

Paralisia Residual Pós-Operatória

Autoria: Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Elaboração Final: 20 de dezembro de 2012

Participantes: Mathias LAST, Bernardis RCG, Duarte NMC

O Projeto Diretrizes, iniciativa da Associação Médica Brasileira, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Foram realizadas múltiplas buscas na base de dados PubMed para identificação de artigos com melhor desenho metodológico, seguida de avaliação crítica de seu conteúdo e classificação de acordo com a força da evidência. De acordo com as normas do *Oxford Centre for Evidence Based Medicine*, deu-se preferência às revisões sistemáticas da literatura e ensaios clínicos randomizados. As buscas foram realizadas entre janeiro de 2009 e julho de 2010. Para as buscas no PubMed, foram utilizadas diferentes combinações de termos abertos (*random**; *neuromuscular*; *postanesthesia*; *care*; *residual*; *paralysis*; *complications*; *blockade*; *curarization*) e termos do vocabulário controlado ("*Anesthesia*, *Perioperative Complications*"[MeSH]; "*Residual Neuromuscular Blockade*" [MeSH]; "*Postanesthesia Care Unit*" [MeSH]; "*Monitoring Neuromuscular blockade*"[MeSH]; e "*Randomized Controlled Trial*", "*Guidelines*", "*Task force*" [Publication Type]). Foram selecionados os estudos que avaliaram incidência, testes diagnósticos, complicações e prevenção da paralisia residual pós-operatória, em animais, em voluntários conscientes e em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos, sem distinção.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Avaliar incidência, testes diagnósticos, complicações e prevenção da paralisia residual pós-operatória (PRPO).

CONFLITO DE INTERESSE:

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 9.

INTRODUÇÃO

DEFINIÇÃO

Paralisia residual pós-operatória (PRPO), também conhecida como bloqueio neuromuscular residual pós-operatório, é definida como paralisia ou fraqueza muscular pós-operatória decorrente de antagonismo incompleto ou ausente dos bloqueadores neuromusculares (BNM) adespolarizantes¹(D). A relação de T4/T1 (avaliada por meio da sequência de quatro estímulos (SQE) de 0,9 é considerada atualmente padrão-ouro de reversão completa do bloqueio neuromuscular¹(D).

INCIDÊNCIA

A PRPO após o final da anestesia tem sido relatada em vários estudos, com incidência variando de 5% a 88%, considerando-se PRPO como a relação $T4/T1 < 0,9^{2,3}$ (A)^{4,5}(B).

1. QUAIS SÃO OS FATORES QUE ALTERAM A INCIDÊNCIA DE PRPO?

A grande variabilidade deve-se a diferentes métodos utilizados, quais sejam: utilização de valor da relação T4/T1 de 0,7, 0,8 ou 0,9 como critério de PRPO^{6,7}(B); uso de diferentes BNM de curta, intermediária e longa duração²(A)^{6,7}(B); uso de doses única ou repetidas ou infusão contínua de BNM²(A)⁶⁻⁸(B); método de avaliação do BNM residual⁹(A)¹(D); reversão ou não do bloqueio neuromuscular ao final da anestesia com anticolinesterásicos, dose dos mesmos e intervalo entre o uso de anticolinesterásicos e a avaliação do grau de bloqueio neuromuscular²(A)⁵⁻⁸(B); idade¹⁰(B); presença de disfunção renal, hepática, cardíaca ou neuromuscular¹¹(D); utilização de fármacos que podem alterar a farmacodinâmica e/ou farmacocinética dos BNM (bloqueadores de canal de cálcio, magnésio, lítio, antibióticos, anestésicos locais, anestésicos inalatórios, opioides, benzodiazepínicos)¹¹(D); alterações eletrolíticas, acidose metabólica ou respiratória e hipotermia^{1,11,12}(D).

A comparação de incidência e duração da PRPO após administração de doses múltiplas de cisatracúrio e rocurônio constatou que,

ao final do procedimento cirúrgico, a incidência de PRPO é significativamente menor com rocurônio (44%) do que com cisatracúrio (57%), mas o tempo para atingir relação T4/T1 < 0,9 após a última dose do BNM é significativamente maior para o rocurônio⁴(B). A relação T4/T1, avaliada 5 minutos após o final do procedimento cirúrgico, é significativamente maior no grupo rocurônio, quando comparado ao grupo cisatracúrio, mas ao final de 10 minutos já não há mais diferença significativa entre os valores de relação T4/T1 para os dois BNM³(A).

Quando são utilizados BNM de longa duração, a incidência de PRPO é significativamente menor em pacientes sob monitoração, enquanto entre os BNM de duração curta e intermediária não há diferença significativa¹³(A).

A incidência de PRPO na entrada da sala de recuperação pós-anestésica (SRPA) apresenta também grande variabilidade^{5,14-16}(B). A relação entre tempo de permanência na SRPA e PRPO, utilizando BNM de duração intermediária evidencia que idade e relação T4/T1 < 0,9 são variáveis independentes associadas ao tempo de permanência na SRPA, mas não o tipo de BNM (vecurônio e cisatracúrio)¹⁵(B).

Recomendação

Como a PRPO pode ocorrer após qualquer anestesia geral em que tenha sido utilizado BNM, recomenda-se a monitoração do bloqueio neuromuscular durante e após toda anestesia geral e na recuperação pós-anestésica.

TESTES DIAGNÓSTICOS

2. QUAIS SÃO OS TESTES DIAGNÓSTICOS DE PRPO?

Os testes diagnósticos de PRPO são: testes clínicos, qualitativos e quantitativos.

Testes clínicos: vários testes clínicos foram preconizados para avaliar a reversão do bloqueio neuromuscular, todos em pacientes conscientes e cooperativos^{4,6,8}(B)¹⁷(D), tais como: capacidade de manter por 5 segundos a cabeça erguida, um braço ou perna elevados; abertura dos olhos sob comando; protrusão ou capacidade de retirar a língua quando aprendida manualmente; manutenção da contração muscular da mão (aferida com dinamômetro); pressão inspiratória máxima maior que 25 mmH²O; capacidade vital superior a 15 ml.kg-1.

Testes qualitativos ou subjetivos: constituem observação visual e/ou tátil da resposta evocada à estimulação elétrica de nervo motor periférico. São avaliados o número de respostas e fadiga após SQE, ou estimulação com *double burst* (DB) do músculo adductor pollicis do nervo ulnar, ou presença de fadiga após estimulação tetânica (ET) com 50 Hz ou 100 Hz, ou contagem pós-tetânica (CPT) que consiste na aplicação de estímulo simples padronizado contínuo, 1 a 3 segundos após a estimulação tetânica, contando-se o número de contrações musculares¹⁷⁻¹⁹(D).

Testes quantitativos ou objetivos: são testes em que é realizada avaliação quantitativa da SQE (relação T4/T1), utilizando-se como padrão a avaliação do músculo adductor pollicis do nervo ulnar, por meio da aceleromiografia, eletromiografia, cinemiografia, fonomiografia e mecanomiografia.

A monitoração com a SQE e a CPT permite a classificação do bloqueio neuromuscular de

acordo com a sua profundidade: bloqueio intenso é o período em que não há resposta da CPT ($CPT = 0$) e da relação $T4/T1(0)$; bloqueio profundo é o período em que a resposta da CPT é maior ou igual a 1 ($CPT \geq 1$) e não há resposta da relação $T4/T1(0)$; e bloqueio moderado ocorre quando a relação $T4/T1$ situa-se entre $T1$ e $T3$. A partir da volta de $T4$ até o padrão normal da relação $T4/T1 (> 0,9)$, o período é denominado de recuperação (Quadro 1)^{20(D)}.

Recomendação

A avaliação quantitativa é sempre superior à qualitativa para avaliação diagnóstica de PRPO.

3. QUAL É A VALIDADE E A CORRELAÇÃO ENTRE SI DOS DIFERENTES TESTES DIAGNÓSTICOS DE PRPO?

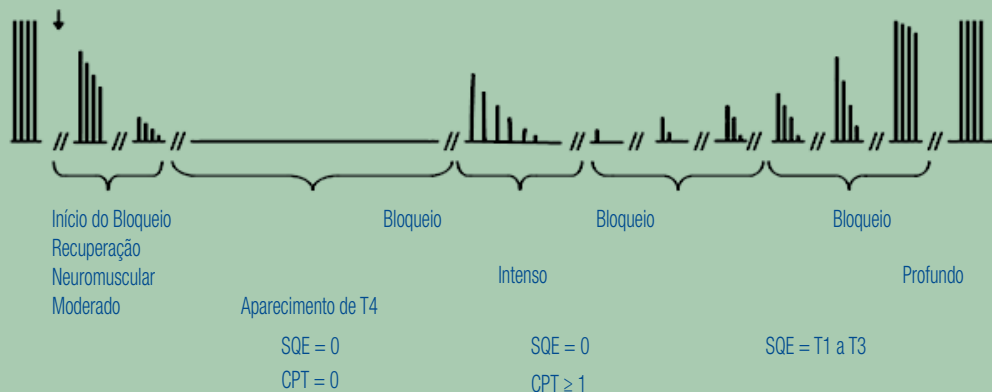
Os testes clínicos demonstraram os seguintes valores de sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo respectivamente^{19(D)}:

- Capacidade de manter a cabeça erguida por 5 segundos: 0,19; 0,88; 0,51; 0,64;
- Capacidade de manter o braço ou a perna elevados por 5 segundos: 0,25; 0,84; 0,50; 0,64;
- Protrusão ou capacidade de retirar a língua: 0,22; 0,88; 0,52; 0,64;
- Manutenção da contração muscular da mão: 0,18; 0,89; 0,51; 0,63.

Quadro 1

Níveis de bloqueio neuromuscular após administração de BNM não despolarizante em dose única de intubação^{20(D)}.

Injeção do BNM



BNM = bloqueador neuromuscular; SQE = relação $T4/T1$; CPT = contagem pós-tetânica

Nenhum dos testes clínicos disponíveis apresenta correlação positiva com a relação T4/T1 $\geq 0,9$, ou exclui a possibilidade de PRPO^{7,8,19}(B)²¹(C).

Os testes qualitativos não se mostraram superiores aos testes clínicos²²(A)¹⁹(D) e o uso do DB não eliminou a possibilidade de PC²³(B)¹⁹(D).

Não há correlação significativa entre avaliação subjetiva e objetiva da resposta evocada, considerando a relação T4/T1 $\geq 0,9$ como padrão de ausência de PRPO²⁴(B)²⁵(C).

Não há consenso de que os testes quantitativos da função neuromuscular sejam superiores aos testes qualitativos. Sobre monitoração neuromuscular e PRPO, também não há consenso de que o uso de testes quantitativos da função neuromuscular promovam redução da incidência de PRPO^{9,13}(A)¹⁷(D).

Com relação ao uso clínico e científico da aceleromiografia, comparado a sinais e/ou sintomas de PRPO, testes de função pulmonar, testes clínicos ou qualitativos da função neuromuscular, conclui-se que a aceleromiografia é o melhor teste para o diagnóstico de PRPO (Quadro 2)²⁶(B) e que a monitoração intraoperatória com a aceleromiografia aumenta a detecção de PRPO, sendo tão sensível quanto a mecanomiografia nesse sentido. Não existem evidências suficientes de que quando utilizada aceleromiografia não corrigida (sem normalização), o valor da relação T4/T1 deva ser aumentado acima de 0,9 para exclusão de PRPO clinicamente significante⁹(A).

Recomendação

Recomenda-se a utilização da aceleromiografia para monitoração do grau de bloqueio neuromuscular nos períodos intraoperatório e pós-anestésico.

Quadro 2

Comparação de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo dos testes de estimulação com *double burst* do músculo adductor pollicis do nervo ulnar, estimulação tetânica com 100 Hz e aceleromiografia para detectar PRPO²⁶(B).

	DB	Aceleromiografia	ET
Sensibilidade	29 (13 – 45)	70 (54 – 86)	74 (59 – 89)
Especificidade	100 (100 – 100)	88 (67 – 100)	54 (23 – 88)
Valor Preditivo Negativo	29 (13 – 45)	47 (23 – 71)	38 (12 – 64)
Valor Preditivo Positivo	100 (100 – 100)	95 (86 – 100)	85 (72 – 99)

Valores apresentados em porcentagem e intervalo de confiança de 95%

DB = estimulação com *double burst*; ET = estimulação tetânica com 100 Hz

COMPLICAÇÕES DA PRPO

4. QUAIS SÃO AS COMPLICAÇÕES DA PRPO?

A PRPO pode levar a diferentes complicações.

Há associação entre a relação $T4/T1 < 0,9$ e as seguintes complicações:

- Prejuízo da coordenação entre a contração do músculo constritor faríngeo inferior e o relaxamento do esfíncter esofágico superior; dificuldade de deglutição e retardo do início do reflexo de deglutição^{27,28}(B); redução do tônus do esfíncter esofágico superior^{27,28}(B); risco aumentado de regurgitação passiva^{27,29}(B);
- Redução dos volumes das vias aéreas superiores; prejuízo da função dilatadora muscular da via aérea superior: diminuição do volume inspiratório retropalatal e retroglossal das vias aéreas superiores; atenuação do aumento normal do diâmetro das vias aéreas posteriores durante a inspiração forçada; redução da atividade do músculo genioglossal durante protrusão máxima voluntária da língua³⁰(B);
- Redução da resposta ventilatória à hipoxia em hipocapnia³¹⁻³³(B);
- Diminuição do volume inspiratório forçado em 1 segundo e do fluxo inspiratório e obstrução das vias aéreas superiores; inabilidade de manter as vias aéreas patentes²⁸(B);
- Sintomas de fraqueza muscular (diplopia, dificuldade de falar e beber, fraqueza muscular facial, incapacidade de manter por 5 segundos a cabeça erguida, fraqueza generalizada)⁴(B);

Ao final da anestesia, seja na SRPA ou na unidade de terapia intensiva (UTI), sabe-se que:

- Há risco aumentado de hipoxemia pós-operatória^{2(A)34}(B);
- Há aumento da incidência de obstrução das vias aéreas superiores durante o transporte para SRPA³⁵(B);
- Há sintomas e sinais de fraqueza muscular profunda;
- Há aumento da incidência de eventos respiratórios críticos na SRPA^{34,35}(B);
- Há retardo na alta da sala SRPA²(B);
- Há aumento do tempo de desmame do ventilador e do tempo de intubação em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos cardíacos³⁶(A);
- Há aumento da incidência de complicações pulmonares pós-operatórias (atelectasia e pneumonia)¹⁰(B).

PREVENÇÃO DA PRPO

5. COMO PODE SER REALIZADA A PREVENÇÃO DA PRPO?

A prevenção da PRPO baseia-se na completa reversão dos efeitos dos BNM adespolarizantes, que pode ser alcançada aguardando-se o término espontâneo do efeito do BNM, que não é previsível⁶(B), ou por meio da reversão farmacológica dos mesmos, garantindo a segurança do término da ação^{11,37}(D). A monitorização quantitativa do bloqueio neuromuscular é o

único meio seguro de avaliar a reversão completa do mesmo^{28,38,39}(B). A reversão pode ser obtida por meio do uso de agentes anticolinesterásicos (ACE), ou de agente específico reversor do rocurônio e vecurônio^{11,37}(D).

Em anestesia, os ACE utilizados são a neostigmina e o edrofônio, administrados por via venosa, nas doses de 0,04 mg.kg-1 e 1,0 mg.kg-1, com pico de ação de 7 a 11 minutos e de 1 a 2 minutos respectivamente^{11,37}(D). Ambos os fármacos apresentam latência para reversão completa do bloqueio neuromuscular muito variável^{11,37}(D), podendo chegar a 80 minutos³⁷(D), dependendo do grau de bloqueio.

Os ACE possuem várias limitações: dependem do grau de bloqueio neuromuscular⁴⁰(B); têm efeitos adversos em diferentes sistemas e órgãos devido à ação antimuscarínica; apresentam efeito teto⁴¹(D); podem levar à reversão não previsível do bloqueio neuromuscular quando utilizados em pacientes com outras comorbidades ou em situações como hipotermia, ou ainda em uso de determinados fármacos, como bloqueadores do canal de cálcio, aminoglicosídeos e sulfato de magnésio³⁷(D); podem promover bloqueio por dessensibilização, com aumento da fraqueza muscular quando empregados em altas doses, ou quando usados após recuperação completa do bloqueio neuromuscular ou sem uso prévio de BNM⁴²(C)^{43,44}(D). Podem, também, diminuir a atividade da musculatura dilatadora da via aérea superior, se utilizados após recuperação do bloqueio neuromuscular induzido pelo rocurônio⁴⁵(B). Os ACE devem ser administrados associados a anticolinérgicos, para reduzir os efeitos secundários muscarínicos, sendo a atropina mais frequentemente utilizada⁴⁰(B)³⁷(D).

A insegurança quanto à eficácia dos anticolinesterásicos na reversão do bloqueio neuromuscular, aliada à incidência de efeitos adversos com o uso dos mesmos, tem levado ao uso do sugamadex³⁷(D). Em decorrência de sua seletividade, o sugamadex reverte o bloqueio neuromuscular induzido pelo rocurônio e vecurônio e não inibe os efeitos dos BNM da classe dos benzilisoquinoléínicos^{46,47}(A)^{48,49}(B).

O complexo sugamadex-rocurônio é eliminado por via renal⁵⁰(B), no entanto, o uso comparativo entre pacientes em insuficiência renal crônica e com função renal normal, associado ao rocurônio, demonstra que o tempo para atingir relação T4/T1 de 0,9 é similar em ambos os grupos e há ausência de recurarização ou de efeitos adversos⁵⁰(B).

O sugamadex apresenta maior velocidade de reversão do bloqueio neuromuscular induzido pelo rocurônio quando comparado com a neostigmina, em situações de bloqueio moderado ou profundo⁵¹⁻⁵⁵(A)⁵⁶(B). A mesma situação ocorre na reversão do bloqueio neuromuscular induzido pelo vecurônio⁵⁷(A).

Após uso de rocurônio ou vecurônio, o sugamadex, na dose de 2 mg.kg-1, reverte completamente (relação T4/T1 \geq 0,9) o bloqueio neuromuscular moderado e, na dose de 4 mg.kg-1, reverte o bloqueio neuromuscular profundo⁵⁸(A)^{59,60}(B). O uso de sugamadex em doses menores que 2 mg.kg-1 está relacionado com retorno transitório do bloqueio neuromuscular⁶¹(D).

Na situação denominada “não ventilo, não intubo”, que ocorre muitas vezes logo após a indução anestésica e tentativa frustrada de intubação traqueal, o sugamadex, na dose de 16

mg.kg-1, promove reversão imediata do bloqueio neuromuscular induzido por rocurônio, na dose de 1,0 a 1,2 mg.kg-1^{58(A)}^{60(B)}. Nessa situação, o tempo de reversão do bloqueio neuromuscular da associação rocurônio 1,2 mg.kg-1 e sugamadex 16 mg.kg-1 (3min após o BNM) é menor do que o da succinilcolina 1mg.kg-1^{62(A)}.

O sugamadex foi usado com sucesso em crianças entre 2 e 11 anos na dose de 2 mg.kg-1, sem eventos adversos^{63(A)}, assim como em pacientes portadores de doenças cardíacas (doença isquêmica coronariana, arritmia, insuficiência cardíaca congestiva) a serem submetidos a procedimentos não-cardíacos^{64(A)}, em pacientes com história de doença pulmonar^{11,37(D)}, em gestantes submetidas a cesárea^{65(C)} e em obesos com índice de massa corporal > 30 kg.m-2^{37(D)}. Em pacientes idosos (idade >64 anos), o uso de sugamadex na dose de 2 mg.kg-1 produz reversão do bloqueio neuromuscular num tempo maior do que em adultos jovens (diferença de 42 segundos)^{66,67(B)}.

Interação do sugamadex foi demonstrada experimentalmente com flucoxacilina, ácido fusídico e toremifeno, com retardo do tempo de reversão do bloqueio neuromuscular. No entanto, a interação com flucoxacilina não foi comprovada clinicamente e não foi evidenciado nenhum fármaco que promova recurarização ou volta do bloqueio neuromuscular^{68(C)}.

Os eventos adversos por uso de sugamadex são raros, constando de náuseas, vômitos, cefaleia, dor de garganta, dor nas costas, tosse, dis-

geusia, constipação, piroxia, mais provavelmente relacionados aos fármacos utilizados durante o ato anestésico^{46(A)}. Podem ser também observados movimentos antes do final da anestesia, decorrentes da anestesia superficial^{47(A)}^{11(D)}. O aparecimento de reação alérgica de evolução espontânea após uso de sugamadex foi relatado em apenas seis pacientes^{46(A)}^{11,37(D)}.

Recomendação

A prevenção da PRPO após uso de BNM adespolarizantes pode ser feita utilizando-se anticolinesterásicos associados a anticolinérgicos ou, no caso do uso do rocurônio ou vecurônio, utilizando-se o sugamadex. Recomenda-se o uso do sugamadex sempre que o BNM for o rocurônio ou vecurônio, por ser o único reversor específico.

Recomendações Finais

A PRPO apresenta incidência elevada e pode levar a eventos adversos, com aumento da morbimortalidade pós-operatória. Recomenda-se a monitoração do bloqueio neuromuscular por meio de testes quantitativos, como aceleromiografia. O uso de anticolinesterásicos para reversão farmacológica do bloqueio neuromuscular não é isento de efeitos adversos. Assim, recomenda-se o uso do sugamadex na reversão do bloqueio neuromuscular induzido pelo rocurônio ou vecurônio.

CONFLITO DE INTERESSE

Mathias LAST: é membro do Advisory Board da MSD.

REFERÊNCIAS

1. Murphy GS, Brull SJ. Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part I: definitions, incidence, and adverse physiologic effects of residual neuromuscular block. *Anesth Analg* 2010;111:120-8.
2. Murphy GS, Szokol JW, Franklin M, Marymont JH, Avram MJ, Vender JS. Postanesthesia care unit recovery times and neuromuscular blocking drugs: A prospective study of orthopedic surgical patients randomized to receive pancuronium or rocuronium. *Anesth Analg* 2004;98:193-200.
3. Maybauer DM, Geldner G, Blobner M, Pühringer F, Hofmockel R, Rex C, et al. Incidence and duration of residual paralysis at the end of surgery after multiple administrations of cisatracurium and rocuronium. *Anaesthesia* 2007;62:12-7.
4. Kopman AF, Yee PS, Neuman GG. Relationship of the train-of-four fade ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers. *Anesthesiology* 1997;86:765-71.
5. Baillard C, Clec'h C, Catoire J, Salhi F, Gehan G, Cupa M, et al. Postoperative residual neuromuscular block: a survey of management. *Br J Anaesth* 2005;95:622-6.
6. Hayes AH, Mirakhur RK, Breslin DS, Reid JE, McCourt KC. Postoperative residual block after intermediate-acting neuromuscular blocking drugs. *Anaesthesia* 2001;56:312-8.
7. 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.
8. 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.
9. Claudius C, Viby-Mogensen J. Acceleromyography for use in scientific and clinical practice: a systematic review of the evidence. *Anesthesiology* 2008;108:1117-40.
10. Berg H, Roed J, Viby-Mogensen J, Mortensen CR, Engbaek J, Skovgaard LT, et al. Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. A prospective, randomised, and blinded study of postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium and pancuronium. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:1095-103.
11. Srivastava A, Hunter JM. Reversal of neuromuscular block. *Br J Anaesth* 2009;103:115-29.
12. Eriksson LI. The Effects of Residual Neuromuscular Blockade and Volatile Anesthetics on the Control of Ventilation. *Anesth Analg* 1999;89:243-51.
13. Naguib M, Kopman AF, Ensor JE. Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarisation: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2007;98:302-16.

14. Morais BS, Castro CHV, Teixeira VC, Pinto AS. Bloqueio Neuromuscular Residual após o Uso de Rocurônio ou Cisatracúrio. *Rev Bras Anesthesiol* 2005;55:622-30.
15. Butterly A, Bittner EA, George E, Sandberg WS, Eikermann M, Schmidt U. Postoperative residual curarization from intermediate-acting neuromuscular blocking agents delays recovery room discharge. *Br J Anaesth* 2010;105:304-9.
16. Yip PC, Hannam JA, Cameron AJ, Campbell D. Incidence of residual neuromuscular blockade in a post-anaesthetic care unit. *Anaesth Intensive Care* 2010;38:91-5.
17. Plaud B, Debaene B, Donati F, Marty J. Residual paralysis after emergence from anesthesia. *Anesthesiology* 2010;112:1013-22.
18. Fuchs-Buder T, Schreiber JU, Meistelman. Monitoring neuromuscular block: an update. *Anaesthesia* 2009; 64(suppl 1):82-9.
19. 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.
20. Fuchs-Buder T, Claudius C, Skovgaard LT, Eriksson LI, Mirakhur RK, Viby-Mogensen J. Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:789-808.
21. Beemer GH, Rozental P. Postoperative neuromuscular function. *Anaesth Intensive Care* 1986;14:41-5.
22. Pedersen T, Viby-Mogensen J, Bang U, Olsen NV, Jensen E, Engboek J. Does perioperative tactile evaluation of the train-of-four response influence the frequency of postoperative residual neuromuscular blockade? *Anesthesiology* 1990;73:835-9.
23. Fruergaard K, Viby-Mogensen J, Berg H, el-Mahdy AM. Tactile evaluation of the response to double burst stimulation decreases, but does not eliminate, the problem of postoperative residual paralysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:1168-74.
24. Baurain MJ, Hennart DA, Godschalx A, Huybrechts I, Nasrallah G, d'Hollander AA, et al. Visual evaluation of residual curarization in anesthetized patients using one hundred-hertz, five-second tetanic stimulation at the adductor pollicis muscle. *Anesth Analg* 1998;87:185-9.
25. Viby-Mogensen J, Jensen NH, Engbaek J, Ording H, Skovgaard LT, Chraemmer-Jorgensen B. Tactile and Visual Evaluation of the Response to Train-of-four Nerve Stimulation. *Anesthesiology* 1985;63:440-2.
26. Samet A, Capron F, Alla F, Meistelman C, Fuchs-Buder T. Single acceleromyographic train-of-four, 100-Hertz tetanus or double-burst stimulation: which test performs better to detect residual paralysis? *Anesthesiology* 2005;102:51-6.

27. Eriksson LI, Sundman E, Olsson R, Nilsson L, Witt H, Ekberg O, et al. Functional assessment of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralysed humans. *Anesthesiology* 1997;87:1035-43.
28. Eikermann M, Groeben H, Hüsing J, Peters J. Accelerometry of Adductor Pollicis Muscle Predicts Recovery of Respiratory Function from Neuromuscular Blockade. *Anesthesiology* 2003; 98:1333-7.
29. Sundman E, Witt H, Olsson R, Ekberg O, Kuylenstierna R, Eriksson LI. The incidence and mechanism of pharyngeal and upper esophageal dysfunction in partially paralyzed humans *Anesthesiology* 2000;92:977-84.
30. Eikermann M, Vogt FM, Herbstreit F, Vahid-Dastgerdi M, Zenge MO, Ochterbeck C, et al. The predisposition to inspiratory upper airway collapse during partial neuromuscular blockade. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:9-15.
31. Eriksson LI, Lennmarken C, Wyon N, Johnson A. Attenuated ventilatory response to hypoxaemia at vecuronium-induced partial neuromuscular block. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992;36:710-5.
32. Eriksson LI, Sato M, Severinghaus JW. Effect of a vecuronium-induced partial neuromuscular block on hypoxic ventilatory response. *Anesthesiology* 1993;78:693-9.
33. Eriksson LI. Reduced hypoxic chemosensitivity in partially paralysed man. A new property of muscle relaxants? *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:520-3.
34. 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;107:130-37.
35. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS, et al. Intraoperative acceleromyographic monitoring reduces the risk of residual neuromuscular blockade and adverse respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesthesiology* 2008;109:389-98.
36. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Vender JS, Avram MJ, Rosengart TK, et al. Recovery of neuromuscular function after cardiac surgery: pancuronium versus rocuronium. *Anesth Analg* 2003;96:1301-7.
37. Hogg RM, Mirakhur RK. Reversal of neuromuscular blockade: current concepts & future developments. *J Anaesth Clin Pharmacol* 2009;25:403-12.
38. Mortensen CR, Berg H, El-Mahdy A, Viby-Mogensen J. Perioperative monitoring of neuromuscular transmission using acceleromyography prevents residual neuromuscular block following pancuronium. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39:797-801.
39. Gätke MR, Viby-Mogensen J, Rosenstock C, Jensen FS, Skovgaard LT. Postoperative muscle paralysis after rocuronium: less residual block when acceleromyography is used. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:207-13.

40. Magorian TT, Lynam DP, Caldeu JE, Miller RD. Can Early Administration of Neostigmine, in Single or Repeated Doses, Alter the Course of Neuromuscular Recovery from a Vecuronium-induced Neuromuscular Blockade? *Anesthesiology* 1990;73:410-4.
41. Bartkowski RR. Incomplete reversal of pancuronium neuromuscular blockade by neostigmine, pyridostigmine, and edrophonium. *Anesth Analg* 1987;66:594-8.
42. Goldhill Dr, Wainwright AP, Stuart CS, Flynn PJ. Neostigmine after spontaneous recovery from neuromuscular blockade. Effect on depth of blockade monitored with train-of-four and titanic stimuli. *Anaesthesia* 1989;44:293-9.
43. Paine JP, Hughes r, Al Azawi S. Neuromuscular block by neostigmina in anaesthetized man. *Br J Anaesth* 1980;52:69-76.
44. Yost CS, Maestroni E. Clinical concentrations of edrophonium enhance desensitization of the nicotinic acetylcholine receptor. *Anesth Analg* 1994;78:520-6.
45. Eikermann M, Zaremba S, Malhotra A, Jordan AS, Rosow C, Chamberlin NL. Neostigmine but not sugammadex impairs upper airway dilator muscle activity and breathing. *Br J Anaesth* 2008;101:344-9.
46. Chambers D, Paulden M, Paton F, Heirs M, Duffy S, Craig D, et al. Sugammadex for the reversal of muscle relaxation in general anaesthesia: a systematic review and economic assessment. *Health Technol Assess* 2010;14:1-211.
47. Sorgenfrei IF, Norrild K, Larsen PB, Stensballe J, Ostergaard D, Prins ME, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block by the selective relaxant binding agent sugammadex: a dose-finding and safety study. *Anesthesiology* 2006;104:667-4.
48. Epemolu O, Bom A, Hope F, Mason R. Reversal of neuromuscular blockade and simultaneous increase in plasma rocuronium concentration after the intravenous infusion of the novel reversal agent Org 25969. *Anesthesiology* 2003;99:632-7.
49. Gijzenbergh F, Ramael S, Houwing N, van Iersel T. First human exposure of Org 25969, a novel agent to reverse the action of rocuronium bromide. *Anesthesiology* 2005;103:695-703.
50. Staals LM, Snoeck MM, Driessen JJ, Flockton EA, Heeringa M, Hunter JM. Multicentre, parallel-group, comparative trial evaluating the efficacy and safety of sugammadex in patients with end-stage renal failure or normal renal function. *Br J Anaesth* 2008;101:492-7.
51. Sacan O, White PF, Tufanogullari B, Klein K. Sugammadex reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade: a comparison with neostigmine-glycopyrrolate and edrophonium-atropine. *Anesth Analg* 2007;104:569-74.
52. Flockton EA, Mastronardi P, Hunter JM, Gomar C, Mirakhur RK, Aguilera L, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with sugammadex is faster

- than reversal of cisatracurium-induced block with neostigmine. *Br J Anaesth* 2008;100:622-30.
53. Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, Soto RG. Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex: a randomized comparison with neostigmine. *Anesthesiology* 2008;109:816-24.
54. Blobner M, Eriksson LI, Scholz J, Motsch J, Della Rocca G, Prins ME. Reversal of rocurium induced nm blockade with sugammadex compared with neostigmine during sevoflurane anaesthesia: results of a randomised, controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:874-81.
55. Schaller SJ, Fink H, Ulm K, Blobner M. Sugammadex and neostigmine dose-finding study for reversal of shallow residual neuromuscular block. *Anesthesiology* 2010;113:1-7.
56. Illman HL, Laurila P, Antila H, Meretoja AO, Alahuhta S, Olkkola KT. The duration of residual neuromuscular block after administration of neostigmine or sugammadex at two visible twitches during train-of-four monitoring. *Anesth Analg* 2011;112:63-68.
57. Khuenl-Brady KS, Wattwil M, Vanaecker BF, Lora-Tamayo JI, Rietbergen H, Alvarez-Gómez JA. Sugammadex provides faster reversal of vecuronium-induced neuromuscular blockade compared with neostigmine: a multicenter, randomized, controlled trial. *Anesth Analg* 2010;110:64-73.
58. de Boer HD, Driessen JJ, Marcus MA, Kerckamp H, Heeringa M, Klimek M. Reversal of rocuronium-induced (1.2 mg/kg) profound neuromuscular block by sugammadex: a multicenter, dose-finding and safety study. *Anesthesiology* 2007;107:239-44.
59. Suy K, Morias K, Cammu G, Hans P, van Duljnhoven M, Heeringa M, et al. Effective reversal of moderate rocuronium or vecuronium-induced neuromuscular block with sugammadex: a selective relaxant binding agent. *Anesthesiology* 2007;106:283-8.
60. Pühringer FK, Rex C, Sielenkämper AW, Claudius C, Larsen PB, Prins ME, et al. Reversal of profound, high-dose rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex at two different time points: an international, multicenter, randomized, dose-finding, safety assessor-blinded, phase II trial. *Anesthesiology* 2008;109:188-97.
61. Eleveld DJ, Kuizenga K, Proost JH, Wierda JM. A temporary decrease in twitch response during reversal of rocuronium-induced muscle relaxation with a small dose of sugammadex. *Anesth Analg* 2007;104:582-4.
62. Lee C, Jahr JS, Candiotti KA, Warriner B, Zornow MH, Naguib M. Reversal of profound neuromuscular block by sugammadex administered three minutes after rocuronium: a comparison with spontaneous recovery from succinylcholine. *Anesthesiology* 2009;110:1020-5.

63. Plaud B, Meretoja O, Hofmockel R, Raft J, Stoddart PA, van Kuijk JH, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex in pediatric and adult surgical patients. *Anesthesiology* 2009;110:284-94.
64. Dahl V, Pendeville PE, Hollmann MW, Heier T, Abels EA, Blobner M. Safety and efficacy of sugammadex for the reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in cardiac patients undergoing noncardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2009;26:874-84.
65. Pühringer FK, Kristen P, Rex C. Sugammadex reversal of rocuronium-induced neuromuscular block in Caesarean section patients: a series of seven cases. *Br J Anaesth* 2010;105:657-60.
66. Suzuki T, Kitajima O, Ueda K, Kondo Y, Kato J, Ogawa S. Reversibility of rocuronium-induced profound neuromuscular block with sugammadex in younger and older patients. *Br. J. Anaesth* 2011;106:823-6.
67. McDonagh DL, Benedict PE, Kovac AL, Drover DR, Brister NW, Morte JB, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of sugammadex for the reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in elderly patients. *Anesthesiology* 2011;114:318-29.
68. Zwiers A, van den Heuvel M, Smeets J, Rutherford S. Assessment of the potential for displacement interactions with sugammadex - a pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling approach. *Clin Drug Investig* 2011;31:101-11