surgical Patient.* Cambridge: Cambridge University Press; 2012.
  115. Baerdemaeker L, Mortier EP, Struys M. Pharmacokinetics in

- obese patients. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*.2004; 4: 152-5.
116. Ingrande J, Lemmens HJ. Dose adjustment of anaesthetics in the morbidly obese. *Br J Anaesth*. 2010; 105 (Suppl 1): i16-i23.
  117. van Kralingen S, van de Garde EM, Knibbe CA, Diepstraten J, Wiezer MJ, van Ramshorst B, et al. Comparative evaluation of atracurium dosed on ideal body weight vs. total body weight in morbidly obese patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71:34-40.
  118. Brodsky JB, Lemmens HJM. The dose of succinylcholine in morbid obesity. *Anesth Analg*. 2006;102:438-42.
  119. Craig RG, Hunter JM. Neuromuscular blocking drugs and their antagonists in patients with organ disease. *Anaesthesia*. 2009; 64 (Suppl 1): 55-65.
  120. Malhotra V, Sudheendra V, O'Hara J, Malhotra A. Anesthesia and the Renal and Genitourinary systems; Miller's Anesthesia. 8th ed. Amsterdam: Elsevier; 2014. p. 2217-43.
  121. Kocabas S, Yedicocuklu D, Askar FZ. The neuromuscular effects of 0.6mg/kg rocuronium in elderly and young adults with or without renal failure. *Eur J Anaesthesiol*. 2008; 25: 940-6.
  122. Blanc VF, Vaillancourt G, Brisson G. Succinylcholine, fasciculations and myoglobinaemia. *Can J Anaesth*. 1986; 33 :178-84.
  123. Khalil M, D'Onneur G, Duvaldestin P, Slavov V, De Hys C, Gomeni R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with cirrhosis. *Anesthesiology*. 1994; 80 :1241-7.
  124. Donati F. Onset of action of relaxants. *Can J Anaesth*. 1988; 35 : S52-8.
  125. Bell CF, Hunter JM, Jones RS, Utting JE. Use of atracurium and vecuronium in patients with oesophageal varices. *Br J Anaesth*. 1985; 57: 160-8.
  126. Hunter JM, Parker CJ, Bell CF, Jones RS, Utting JE. The use of different doses of vecuronium in patients with liver dysfunction. *Br J Anaesth*. 1985; 57: 758-64.
  127. Lebrault C, Berger JL, D'Hollander AA, Gomeni R, Henzel D, Duvaldestin P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium (ORG NC 45) in patients with cirrhosis. *Anesthesiology*. 1985; 62: 601-5.
  128. Wierda JM, Kleef UW, Lambalk LM, Kloppenburg WD, Agoston S. The pharmacodynamics and pharmacokinetics of Org 9426, a new non-depolarizing neuromuscular blocking agent, in patients anaesthetized with nitrous oxide, halothane and fentanyl. *Can J Anesth*. 1991; 38: 430-5.
  129. Mirakhor RK. Safety aspects of non-depolarizing neuromuscular blocking agents with special reference to rocuronium bromide. *Eur J Anaesthesiol Suppl*. 1994; 9: 133-40.
  130. Parker CJ, Hunter JM. Pharmacokinetics of atracurium and laudanose in patients with hepatic cirrhosis. *Br J Anaesth*. 1989; 62: 177-83.
  131. Murray M, DeBlock H, Erstad B, Gray A, Jacobi J, Jordan C, et al. Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient. *Crit Care Med*. 2016; 44: 2079-103.
  132. Dodson BA, Kelly J, Braswell M, Cohen H. Changes in acetylcholine receptor number in muscle from critically ill patients receiving muscle relaxants: An investigation of the molecular mechanism of prolonged paralysis. *Critical Care Med*. 1995; 23: 815-21.
  133. Zarowitz BJ, Rudis MI, Lai K, Petitta A, Lulek M. Retrospective pharmacoeconomic evaluation of dosing vecuronium by peripheral nerve stimulation versus standard clinical assessment in critically ill patients. *Pharmacotherapy*. 1997; 17:327-32.
  134. Lacomis D, Giuliani MJ, Van Cott A, Kramer DJ. Acute myopathy of intensive care: clinical and pathological aspects. *Ann Neurol*. 1996; 40:645-54.
  135. David W, Roehr C, Leatherman J. EMG findings in acute myopathy with status asthmaticus, steroids and paralytics: clinical and electrophysiologic correlation. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 1998; 38:371-6.
  136. Warren J, Fromm RE Jr, Orr RA, Rotello LC, Horst HM. Guidelines for the inter- and intrahospital transport of critically ill patients. *Crit Care Med*. 2004;32:256-62.
  137. Blanchet B, Julien V, Vinsonneau C, Tod M. Influence of burns on pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs used in the care of burn patients. *Clin Pharmacokinetic*. 2008; 47:635-54.
  138. Harbin RK, Norris T. Anesthetic management of patients with major burn injury. *AANA J*. 2012; 8: 430-9.
  139. Han T, Kim H, Bae J, Kim K, Martyn JA. Neuromuscular pharmacodynamics of rocuronium in patients with major burns. *Anesth Analg*. 2004; 99: 386-92.
  140. Muenster T, Schmitt HJ. Anesthesia in patients with neuromuscular disorders. *Minerva Anesthesiol*. 2009;75):632-7.
  141. Marsh S, Ross N, Pittard A. Neuromuscular disorders and anaesthesia. Part 1: generic anaesthetic management. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2011;11: 115-8.
  142. Romero A, Joshi GP. Neuromuscular disease and anaesthesia. *Muscle Nerve*. 2013;48:451-60.
  143. Marsh S, Pittard A. Neuromuscular disorders and anaesthesia. Part 2: specific neuromuscular disorders. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2011;11: 119-123.
  144. Calvey TN. Drugs that act on the neuromuscular junction. In: *Principles and Practice of Pharmacology for Anaesthetists*. 4th ed. Oxford: Blackwell Science; 2001. p. 190-2.
  145. Murphy GS. Residual neuromuscular blockade: incidence, assessment and relevance in the postoperative period. *Minerva Anesthesiol*. 2006; 72:97-109.
  146. Pino RM. Residual neuromuscular blockade: a persistent clinical problem. *Int Anesthesiol Clin*. 2006; 44:77-90.
  147. Beaussier M, Boughada MA. Residual neuromuscular blockade. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2005;10:1266-74.
  148. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Franklin M, Avram MJ, Vender JS. Residual paralysis at the time of tracheal extubation. *Anesth Analg*. 2005;100:1840-5.
  149. Donati F. Neuromuscular Blockers and their Reversal. In: *IARS 2010 Review Course Lectures*. London: IARS; 2010.
  150. Srivastava A, Hunter JM. Reversal of neuromuscular block. *Br J Anaesth*. 2009; 103: 115-29.
  151. Neostigmine. Resumo de Características do Medicamento. [accessed May 2016]. Available from: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=7196&tipo\\_doc=fi](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=7196&tipo_doc=fi)
  152. Sasaki N, Meyer MJ, Malviya SA, Stanislaus AB, MacDonald T, Doran ME, et al. Effects of neostigmine reversal of nondepolarizing neuromuscular blocking agents on

- postoperative respiratory outcomes: a prospective study. *Anesthesiology*. 2014;121:959-68.
153. Meyer MJ, Bateman BT, Kurth T, Eikermann M. Neostigmine reversal doesn't improve postoperative respiratory safety. *BMJ*. 2013; 346:f1460
  154. Sugammadex. Resumo de Características do Medicamento. [accessed May 2016]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000885/WC500052310.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000885/WC500052310.pdf)
  155. Schaller SJ, Fink H. Sugammadex as a reversal agent for neuromuscular block: an evidence-based review. *Core Evid*. 2013;57-67
  156. Stourac P, Adamus M, Seidlova D, Pavlik T, Janku P, Krikava I, et al. Low-dose or high-dose rocuronium reversed with neostigmine or sugammadex for cesarean delivery anesthesia: a randomized controlled noninferiority trial of time to tracheal intubation and extubation. *Anesth Analg*. 2016;122:1536-45.
  157. Barthel F, Stojeba N, Lyons G, Biermann C, Diemunsch P. Sugammadex in rocuronium anaphylaxis: dose matters. *Br J Anaesth*. 2012;109:646-7.
  158. McDonnell NJ1, Pavy TJ, Green LK, Platt PR. Sugammadex in the management of rocuronium-induced anaphylaxis. *Br J Anaesth*. 2011;106:199-201.
  159. Badaoui R, Popov I, Dupont H. A case of rocuronium-induced anaphylactic shock, improved by sugammadex. *Can J Anaesth*. 2012;59:909-910
  160. Harper N. A reply. *Anaesthesia*. 2010; 65: 90.
  161. Schaller SJ, Lewald H. Clinical pharmacology and efficacy of sugammadex in the reversal of neuromuscular blockade. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12:1097-108.
  162. R. Wang, G. Liu, L. Fan, J. Xue, T. Wang. The efficacy and safety of sugammadex on reversing postoperative residual neuromuscular blockade in pediatric patients: a systematic review and qualitative analysis. *Anesth Analg*. 2016;123:351.
  163. Tobias JD. Current evidence for the use of sugammadex in children. *Paediatr Anaesth*. 2017 ;27:118-25.
  164. Ozmete O, Bali C, Cok OY, Turk HE, Ozyilkan NB, Civi S, et al. Sugammadex given for rocuronium-induced neuromuscular blockade in infants: a retrospective study. *J Clin Anesth*. 2016;35:497-501.
  165. Black AE, Flynn PE, Smith HL, Thomas ML, Wilkinson KA; Association of Pediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland. Development of a guideline for the management of the unanticipated difficult airway in pediatric practice. *Paediatr Anaesth*. 2015 ;25:346-62.
  166. Won YJ, Lim BG, Lee DK, Kim H, Kong MH, Lee IO. Sugammadex for reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in pediatric patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2016;95:e4678.
  167. Naguib M. Sugammadex: another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. *Anesthesia and Analgesia* 2007; 104: 575-81.
  168. Loupec T, Frasca D, Rousseau N, Faure JP, Mimoz O, Debaene B. Appropriate dosing of sugammadex to reverse deep rocuronium-induced neuromuscular blockade in morbidly obese patients. *Anaesthesia*. 2016;71:265-72.
  169. Murphy GS, Kopman AF. "To Reverse or Not To Reverse?": The Answer Is Clear! *Anesthesiology*. 2016;125:611-4.
  170. Carron M, Baratto F, Zarantonello F, Ori C. Sugammadex for reversal of neuromuscular blockade: a retrospective analysis of clinical outcomes and cost-effectiveness in a single center. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2016;8:43-52.
  171. De Robertis E, Zito Marinosci G, Romano GM, Piazza O, Iannuzzi M, Cirillo F, et al. The use of sugammadex for bariatric surgery: analysis of recovery time from neuromuscular blockade and possible economic impact. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2016;8:317-22.
  172. 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. 1-4.
  173. Phillips S, Stewart PA, Bilgin AB. A survey of the management of neuromuscular blockade monitoring in Australia and New Zealand. *Anaesth Intensive Care*. 2013;41:374-9.