

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS CIRÚRGICAS**

**RECORRÊNCIA DO BLOQUEIO  
NEUROMUSCULAR COM SULFATO DE MAGNÉSIO  
ADMINISTRADO APÓS DOIS MINUTOS DA REVERSÃO  
COM SUGAMADEX: ESTUDO PROSPECTIVO,  
ALEATORIZADO, CONTROLADO E DUPLO  
ENCOBERTO.**

**Paulo Alipio Germano Filho**

**Rio de Janeiro  
2023**



**UFRJ**

**RECORRÊNCIA DO BLOQUEIO NEUROMUSCULAR COM SULFATO DE  
MAGNÉSIO ADMINISTRADO APÓS DOIS MINUTOS DA REVERSÃO COM  
SUGAMADEX: ESTUDO PROSPECTIVO, ALEATORIZADO, CONTROLADO  
E DUPLO ENCOBERTO**

**Paulo Alipio Germano Filho**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Cirúrgicas do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Medicina.

Orientadora:

Professora Doutora Nubia Verçosa Figueiredo

Coorientador:

Professor Doutor Ismar Lima Cavalcanti

**Rio de Janeiro**

**2023**

## CIP - Catalogação na Publicação

G373r Germano Filho, Paulo Alipio  
Recorrência do bloqueio neuromuscular com sulfato de magnésio administrado após dois minutos da reversão com sugamadex: estudo prospectivo, aleatorizado, controlado e duplo encoberto / Paulo Alipio Germano Filho. -- Rio de Janeiro, 2023.  
84 f.  
Orientadora: Nubia Verçosa Figueiredo.  
Coorientador : Ismar Lima Cavalcanti.  
Tese (doutorado) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Programa de Pós Graduação em Ciências Cirúrgicas, 2023.  
1. Bloqueio Neuromuscular. 2. Complicações Pós operatórias. 3. Rocurônio. 4. Sulfato de Magnésio. 5. Sugamadex. I. Verçosa Figueiredo, Nubia, orient. II. Lima Cavalcanti, Ismar, coorient. III. Título.

**RECORRÊNCIA DO BLOQUEIO NEUROMUSCULAR COM SULFATO DE  
MAGNÉSIO ADMINISTRADO APÓS DOIS MINUTOS DA REVERSÃO COM  
SUGAMADEX: ESTUDO PROSPECTIVO, ALEATORIZADO, CONTROLADO  
E DUPLO ENCOBERTO**

Paulo Alipio Germano Filho

**Orientadora:** Professora Doutora Nubia Verçosa Figueiredo

**Coorientador:** Professor Doutor Ismar Lima Cavalcanti

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Cirúrgicas do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Medicina.

Aprovada por:

---

Presidente, Professora Doutora Nubia Verçosa Figueiredo – Prof<sup>a</sup>. Emérita - FM/UFRJ

---

Professor Doutor Luiz Antonio Vane – Prof. Emérito - FM/UNESP – Botucatu

---

Professora Doutora Maria Angela Tardelli – Prof<sup>a</sup> Associada - EPM/UNIFESP

---

Professor Doutor Luiz Fernando dos Reis Falcão – Prof. Adjunto – EPM/UNIFESP

---

Professor Doutor Joaquim Ribeiro Filho - Prof. Associado – FM/UFRJ

Suplentes:

---

Professor Doutor José Eduardo Ferreira Manso - Prof. Associado – FM/UFRJ

---

Doutorado pela UFRJ, Marcello Fonseca Salgado Filho – Coordenador da Pós-graduação em Procedimentos de Alta Complexidade do Hospital Israelita Albert Einstein – São Paulo/SP

**Rio de Janeiro  
2023**

## AGRADECIMENTOS

À minha filha, Carolina Figueiredo Germano, a inspiração na busca por ser o melhor exemplo, e o orgulho de ser seu pai.

À minha mãe Verônica de Andrade Germano, àquela que sedimentou em mim o valor da busca da excelência em educação.

À professora doutora Nubia Verçosa Figueiredo, pela sua história de dedicação incansável aos seus alunos desde a graduação. A anestesiologia brasileira lhe deve uma justa homenagem.

Ao professor doutor Ismar Lima Cavalcanti, pelo seu empreendedorismo na pesquisa clínica fluminense e brasileira.

À professora doutora Alexandra Rezende Assad e ao professor doutor Marcello Fonseca Salgado Filho, pela avaliação criteriosa e detalhada durante a etapa de qualificação.

Ao Professor Doutor Louis Barrucand, *in memoriam*, pela contribuição estatística no delineamento do projeto.

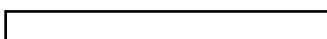
Ao Professor Doutor Luis Guillermo Coca Velarde pela análise estatística dos dados coletados.

Ao Professor Doutor Hans Donald de Boer que contribuiu na etapa de resposta aos revisores dos periódicos.

À Ana Maria da Costa Marques e Armin Guttman – chefias de então do Serviço e do C<sup>E</sup>T do Hospital Federal de Bonsucesso - pelo incentivo acadêmico e confiança contínuos, desde o primeiro ano de Residência Médica.

Aos anestesiológicos do Hospital Federal de Bonsucesso: Márcio Nagatsuka, Lucia Helena, Heloisa Bittencourt e Gustavo Jannuzzi, pela colaboração no preparo da "solução X".

Aos médicos em especialização em anestesiologia de então: Lorena



Guimarães, Angelo Micuci, Ariane Campos e Bruna Mesquita pela contribuição durante a coleta de dados.

Aos pacientes, que confiaram suas vidas a minha acuidade profissional.

Aos amigos anesthesiologistas: Sabrina Saules, Guilherme Passebom, Marcos Figueiredo que me socorreram inúmeras vezes no suporte à clínica de anesthesiologia privada.

Aos Doutores Glauber Gouvêa e Liège Immich que cuidadosamente revisaram o texto em épocas distintas.

Ao Professor Doutor José Eduardo Manso - Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências Cirúrgicas do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFRJ.

Aos demais alunos do Programa de Pós-Graduação em Ciências Cirúrgicas da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

*"Porém, seja o que for:  
Mude-se, por meu dano, a Natureza;  
Perca a inconstância Amor;  
A Fortuna inconstante ache firmeza;  
E tudo se conjure contra mi,  
Mas eu firme estarei no que emprendi."*

**Luís Vaz de Camões**

1524-1580

## RESUMO

### **RECORRÊNCIA DO BLOQUEIO NEUROMUSCULAR COM SULFATO DE MAGNÉSIO ADMINISTRADO APÓS DOIS MINUTOS DA REVERSÃO COM SUGAMADEX: ESTUDO PROSPECTIVO, ALEATORIZADO, CONTROLADO E DUPLO ENCOBERTO**

Paulo Alipio Germano Filho

**Orientadora:** Professora Doutora Nubia Verçosa Figueiredo

**Coorientador:** Professor Doutor Ismar Lima Cavalcanti

Resumo da Tese de Doutorado submetida ao Programa de Pós-graduação em Ciências Cirúrgicas do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Medicina.

O sulfato de magnésio causa recorrência do bloqueio neuromuscular após recuperação espontânea do bloqueio induzido por aminoesteroides e da reversão farmacológica com neostigmina. Entretanto, há dados limitados sobre infusão de sulfato de magnésio e recorrência do bloqueio neuromuscular após a recuperação com sugamadex da sequência de quatro estímulos normalizada de 0,9 ou acima. O presente estudo testou a hipótese que o sulfato de magnésio após reversão com sugamadex causa recorrência do bloqueio neuromuscular induzido pelo rocurônio. Este ensaio clínico prospectivo, aleatorizado, duplo encoberto, controlado e unicêntrico incluiu 60 pacientes que receberam anestesia intravenosa total e dose única de rocurônio (0,6 mg/kg). Em 30 pacientes, o bloqueio neuromuscular foi revertido com sugamadex (4 mg/kg) no reaparecimento de uma ou duas contagens pós-tetânicas (série bloqueio neuromuscular profundo). Em 30 outros pacientes, sugamadex (2 mg/kg) foi administrado no reaparecimento da segunda contração na sequência de quatro estímulos (série bloqueio neuromuscular moderado). Depois que a razão normalizada da sequência de quatro estímulos se recuperou para 0,9 ou mais por dois minutos, os pacientes em cada série foram aleatorizados para receber sulfato de magnésio intravenoso (60 mg/kg) ou placebo em 10 min. A função neuromuscular foi medida por aceleromiografia. O objetivo primário foi quantificar o número de pacientes com recorrência do bloqueio neuromuscular



(relação da sequência de quatro estímulos normalizada inferior a 0,9) após infusão de sulfato de magnésio ou salina, dois minutos da reversão com sugamadex do bloqueio neuromuscular profundo e moderado induzido pelo rocurônio. Os objetivos secundários foram quantificar: o número de pacientes com necessidade de dose adicional de sugamadex após 60 min, a magnesemia antes da indução da anestesia geral e após a infusão da solução de sulfato de magnésio ou salina e as complicações no período de 24 horas, após a extubação da traqueia. Na série bloqueio neuromuscular profundo, uma proporção de sequência de quatro estímulos normalizada abaixo de 0,9 ocorreu em 9/14 (64%) dos pacientes que receberam sulfato de magnésio e 1/14 (7%) que receberam solução salina, RR 9,0 (IC 95%: 62 – 1,30) e  $P = 0,002$ . Quatro pacientes receberam dose adicional de sugamadex. A concentração plasmática de magnésio foi de 1,44 (1,27 – 1,89) e 0,83 (0,76 – 0,87) mM/L e  $P < 0,001$ , respectivamente para os grupos magnésio e placebo. Na série de bloqueio moderado, houve recorrência do bloqueio neuromuscular em 11/15 (73%) dos pacientes que receberam sulfato de magnésio e em 0/14 (0%) que receberam solução salina ( $P < 0,001$ ). Dois pacientes necessitaram de dose adicional de sugamadex. A magnesemia nos grupos magnésio e placebo respectivamente foi 1,71 (1,41 – 1,98) e 0,81 (0,76 – 0,87) mM/L e  $P < 0,001$ . As diferenças absolutas na recorrência do bloqueio neuromuscular foram 57% e 73% no bloqueio profundo e no bloqueio moderado, respectivamente. Não foram observadas complicações nas 24 horas após a extubação traqueal em ambas as séries. Concluiu-se que, o sulfato de magnésio, em dose única, ocasiona recorrência do bloqueio neuromuscular, após dois minutos da recuperação farmacológica com sugamadex, no bloqueio neuromuscular profundo e moderado induzido por rocurônio. A recorrência do bloqueio neuromuscular persistente por mais de 60 minutos sem recuperação espontânea, foi revertida com uma dose adicional de sugamadex. A concentração plasmática de magnésio foi superior nos grupos intervenção em ambas as séries. Após a extubação da traqueia, não houve complicações nas 24 horas seguintes.

**Palavras-chave:** bloqueio neuromuscular; complicações pós-operatórias; rocurônio; sulfato de magnésio; sugamadex.

**Rio de Janeiro  
2023**

## **ABSTRACT**

### **NEUROMUSCULAR BLOCKADE RECURRENCE WITH MAGNESIUM SULFATE ADMINISTERED AFTER TWO MINUTES SUGAMMADEX REVERSAL: A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, CONTROLLED TRIAL**

Paulo Alipio Germano Filho

**Orientadora:** Professora Doutora Nubia Verçosa Figueiredo

**Coorientador:** Professor Doutor Ismar Lima Cavalcanti

*Abstract* da Tese de Doutorado submetida ao Programa de Pós-graduação em Ciências Cirúrgicas do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Medicina.

Magnesium sulfate causes recurrence of neuromuscular blockade after spontaneous recovery from aminosteroid-induced neuromuscular blockade and neostigmine, but limited data are available on magnesium sulfate infusion and neuromuscular blockade recurrence immediately after sugammadex-induced recovery to a normalized train-of-four  $\geq 0.9$ . The current study tested the hypothesis that magnesium sulfate after reversal with sugammadex causes recurrence of neuromuscular blockade. This single-center randomized, double-blind, controlled trial included 60 patients who received total intravenous anesthesia and a single dose of rocuronium (0.6 mg/kg). In 30 patients, the neuromuscular blockade was reversed with sugammadex (4 mg/kg) at the reappearance of one or two posttetanic counts (deep-blockade series). In 30 other patients, sugammadex (2 mg/kg) was administered at the reappearance of the second twitch of the train-of-four (moderate-blockade series). After the normalized train-of-four ratio recovered to  $\geq 0.9$ , the patients in each series were randomized to receive intravenous magnesium sulfate (60 mg/kg) or placebo for 10 min. Neuromuscular function was measured by acceleromyography. The primary outcome was to quantify the number of patients with neuromuscular blockade recurrence (normalized train-of-four ratio  $< 0.9$ ) after infusion of magnesium sulfate or saline, two minutes after sugammadex reversal of rocuronium-induced deep and moderate neuromuscular blockade. Secondary

objectives were to quantify: the number of patients need for an additional dose of sugammadex after 60 min, the magnesemia before the induction of general anesthesia and after the infusion of magnesium sulfate or saline solution and the complications within 24 hours after extubation of the trachea. In the deep-blockade series, a normalized train-of-four ratio  $< 0.9$  occurred in 9/14 (64%) patients receiving magnesium sulfate and 1/14 (7%) receiving placebo, RR 9.0 (95% CI: 62 – 1.30), and ( $P = 0.002$ ), with four rescues with sugammadex. Plasma magnesium concentration was 1.44 (1.27 – 1.89) and 0.83 (0.76 – 0.87) mM/L and  $P < 0.001$ , respectively for magnesium and placebo groups. In the moderate-blockade series, neuromuscular blockade recurred in 11/15 (73%) patients receiving magnesium sulfate and in 0/14 (0%) receiving placebo ( $P < 0.001$ ), with two rescues. Magnesemia in the magnesium and placebo groups respectively was 1.71 (1.41 – 1.98) and 0.81 (0.76 – 0.87) mM/L and  $P < 0.001$ . The absolute differences in neuromuscular blockade recurrence were 57% and 73% in the deep-blockade and moderate-blockade, respectively. No complications were observed in the 24 hours after tracheal extubation in both series. In conclusion, a single-dose magnesium sulfate led to a normalized train-of-four ratio  $< 0.9$ , 2 min after recovery from rocuronium-induced deep and moderate neuromuscular blockade using sugammadex. Recurrence of persistent neuromuscular block for more than 60 minutes without spontaneous recovery was reversed with an additional dose of sugammadex. Plasma magnesium concentration was higher in the intervention groups in both series. After extubation of the trachea, there were no complications in the next 24 hours.

**Keywords:** neuromuscular blockade; postoperative complications; rocuronium; magnesium sulfate; sugamadex.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b>	Representação esquemática do bloqueio neuromuscular competitivo.	<b>22</b>
<b>Figura 2.</b>	Exemplo de fadiga na monitorização pela sequência de quatro estímulos após administração de bloqueador neuromuscular adespolarizante.	<b>25</b>
<b>Figura 3.</b>	Protocolo de estudo.	<b>30</b>
<b>Figura 4.</b>	Sensor piezoelétrico e pré-carga (Hand Adapter®) na monitorização por aceleromiografia.	<b>33</b>
<b>Figura 5.</b>	Monitor da função neuromuscular por aceleromiografia TOF-Watch®SX.	<b>33</b>
<b>Figura 6.</b>	Tela do programa TOF-Watch®SX Monitor Software.	<b>33</b>
<b>Figura 7.</b>	Diagrama <i>Consolidate Standards of Reporting Trials</i> (CONSORT) com o fluxo dos participantes do estudo.	<b>40</b>
<b>Figura 8.</b>	Desfecho primário do estudo.	<b>42</b>

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.** Características dos participantes do estudo e duração do procedimento cirúrgico. **41**
- Tabela 2.** Comparação no desfecho primário (recorrência do bloqueio neuromuscular) e desfecho secundário (dose adicional de sugamadex) entre os grupos nas séries bloqueio neuromuscular profundo e bloqueio neuromuscular moderado. **42**
- Tabela 3.** Comparação das concentrações plasmáticas de magnésio antes da indução da anestesia geral e após a administração da solução. **44**

## LISTA DE ABREVIÇÕES, SIGLAS E SÍMBOLOS

ASA	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
BNM	Bloqueio neuromuscular
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CE50	Concentração efetiva em 50%
CE95	Concentração efetiva em 95%
CPT	Contagem pós-tetânica
Hz	Hertz
IMC	Índice de massa corporal
IC 95%	Intervalo de confiança 95%
kg/m <sup>2</sup>	Kilograma por metro quadrado
µg/kg/min	Microgramas por quilograma por minuto
µg/mL	Microgramas por mililitro
mg/dL	Miligramas por decilitro
mg/kg	Miligrama por quilograma
mL	Mililitro
MgSO <sub>4</sub>	Sulfato de magnésio
min	Minuto
mmHg	Milímetro de mercúrio
mM/L	Milimol por litro
ms	Milissegundos
SRPA	Sala de recuperação pós-anestésica
SQE	Sequência de quatro estímulos
T1	Primeira resposta da sequência de quatro estímulos

T2	Segunda resposta da sequência de quatro estímulos
T3	Terceira resposta da sequência de quatro estímulos
T4	Quarta resposta da sequência de quatro estímulos
T4/T1	Razão entre quarta e primeira resposta da sequência de quatro estímulos
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
°C	Grau Celsius

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	18
<b>2</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	21
2.1	Bloqueio neuromuscular	21
2.2	Monitorização da função neuromuscular	23
2.3	Magnésio	26
2.4	Sugamadex	27
<b>3</b>	<b>MÉTODO</b>	29
3.1	Delineamento e população	29
3.2	Cuidados perioperatórios	31
3.3	Monitorização da função neuromuscular e intervenções	32
3.4	Objetivos	36
3.5	Cálculo do tamanho amostral	36
3.6	Aleatorização dos participantes do estudo	37
3.7	Encobrimento de alocação dos participantes do estudo	38
3.8	Análise estatística	38
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b>	39
4.1	Série bloqueio neuromuscular profundo	41
4.2	Série bloqueio neuromuscular moderado	43
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	45



<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES</b>	54
<b>7</b>	<b>REFERÊNCIAS</b>	55
<b>8</b>	<b>APÊNDICES</b>	63
8.1	Apêndice A - Termo de consentimento livre e esclarecido	63
8.2	Apêndice B – Instrumento de coleta de dados	67
<b>9</b>	<b>ANEXOS</b>	71
9.1	Anexo A – Aprovação pelo comitê de ética em pesquisa do Hospital Federal de Bonsucesso	71
9.2	Anexo B - Registro no cadastro <i>Clinical Trials</i>	75
9.3	Anexo C – Tema livre apresentado no congresso Euroanesthesia 2019 e publicado no <i>European Journal of Anaesthesiology</i> volume 36/ e-suplement 57 (11ap10-6)	76
9.4	Anexo D – Tema Livre apresentado no congresso Euroanesthesia 2019 e publicado no <i>European Journal of Anaesthesiology</i> - volume 36/ e-suplement 57 (11ap10-7).	77
9.5	Anexo E – Artigo publicado no periódico <i>Journal of Clinical Anesthesia</i> online ISSN: 1873-4529; print ISSN: 0952-8180; impacto Scopus de 6,7 e <i>Journal Citation Reports</i> 9,375. Qualis CAPES categoria A1, Medicina III	78

## 1 INTRODUÇÃO

O magnésio é o segundo íon intracelular mais abundante e essencial para diversas funções celulares e mais de 300 reações enzimáticas<sup>1,2</sup>. Possui ação inibitória nas sinapses neuronais por antagonismo endógeno em canais de cálcio<sup>2</sup>. Por consequência, o sulfato de magnésio ( $MgSO_4$ ) é indicado na medicina perioperatória para tratamento de convulsões e pré-eclâmpsia<sup>3</sup>, disritmias cardíacas<sup>4</sup>, broncoespasmo<sup>5</sup> e neuroproteção<sup>6</sup>.

Além disso, em anestesiologia destaca-se pelos benefícios na redução de dor perioperatória<sup>7</sup>, consumo de opioides<sup>7-9</sup>, perda sanguínea<sup>10</sup>, controle da pressão arterial<sup>11</sup>, bem como adjuvante em anestesia regional<sup>12</sup>, e no tratamento da hipertermia maligna<sup>13</sup>.

Particularmente ao final do procedimento cirúrgico, o  $MgSO_4$  constitui opção ou coadjuvante nos cenários de agitação pós-operatória<sup>14</sup>, tremores pós-operatórios<sup>15-17</sup>, broncoespasmo<sup>5</sup>, hipertensão arterial<sup>18</sup>, fibrilação atrial<sup>19,20</sup>, e desconforto da sonda vesical<sup>21,22</sup>. Como transição de cuidado para a terapia intensiva potencializa a sedação no pós-operatório<sup>23</sup>, exerce efeito protetor contra dano renal decorrente de antimicrobianos<sup>24</sup>, e modula a resistência insulínica<sup>25,26</sup>.

O  $MgSO_4$  também apresenta ação sobre a contração muscular com potencialização do bloqueio neuromuscular (BNM) competitivo<sup>27-29</sup>. Foi demonstrado em metanálise que o pré-tratamento com  $MgSO_4$  causa redução do início de ação, prolongamento da duração clínica e do índice de recuperação dos bloqueadores neuromusculares adespolarizantes<sup>30</sup>. Outra metanálise corrobora com estes achados pela redução da dose total destes fármacos<sup>31</sup>.

Da mesma forma, o  $MgSO_4$  causou recorrência do BNM quando administrado imediatamente após recuperação espontânea<sup>32</sup> ou reversão farmacológica com neostigmina<sup>33</sup> de bloqueadores aminoesteroides. Como resultado, há risco de potenciais complicações respiratórias, principalmente se houver sequência de quatro estímulos (SQE) normalizada abaixo de 0,9 na monitorização objetiva da função neuromuscular<sup>34,35</sup>.

Sugamadex é uma  $\gamma$ -ciclodestrina capaz de encapsular moléculas de BNM adespolarizantes, sobretudo rocurônio e vecurônio na razão de 1:1. Deste modo, reverte todos os graus de BNM, quando utilizado na dose adequada ao grau do BNM, com redução do risco de BNM residual<sup>36</sup>. Em metanálise com 188 pacientes, o pré-tratamento com  $MgSO_4$  não afetou significativamente o tempo de reversão com sugamadex do BNM induzido pelo rocurônio (IC 95%: -0,43 – 0,35; P = 0,17)<sup>37</sup>.

Contudo, um relato de caso mostrou que após a completa reversão do BNM com sugamadex, em dose adequada, a infusão de  $MgSO_4$  (60 mg/kg) acarretou significativa recorrência do BNM, com SQE de 67% e altura da primeira resposta de 25%<sup>38</sup>. Além disso, estudos experimentais sugerem que somente a reversão completa do BNM com maiores doses de sugamadex que a recomendação clínica pode evitar ou tratar a recorrência do BNM pelo  $MgSO_4$ <sup>39,40</sup>.

A hipótese desta pesquisa foi que o  $MgSO_4$  administrado após a reversão do BNM com sugamadex, nas doses preconizadas, provoca a recorrência do BNM induzido pelo rocurônio.

O objetivo primário deste estudo foi quantificar os pacientes que apresentaram recorrência do bloqueio neuromuscular, após infusão de sulfato

de magnésio ou salina dois minutos da reversão com sugamadex do BNM profundo e moderado induzido pelo rocurônio.

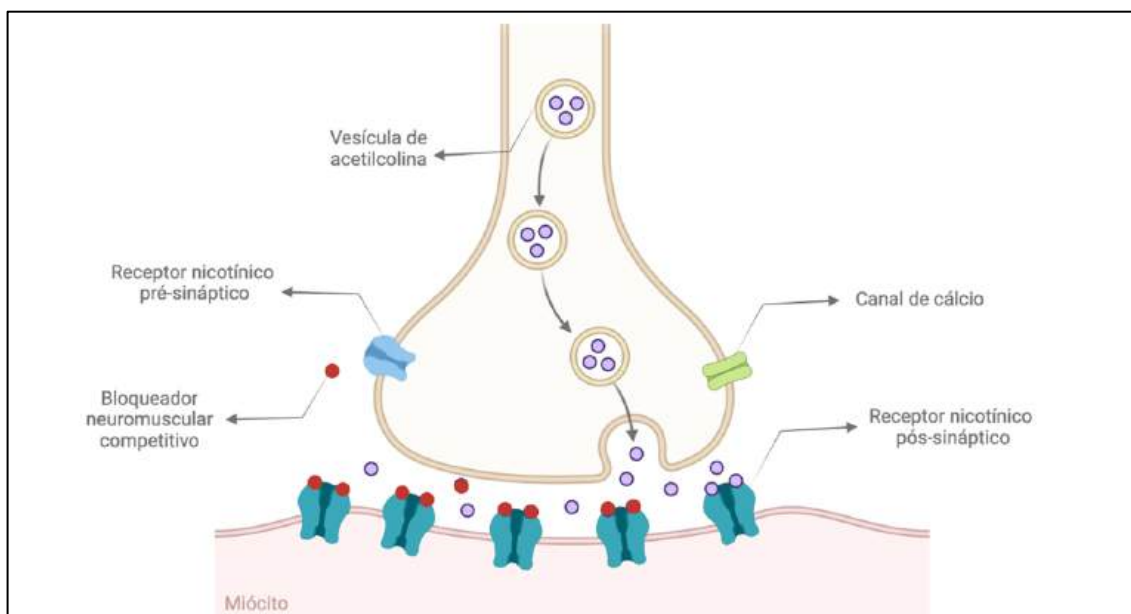
## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Na condução da técnica de anestesia geral, cabe destacar os três pilares tradicionais: hipnose, analgesia, relaxamento muscular e manutenção da homeostase. Para viabilizar tais objetivos o médico especialista em anestesiologia dispõe de fármacos destinados para cada fim.

Neste cenário, o relaxamento neuromuscular representa ferramenta farmacológica fundamental para o sucesso das manobras de laringoscopia e intubação traqueal<sup>41</sup>. Além disso, apresenta importante papel em procedimentos cirúrgicos que exigem total imobilidade ou ampliação do campo operatório, como exemplo nas videolaparoscopias<sup>42,43</sup>.

### 2.1 Bloqueio neuromuscular

Com este propósito, a classe dos fármacos bloqueadores neuromusculares competitivos ou adespolarizantes é a mais largamente empregada. Desta classe, o rocurônio é o fármaco mais amplamente utilizado. Tal razão reside na propriedade derivada da relação indireta entre dose e início de ação<sup>28</sup>. Com efeito, a ocupação de receptores nicotínicos pós-sinápticos na membrana pós-juncional constitui o mecanismo de ação principal do BNM competitivo<sup>39</sup> (Figura 1).



**Figura 1.** Representação esquemática do bloqueio neuromuscular competitivo. Fonte: elaborada pelo autor por meio do sítio [www.biorender.com](http://www.biorender.com).

Nesse sentido, a taxa de ocupação dos receptores nicotínicos pós-sinápticos pela acetilcolina determina o grau de BNM. Deste modo, conceitua-se a chamada margem de segurança da transmissão neuromuscular. De tal sorte, a redução da força muscular ocorre a partir de 70 a 75% do total de receptores nicotínicos pós-sinápticos ocupados pelos fármacos bloqueadores neuromusculares competitivos<sup>39</sup>.

A resposta à administração dos fármacos bloqueadores neuromusculares adespolarizantes apresenta grande variabilidade individual<sup>45</sup>. Tal fato pode ser explicado pelas particularidades fisiológicas de cada paciente associadas à potencialização do BNM por elementos usuais no intraoperatório tais como hipotermia e uso de anestésicos halogenados.

Na mesma direção, fármacos adjuvantes comumente empregados para redução do consumo de opioides potencializam os bloqueadores neuromusculares competitivos. Com destaque à dexmedetomidina, clonidina e sobretudo o  $MgSO_4$ <sup>31,46,47</sup>.

Denomina-se BNM residual a recuperação incompleta da força após a emergência da anestesia geral com emprego de relaxantes musculares<sup>35</sup>. Estima-se a incidência de BNM residual que pode atingir a magnitude da ordem de 64%<sup>35</sup>. De outro modo, quando após a recuperação do BNM ocorre episódio de fraqueza muscular conceitua-se como recorrência do BNM.

A recuperação neuromuscular incompleta está associada a vários eventos adversos no pós-operatório imediato, tais como a obstrução da via aérea superior, episódios de hipoxemia, risco de aspiração de conteúdo gástrico e sintomas desagradáveis de fraqueza muscular<sup>48-50</sup>. Indubitavelmente, a pneumonia é tratada como desfecho adverso de maior destaque clínico e implicação nos custos assistências e taxa de admissão em unidade de terapia intensiva<sup>50-53</sup>.

A estimativa da força muscular por critérios clínicos, como por exemplo elevação da cabeça, apresenta baixo valor preditivo positivo para detectar o BNM residual<sup>35</sup>. Portanto, os monitores da função neuromuscular constituem ferramentas essenciais para avaliação do nível e, sobretudo, da recuperação segura do BNM<sup>34,35</sup>. Além disso, o emprego da reversão farmacológica do BNM contribui para redução das complicações pulmonares<sup>51,54</sup>.

## **2.2 Monitorização da função neuromuscular**

Como alternativa, a monitorização instrumental da função neuromuscular decorre da contração de um músculo periférico provocada por estímulo elétrico através do nervo motor correspondente<sup>55</sup>. Representa o meio mais acurado de avaliar a transmissão neuromuscular<sup>34</sup>.

Deste modo, a aceleromiografia representa a modalidade de monitorização objetiva mais difundida. A força de contração é medida pela aceleração angular do polegar, pois a massa é constante conforme estabelecido pela segunda lei de Newton<sup>55</sup>.

Na monitorização objetiva da função neuromuscular, o modo de aplicação do estímulo elétrico configura o padrão de estimulação. Por consequência, deverá atender parâmetros fixos (forma da onda e duração) e parâmetros variáveis (intensidade da corrente e frequência)<sup>55</sup>.

A SQE representa o padrão de estimulação mais relevante clinicamente. Ou seja, compara-se a altura da quarta (T4) e da primeira resposta contrátil (T1)<sup>55</sup>. Tal fato implica que o grau de BNM é inversamente proporcional à razão T4/T1<sup>55</sup>.

Somente após superada a margem de segurança da transmissão neuromuscular, a altura de T4 começa a diminuir. Sequencialmente, há redução e abolição de T4, T3, T2 e T1 devido a ocupação progressiva da população dos receptores nicotínicos pós-sinápticos pelos bloqueadores neuromusculares adespolarizantes. Dessa maneira, define-se o conceito de fadiga (Figura 2)<sup>55</sup>.

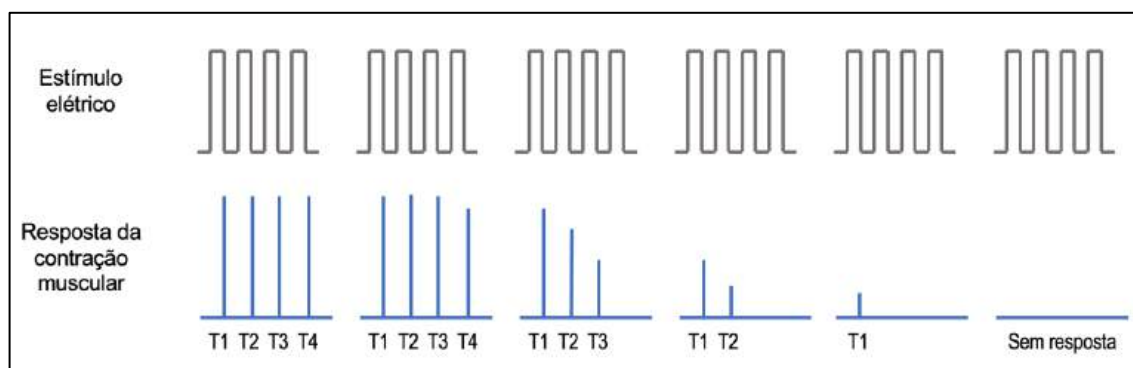
Constata-se que, quanto maior a frequência de estímulo mais acetilcolina é liberada na fenda sináptica. Tal fato acarreta a competição entre o mediador e o fármaco bloqueador adespolarizante pelos receptores nicotínicos pós-sinápticos<sup>56</sup>.

Logo, o padrão de estimulação que traduz este princípio é o tétano seguido pela avaliação de contrações isoladas também chamada de contagem pós-



tetânica (CPT). A principal aplicabilidade clínica é proporcionar avaliação do nível do BNM quando a SQE está indetectável<sup>55</sup>.

Deste modo, todos os graus de BNM podem ser identificados aplicando-se somente os padrões de estimulação SQE e CPT. Sobretudo permite determinar a dose adequada para reversão farmacológica<sup>45</sup>.



**Figura 2.** Exemplo de fadiga na monitorização pela sequência de quatro estímulos após administração de bloqueador neuromuscular adespolarizante. T1, T2, T3, T4 = respostas contráteis. Fonte: elaborado pelo autor.

Em sentido oposto, o alvo que representa a recuperação clinicamente aceitável do BNM consiste no valor da SQE igual ou superior a 0,9 ou 90% da força muscular<sup>35</sup>. Para a reversão farmacológica dos bloqueadores neuromusculares adespolarizantes há relação direta entre o grau de BNM e a dose do reversor<sup>35</sup>. O propósito mais relevante corresponde a garantia da recuperação funcional da patência via aérea superior.

Os valores da força muscular mensurados pela aceleromiografia por motivo instrumental podem exceder 1,0 ou 100%. Em consequência, a medição de base, chamada de normalização, é relevante para comparação ao final da anestesia.

### 2.3 Magnésio

O magnésio desempenha um papel essencial na transdução de sinais intracelulares, como na fosforilação oxidativa, glicólise, síntese de proteínas, e em uma variedade de outros processos biológicos. Cerca de 98% do conteúdo total de magnésio presente no organismo humano, que equivale a cerca de 25 gramas, encontra-se distribuída nos tecidos moles (38%) e, principalmente, nos ossos (60%)<sup>2</sup>.

Apenas uma pequena fração desse montante é intercambiável e pode agir como reserva em caso de deficiência acidental de magnésio. Somente 1 a 2% do total de magnésio corporal encontra-se no líquido extracelular. O magnésio encontra-se ligado a proteínas (20-30%) e forma complexos com bicarbonato, citrato, sulfato ou fosfato<sup>2</sup>.

O mecanismo primário de ação do  $MgSO_4$  sobre a junção neuromuscular é a inibição da liberação de acetilcolina, mediada por canais de cálcio dependentes de voltagem, localizados no terminal pré-sináptico<sup>57</sup>.

Secundariamente, o  $MgSO_4$  reduz a sensibilidade pós-sináptica à acetilcolina e exerce efeito direto, atenuando a excitabilidade dos miócitos<sup>57</sup>. Estes efeitos do  $MgSO_4$  são mais acentuados na presença de bloqueadores neuromusculares adespolarizantes.

O magnésio exerce inibição não competitiva do inositol trifosfato do portão de canais de cálcio, regulando sua captação e distribuição. Tal ação justifica os efeitos hemodinâmicos de modulação no sistema nervoso simpático. Outrossim, gera efeito depressor do sistema nervoso central por meio da inibição da

liberação de catecolaminas e antagonismo do receptor *N*-metil-*D*-aspartato contra a ligação do glutamato<sup>9</sup>. A sensibilização central pode ser atenuada ou prevenida por meio da inibição de receptores *N*-metil-*D*-aspartato no corno dorsal da medula<sup>9</sup>.

## 2.4 Sugamadex

Fármaco da classe das ciclodextrinas, o sugamadex é destinado ao antagonismo do BNM. O mecanismo de ação ocorre por encapsulamento das moléculas de rocurônio em uma ligação covalente, na proporção de um para um e em menor grau para o vecurônio<sup>36</sup>. Com isso há mudança do gradiente de concentração do bloqueador neuromuscular entre a fenda sináptica e o plasma<sup>45</sup>.

As doses recomendadas variam entre 2 a 16 mg/kg guiadas pelo emprego de monitoração objetiva da transmissão neuromuscular conforme o grau de profundidade do BNM<sup>45</sup>.

As principais vantagens do sugamadex incluem a rápida reversão com mínima variação entre pacientes, a capacidade de reverter todos os graus de BNM, e a ausência de efeitos colaterais colinérgicos. Quando administrada a dose apropriada, a razão SQE atinge em 2 a 5 minutos valores iguais ou superiores a 0,9, com recuperação da força muscular<sup>35</sup>.

O sugamadex é biologicamente inativo e não se liga a proteínas plasmáticas. A eliminação tanto do sugamadex quanto do complexo com o rocurônio ou vecurônio é por via renal e ocorre de forma inalterada.

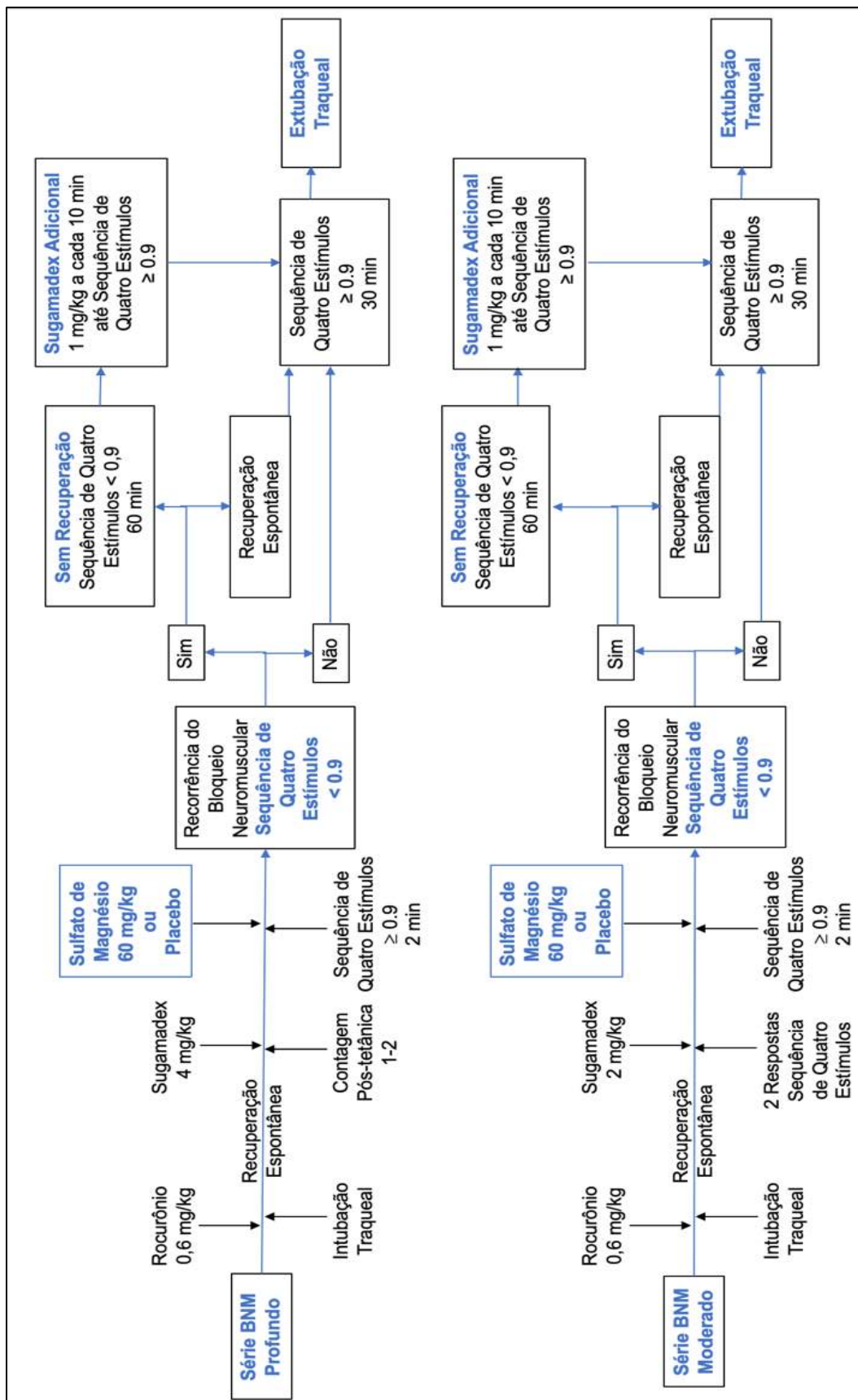
O sugamadex é inefetivo contra a succinilcolina e os fármacos bloqueadores neuromusculares do grupo benzilisoquinolina tais como o atracúrio e o cisatracúrio. Estes podem ser úteis como opção caso seja necessário restabelecer o bloqueio neuromuscular após o uso de sugamadex.

### 3 MÉTODO

#### 3.1 Delineamento e população

O protocolo deste estudo clínico, unicêntrico, prospectivo, aleatorizado, controlado e duplo encoberto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Federal de Bonsucesso (Rio de Janeiro, Brasil, CAAE02953612.1.0000.5253, em 24/11/2015) e registrado no *Clinical Trials Database* (NCT02932254, em 25/07/2016) antes do início do recrutamento. Foram seguidas as recomendações do CONSORT 2010 *Statement*<sup>58</sup> e *Good Clinical Research Practice in Pharmacodynamics Studies of Neuromuscular Blocking Agents II: the Stockholm Revision*<sup>59</sup>. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) antes da inclusão neste estudo. O recrutamento dos participantes do estudo ocorreu durante a consulta pré-anestésica.

Esta investigação foi delineada como dois estudos independentes (Figura 3). Na primeira etapa, série BNM profundo, os pacientes foram alocados para receberem MgSO<sub>4</sub> ou solução salina após dois minutos da reversão do BNM profundo, induzido pelo rocurônio, com sugamadex 4 mg/kg. Na segunda etapa, série BNM moderado, protocolo equivalente foi realizado após dois minutos da reversão do BNM moderado, com sugamadex 2 mg/kg. A administração da solução em estudo foi iniciada quando a reversão com sugamadex apresentou valores na SQE normalizada de pelo menos 0,9 estáveis por dois minutos.



**Figura 3.** Protocolo de estudo. A série de bloqueio neuromuscular profundo e a série de bloqueio neuromuscular moderado são independentes. Os pacientes foram alocados aleatoriamente em uma proporção de 1:1 para receber sulfato de magnésio ou solução salina. BNM = bloqueio neuromuscular.

Foram elegíveis 72 pacientes programados para procedimentos cirúrgicos em otorrinolaringologia, ambos os sexos, idade entre 18 e 65 anos, estado físico *American Society of Anesthesiologists* (ASA) I ou II e índice de massa corporal entre 18,5 e 24,9 kg/m<sup>2</sup>. Os critérios de exclusão foram: suspeita ou história de doenças neuromusculares, bem como, via aérea difícil, disfunção renal ou hepática, distúrbios eletrolíticos, mulheres lactantes, gestantes ou com suspeição de gravidez, uso de fármacos que interfiram na transmissão neuromuscular, alergia aos medicamentos utilizados, impossibilidade de assinar o TCLE ou participantes de outros estudos nos últimos 30 dias.

### **3.2 Cuidados perioperatórios**

Na sala operatória a monitorização incluiu: oximetria de pulso, cardioscopia com duas derivações, capnografia e capnometria, pressão arterial não invasiva, temperatura esofageana e periférica (Datex Ohmeda<sup>®</sup> S/5 Aspire Anesthesia Machine; Helsinki, Finland, 2009) e índice bispectral (Bispectral Index<sup>®</sup> - BIS, A-1050; Aspect Medical Systems Inc., Newton, MA, EUA).

Para mensurar a concentração de magnésio e cálcio plasmáticos pelo método Arsenazo (Architect c16000<sup>®</sup>, Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, USA), foram obtidos 5 mL de sangue venoso antes da indução da anestesia geral e após 10 minutos da infusão da solução de MgSO<sub>4</sub> ou salina.

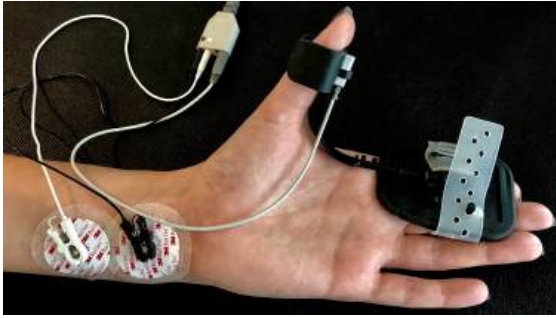
Após pré-oxigenação, a indução e manutenção da anestesia intravenosa total ocorreu com propofol alvo controlado 2 a 5 µg/mL (Diprifusor Master TCI<sup>®</sup>, Fresenius Vial, Brézins, França) e remifentanil 0,15 a 0,40 µg/kg/min

(GlaxoSmithKline, Parma, Itália), em bomba infusora (Colleague<sup>®</sup>, Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, Illinois, USA). Para facilitar a intubação da traqueia foi administrado rocurônio 0,6 mg/kg (Schering-Plough, Siegfried Hameln GmbH, Hameln, Alemanha), após monitorização da função neuromuscular. Não foram administradas doses adicionais de rocurônio. A ventilação pulmonar foi realizada no modo controlado a volume, com mistura de oxigênio e ar para manter a saturação de oxigênio acima de 95% e capnometria entre 30 e 35 mmHg. O aquecimento com manta térmica foi usado para manter a temperatura central e periférica acima de 35°C e 32°C, respectivamente. A extubação da traqueia no pós-operatório seguiu a recuperação da SQE normalizada de 0,9 ou mais, conforme descrita abaixo.

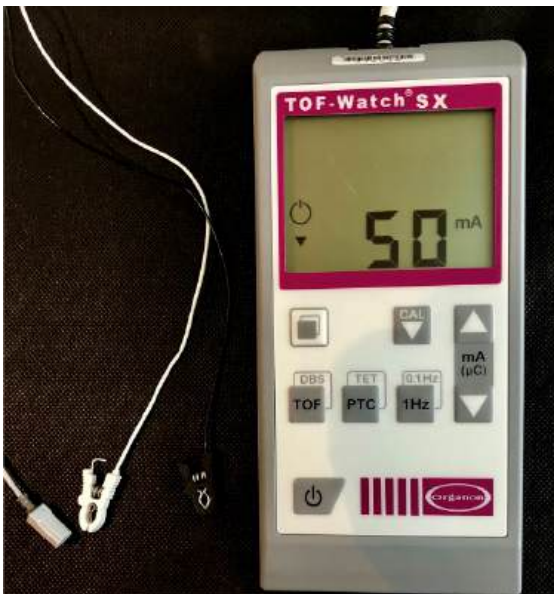
### **3.3 Monitorização da função neuromuscular e intervenções**

A função neuromuscular foi avaliada por aceleromiografia com emprego do monitor TOF-Watch<sup>®</sup>SX (Organon Ltd., Dublin, Ireland). As contrações do músculo adutor do polegar em resposta ao estímulo do nervo ulnar foram gravadas pelo TOF-Watch<sup>®</sup>SX Monitor Software (version 2.3; Organon Ltd., Dublin, Ireland). Próximo ao punho sobre o trajeto do nervo ulnar, após limpeza da pele com álcool para retirada da camada córnea pele e melhor condução do estímulo elétrico, foram colocados os eletrodos de superfície (Red Dot 3M Health Care, Neuss, Germany) para estimulação elétrica. O transdutor piezoelétrico e termistor cutâneo foram fixados a um adaptador de mão (Hand Adapter<sup>®</sup>, Organon Ltd, Dublin, Ireland) e mantidos na mesma posição. Esta monitorização foi instalada no membro superior dominante. (Figura 4, 5 e 6)

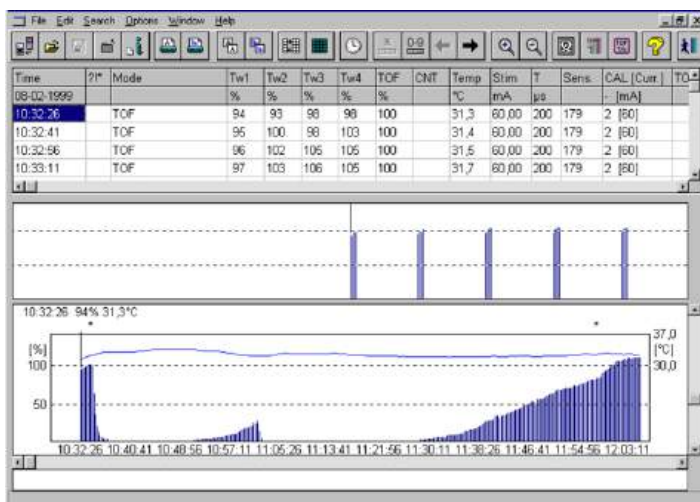




**Figura 4.** Sensor piezoelétrico e pré-carga (Hand Adapter<sup>®</sup>) na monitorização por aceleromiografia. Fonte: arquivo do autor.



**Figura 5.** Monitor da função neuromuscular por aceleromiografia TOF-Watch<sup>®</sup>SX. Fonte: arquivo do autor.



**Figura 6.** Tela do programa TOF-Watch<sup>®</sup>SX Monitor Software. Fonte: manual do programa.

Após perda da consciência foi realizada a calibração e estabilização do sinal do monitor da função neuromuscular. Primeiro, a calibração modo 2 sucedeu a alguns ciclos de SQE e tétano de 50 Hz por 5 segundos. Foi assegurado o estímulo SQE de impulso supramáximo de onda quadrada com duração de 200 ms e 2 Hz de frequência, com intervalos de 15 segundos.

Em seguida a obtenção da SQE estável (variação menor que 5% em 2 a 5 min), foi administrado rocurônio 0,6 mg/kg durante 5 segundos. A traqueia foi intubada após ausência de respostas a SQE em três medidas consecutivas.

Na série bloqueio BNM profundo, a recuperação espontânea da primeira ou segunda resposta na contagem pós-tetânica (estímulo tetânico de 50 Hz por cinco segundos, seguido de 15 estímulos simples), foi sucedida pela administração de sugamadex 4 mg/kg.

Quanto a série bloqueio moderado, a seguir da recuperação de duas respostas a SQE, foi injetado sugamadex 2 mg/kg. Em ambas as séries, quando a SQE normalizada atingiu igual ou acima de 0,9 por dois minutos, foi administrada uma das soluções descritas abaixo.

Os pacientes foram aleatoriamente alocados na razão 1:1 para receberem solução contendo 60 mg/kg de  $MgSO_4$  (Isofarma, concentração 50%, Precauba, CE, Brasil) ou cloreto de sódio a 0,9% (Eurofarma, Ribeirão Preto, SP, Brasil) ambos em volume total de 100 mL. A infusão durou 10 minutos por meio de bomba infusora (Colleague®; Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, Illinois, USA).

Desde o início da infusão de  $MgSO_4$  ou cloreto de sódio, para a determinação de recorrência do BNM foi utilizado o conceito de SQE

normalizada abaixo de 0,9. A SQE normalizada foi definida como a razão entre a SQE na recuperação sobre a razão da SQE basal, antes da administração de rocurônio. Por exemplo, para uma razão da SQE basal de 1,20, o valor de recuperação da proporção de 90% da SQE normalizada corresponde a 1,08 no monitor.

Em virtude da não recorrência do BNM por 30 minutos, a traqueia era extubada. Se a recorrência persistisse por 60 minutos, era utilizada dose adicional de sugamadex (1 mg/kg, a cada 10 minutos), até a recuperação da SQE normalizada, de pelo menos 0,9. Neste intervalo, os pacientes permaneceram sob ventilação controlada e hipnose assegurada por anestesia intravenosa total. A extubação da traqueia só era realizada após 30 minutos de estabilidade da SQE normalizada.

Na sala de recuperação pós-anestésica (SRPA) todos os pacientes tiveram a avaliação da SQE normalizada a cada 5 minutos (três medidas consecutivas com intervalo de 15 segundos). A dose adicional de sugamadex estava prevista em caso de nova recorrência do BNM. Foram registradas quaisquer complicações na SRPA e na enfermaria até 24 horas de pós-operatório, com disponibilidade de assistência médica.

Em todo o estudo, foi considerado o valor da monitorização da função neuromuscular em três mensurações consecutivas conforme a diretriz do protocolo de Estocolmo<sup>48</sup>.

### 3.4 Objetivos

O objetivo primário deste estudo foi quantificar o número de pacientes que apresentaram recorrência do bloqueio neuromuscular, após infusão de sulfato de magnésio ou salina, dois minutos da reversão com sugamadex do BNM profundo e moderado induzido pelo rocurônio.

Os objetivos secundários foram quantificar: o número de pacientes que receberam doses adicionais de sugamadex, a magnesemia antes da indução da anestesia geral e após a infusão da solução de  $MgSO_4$  ou salina e descrever as complicações no período de 24 horas, após a extubação da traqueia.

### 3.5 Cálculo do tamanho amostral

O tamanho amostral foi calculado de acordo com a hipótese de superioridade que o  $MgSO_4$  causa SQE normalizada abaixo de 0,9, após a reversão do BNM com sugamadex. Está estabelecido que, a redução da razão da SQE normalizada abaixo de 0,9, é clinicamente significativa<sup>34,35</sup>. Logo, a recorrência de BNM constitui uma variável categórica dicotômica. Em estudo prévio de Hans *et al*<sup>32</sup>, houve recorrência do BNM em todos os pacientes que receberam  $MgSO_4$  e nenhum do grupo placebo, após recuperação espontânea ( $P < 0,001$ ). No entanto, foi estipulada uma diferença menor entre as proporções de recorrência do BNM, para aumentar o tamanho da amostra e a acurácia do presente estudo.

Para esta opção conservadora, foi arbitrada a proporção de 75% de recorrência do BNM no grupo intervenção e 0% no grupo controle. O motivo

dessa escolha foi a reversão farmacológica do BNM. O cálculo do tamanho da amostra foi baseado na comparação da proporção de recorrência do BNM por meio de um teste bicaudal nos grupos sulfato de magnésio e controle, considerando nível de significância de 0,05, poder do teste de 0,80, discrepância minimamente significativa de zero e razão de 1:1 entre os dois grupos. Com estas premissas, foi determinado 14 pacientes para cada grupo da série BNM profundo. Trinta e seis pacientes foram recrutados (18 no grupo  $MgSO_4$  e 18 no grupo solução salina) para permitir a perda de casos.

Na série BNM moderado, o mesmo cálculo de tamanho amostral estipulou 14 pacientes. Entretanto, para permitir perdas de alocação, seguimento e análise foram recrutados 36 pacientes (18 no grupo  $MgSO_4$  e 18 no grupo solução salina). Foi empregado teste amostral para igualdade de proporções com correção de continuidade com  $df = 1$  e IC 95% (R Software version 3.6.1, <https://www.r-project.org>).

### **3.6 Aleatorização dos participantes do estudo**

Uma sequência de aleatorização simples independente foi aplicada em cada série. Os pacientes foram aleatorizados usando o programa computacional QuickCalcs, versão 6.0 (GraphPad Software, San Diego, Califórnia, EUA). Os participantes do estudo foram alocados no grupo intervenção ( $MgSO_4$ ) ou no grupo controle (solução salina), na proporção de 1:1.

### 3.7 Encobrimento de alocação dos participantes do estudo

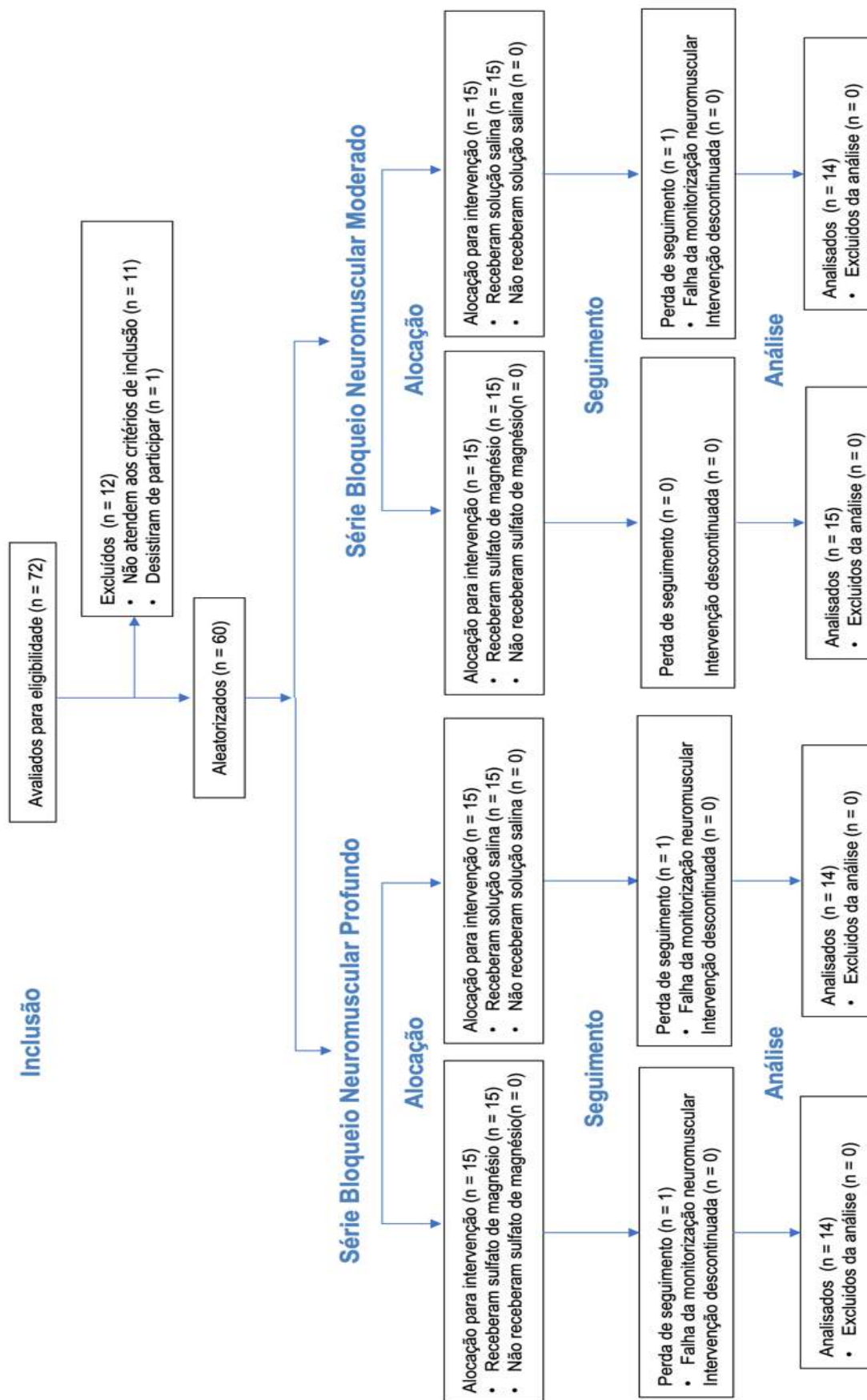
O pesquisador principal foi responsável por entregar um envelope lacrado com a sequência de alocação para outro anesthesiologista que não estava envolvido no estudo. Este preparou a solução de  $MgSO_4$  ou solução salina, com aparência e volume idênticos. Foi adotado sigilo de alocação aos pacientes, pesquisador principal, pesquisadores auxiliares, cirurgiões, e equipe da SRPA.

### 3.8 Análise estatística

A análise estatística foi realizada separadamente para as séries bloqueio BNM profundo e BNM moderado. O objetivo primário foi considerado uma variável categórica dicotômica. Testes amostrais para igualdade de proporções com correção de continuidade foram utilizados para comparar as proporções com intervalo de confiança de 95%. A hipótese nula foi rejeitada quando  $P < 0,05$ . Todas as variáveis numéricas foram analisadas pelo teste de Wilcoxon *rank sum* com correção de continuidade. Para o cálculo dos valores de P bicaudais, um erro tipo I ( $\alpha$ ) de 5%, poder de 80% e e proporção de alocação igual a 1 foram assumidos. Um valor de  $P < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo. Os dados categóricos foram comparados usando testes exatos de Fisher ou testes qui-quadrado, conforme apropriado. Os testes para variáveis numéricas foram bicaudais enquanto os testes para variáveis categóricas foram unicaudais porque o objetivo era identificar grandes discrepâncias entre os dados observados e esperados. Para os objetivos secundários, a comparação foi realizada por meio do teste exato de Fisher. Todos os testes estatísticos foram realizados no software R versão 3.6.1 (<https://www.r-project.org>).

## 4 RESULTADOS

No presente estudo, foram recrutados 72 participantes, entre outubro de 2015 e maio de 2017. Não foram incluídos 12 pacientes no protocolo do estudo. Dos 60 participantes aleatorizados, três foram excluídos do seguimento e análise por falha do monitor da função neuromuscular (Figura 7). Cinquenta e sete pacientes foram incluídos na análise. Não houve alterações no protocolo original para este estudo. Não houve diferenças nas características dos pacientes (Tabela 1).



**Figura 7.** Diagrama *Consolidate Standards of Reporting Trials* (CONSORT) com o fluxo dos participantes do estudo.



**Tabela 1.** Características dos participantes do estudo e duração do procedimento cirúrgico.

	Série BNM Profundo		Série BNM Moderado	
	MgSO <sub>4</sub> n = 14	Salina n = 14	MgSO <sub>4</sub> n = 15	Salina n = 14
M/F	8/6	5/9	8/7	8/6
Idade, anos	34 (29 – 45)	33 (22 – 43)	26 (20 - 37)	32 (22 - 36)
IMC, kg/m <sup>2</sup>	21,7 (20,9 – 23)	23,6 (22 – 24,3)	22,8 (21,3 – 24,7)	22,8 (20,3 – 24,3)
Estado				
Físico ASA, I/II	9/5	10/4	12/3	11/3
Duração do procedimento cirúrgico, min	131,8 (95,3 – 154,3)	93 (70,6 – 110)	117 (103,4 -145,8)	117,6 (93,4 – 138,8)

Os dados são: medianas (intervalo interquartil) ou número de pacientes. ASA = *American Society of Anesthesiologists*. M = sexo masculino, F = sexo feminino, IMC = índice de massa corporal, BNM = bloqueio neuromuscular, MgSO<sub>4</sub> = sulfato de magnésio, min = minuto.

#### 4.1 Série bloqueio neuromuscular profundo

Em quatro dos pacientes desta série, a SQE normalizada se recuperou em 100%, antes da infusão da solução do estudo. Houve recorrência do BNM em 9/14 pacientes (64%) no grupo MgSO<sub>4</sub> e em 1/14 paciente (7%) no grupo salina (P = 0,002), com RR de 9,0 (IC 95%: 62 - 1,30) (Tabela 2 e Figura 8). A diferença absoluta na recorrência do BNM foi de 57% (8 casos).

O valor mínimo da SQE normalizada teve a mediana (IC 95%) de 0,84 (0,74 - 0,91) entre os pacientes da série BNM profundo com recorrência do BNM.

O tempo até a recuperação da SQE normalizada  $\geq 0,9$  foi mediana (intervalo interquartil) de 17 (7,50 - 23,75) e 1 min, nos grupos magnésio e placebo, respectivamente. A única recorrência do BNM no grupo salina ocorreu após 6,5 min.

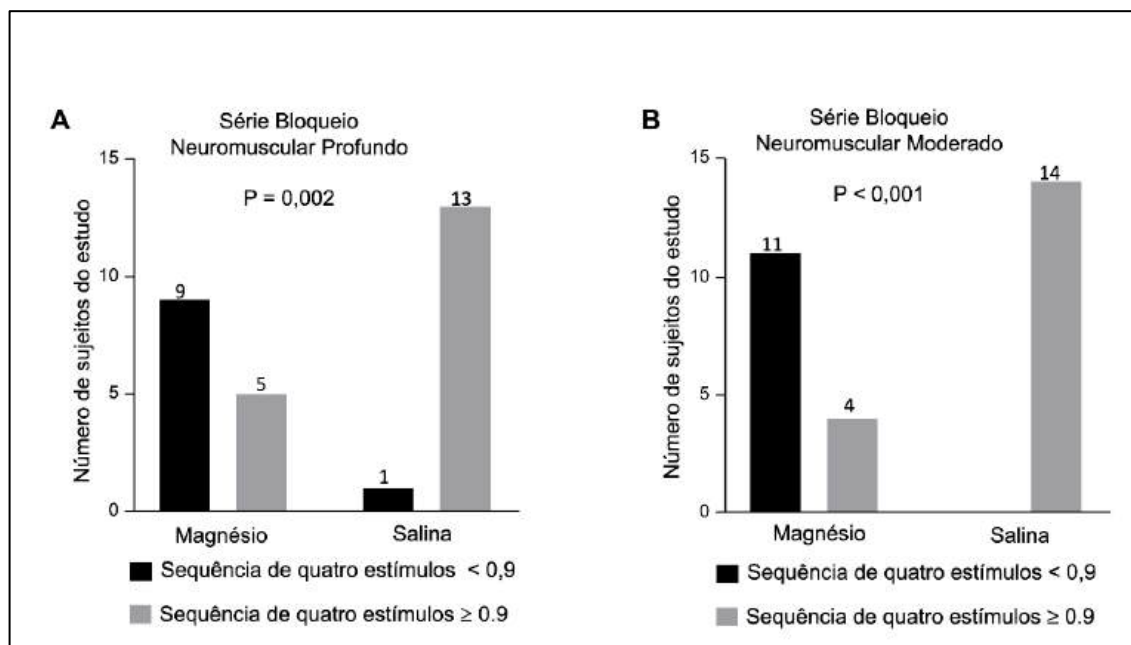
Quatro pacientes que apresentaram recorrência do BNM (44,4%) no grupo MgSO<sub>4</sub> receberam uma única dose adicional de sugamadex (P = 0,097).

Não foram observadas recorrências ou complicações adicionais do BNM nas 24 horas seguintes.

**Tabela 2.** Comparação no desfecho primário (recorrência do bloqueio neuromuscular) e desfecho secundário (dose adicional de sugamadex) entre os grupos nas séries de bloqueio neuromuscular profundo e bloqueio neuromuscular moderado.

Variável	Série BNM Profundo			Série BNM Moderado		
	Magnésio n = 14	Placebo n = 14	P Valor	Magnésio n = 15	Placebo n = 14	P Valor
Razão SQE após calibração e estabilização do sinal e antes da administração de rocurônio <sup>†</sup>	1,07 (1,03–1,10)	1,03 (0,98–1,09)	0,420	1,09 (1,04–1,12)	1,09 (1,06–1,10)	0,775
Tempo da reversão com sugamadex até SQE $\geq 0,9$ , min <sup>††</sup>	2,25 (1,7–3,4)	2,50 (1,84–5,0)	0,464	3,0 (2,0–3,5)	2,25 (1,56–3,4)	0,269
Pacientes com recorrência do BNM, % <sup>‡</sup>	64% [0,26–1,0]	7%	0,002	73% [0,47–1,0]	0%	<0,001
Intervalo até a razão SQE mínima <sup>† min</sup>	0,19 (0,09–0,24)	0,00 (-0,07–0,6)	<0,001	0,14 (0,10–0,20)	0,08 (0,07–0,11)	0,029
Razão SQE normalizada na SRPA <sup>†</sup>	1,0 (0,99–1,04)	1,06 (0,98–1,10)	0,356	1,10 (1,06–1,13)	1,08 (1,04–1,15)	–

Os dados são medianas (intervalo interquartil, 25 – 75%), números (%) e [IC 95%] para incidência. †Teste de Wilcoxon com correção de continuidade, ‡teste de amostra para igualdade de proporções com correção de continuidade, ††teste de Wilcoxon. São apresentados os valores normalizados da razão da sequência de quatro estímulos. Portanto, por exemplo, se a proporção da sequência de quatro estímulos for 1,10, o valor de recuperação aceitável (90%) será 0,99. BNM = bloqueio neuromuscular, SQE = sequência de quatro estímulos, SRPA = sala de recuperação pós-anestésica.



**Figura 8.** Desfecho primário do estudo. Comparação do número de pacientes com recorrência do bloqueio neuromuscular (sequência de quatro estímulos normalizada abaixo de 0,9) após receber sulfato de magnésio ou salina. (A) série de bloqueio neuromuscular profundo e (B) série de bloqueio neuromuscular moderado. Fonte: autor.

## 4.2 Série bloqueio neuromuscular moderado

Em sete pacientes antes da infusão da solução do estudo, foi observada a SQE normalizada de 1,0 a seguir da reversão farmacológica com sugamadex. A recorrência do BNM ocorreu em 11/15 (73%) pacientes no grupo  $MgSO_4$  e em 0/14 (0%) dos pacientes no grupo salina ( $P < 0,001$ ) (Figura 8 e Tabela 2). A diferença absoluta na recorrência do BNM foi de 73% (11 casos) na série BNM moderado.

O valor mínimo na SQE normalizada teve uma mediana (IC 95%) de 0,89 (0,81 - 0,94) entre os pacientes da série BNM moderado com recorrência do BNM.

O tempo até a recuperação da SQE normalizada  $\geq 0,9$  no grupo magnésio foi mediana (intervalo interquartil) de 1,50 (0,69 - 3,50) min.

Dois pacientes com recorrência do BNM (18,2%) necessitaram de uma única dose adicional de sugamadex ( $P = 0,482$ ).

Não foram relatados eventos adversos ou recorrências adicionais de BNM durante o período do estudo.

Em ambas as séries, houve diferença significativa na concentração plasmática de magnésio antes e após a infusão de intervenção (Tabela 3).

**Tabela 3.** Comparação das concentrações plasmáticas de magnésio antes da indução da anestesia geral e após a administração da solução do estudo.

Variável†	Série BNM Profundo			Série BNM Moderado		
	MgSO <sub>4</sub> n = 14	Salina n = 14	P valor	MgSO <sub>4</sub> n = 15	Salina n = 14	P valor
Basal, mM/L	0,85 (0,80 – 0,90)	0,87 (0,83 – 0,91)	0,543	0,91 (0,79 – 0,98)	0,98 (0,91 – 1,03)	0,158
Após administração da solução mM/L	1,44 (1,27 – 1,89)	0,83 (0,76 – 0,87)	0,0001	1,71 (1,41 – 1,98)	0,81 (0,76 – 0,87)	0,0001

Os dados são medianos (intervalo interquartil 25 – 75%). †Teste de Wilcoxon com correção de continuidade. BNM = bloqueio neuromuscular, MgSO<sub>4</sub> = sulfato de magnésio.

## 5 DISCUSSÃO

Esta pesquisa confirmou a hipótese experimental que o MgSO<sub>4</sub> após a recuperação do BNM profundo e moderado com sugamadex, provoca recorrência do BNM induzido pelo rocurônio. Dos 29 pacientes que receberam MgSO<sub>4</sub>, 20 apresentaram recorrência do BNM.

Hans *et al*, após administração de MgSO<sub>4</sub>, na dose de 50 mg/kg em cinco minutos, observaram recorrência do BNM em todos os pacientes após recuperação espontânea do BNM, induzido pelo rocurônio<sup>32</sup>. Também houve recorrência do BNM após reversão com neostigmina (MgSO<sub>4</sub> na dose de 19,2 mg/kg, infundidos em cinco minutos)<sup>33</sup>. De outro modo, após sugamadex 2,1 mg/kg (duas respostas na SQE) e reversão neuromuscular total, a infusão de MgSO<sub>4</sub> (60 mg/kg, em cinco minutos, magnesemia de 2,67 mM/L) causou SQE inferior a 0,9<sup>38</sup>.

A recorrência do BNM nesta pesquisa e nos demais estudos citados acima, pode ser explicada por infusões únicas de MgSO<sub>4</sub> em diferentes doses e velocidades. O ponto em comum consiste na elevação significativa das concentrações séricas de magnésio. Portanto, existe uma provável associação entre os níveis séricos de magnésio e o efeito clínico da recorrência do BNM.

Na presente pesquisa, o valor mínimo da razão SQE normalizada teve uma mediana (IC 95%) de 0,84 (0,74 – 0,91) entre os pacientes da série BNM profundo com recorrência do BNM. Na série de BNM moderado, esses valores foram de 0,89 (0,81 – 0,94). Unterbuchner *et al*<sup>38</sup> e Fuchs-Buder e Tassonyi<sup>60</sup> observaram SQE de 0,49 (0,4 – 0,58) e 0,67 e uma mediana de duas contrações na SQE (variação 0 a 4), respectivamente. As diferenças nos valores mínimos

de SQE entre esses estudos podem ser explicadas pelas diferentes velocidades de infusão e doses administradas, levando a maior concentração plasmática de magnésio.

Nesta pesquisa, o tempo de recuperação para uma SQE normalizada igual ou acima de 0,9 foi maior na série BNM profundo (mediana: 17 [7,50 – 23,75] min) do que na série BNM moderado (mediana: 1,50 [0,60 – 3,50] min) (Tabela 2), provavelmente devido à diferença nos níveis residuais de rocurônio na biofase. Unterbuchner *et al* observaram recorrência que durou 45 min em um relato de caso de reversão de BNM moderado com sugamadex<sup>38</sup>. Outros autores relataram recuperação em 45 [27 – 68] min<sup>32</sup> e 20 min<sup>33</sup>. A razão para essa diferença pode ser decorrente concentração plasmática de magnésio ser de 2,67 mM/L (6,49 mg/dL) em Unterbuchner *et al*<sup>22</sup> e 1,71 mM/L (4,16 mg/dL) no presente estudo.

Doses adicionais de sugamadex foram necessárias em seis pacientes (quatro na série BNM profundo e dois na série BNM moderado), devido a SQE normalizada abaixo de 0,9, por mais de 60 minutos. Dessa forma, nenhuma recorrência do BNM ocorreu após a segunda dose de sugamadex. A provável explicação é a queda concomitante da magnesemia e da fração livre de rocurônio por redistribuição, e ligação com sugamadex adicional.

Os resultados deste estudo podem ser atribuídos ao efeito sinérgico do magnésio e moléculas livres de rocurônio sobre a margem de segurança da transmissão neuromuscular<sup>40</sup>. A presente linha de argumentação está alicerçada em dois pilares: 1- fração livre de rocurônio após reversão; e 2- efeitos diretos do magnésio sobre a transmissão neuromuscular.

Primeiro, o sugamadex não precisa encapsular todas as moléculas de rocurônio para atingir o efeito máximo<sup>39</sup>. Na reversão do BNM com sugamadex, quando a SQE atinge 0,9, a fração livre de rocurônio está entre 25 e 40%<sup>40</sup>. Contudo, para a SQE de 0,99 ( $\pm 0,006$ ) foi necessária a razão entre moléculas de sugamadex e rocurônio de 1,43 (0,83 – 2,02), em estudo *ex vivo*<sup>40</sup>.

A fração livre de rocurônio é capaz de modular a liberação de acetilcolina atuando em receptores pré-juncionais nicotínicos  $\alpha_3\beta_2$ <sup>61,62</sup>, muscarínicos M<sub>2</sub> e M<sub>1</sub><sup>44</sup> e purinérgicos A<sub>1</sub> e A<sub>2A</sub><sup>63,64</sup>. Além disso, em modelo experimental, a recuperação do BNM induzido pelo rocurônio com sugamadex foi retardada pela ativação do receptor A<sub>1</sub> pré-sináptico<sup>64</sup>. Por fim, Bom *et al* demonstraram pela CE<sub>50</sub> de rocurônio que os receptores nicotínicos pré-sinápticos são mais sensíveis, o que acarreta fadiga pelo início do decaimento da altura de T4 antes de T1<sup>39</sup>.

Para tanto, os receptores nicotínicos pré-sinápticos estão envolvidos na mobilização e liberação de acetilcolina, por retroalimentação positiva<sup>44,65-68</sup>. O oposto ocorre com BNM adespolarizante. Isso sucede sobretudo a estímulos com frequência acima de 0,15 Hz, demonstrando que os receptores neuronais  $\alpha_3\beta_2$  apresentam baixa margem de segurança<sup>61,68</sup>.

Também contribuem os receptores pré-juncionais M<sub>1</sub> e M<sub>2</sub> pela facilitação e inibição da liberação de acetilcolina, por meio da modulação do influxo de íons cálcio. Além disso, a adenosina liberada na fenda sináptica, atua nos A<sub>1</sub> e A<sub>2</sub>, produzindo retroalimentação inibitória e excitatória, sobre a liberação de acetilcolina<sup>69</sup>.

Segundo, o magnésio potencializa o BNM por redução da liberação de acetilcolina dependente de canais pré-sinápticos de cálcio dependente de voltagem, atenuação da excitabilidade da fibra muscular e redução da despolarização da placa motora<sup>40,70</sup>. Magnésio em concentrações plasmáticas acima de 1 mM/L (2,43 mg/dL) na presença de BNM é capaz de inibir a transmissão neuromuscular<sup>71</sup>. Mesmo sem BNM foi observado em estudo experimental que uma dose de sulfato de magnésio de 86,6 mg/kg provocou diminuição da altura da contração muscular para 33% do valor inicial<sup>39</sup>.

O papel dos íons cálcio merece destaque. Uma vez no axoplasma, apresentam duas ações principais: a primeira ocorre na liberação das vesículas de reserva, e a segunda está relacionada ao processo de fusão dessas vesículas com o axolema. A primeira ação envolve a fosforilação da sinapsina I pela proteína quinase dependente de monofosfato de adenosina e estimulação das calmodulinas I e II. Esses eventos desempenham um papel importante na regulação da exocitose das vesículas sinápticas e na liberação de acetilcolina<sup>72</sup>.

Não há afinidade entre o magnésio e sugamadex, como também não ocorre influência na formação do complexo sugamadex-rocurônio, constatados por testes de microcalorimetria<sup>39</sup>. Entretanto, em estudo *ex vivo*, foi observada associação entre a elevação da concentração de magnésio e aumento da CE<sub>50</sub> de sugamadex de 3,67 µM para 5,36 µM ( $P < 0,0001$ )<sup>40</sup>. Outrossim, para CE<sub>95</sub> não foi observada diferença significativa,  $P = 0,542$ <sup>39</sup>. Portanto, mais moléculas de rocurônio são encapsuladas pelo sugamadex. Do mesmo modo que o magnésio, a neomicina reduz a liberação de acetilcolina, entretanto a recorrência do BNM foi atenuada pelo dobro da dose de sugamadex<sup>39</sup>.



Em consequência, o magnésio potencializa o efeito da ocupação parcial dos receptores nicotínicos pré e pós-juncionais pela fração livre do rocurônio<sup>39</sup>. Como resultado, o efeito final é superior a ação isolada do rocurônio e do magnésio sobre a redução da força de contração muscular<sup>40</sup>.

Na presente pesquisa, a SQE normalizada de 1,0 foi incapaz de evitar a recorrência do BNM em 11 pacientes, diferentemente de estudo experimental<sup>40</sup>. Justifica-se possivelmente como resultado da monitorização pela aceleromiografia que superestimou a recuperação do BNM antes da infusão de  $MgSO_4$ <sup>55</sup>.

A acurácia na avaliação pela SQE da margem de segurança da transmissão neuromuscular é limitada. Visto que, o BNM residual não é detectável até que ao menos 70% dos receptores de acetilcolina estejam ocupados por um agente bloqueador neuromuscular não despolarizante<sup>56</sup>. Portanto, a razão SQE será de 1,0, mesmo durante a monitorização objetiva.

Deste modo, a pretensa recuperação completa não deve ser interpretada como o término da ação do fármaco bloqueador neuromuscular competitivo sobre os receptores nicotínicos. Mas sim que, o grau de ocupação será invisível ao padrão de estimulação SQE comumente aplicado<sup>73-75</sup>.

A janela de monitoramento da função neuromuscular pela SQE está entre 70% e 95% de ocupação dos receptores. Por sua vez, quando mais de 95% dos receptores de acetilcolina estão ocupados por um agente bloqueador neuromuscular não despolarizante, a resposta na SQE é 0<sup>56</sup>.

Inversamente temos ainda mais importância, pois a SQE de 1,0, não fornece informações adicionais sobre se todos os receptores estão desocupados

ou se cerca de 70% deles ainda estão bloqueados ou qualquer outro valor entre eles<sup>75</sup>. Justifica-se portanto, que o monitoramento pela SQE durante a recuperação do BNM não permite obter informações sobre o restabelecimento da margem de segurança<sup>34</sup>.

Os resultados desta pesquisa sugerem a necessidade de maior vigilância na administração de  $MgSO_4$  após a reversão do BNM com sugamadex. Embora a aceleromiografia seja incapaz de avaliar a margem de segurança da transmissão neuromuscular, a monitorização objetiva da função neuromuscular é a única ferramenta disponível para detectar a recorrência do BNM e o BNM residual<sup>45</sup>.

A administração segura da recuperação do BNM depende da análise de três fatores principais: monitorização, antagonização e tempo. Considerando que a recuperação não é completa quando observado SQE de 1,0, pode ser útil estabelecer um intervalo de tempo mínimo entre a primeira resposta SQE até a extubação da traqueia<sup>56</sup>.

A reversão farmacológica com sugamadex, ao contrário da neostigmina, diminui diretamente a concentração de agentes bloqueadores neuromusculares esteroidais na placa motora, permitindo, assim, restabelecer ativamente a margem de segurança<sup>56</sup>.

A recuperação mais tardia da força muscular por eletromiografia quando comparada a aceleromiografia pode contribuir para avaliação da margem de segurança da função neuromuscular<sup>45</sup>.

Alternativamente, o estímulo tetânico apresenta outra aplicabilidade na etapa de recuperação do BNM. Quanto maior a frequência do estímulo, mais

receptores de acetilcolina livres são necessários para manter a contração muscular sem fadiga. É por isso que mais receptores desbloqueados são necessários para manter um tétano de 100 Hz sem fadiga, em comparação com um tétano de 50 Hz, e mesmo uma porção maior da margem de segurança deve ser restabelecida para manter um tétano de 200 Hz<sup>76</sup>.

As altas frequências de estimulação (100 - 200 Hz) foram consideradas um índice mais sensível de recuperação da transmissão neuromuscular do que o estímulo único ou a relação SQE<sup>76</sup>.

A estimulação tetânica apresenta limitações. Provoca dor intensa e, portanto, não deve ser aplicada em pacientes conscientes. Além disso, um intervalo de vários minutos deve ser respeitado entre duas estimulações tetânicas. Logo, esse padrão de estimulação não permite monitorar continuamente a recuperação neuromuscular. No entanto, a proposta de abordagem em dois passos consiste em monitorar no intraoperatório com SQE e aplicar um único tétano de 100 Hz imediatamente antes da extubação do paciente para superar ambas as questões mencionadas<sup>56,77</sup>.

Em outra direção, o aprimoramento da monitorização por aceleromiografia implica em ganho imediato na segurança da recuperação do BNM<sup>78</sup>. Medidas de SQE 0,9 calibradas e sobretudo não calibradas, são inadequadas para estimar a recuperação da margem de segurança. Por isso, considerar o alvo na SQE de 0,95 pode ser capaz de reduzir a incidência de paralisia residual<sup>79</sup>.

Ademais, outras mudanças na aplicação e interpretação da SQE visam melhorar a precisão da recuperação da contração muscular. Foi observado menor incidência de BNM residual quando empregado nova relação T4/Tr em comparação a tradicional T4/T1<sup>75</sup>.

Com o mesmo propósito, a monitorização da contração muscular em um grupamento mais sensível do que o músculo adutor do polegar pode atrasar o retorno da razão SQE a 1,0 e, portanto, contribuir ainda mais para aumentar a margem de segurança. Nesse sentido, é proposta a monitorização não invasiva do músculo genioglossos<sup>56</sup>. Os resultados da presente pesquisa foram obtidos pela avaliação do músculo adutor do polegar.

A recuperação do BNM constatado pela monitorização da função neuromuscular ainda exige vigilância clínica no período de pós-operatório imediato. Mesmo com reversão total do BNM foi observado comprometimento do quimiorreflexo carotídeo que persistiu após a recuperação espontânea ou reversão com neostigmina e sugamadex do BNM<sup>48</sup>.

Esta pesquisa apresenta algumas limitações. Primeiro, a concentração plasmática de magnésio não foi mensurada na recuperação espontânea da SQE normalizada de 0,9 após  $MgSO_4$  e nos casos que receberam sugamadex complementar. Segundo, os resultados são restritos a uma única administração de  $MgSO_4$  e a técnica de anestesia intravenosa total. Terceiro, apesar da SQE ser superestimada pela aceleromiografia, a comparação das mensurações ocorreu entre a SQE normalizada antes da administração de rocurônio e as demais medidas da SQE. Quarto, não foi avaliada a recuperação da altura de primeira resposta contrátil na SQE. E quinto, o único caso de recorrência do BNM em grupo salina recuperou espontaneamente a SQE > 0,9 após um minuto. A explicação pode ser o modo de interpretação e registro dos dados, isto é, três medidas consecutivas com intervalo de 15 segundos conforme o protocolo de Estocolmo.

Novas investigações serão relevantes para o entendimento completo da transmissão neuromuscular em variações do cenário proposto pela presente pesquisa. Propostas viáveis contemplam estudos sobre a reversão completa do BNM por meio da monitorização com aceleromiografia e/ou eletromiografia. Além disso, testar a hipótese experimental que a reversão com dose superior de sugamadex que a recomendada é capaz de evitar a recorrência do BNM com  $MgSO_4$ .

## 6 CONCLUSÕES

O sulfato de magnésio, em dose única, ocasiona recorrência do bloqueio neuromuscular, após dois minutos da reversão farmacológica com sugamadex, do bloqueio neuromuscular profundo e moderado induzido por rocurônio.

A recorrência do bloqueio neuromuscular persistente por mais de 60 minutos sem recuperação espontânea, foi revertida com uma dose adicional de sugamadex.

A concentração plasmática de magnésio foi superior nos grupos intervenção em ambas as séries.

Após a extubação da traqueia, não houve complicações nas 24 horas seguintes.

## 7 REFERÊNCIAS

1. Barros GAMD, Módolo NSP. Magnesium: the underestimated ion. *Braz J Anesthesiol* 2021;71:481; doi: 10.1016/j.bjane.2021.08.003.
2. Van Laecke S. Hypomagnesemia and hypermagnesemia. *Acta Clin Belg* 2019;74:41–47; doi: 10.1080/17843286.2018.1516173.
3. Pascoal ACF, Katz L, Pinto MH, et al. Serum magnesium levels during magnesium sulfate infusion at 1 gram/hour versus 2 grams/hour as a maintenance dose to prevent eclampsia in women with severe preeclampsia: A randomized clinical trial. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e16779; doi: 10.1097/MD.00000000000016779.
4. Baker WL. Treating arrhythmias with adjunctive magnesium: identifying future research directions. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2016;28; doi: 10.1093/ehjcvp/pvw028.
5. Kew KM, Kirtchuk L, Michell CI, et al. Intravenous magnesium sulfate for treating adults with acute asthma in the emergency department. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. (The Cochrane Collaboration. ed) John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK; 2014; p. CD010909; doi: 10.1002/14651858.CD010909.
6. Gatman K, May R, Crowther C. Survey on use of antenatal magnesium sulphate for fetal neuroprotection prior to preterm birth in Australia and New Zealand – Ongoing barriers and enablers. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2020;60:44–48; doi: 10.1111/ajo.12981.
7. Yazdi AP, Esmaeeli M, Gilani MT. Effect of intravenous magnesium on postoperative pain control for major abdominal surgery: a randomized double-blinded study. *Anesth Pain Med* 2022;17:280–285; doi: 10.17085/apm.22156.
8. Silva LMD, Ho AMH, Oliveira DRD, et al. Comparison of three intraoperative analgesic strategies in laparoscopic bariatric surgery: a retrospective study of immediate postoperative outcomes. *Braz J Anesthesiol* 2022;72:560–566; doi: 10.1016/j.bjane.2021.06.006.
9. Hassan ME, Mahran E. Effect of magnesium sulfate with ketamine infusions on intraoperative and postoperative analgesia in cancer breast surgeries: a randomized double-blind trial. *Braz J Anesthesiol* 2023;73:165–170; doi: 10.1016/j.bjane.2021.07.015.
10. Liu W, Jiang H, Pu H, et al. The effect of magnesium sulfate on surgical field during endoscopic sinus surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e16115; doi: 10.1097/MD.00000000000016115.
11. Zhang J, Wang Y, Xu H, et al. Influence of magnesium sulfate on hemodynamic responses during laparoscopic cholecystectomy: A meta-

- analysis of randomized controlled studies. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e12747; doi: 10.1097/MD.00000000000012747.
12. Xiang W, Jiang L, Shi L, et al. The effect of magnesium added to bupivacaine for arthroscopy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg* 2021;16(1):583; doi: 10.1186/s13018-021-02609-w.
  13. Choi RH, Koenig X, Launikonis BS. Dantrolene requires Mg<sup>2+</sup> to arrest malignant hyperthermia. *Proc Natl Acad Sci* 2017;114:4811–4815; doi: 10.1073/pnas.1619835114.
  14. Elersy HE, Metyas MCh, Elfeky HA, et al. Intraoperative magnesium sulphate decreases agitation and pain in patients undergoing functional endoscopic surgery: A randomised double-blind study. *Eur J Anaesthesiol* 2017;34:658–664; doi: 10.1097/EJA.0000000000000642.
  15. Kawakami H, Nakajima D, Mihara T, et al. Effectiveness of magnesium in preventing shivering in surgical patients: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2019;129:689–700; doi: 10.1213/ANE.0000000000004024.
  16. Omar H, Aboella WA, Hassan MM, et al. Comparative study between intrathecal dexmedetomidine and intrathecal magnesium sulfate for the prevention of post-spinal anaesthesia shivering in uroscopic surgery; (RCT). *BMC Anesthesiol* 2019;19:190; doi: 10.1186/s12871-019-0853-0.
  17. Low RG, Izaham A, Zain JM, et al. Prevention of shivering post subarachnoid block: comparison between different doses of intravenous magnesium sulphate. *Medicina (Mex)* 2022;58:1046; doi: 10.3390/medicina58081046.
  18. Chang R, Miao H, Cui A, et al. Clinical effect of nimodipine combined with magnesium sulfate on pregnancy-induced hypertension syndrome. Bhagyaveni MA. ed. *J Healthc Eng* 2022;1–5; doi: 10.1155/2022/7217543.
  19. Bouda W, Beltaief K, Msolli MA, et al. Low-dose magnesium sulfate versus high dose in the early management of rapid atrial fibrillation: randomized controlled double-blind study (LOMAGHI Study). Diercks DB. ed. *Acad Emerg Med* 2018;acem.13522; doi: 10.1111/acem.13522.
  20. Zaouche K, Mhadhbi H, Boubaker R, et al. Le sulfate de magnesium: molecule adjuvante dans la première heure de prise en charge de la fibrillation atriale rapide aux urgences. Magnesium sulfate: an adjunctive therapy in the first hour of management of rapid atrial fibrillation in emergency department. *Tunis Med* 2021;99.
  21. Park J-Y, Hong JH, Kim D-H, et al. Magnesium and bladder discomfort after transurethral resection of bladder tumor. *Anesthesiology* 2020;133:64–77; doi: 10.1097/ALN.0000000000003309.
  22. Shim J-W, Cha S, Moon HW, et al. Effects of intraoperative magnesium and ketorolac on catheter-related bladder discomfort after transurethral



- bladder tumor resection: a prospective randomized study. *J Clin Med* 2022;11:6359; doi: 10.3390/jcm11216359.
23. Altun D. Can we use magnesium for sedation in intensive care unit for critically ill patients; is it as effective as other sedatives? *Ağrı - J Turk Soc Algol* 2019; doi: 10.14744/agri.2019.59244.
  24. Khalili H, Rahmani H, Mohammadi M, et al. Intravenous magnesium sulfate for prevention of vancomycin plus piperacillin-tazobactam induced acute kidney injury in critically ill patients: An open-label, placebo-controlled, randomized clinical trial. *DARU J Pharm Sci* 2021;29:341–351; doi: 10.1007/s40199-021-00411-x.
  25. Soliman R, Nofal H. The effect of perioperative magnesium sulfate on blood sugar in patients with diabetes mellitus undergoing cardiac surgery: A double-blinded randomized study. *Ann Card Anaesth* 2019;22:151; doi: 10.4103/aca.ACA\_32\_18.
  26. Heidary Z, Khalili H, Mohammadi M, et al. Effect of magnesium loading dose on insulin resistance in patients with stress-induced hyperglycemia: a randomized clinical trial. *J Intensive Care Med* 2020;35:687–693; doi: 10.1177/0885066618777431.
  27. Fuchs-Buder T, Czarnetzki C, Tassonyi E. Peri-operative administration of magnesium and its neuromuscular consequences. *Eur J Anaesthesiol* 2021;38:333–334; doi: 10.1097/EJA.0000000000001381.
  28. Almeida CEDD, Carvalho LRD, Andrade CVC, et al. Effects of magnesium sulphate on the onset time of rocuronium at different doses: a randomized clinical trial. *Braz J Anesthesiol* 2021;71:482–488; doi: 10.1016/j.bjane.2021.07.023.
  29. Queiroz Rangel Micuci AJ, Verçosa N, Filho PAG, et al. Effect of pretreatment with magnesium sulphate on the duration of intense and deep neuromuscular blockade with rocuronium: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2019;36:502–508; doi: 10.1097/EJA.0000000000001003.
  30. Rodríguez-Rubio L, Solis Garcia Del Pozo J, Nava E, et al. Interaction between magnesium sulfate and neuromuscular blockers during the perioperative period. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth* 2016;34:524–534; doi: 10.1016/j.jclinane.2016.06.011.
  31. Weber V, Abbott TEF, Ackland GL. Reducing the dose of neuromuscular blocking agents with adjuncts: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2021;126:608–621; doi: 10.1016/j.bja.2020.09.048.
  32. Hans GA, Bosenge B, Bonhomme VL, et al. Intravenous magnesium re-establishes neuromuscular block after spontaneous recovery from an intubating dose of rocuronium: a randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2012;29:95–99; doi: 10.1097/EJA.0b013e32834e13a6.

33. Fawcett WJ, Stone JP. Recurarization in the recovery room following the use of magnesium sulphate. *Br J Anaesth* 2003;91:435–438; doi: 10.1093/bja/aeg179.
34. Fuchs-Buder T, Romero CS, Lewald H, et al. Peri-operative management of neuromuscular blockade: A guideline from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care. *Eur J Anaesthesiol* 2023;40:82–94; doi: 10.1097/EJA.0000000000001769.
35. Thilen SR, Weigel WA, Todd MM, et al. 2023 American Society of Anesthesiologists practice guidelines for monitoring and antagonism of neuromuscular blockade: a report by the american society of anesthesiologists task force on neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 2023;138:13–41; doi: 10.1097/ALN.0000000000004379.
36. Irani AH, Voss L, Whittle N, et al. Encapsulation dynamics of neuromuscular blocking drugs by sugammadex. *Anesthesiology* 2023;138:152–163; doi: 10.1097/ALN.0000000000004442.
37. Miao M, Zhang J. Does the pretreatment of magnesium sulphate affect the sugammadex reversal time for rocuronium-induced neuromuscular blockade? A meta-analysis. *J Clin Anesth* 2020;60:78–79; doi: 10.1016/j.jclinane.2019.08.048.
38. Unterbuchner C, Ziegleder R, Graf B, et al. Magnesium-induced recurarisation after reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with sugammadex: Magnesium and Recurarisation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015;59:536–540; doi: 10.1111/aas.12461.
39. Bom A, Hope F, Rutherford S, et al. Preclinical pharmacology of sugammadex. *J Crit Care* 2009;24:29–35; doi: 10.1016/j.jcrc.2008.10.010.
40. Fábíán ÁI, Csernoch V, Tassonyi E, et al. The effect of magnesium on the reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with sugammadex: an ex vivo laboratory study. *BMC Anesthesiol* 2019;19:64; doi: 10.1186/s12871-019-0734-6.
41. Sun H, Jin T, Wu X, et al. Efficacy of magnesium sulfate as an adjuvant to rocuronium in general anaesthesia: a meta-analysis. *J Int Med Res* 2021;49:030006052110277; doi: 10.1177/03000605211027736.
42. Liu S, He B, Deng L, et al. Does deep neuromuscular blockade provide improved perioperative outcomes in adult patients? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Fiorelli S. ed. *PLOS ONE* 2023;18:e0282790; doi: 10.1371/journal.pone.0282790.
43. Stenberg E, Dos Reis Falcão LF, O’Kane M, et al. Guidelines for perioperative care in bariatric surgery: enhanced recovery after surgery (ERAS) society recommendations: a 2021 update. *World J Surg* 2022;46:729–751; doi: 10.1007/s00268-021-06394-9.

44. Kim YB, Lee S, Lee KC, et al. Effects of presynaptic muscarinic cholinoreceptor blockade on neuromuscular transmission as assessed by the train-of-four and the tetanic fade response to rocuronium. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2017;44:795–802; doi: 10.1111/1440-1681.12763.
45. Bowdle TA, Haththotuwegama KJ, Jelacic S, et al. A dose-finding study of sugammadex for reversal of rocuronium in cardiac surgery patients and postoperative monitoring for recurrent paralysis. *Anesthesiology* 2023;139:6–15; doi: 10.1097/ALN.0000000000004578.
46. Sarenac O, Lazovic R, Vukcevic B, et al. Impact of perioperatively administered amino acids, lidocaine, and magnesium on inflammatory response and pain associated with abdominal surgery: a prospective clinical study. *Med Sci Monit* 2023;29; doi: 10.12659/MSM.939204.
47. Cavalcanti IL, Lima FLTD, Silva MJSD, et al. Use profile of magnesium sulfate in anesthesia in Brazil. *Front Pharmacol* 2019;10:429; doi: 10.3389/fphar.2019.00429.
48. Broens SJL, Boon M, Martini CH, et al. Reversal of partial neuromuscular block and the ventilatory response to hypoxia. *Anesthesiology* 2019;131:467–476; doi: 10.1097/ALN.0000000000002711.
49. Saager L, Maiese EM, Bash LD, et al. Incidence, risk factors, and consequences of residual neuromuscular block in the United States: The prospective, observational, multicenter RECITE-US study. *J Clin Anesth* 2019;55:33–41; doi: 10.1016/j.jclinane.2018.12.042.
50. Bartels K, Fernandez-Bustamante A, Vidal Melo MF. Reversal of neuromuscular block: what are the costs? *Br J Anaesth* 2023;S0007091223002301; doi: 10.1016/j.bja.2023.04.037.
51. Suleiman A, Munoz-Acuna R, Azimaraghi O, et al. The effects of sugammadex vs. neostigmine on postoperative respiratory complications and advanced healthcare utilisation: a multicentre retrospective cohort study. *Anaesthesia* 2023;78:294–302; doi: 10.1111/anae.15940.
52. Carron M, Tessari I, Linassi F. Sugammadex compared with neostigmine in reducing postoperative pulmonary complications in older patients: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2022;128:e259–e262; doi: 10.1016/j.bja.2021.12.038.
53. Grabitz SD, Rajaratnam N, Chhagani K, et al. The effects of postoperative residual neuromuscular blockade on hospital costs and intensive care unit admission: a population-based cohort study. *Anesth Analg* 2019;128:1129–1136; doi: 10.1213/ANE.0000000000004028.
54. Liu H-M, Yu H, Zuo Y-D, et al. Postoperative pulmonary complications after sugammadex reversal of neuromuscular blockade: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *BMC Anesthesiol* 2023;23:130; doi: 10.1186/s12871-023-02094-0.

55. Naguib M, Brull SJ, Kopman AF, et al. Consensus statement on perioperative use of neuromuscular monitoring. *Anesth Analg* 2018;127:71–80; doi: 10.1213/ANE.0000000000002670.
56. Fuchs-Buder T, Schmartz D. Making the invisible apparent: 100-Hz, 5-s tetanic stimulation to detect residual paralysis. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2021;40:100917; doi: 10.1016/j.accpm.2021.100917.
57. Germano Filho PA, Cavalcanti IL, Barrucand L, et al. Effect of magnesium sulphate on sugammadex reversal time for neuromuscular blockade: a randomised controlled study. *Anaesthesia* 2015;70:956–961; doi: 10.1111/anae.12987.
58. Schulz KF, Altman DG, Moher D, et al. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010;340:332; doi: 10.1136/bmj.c332.
59. Fuchs-Buder T, Claudius C, Skovgaard LT, et al. Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:789–808; doi: 10.1111/j.1399-6576.2007.01352.x.
60. Fuchs-Buder T, Tassonyi E. Magnesium sulphate enhances residual neuromuscular block induced by vecuronium. *Br J Anaesth* 1996;76:565–566; doi: 10.1093/bja/76.4.565.
61. Jonsson M, Gurley D, Dabrowski M, et al. Distinct pharmacologic properties of neuromuscular blocking agents on human neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Anesthesiology* 2006;105:521–533; doi: 10.1097/0000542-200609000-00016.
62. Faria M, Oliveira L, Timóteo MA, et al. Blockade of neuronal facilitatory nicotinic receptors containing  $\alpha 3\beta 2$  subunits contribute to tetanic fade in the rat isolated diaphragm:  $\alpha 3\beta 2$  nicotinic receptors on motoneurons. *Synapse* 2003;49:77–88; doi: 10.1002/syn.10211.
63. Pereira M, Bornia E, Correia-de-Sá P, et al. Presynaptic muscarinic and adenosine receptors are involved in 2 Hz-induced train-of-four fade caused by antinicotinic neuromuscular relaxants in the rat: TOF fade by antinicotinic agent. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2011;38:764–770; doi: 10.1111/j.1440-1681.2011.05588.x.
64. Kim YB, Lee S, Choi HR, et al. Effects of adenosine receptor agonist on the rocuronium induced neuromuscular block and sugammadex-induced recovery. *Korean J Anesthesiol* 2018;71:476–482; doi: 10.4097/kja.d.17.00011.
65. Gotti C, Clementi F. Neuronal nicotinic receptors: from structure to pathology. *Prog Neurobiol* 2004;74:363–396; doi: 10.1016/j.pneurobio.2004.09.006.

66. Collingridge GL, Olsen RW, Peters J, et al. A nomenclature for ligand-gated ion channels. *Neuropharmacology* 2009;56:2–5; doi: 10.1016/j.neuropharm.2008.06.063.
67. Fagerlund MJ, Eriksson LI. Current concepts in neuromuscular transmission. *Br J Anaesth* 2009;103:108–114; doi: 10.1093/bja/aep150.
68. Bowman WC, Prior C, Marshall IG. Presynaptic receptors in the neuromuscular junction. *Ann N Y Acad Sci* 1990;604:69–81; doi: 10.1111/j.1749-6632.1990.tb31983.x.
69. De Paula Ramos E, Antônio MB, Ambiel CR, et al. Paradoxical neostigmine-induced TOF fade: On the role of presynaptic cholinergic and adenosine receptors. *Eur J Pharmacol* 2014;723:389–396; doi: 10.1016/j.ejphar.2013.11.001.
70. Tomàs J, Garcia N, Lanuza MA, et al. Presynaptic membrane receptors modulate ach release, axonal competition and synapse elimination during neuromuscular junction development. *Front Mol Neurosci* 2017;10:132; doi: 10.3389/fnmol.2017.00132.
71. Elmqvist D, Josefsson J-O. The nature of the neuromuscular block produced by neomycine. *acta physiol scand* 1962;54:105–110; doi: 10.1111/j.1748-1716.1962.tb02334.x.
72. Schulman H, Greengard P. Stimulation of brain membrane protein phosphorylation by calcium and an endogenous heat-stable protein. *Nature* 1978;271:478–479; doi: 10.1038/271478a0.
73. Todd MM, Kopman AF. Sugammadex is not a silver bullet: caveats regarding unmonitored reversal. *Anesthesiology* 2023;139:1–3; doi: 10.1097/ALN.0000000000004587.
74. Capron F, Alla F, Hottier C, et al. Can acceleromyography detect low levels of residual paralysis? *Anesthesiology* 2004;100:1119–1124; doi: 10.1097/00000542-200405000-00013.
75. Schmartz D, Bernard P, Sghaier R, et al. A modified TOF-ratio to assess rocuronium-induced neuromuscular block: a comparison with the usual TOF-ratio. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2022;41:101088; doi: 10.1016/j.accpm.2022.101088.
76. Dubois PE, Mitchell J, Regnier M, et al. The interest of 100 versus 200 Hz tetanic stimulations to quantify low levels of residual neuromuscular blockade with mechanomyography: a pilot study. *J Clin Monit Comput* 2022;36:1131–1137; doi: 10.1007/s10877-021-00745-6.
77. Debaene B, Frasca D, Moreillon F, et al. 100 Hz-5 s tetanic stimulation to illustrate the presence of “residual paralysis” co-existing with accelerometric 0.90 train-of-four ratio: a proof-of-concept study. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2021;40:100903; doi: 10.1016/j.accpm.2021.100903.

78. Iwasaki H, Sato H, Takagi S, et al. A comparison between the adductor pollicis muscle and the abductor digiti minimi muscle using electromyography AF-201P in rocuronium-induced neuromuscular block: a prospective comparative study. *BMC Anesthesiol* 2022;22:117; doi: 10.1186/s12871-022-01656-y.
79. Blobner M, Hunter JM, Meistelman C, et al. Use of a train-of-four ratio of 0.95 versus 0.9 for tracheal extubation: an exploratory analysis of POPULAR data. *Br J Anaesth* 2020;124:63–72; doi: 10.1016/j.bja.2019.08.023.
80. Universidade Federal do Rio de Janeiro - Sistema de Bibliotecas e Informação. Manual para elaboração e normalização de dissertações e teses - Rio de Janeiro: UFRJ, 3<sup>a</sup> ed. 2004, 102p.

## **8 APÊNDICES**

### **8.1 APÊNDICE A - Termo de consentimento livre e esclarecido**

#### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

##### **Resolução 466/2012 CNS**

##### **DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA**

Nome do paciente voluntário:

Documento de identidade:

Data de nascimento:

Endereço:

CEP:

Telefone(s):

Você em breve será submetido a uma anestesia geral para um procedimento cirúrgico. Por isso está sendo convidado a participar de um estudo onde serão comparadas anestésias com a utilização de um medicamento que contém magnésio. Envolve a anotação de informações obtidas a partir da utilização de alguns medicamentos usados rotineiramente no tipo de anestesia que você será submetido.

O projeto tem por fim comparar o efeito de um medicamento, quando utilizado conjuntamente com outro medicamento, observando especialmente o tempo de ação e a duração dos efeitos. O medicamento é o sulfato de magnésio que existe no seu organismo e pode ser administrado durante a anestesia com vários efeitos benéficos. Para que você possa decidir se quer ou não participar deste estudo precisa conhecer seus benefícios, riscos e implicações. Este estudo não deve incluir grávidas, portanto se você estiver grávida ou em suspeita de gravidez avise neste momento.

##### **OBJETIVO DO ESTUDO**

Estudar os efeitos do sulfato de magnésio, do medicamento que relaxa o músculo (rocurônio) e do sugamadex que faz com que você tenha a contração do músculo que estava relaxado voltando ao normal.

##### **PROCEDIMENTOS DO ESTUDO**

Se você concordar em participar desse estudo, as informações referentes a sua anestesia (sinais vitais, medicações utilizadas, e efeitos adversos) poderão

mostrar que o magnésio pode oferecer uma anestesia adequada com utilização de uma quantidade menor de remédios.

### **RISCOS**

Caso aceite ou não em participar desse estudo, você terá exatamente o mesmo tratamento clínico durante a cirurgia e no período pós-operatório. Você estará sujeito aos mesmos riscos e possíveis complicações que podem acontecer com qualquer paciente, uma vez que a técnica anestésica e os cuidados após anestesia são utilizados rotineiramente no Hospital Federal de Bonsucesso para este tipo de cirurgia.

Os medicamentos a serem usados em sua anestesia são: propofol (serve para dormir), rocurônio (serve para relaxar os músculos), sulfato de magnésio (serve para relaxar os músculos, para controlar a pressão arterial e aliviar a dor), remifentanil, dipirona, tramadol (servem para tirar a dor). O risco de cada medicação está explicado a seguir.

Os riscos do sulfato de magnésio durante a anestesia e imediatamente após anestesia são o aumento dos efeitos anestésicos, especialmente da queda da pressão arterial e dos batimentos cardíacos.

Os riscos do remifentanil durante a anestesia são queda da pressão arterial e dos batimentos cardíacos, dificuldade da respiração.

Os riscos do rocurônio durante a anestesia são relaxamento dos músculos por mais tempo que o esperado e dificuldade da respiração.

Os riscos do propofol durante a anestesia são queda da pressão arterial e dos batimentos cardíacos, dificuldade da respiração e muito sono depois da cirurgia.

Os riscos da dipirona e do tramadol durante a anestesia são queda da pressão arterial e vômitos.

Para todos os medicamentos é possível acontecer alergias.

### **BENEFÍCIOS**

A utilização do sulfato de magnésio pode lhe trazer benefícios, principalmente a diminuição da dor durante e após a cirurgia, o que resulta numa redução da quantidade de medicamentos anestésicos e outros remédios utilizados durante a anestesia.

Você não ganhará nenhum pagamento ao participar desse projeto, entretanto os dados obtidos com sua participação poderão ser utilizados para melhoria da qualidade da anestesia para as cirurgias otorrinolaringológicas.

### **ACOMPANHAMENTO, ASSISTÊNCIA E RESPONSÁVEIS**

Você será acompanhado durante toda a cirurgia e no pós-operatório por um médico anestesista, que irá estabelecer uma via de acesso venoso no seu



braço, medir sua pressão arterial, seus batimentos cardíacos, a atividade elétrica do seu coração, a quantidade de oxigênio no seu sangue, a quantidade de gás carbônico que você elimina durante a respiração e a força de contração de um músculo da sua mão durante toda a anestesia.

Após o fim da cirurgia você permanecerá acompanhado por dois médicos anesthesiologistas (inclusive o pesquisador) e uma equipe de enfermagem até completa recuperação da anestesia na sala de recuperação pós anestésica. Este procedimento é rotina em todos os pacientes submetidos a cirurgias otorrinolaringológicas.

### **CARÁTER CONFIDENCIAL DOS REGISTROS**

Os seus registros médicos poderão ser consultados pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Federal de Bonsucesso e equipe de pesquisadores envolvidos. Seu nome não será revelado, ainda que as informações do seu registro médico possam ser utilizadas para propósitos educativos ou de publicação, que ocorrerão independentemente dos resultados obtidos. Está garantido total sigilo e a proteção será feita por 3 senhas de computador e informações em "letras embaralhadas" (criptografia) e sem acesso a internet. Este computador ficará trancado em local

seguro. Somente o pesquisador responsável terá acesso aos dados.

### **TRATAMENTO MÉDICO EM CASO DE DANOS**

Todo e qualquer dano decorrente do desenvolvimento desse projeto de pesquisa, e que necessite de atendimento médico, ficará a cargo do Hospital Federal de Bonsucesso. Seu tratamento e acompanhamento médico não serão suspensos mesmo que o sr(a) desista da participação nesse estudo. O participante da pesquisa tem direito a ser indenizado seja pelos problemas provocados pela técnica/medicamento/procedimento do estudo ou por problemas ligados a atuação médica. Você tem o direito de assistência completa à saúde, gratuita e pelo tempo que for necessário, em caso de danos relacionados ao estudo.

### **CUSTOS**

Não haverá qualquer gasto ou pagamento para o paciente pela participação no estudo.

### **BASES DE PARTICIPAÇÃO**

É importante que você saiba que a sua participação nesse estudo é completamente voluntária e que você pode recusar-se a participar ou interromper sua participação a qualquer momento, sem penalidades ou perda de benefícios os quais você tem direito. Em caso de você decidir interromper sua participação no estudo, o médico deverá ser avisado e serão utilizados apenas os dados referentes ao tempo em que a pesquisa esteve consentida.

### **GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS**

Nós estimulamos você ou seus familiares a fazer perguntas a qualquer momento do estudo. Nesse caso, por favor, ligue para o Dr Paulo Alipio Germano Filho, nos telefones 3977-9588/ 3977-9589/ 98757-8888 e pelo email pauloalipio1976@gmail.com. Para atendimento 24 horas, os mesmos telefones estão disponíveis no Serviço de Anestesiologia e pesquisador. Se você tiver perguntas quanto aos seus direitos como participante desse estudo clínico, também pode contar com pessoas imparciais pertencentes ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Federal de Bonsucesso, no telefone 3977-9833. O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Federal de Bonsucesso tem a função de fiscalizar se a pesquisa está sendo feita conforme as normas brasileiras, principalmente quanto a segurança dos participantes deste estudo.

Caso você tenha dificuldade em entrar em contato com o pesquisador responsável, comunique o fato ao Comitê de Ética em Pesquisa do HFB pelo telefone 3977-9833 ou email cepghbrj@gmail.com.

#### **DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO E ASSINATURA**

Li as informações acima e entendi o propósito desse estudo, assim como os benefícios e riscos potenciais da sua participação. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas foram respondidas. Eu, por intermédio deste, dou livremente meu consentimento para participar desse estudo e não serei pago por minha participação. Eu recebi uma cópia assinada desse formulário de consentimento.

Rio de Janeiro, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

---

Nome do participante pesquisa

---

Assinatura do participante pesquisa

---

Assinatura do pesquisador principal

## 8.2 APÊNDICE B - Instrumento de coleta de dados



**Efeito do sulfato de magnésio após a reversão do bloqueio neuromuscular profundo e moderado induzido pelo rocurônio com sugamadex: estudo prospectivo, aleatório e duplamente encoberto.**

### Instrumento de coleta de dados

**Data:** \_\_\_\_\_ **Grupo:** \_\_\_\_\_ **Prontuário** \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_ Gênero

ASA: \_\_\_\_\_ Comorbidade(s): \_\_\_\_\_

Fármacos em uso \_\_\_\_\_

Cirurgia realizada: \_\_\_\_\_

### Exames complementares

Hematócrito: \_\_\_ Hemoglobina: \_\_\_ Leucócitos: \_\_\_ TAP: \_\_\_ INR: \_\_\_ PTT

Uréia: \_\_\_ Creatinina: \_\_\_ Sódio: \_\_\_ Potássio: \_\_\_ Glicose: \_\_\_ ECG: \_

Outros \_\_\_\_\_

Pré indução: Cálcio: \_\_\_\_\_ Magnésio: \_\_\_\_\_

Após 10 min da injeção de solução de estu: Cálcio: \_\_\_\_\_ Magnésio: \_\_\_\_\_

### **Dados farmacocinéticos/ farmacodinâmicos**

Valor da altura de T1:

TOF normalizado:

Início de ação (em segundos):

Dur 25% (em minutos):

Valor da altura de T1 antes da infusão de sugamadex:

Tempo para T4/T1=90% após injeção de sugamadex:

Valor da altura de T1 após T4/T1=90%:

T1 e TOF após fim da infusão da solução de estudo:

- T1 e TOF após 5 min:
- T1 e TOF após 10 min:
- T1 e TOF após 15 min:
- T1 e TOF após 20 min:
- T1 e TOF após 30 min:
- T1 e TOF após 60 min:
- T1 e TOF após 120 min:
- T1 e TOF na alta da SRPA:
- T1 e TOF valor mínimo após fim da infusão da solução de estudo:

#### **Se TOF < 0,9 após infusão de solução de estudo:**

- Tempo até recuperação da relação T4/T1  $\geq 0,9$ :
- Dose total empregada de sugamadex:
- Número de injeções de sugamadex:

### **Peroperatório**

Parâmetros hemodinâmicos

- 1 = antes da venóclise - PAS \_\_\_\_\_ PAD \_\_\_\_\_ PAM \_\_\_\_\_ FC \_\_\_\_\_
- 2 = T4/T1=0,9 - PAS \_\_\_\_\_ PAD \_\_\_\_\_ PAM \_\_\_\_\_ FC \_\_\_\_\_

- 3 = 1 minuto após solução - PAS \_\_\_\_\_ PAD \_\_\_\_\_ PAM \_\_\_\_\_ FC \_\_\_\_\_
- 4 = 10 minutos após solução - PAS \_\_\_\_\_ PAD \_\_\_\_\_ PAM \_\_\_\_\_ FC \_\_\_\_\_
- 5 = 30 minutos após solução - PAS \_\_\_\_\_ PAD \_\_\_\_\_ PAM \_\_\_\_\_ FC \_\_\_\_\_
- 6 = na admissão da SRPA - PAS \_\_\_\_\_ PAD \_\_\_\_\_ PAM \_\_\_\_\_ FC \_\_\_\_\_

Tempo para despertar:

Tempo para extubação traqueal:

Concentração efeito propofol:

Consumo de Remifentanil

- Total:
- Pré-infusão:
- Pós-infusão:

Consumo de Propofol:

Duração da cirurgia:

Duração da anestesia:

Tempo entre indução da anestesia e início da infusão da solução de estudo:

### **Sala de recuperação pós-anestésica**

Eventos respiratórios graves    Sim    Não

Qual?

Conduta e resposta

TOF

SpO<sub>2</sub>

TOF na alta da SRPA

Avaliação da dor pós-operatória (EAV 0-10) :

**Nas 24 horas**

Insuficiência respiratória    sim    não

Edema pulmonar    sim    não

Reintubação traqueal    sim    não

Pneumonia    sim    não

Temperatura corporal superior 38°C    sim    não



Contagem de leucócitos superior a 11.000mm<sup>3</sup>    sim    não

Exame físico consistente com pneumonia    sim    não

Dispnéia    sim    não

## 9 ANEXOS

### 9.1 Anexo A – Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Federal de Bonsucesso.

	<b>HOSPITAL FEDERAL DE BONSUCESSO - RJ</b>											
<b>PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP</b>												
<b>DADOS DO PROJETO DE PESQUISA</b>												
<b>Título da Pesquisa:</b> Efeito do sulfato de magnésio após a reversão do bloqueio neuromuscular pelo rocurônio com sugamadex												
<b>Pesquisador:</b> Paulo Alipio Germano Filho												
<b>Área Temática:</b>												
<b>Versão:</b> 2												
<b>CAAE:</b> 50482215.9.0000.5253												
<b>Instituição Proponente:</b> Hospital Federal de Bonsucesso - RJ												
<b>Patrocinador Principal:</b> Financiamento Próprio												
<b>DADOS DO PARECER</b>												
<b>Número do Parecer:</b> 1.335.261												
<b>Apresentação do Projeto:</b>												
<p>Estudo clínico, prospectivo, comparativo, aleatório e duplo encoberto, onde os pacientes submetidos a cirurgias otorrinolaringológicas eletivas sob anestesia geral que preencherem os critérios de inclusão serão aleatoriamente distribuídos em quatro grupos (dois com Bloqueio neuromuscular moderado (BNM moderado) e dois com Bloqueio neuromuscular profundo (BNM profundo).</p>												
<p>A segurança do paciente é essencial na prática da anestesiologia. O desenvolvimento de novos fármacos, com efeitos clínicos previsíveis e poucas consequências adversas, contribuem para este objetivo. O sugamadex, uma gama ciclodextrina hidrossolúvel, possui uma cavidade lipofílica capaz de encapsular o rocurônio. Na vigência de bloqueio neuromuscular induzido pelo rocurônio, o sugamadex forma um complexo molecular sem atividade na junção neuromuscular e, como consequência, promove a recuperação total da transmissão neuromuscular. Foi desenvolvido para reverter os efeitos do rocurônio, entretanto, também é capaz de encapsular, em menor grau, o vecurônio e demais bloqueadores neuromusculares aminoesteroidais.</p>												
<p>Na anestesia, o sulfato de magnésio mostrou-se útil na atenuação da resposta adrenérgica à intubação traqueal, no manuseio perioperatório de feocromocitomas, na profilaxia de fibrilação</p>												
<table border="0"> <tr> <td><b>Endereço:</b> Av. Londres, 616</td> <td><b>CEP:</b> 21.041-030</td> </tr> <tr> <td><b>Bairro:</b> Bonsucesso</td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>UF:</b> RJ</td> <td><b>Município:</b> RIO DE JANEIRO</td> </tr> <tr> <td><b>Telefone:</b> (21)3977-9833</td> <td><b>Fax:</b> (21)2561-2852</td> </tr> <tr> <td></td> <td><b>E-mail:</b> cephgbrj@gmail.com</td> </tr> </table>			<b>Endereço:</b> Av. Londres, 616	<b>CEP:</b> 21.041-030	<b>Bairro:</b> Bonsucesso		<b>UF:</b> RJ	<b>Município:</b> RIO DE JANEIRO	<b>Telefone:</b> (21)3977-9833	<b>Fax:</b> (21)2561-2852		<b>E-mail:</b> cephgbrj@gmail.com
<b>Endereço:</b> Av. Londres, 616	<b>CEP:</b> 21.041-030											
<b>Bairro:</b> Bonsucesso												
<b>UF:</b> RJ	<b>Município:</b> RIO DE JANEIRO											
<b>Telefone:</b> (21)3977-9833	<b>Fax:</b> (21)2561-2852											
	<b>E-mail:</b> cephgbrj@gmail.com											
Página 01 de 04												



## HOSPITAL FEDERAL DE BONSUCESSO - RJ



Continuação do Parecer: 1.335.261

atrial durante revascularização miocárdica e na analgesia perioperatória.

Entretanto, o sulfato de magnésio também potencializa a ação dos bloqueadores neuromusculares adespolarizantes. Esta potencialização é expressa pela redução do início de ação e pelo aumento da duração clínica, índice de recuperação, e recuperação da relação  $T4/T1 = 0,7$  e  $0,9$  do pancurônio, atracúrio, vecurônio, mivacúrio, cisatracúrio, e rocurônio.

Na literatura científica, até a presente data, não há estudos clínicos sobre o efeito do sulfato de magnésio, quanto ao potencial de revascularização, após a reversão do bloqueio neuromuscular, induzido pelo rocurônio, com sugamadex.

### **Objetivo da Pesquisa:**

Principal: avaliar o efeito do tratamento com sulfato de magnésio sobre a relação  $T4/T1$  após a reversão com sugamadex do bloqueio neuromuscular profundo ou moderado induzido pelo rocurônio.

Secundários: avaliar a ocorrência de eventos respiratórios graves, a incidência de bloqueio neuromuscular residual na sala de recuperação pós-anestésica, evolução da altura de  $T1$ , e a dor pós-operatória.

### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

Os riscos do sulfato de magnésio durante a anestesia e imediatamente após anestesia são o aumento dos efeitos anestésicos, especialmente da queda da pressão arterial e dos batimentos cardíacos. Os riscos do remifentanil durante a anestesia são queda da pressão arterial e dos batimentos cardíacos, dificuldade da respiração. Os riscos do rocurônio durante a anestesia são relaxamento dos músculos por mais tempo que o esperado e dificuldade da respiração. Os riscos do propofol durante a anestesia são queda da pressão arterial e dos batimentos cardíacos, dificuldade da respiração e muito sono depois da cirurgia. Os riscos da dipirona e do tramadol durante a anestesia são queda da pressão arterial e vômitos. Para todos os medicamentos é possível acontecer alergias.

Benefícios:

A utilização do sulfato de magnésio pode trazer benefícios, principalmente a diminuição da dor durante e após a cirurgia, o que resulta numa redução da quantidade de medicamentos anestésicos e outros remédios utilizados durante a anestesia. Há melhor controle da pressão arterial, fato útil principalmente em cirurgias endoscópicas nasais e de ouvido. Há menores possibilidades de alterações do ritmo do coração causadas pela cirurgia, em função do efeito protetor do magnésio. Há menor resposta inflamatória, causando menos dor.

**Endereço:** Av. Londres, 616

**Bairro:** Bonsucesso

**CEP:** 21.041-030

**UF:** RJ

**Município:** RIO DE JANEIRO

**Telefone:** (21)3977-9833

**Fax:** (21)2561-2852

**E-mail:** cephgbrj@gmail.com





## HOSPITAL FEDERAL DE BONSUCCESSO - RJ



Continuação do Parecer: 1.335.261

### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Relevante e adequada aos princípios éticos da Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde sobre pesquisa envolvendo seres humanos.

### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos foram apresentados.

### Recomendações:

Não se aplicam.

### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após avaliação, o CEP-HFB considerou o projeto aprovado, pois atende às normas da Resolução 466/12 do CNS.

### Considerações Finais a critério do CEP:

Informamos a necessidade de que sejam encaminhados a este CEP relatórios semestrais com os dados parciais da pesquisa.

Solicitamos que, ao término da pesquisa, seja encaminhada a esta Comissão uma cópia do Relatório Final.

"Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar os relatórios parciais e final" (Item XI.2.d da Resolução 466/12)

### Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_611839.pdf	19/11/2015 05:10:18		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.docx	19/11/2015 05:07:43	Paulo Alipio Germano Filho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_CONSENTIMENTO_LIVRE_ESCLARECIDO.docx	27/10/2015 13:37:36	Paulo Alipio Germano Filho	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_Direcao.pdf	27/10/2015 13:24:43	Paulo Alipio Germano Filho	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	20/10/2015 23:59:27	Paulo Alipio Germano Filho	Aceito

**Endereço:** Av. Londres, 616

**Bairro:** Bonsucesso

**CEP:** 21.041-030



**UF:** RJ

**Município:** RIO DE JANEIRO

**Telefone:** (21)3977-9833

**Fax:** (21)2561-2852

**E-mail:** cephgbrj@gmail.com

		<b>HOSPITAL FEDERAL DE BONSUCESSO - RJ</b>			
Continuação do Parecer: 1.335.261					
Outros	CARTA_DE_AUTORIZACAO_CHEFIA_SERVICO_ANESTESIOLOGIA.pdf	20/10/2015 23:47:20	Paulo Alipio Germano Filho	Aceit	
Outros	CARTA_DE_AUTORIZACAO_CHEFIA_SERVICO_OTORRINOLARINGOLOGIA.pdf	20/10/2015 23:46:23	Paulo Alipio Germano Filho	Aceit	
Declaração de Pesquisadores	SOLICITACAO_DE_AVALIACAO_PELo CEP.pdf	20/10/2015 23:41:27	Paulo Alipio Germano Filho	Aceit	
Declaração de Pesquisadores	Lattes_Nubia_V_Figueiredo.pdf	20/10/2015 23:40:09	Paulo Alipio Germano Filho	Aceit	
Declaração de Pesquisadores	Lattes_Ismar_Lima_Cavalcanti.pdf	20/10/2015 23:38:17	Paulo Alipio Germano Filho	Aceit	
Declaração de Pesquisadores	Lattes_Paulo_Alipio_Germano_Filho.pdf	20/10/2015 23:37:40	Paulo Alipio Germano Filho	Aceit	
Brochura Pesquisa	INSTRUMENTO_DE_COLETA_DE_DADOS.pdf	20/10/2015 23:33:04	Paulo Alipio Germano Filho	Aceit	
<p><b>Situação do Parecer:</b> Aprovado</p> <p><b>Necessita Apreciação da CONEP:</b> Não</p> <p style="text-align: center;">RIO DE JANEIRO, 24 de Novembro de 2015</p> <hr style="width: 30%; margin: auto;"/> <p style="text-align: center;"><b>Assinado por:</b> <b>CRISTINA CARVALHO VIANA DE ARAUJO</b> <b>(Coordenador)</b></p>					
<p><b>Endereço:</b> Av. Londres, 616  <b>Bairro:</b> Bonsucesso <b>CEP:</b> 21.041-030  <b>UF:</b> RJ <b>Município:</b> RIO DE JANEIRO  <b>Telefone:</b> (21)3977-9833 <b>Fax:</b> (21)2561-2852 <b>E-mail:</b> cephgbrj@gmail.com</p>					
Página 04 de 04					

## 9.2 Anexo B - Registro no cadastro Clinical Trials

**ClinicalTrials.gov**  
A service of the U.S. National Institutes of Health

Example: "Heart attack" AND "Los Angeles"  
Search for studies:

[Advanced Search](#) | [Help](#) | [Studies by Topic](#)

**Now Available: Final Rule for FDAAA 801 and NIH Policy on Clinical Trial Reporting**

[Find Studies](#) | [About Clinical Studies](#) | [Submit Studies](#) | [Resources](#) | [About This Site](#)

Home > Find Studies > Search Results > Study Record Detail

Trial record 1 of 3 for: germano filho  
[Previous Study](#) | [Return to List](#) | [Next Study](#)

### Magnesium Sulfate Effect Following the Reversal of Neuromuscular Blockade Induced by Rocuronium With Sugammadex


**This study is currently recruiting participants. (see Contacts and Locations)**  
Verified November 2016 by Universidade Federal do Rio de Janeiro


**Sponsor:**  
Universidade Federal do Rio de Janeiro

**Information provided by (Responsible Party):**  
Paulo Alipio Germano Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro

**ClinicalTrials.gov Identifier:**  
NCT02932254

First received: July 25, 2016  
Last updated: November 27, 2016  
Last verified: November 2016  
[History of Changes](#)

 We're building a better ClinicalTrials.gov. Check it out and tell us what you think!


 U.S. National Library of Medicine  
**ClinicalTrials.gov**

[Find Studies](#) | [About Studies](#) | [Submit Studies](#) | [Resources](#) | [About Site](#) | [PRS Login](#)




Home > [Search Results](#) > Study Record Detail  Save this study

Trial record 1 of 21 for: magnesium | Rio de Janeiro, Brazil  
[Previous Study](#) | [Return to List](#) | [Next Study](#)

### Magnesium Sulfate Effect Following the Reversal of Neuromuscular Blockade Induced by Rocuronium With Sugammadex

 The safety and scientific validity of this study is the responsibility of the study sponsor and investigators. Listing a study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government. Read our [disclaimer](#) for details.

**ClinicalTrials.gov Identifier:** NCT02932254

**Recruitment Status**  : Completed  
**First Posted**  : October 13, 2016  
**Last Update Posted**  : February 12, 2018

[View this study on Beta.ClinicalTrials.gov](#)

**Sponsor:**  
Universidade Federal do Rio de Janeiro

**Information provided by (Responsible Party):**  
Paulo Alipio Germano Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro

[Study Details](#) | [Tabular View](#) | [No Results Posted](#) | [Disclaimer](#) | [How to Read a Study Record](#)

**9.3 Anexo C – Tema livre apresentado no congresso *Euroanesthesia* 2019 e publicado no *European Journal of Anaesthesiology* volume 36/ e-suplement 57 (11AP10-6)**

**11AP10-6**

**Effect of magnesium sulphate after reversal of rocuronium-induced deep neuromuscular blockade with sugammadex**

Germano Filho P. A.<sup>1</sup>, Micuci A.<sup>2</sup>, Mesquita B.<sup>3</sup>, Guimarães R.<sup>4</sup>, Verçosa N.<sup>1</sup>, Cavalcanti I.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro (Brazil),

<sup>2</sup>Universidade Federal Fluminense - Niterói (Brazil), <sup>3</sup>Hospital Federal de Bonsucesso - Rio de Janeiro (Brazil), <sup>4</sup>Mayo Clinic - Rochester (United States)

**Background and Goal of Study:** A clinical study has demonstrated that recurrence has occurred with the use of magnesium sulphate after the neuromuscular blockade (NMB) reversal with neostigmine. In addition, there are two case reports of recurrence with magnesium sulphate following reversal of rocuronium induced NMB with sugammadex. The aim of this study was to determine the effect of magnesium sulphate after reversal of rocuronium-induced deep NMB with sugammadex.

**Materials and Methods:** After approval of the protocol by the Hospital Ethics Committee on Human Rights in Research (Clinical Trials Register NCT 02932254) and obtaining an informed consent from the patients, 30 adult patients, ASA class 1-2, aged 18-65 yr were enrolled in this randomized controlled trial. Patients were randomly distributed electronically into two groups, according to the solution infused: 100 mL solution containing 60 mg.kg<sup>-1</sup> magnesium sulphate (DM) and 100 mL of saline (DS), intravenously. After anesthetic induction and loss of consciousness, contraction of the adductor pollicis muscle in response to ulnar nerve train-of-four (TOF) stimulation was acceleromyographically quantified using a TOF-Watch SX™, with calibration and signal stabilization. All patients received rocuronium 0.6 mg.kg<sup>-1</sup> and tracheal intubation was performed after maximum NMB. Anesthesia was maintained with remifentanyl infusion and target controlled infusion of propofol. When two post-tetanic counts were obtained, NMB was antagonized with 4 mg.kg<sup>-1</sup> sugammadex bolus. The study solution was administered after a TOF>0.9 or more. After infusion of the study solution, TOF <0.9 of the base value was considered clinically relevant. In case of TOF <0.9 beyond 60 min, sugammadex was readministered. Categorical data were compared using Fisher's exact test.

**Results and Discussion:** We analyzed 28 cases. TOF<0.9 occurred in 9 (DM) and 1 (DS) patients, P <0.0044. Readministration of sugammadex was required in four patients. There was no recurrence of NMB until 24 hours postoperatively. Magnesium acts at the neuromuscular junction and potentiates minimal amounts of rocuronium.

**Conclusions:** Magnesium sulphate treatment significantly affects the TOF ratio in the reversal with sugammadex of rocuronium-induced deep NMB.

**References:**

Hans GA, et al. Eur J Anaesthesiol 2012; 29: 95–9.

9.4 Anexo D – Tema livre apresentado no congresso *Euroanesthesia 2019* e publicado no *European Journal of Anaesthesiology* - volume 36/ e-suplement 57 (11AP10-7)

### 11AP10-7

#### Effect of magnesium sulphate after reversal of rocuronium-induced moderate neuromuscular blockade with sugammadex

Germano Filho P. A.<sup>1</sup>, Micuci A.<sup>2</sup>, Campos A.<sup>3</sup>, Guimarães L.<sup>4</sup>, Cavalcanti I.<sup>5</sup>, Verçosa N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro (Brazil),

<sup>2</sup>Universidade Federal Fluminense - Niterói (Brazil), <sup>3</sup>Americas Medical City - Rio de Janeiro (Brazil), <sup>4</sup>Hospital Federal de Bonsucesso - Rio de Janeiro (Brazil), <sup>5</sup>Universidade Federal Fluminense - Niterói (Brazil)

**Background and Goal of Study:** A clinical study has demonstrated that recurrence has occurred with the use of magnesium sulphate after the neuromuscular blockade (NMB) reversal with neostigmine. In addition, there are two case reports of recurrence with magnesium sulphate following reversal of rocuronium induced NMB with sugammadex. The aim of this study was to determine the effect of magnesium sulphate after reversal of rocuronium-induced moderate NMB with sugammadex.

**Materials and Methods:** After approval of the protocol by the Hospital Ethics Committee on Human Rights in Research (Clinical Trials Register NCT 02932254) and obtaining an informed consent from the patients, 30 adult patients, ASA class 1-2, aged 18-65 yr were enrolled in this randomized controlled trial. Patients were randomly distributed electronically into two groups, according to the solution infused: 100 mL solution containing 60 mg.kg<sup>-1</sup>magnesium sulphate (MM) and 100 mL of saline (MS), intravenously. After anesthetic induction and loss of consciousness, contraction of the adductor pollicis muscle in response to ulnar nerve train-of-four (TOF) stimulation was acceleromyographically quantified using a TOF-Watch SX™, with calibration and signal stabilization. All patients received rocuronium 0.6 mg.kg<sup>-1</sup>and tracheal intubation was performed after maximum NMB. Anesthesia was maintained with remifentanyl infusion and target controlled infusion of propofol. When two responses to TOF were achieved, NMB was antagonized with sugammadex 2 mg.kg<sup>-1</sup> in bolus. The study solution was administered after a TOF>0.9 or more. After infusion of the study solution, TOF <0.9 of the base value was considered clinically relevant. In case of TOF <0.9 beyond 60 min,

sugammadex was readministered. Categorical data were compared using Fisher's exact test.

**Results and Discussion:** We analyzed 29 cases. TOF<0.9 occurred in 11 (MM) and 0 (MS) patients, P <0.0001. Readministration of sugammadex was required in two patients. There was no recurrence of NMB until 24 hours postoperatively. Magnesium acts at the neuromuscular junction and potentiates minimal amounts of rocuronium.

**Conclusions:** Magnesium sulphate treatment significantly affects the TOF ratio in the reversal with sugammadex of rocuronium-induced moderate neuromuscular block.

**References :**

Hans GA, et al. Eur J Anaesthesiol 2012; 29: 95–9.



**9.5 ANEXO E – Artigo publicado no periódico *Journal of Clinical Anesthesia Online* ISSN: 1873-4529; *Print* ISSN: 0952-8180; Impacto Cite Score – Scopus de 6,7 e *Journal Citation Reports* 9,375. Qualis CAPES categoria A1, Medicina III.**

Journal of Clinical Anesthesia xxx (xxxx) 111186

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

**Journal of Clinical Anesthesia**

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jclinane](http://www.elsevier.com/locate/jclinane)

Original Contribution

## Recurarization with magnesium sulfate administered after two minutes sugammadex reversal: A randomized, double-blind, controlled trial

Paulo A. Germano-Filho (MSc)<sup>a, b, \*</sup>, Ismar L. Cavalcanti (PhD)<sup>b, c</sup>, Angelo J.Q.R. Micuci (MSc)<sup>d</sup>,  
Guillermo C. Velarde (PhD)<sup>e</sup>, Hans D. de Boer (PhD)<sup>f</sup>, Nubia Verçosa (PhD)<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Surgery, Anesthesiology, Surgical Sciences Postgraduate Program, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil  
<sup>b</sup> Department of General and Specialized Surgery, Anesthesiology, Universidade Federal Fluminense, Niterói, Brazil  
<sup>c</sup> Department of General and Specialized Surgery, Anesthesiology, Medical Sciences Postgraduate Program, Universidade Federal Fluminense, Niterói, Brazil  
<sup>d</sup> Department of Anesthesiology, Hospital Federal de Bonsucesso, Rio de Janeiro, Brazil  
<sup>e</sup> Department of Statistics, Medical Sciences Postgraduate Program Universidade Federal Fluminense, Niterói, Brazil  
<sup>f</sup> Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Martini General Hospital, Groningen, the Netherlands

---

ARTICLE INFO	ABSTRACT
<p><b>Keywords:</b>            Neuromuscular blockade            Neuromuscular blocking agents            Rocuronium            Magnesium sulfate            Sugammadex            Postoperative residual curarization</p>	<p><b>Study objective:</b> The current study tested the hypothesis that magnesium sulfate after reversal with sugammadex causes recurarization.</p> <p><b>Design:</b> A single-center, prospective, randomized, double-blind, controlled trial.</p> <p><b>Setting:</b> Tertiary care hospital in Rio de Janeiro, Brazil.</p> <p><b>Patients:</b> Included 60 patients undergoing for elective otolaryngological surgery.</p> <p><b>Interventions:</b> All patients received total intravenous anesthesia and a single dose of rocuronium (0.6 mg/kg). In 30 patients, the neuromuscular blockade was reversed with sugammadex (4 mg/kg) at the reappearance of one or two posttetanic counts (deep-blockade series). In 30 other patients, sugammadex (2 mg/kg) was administered at the reappearance of the second twitch of the train-of-four (moderate-blockade series). After the normalized train-of-four ratio recovered to <math>\geq 0.9</math>, the patients in each series were randomized to receive intravenous magnesium sulfate (60 mg/kg) or placebo for 10 min. Neuromuscular function was measured by acceleromyography.</p> <p><b>Measurements:</b> The primary outcome was the number of patients who exhibited recurarization (normalized train-of-four ratio &lt; 0.9). The secondary outcome was rescue with an additional dose of sugammadex after 60 min.</p> <p><b>Main results:</b> In the deep-blockade series, a normalized train-of-four ratio &lt; 0.9 occurred in 9/14 (64%) patients receiving magnesium sulfate and 1/14 (7%) receiving placebo, RR 9.0 (95% CI: 62–1.30), and (<math>p = 0.002</math>), with four rescues with sugammadex. In the moderate-blockade series, neuromuscular blockade recurred in 11/15 (73%) patients receiving magnesium sulfate and in 0/14 (0%) receiving placebo (<math>p &lt; 0.001</math>), with two rescues. The absolute differences in recurarization were 57% and 73% in the deep-blockade and moderate-blockade, respectively.</p> <p><b>Conclusions:</b> Single-dose magnesium sulfate led to a normalized train-of-four ratio &lt; 0.9, 2 min after recovery from rocuronium-induced deep and moderate neuromuscular blockade using sugammadex. Additional sugammadex reversed prolonged recurarization.</p>

---

**1. Introduction**

Magnesium is the second most abundant intracellular ion, and it is essential for many cellular functions and over 300 enzymatic reactions [1,2]. It has an inhibitory action on neuronal synapses through endogenous antagonism at calcium channels. In anesthesiology, its benefits include reductions in perioperative pain [3], the use of anesthetics [4–6], blood loss [7], and postoperative agitation [8], as well having an adjunct role in blood pressure control [9].

In addition, magnesium sulfate affects muscle contraction by enhancing competitive neuromuscular blockade [10]. A recent meta-analysis showed that pretreatment with magnesium sulfate reduced the onset time of the effect of nondepolarizing neuromuscular blocking agents and lengthened their clinical duration and recovery index [2].

\* Corresponding author at: Rua Visconde de Caravelas, 98/403, Rio de Janeiro, RJ CEP 22271-042, Brazil.  
 E-mail address: [pauloalipio1976@gmail.com](mailto:pauloalipio1976@gmail.com) (P.A. Germano-Filho).

<https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2023.111186>  
 Received 26 January 2023; Received in revised form 8 June 2023; Accepted 13 June 2023  
 0952-8180/© 20XX

Moreover, magnesium sulfate has been shown to cause recurarization when administered immediately after either spontaneous recovery [11,12] from aminosteroid-induced neuromuscular blockade or reversal with neostigmine [13]. Thus, there is a risk for potential respiratory complications from the use of magnesium sulfate, especially if the normalized train-of-four ratio is  $<0.9$  on objective monitoring of neuromuscular function [14,15].

Sugammadex is a  $\gamma$ -cyclodextrin that encapsulates rocuronium and vecuronium molecules at a ratio of 1:1 and reverses all degrees of neuromuscular blockade, with reduced risk of residual neuromuscular blockade [16–18]. Although pretreatment with magnesium sulfate does not alter the time of neuromuscular blockade reversal with sugammadex [19–21], there is a case report showing that after complete sugammadex reversal of neuromuscular blockade, at an adequate dose, magnesium sulfate infusion (60 mg/kg) led to significant recurarization, a train-of-four of 67%, and 25% first twitch [22]. Moreover, experimental studies have suggested that only complete neuromuscular blockade reversal [23] and high doses of sugammadex [16,23] can avoid or treat recurarization caused by magnesium sulfate. We hypothesize that magnesium sulfate administered after reversal of neuromuscular blockade with sugammadex causes recurarization of rocuronium-induced neuromuscular blockade.

The objective of the present study was to determine the effects of magnesium sulfate on the normalized train-of-four ratio two minutes after reversal of deep and moderate rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex.

## 2. Methods

### 2.1. Trial design and study population

The protocol used in the present single-center, prospective, randomized, controlled, double-blinded clinical study was approved by the Research Ethics Committee of Hospital Federal de Bonsucesso (Rio de Janeiro, Brazil; CAAE02953612.1.0000.5253) and registered in the Clinical Trials Database (NCT02932254; Principal Investigator: Germano-Filho) before the start of patient recruitment. The recommendations of the CONSORT 2010 Statement [24] and the Good Clinical Research Practice in Pharmacodynamic Studies of Neuromuscular Blocking Agents II: the Stockholm Revision [25] were followed. All patients signed the informed consent form before inclusion in this study. Auxiliary researchers assessed eligibility, obtained informed consent and re-

cruited participants during the pre-anesthetic consultation. The complete protocol can be accessed by request to the main researcher.

This investigation was designed as two independent studies (Fig. 1). In the first study, the deep-blockade series, the patients were allocated to receive either magnesium sulfate or saline solution two minutes after reversal of rocuronium-induced deep neuromuscular blockade. In the second study, the moderate-blockade series, a similar procedure was performed two minutes after reversal of moderate neuromuscular blockade.

In total, 72 patients of both sexes who were scheduled for elective otolaryngological surgery with a duration of  $>90$  min were eligible. They were aged between 18 and 65 years, had American Society of Anesthesiologists physical status I or II, and body mass index  $<25$  kg/m<sup>2</sup>. The exclusion criteria were suspicion or history of neuromuscular diseases or difficult airway, kidney or liver dysfunction, electrolyte disorders, breastfeeding women, pregnant or potentially pregnant women, use of drugs that interfere with neuromuscular transmission, allergy to the medications used, inability to sign the consent form, and having participated in other studies in the previous 30 days.

### 2.2. Perioperative management

Standard monitoring in the operating room included pulse oximetry, electrocardiography, capnography, noninvasive measurement of blood pressure, bispectral index, and esophageal and peripheral temperature. To measure the concentration of serum magnesium using the Arsenazo method (Architect c16000®, Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, USA), 5 ml of blood was collected before anesthesia induction and 10 min after infusion of the study solution.

After preoxygenation, induction and maintenance of total intravenous anesthesia were performed through target-controlled infusion of propofol  $3.5 \pm 1.5$   $\mu\text{g/ml}$  (Diprifusor Master TCI®, Fresenius Vial, Brézins, France) and remifentanyl  $0.15$  to  $0.40$   $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  (Colleague® volumetric infusion pump; Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, Illinois, USA). To facilitate tracheal intubation, a single dose of rocuronium ( $0.6$  mg/kg) was administered after neuromuscular monitoring. The lungs were put on volume-controlled ventilation with an oxygen–air mixture aimed at maintaining capnometry readings between 30 and 35 mmHg and oxygen saturation above 95%. A thermal blanket was used to maintain central and peripheral temperatures above 35 °C and 32 °C, respectively. Postoperative tracheal extubation

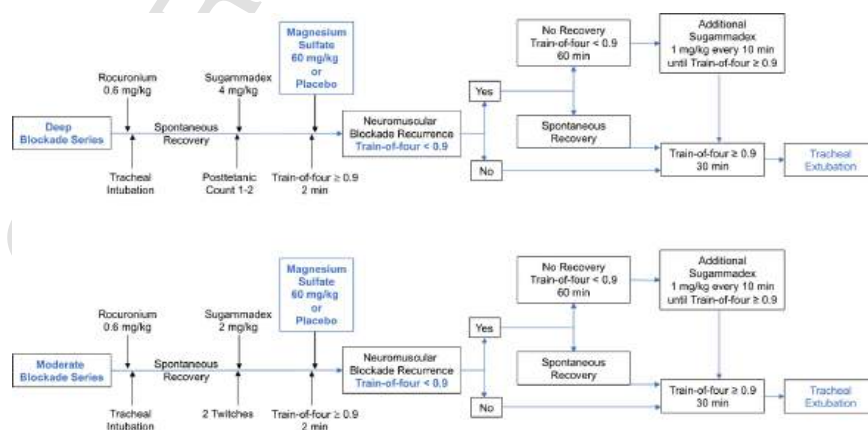


Fig. 1. Study Protocol. The deep neuromuscular blockade series and moderate neuromuscular blockade series are independent. Patients were randomly allocated at a 1:1 ratio to receive magnesium sulfate or placebo in this double-blind controlled study.

followed recovery of the normalized train-of-four ratio to  $\geq 0.9$ , as described below.

### 2.3. Neuromuscular monitoring and interventions

Neuromuscular function was evaluated by acceleromyography using the TOF-Watch® SX Monitor (Organon Ltd., Dublin, Ireland). The contractions of the adductor pollicis muscle in response to stimulation of the ulnar nerve were recorded by TOF-Watch® SX Monitor software (version 2.3; Organon Ltd., Dublin, Ireland). After the skin was cleaned, surface electrodes (Red Dot 3 M Health Care; Neuss, Germany) were placed on the wrist for stimulation. The piezoelectric transducer and the skin thermistor were secured to a hand adapter (Hand Adapter®; Organon Ltd., Dublin, Ireland) and kept in the same position. This monitoring was performed exclusively on the dominant arm.

Following loss of consciousness, the signal of the neuromuscular monitor was calibrated and stabilized. First, calibration mode 2 followed some train-of-four stimulations and a 50-Hz tetanic stimulation for 5 s. Supramaximal square-wave impulses of 200 ms at a frequency of 2 Hz were used for train-of-four stimulation at 15-s intervals. After obtaining the stabilized train-of-four (i.e.,  $< 5\%$  variation over 2–5 min), single dose of rocuronium (0.6 mg/kg) was administered for 5 s. Tracheal intubation was performed when there was no response to train-of-four stimulation in three consecutive measurements.

In the deep-blockade series, sugammadex (4 mg/kg) was injected upon spontaneous recovery from the first or second response in the posttetanic count (50-Hz tetanus for 5 s, followed by 15 single twitches). In the moderate-blockade series, sugammadex (2 mg/kg) was injected after recovery from two responses to train-of-four. In both series, the study solution was administered when the normalized train-of-four ratio reached  $\geq 0.9$  for 2 min.

The patients were randomly allocated at a 1:1 ratio to receive either the solution containing magnesium sulfate (60 mg/kg; 50% concentration; Isofarma, Eusébio, State of Ceará, Brazil) or sodium chloride 0.9%, both in a total volume of 100 ml. The infusion was administered over 10 min via an infusion pump (Colleague® volumetric infusion pump; Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, Illinois, USA). The recurarization was defined as a normalized train-of-four ratio  $< 0.9$ . The normalized train-of-four ratio was defined as the train-of-four ratio on recovery to the baseline train-of-four ratio before rocuronium administration. For example, for a baseline train-of-four ratio of 1.20, the recovery value of the 90% train-of-four ratio corresponds to 1.08 on the monitor. If there was no recurarization for 30 min, tracheal extubation was performed. If the recurarization persisted for 60 min, a rescue dose of sugammadex was administered (1 mg/kg every 10 min) until the normalized train-of-four ratio recovered to at least 0.9. If there were no new recurarizations for 30 min, tracheal extubation was performed. In the postanesthesia care unit (PACU), a train-of-four test was performed in all patients every 5 min (three consecutive measurements at 15-s intervals). Rescue with sugammadex was performed if there was recurarization. All complications occurring within the first 24 h postoperatively were recorded.

### 2.4. Outcome measures

The primary outcome of the present study was the number of patients who exhibited recurarization since the start of the infusion of the study solution. The reference value was a normalized train-of-four ratio  $< 0.9$  in three consecutive measurements. The secondary outcome was the number of patients who received rescue sugammadex. There were no changes in the definition and measures of the primary and secondary outcomes.

Additional outcomes were differences between the baseline levels of serum magnesium and levels after infusion of the study solution, as well as the rate of complications within the 24 h after tracheal extubation.

### 2.5. Sample size, randomization, and blinding

The sample size was calculated according to the hypothesis superiority that magnesium sulfate leads to a normalized train-of-four ratio  $< 0.9$  after reversal of neuromuscular blockade with sugammadex. The assumption was that a decrease in the normalized train-of-four ratio to values  $< 0.9$  is clinically significant [15,17]. Thus, recurarization is a dichotomous categorical variable. In a previous study by Hans et al. [11], neuromuscular blockade recurred in all patients who received magnesium sulfate and in none in the placebo group after spontaneous recovery ( $p < 0.001$ ). However, we stipulated a smaller difference between the proportions of recurarization to increase the sample size and study accuracy. For this conservative option, arbitrated the proportion of 75% of recurarization in the magnesium sulfate group and 0% in the placebo group. The reason for this choice was the pharmacological reversal of neuromuscular blockade. The sample size calculation was based on the comparison of the recurarization proportion through a two-tailed test in the magnesium sulfate and placebo groups, considering a significance level of 0.05, test power of 0.80, a minimally significant discrepancy of zero, and a 1:1 ratio between the two groups, leading to 14 patients in each group of the deep-blockade series. Thirty-six patients were recruited (18 receiving magnesium sulfate and 18 receiving placebo) to allow for patient dropout. In the moderate-blockade series, the same calculation also determined 14 patients. Therefore, 36 patients were recruited (18 receiving magnesium sulfate and 18 receiving placebo) to allow for dropout.

Auxiliary researchers assessed eligibility, obtained informed consent, and recruited participants during the pre-anesthetic consultation.

The participants were randomized to deep-blockade or moderate-blockade series using QuickCals software, version 6.0 (GraphPad Software, San Diego, California, USA); in 1:1 ratio. The allocation sequence in each series (depth or moderate) determined the order of performing the research.

Another independent electronic list of the same software was used in each series they were intervention allocated either to the group (magnesium sulfate) or the control group (saline) at a 1:1 ratio in a sealed envelope.

The leading researcher was responsible for delivering a sealed envelope with the allocation sequence to an anesthesiologist who was not involved in the study. This anesthesiologist not participating in the investigation prepared the study solutions (magnesium sulfate or saline), which had identical appearances. Allocation concealment in the intervention or saline groups was applied to all the researchers, PACU team, surgeons, and participants of research.

### 2.6. Statistical analysis

Statistical analyses were separately performed for the deep-blockade and moderate-blockade series. The primary outcome was considered a dichotomous categorical variable. Sample tests for equality of proportions with continuity correction were used to compare the proportions with a 95% confidence interval. The null hypothesis was rejected when  $p < 0.05$ . All numerical variables were analyzed using the Wilcoxon rank sum test with continuity correction. A type I error ( $\alpha$ ) of 5% was assumed for the calculation of two-tailed  $p$ -values. A value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant. Categorical data were compared using Fisher's exact tests or chi-square tests, as appropriate. The tests for numerical variables were two-tailed while the tests for categorical variables were one-tailed because the objective was to identify large discrepancies between observed and expected data. For the secondary outcome, the comparison was performed using Fisher's exact test for count data. All statistical tests were conducted using R Software version 3.6.1 (<https://www.r-project.org>).



### 3. Results

Of the 72 patients recruited between October 2016 and March 2017, 12 were excluded from the study protocol. Of the 60 randomized patients, three were excluded from follow-up and analysis due to a failure in the neuromuscular function monitor (Fig. 2). Fifty-seven patients were included in the analysis. There were no changes to the original protocol for this study. There were no differences in the patients' characteristics (Table 1).

#### 3.1. Deep-blockade series

In four of these patients, the normalized train-of-four ratio had recovered to 1.0 before the study solution was infused. There was recurarization in 9/14 patients (64%) in the magnesium sulfate group and in 1/14 patient (7%) in the placebo group ( $p = 0.002$ ), RR 9.0 (95% CI: 62–1.30) (Table 2). The absolute differences in recurarization were 57% in the deep-blockade series. The minimum normalized train-of-four had a median [95% CI] of 0.84 [0.74–0.91] among patients in the deep-blockade series with recurarization. The time to recovery normalized train-of-four ratio  $\geq 0.9$  was median (interquartile range) of 17 (7.50–23.75) and 1 min, in the magnesium and placebo groups, respectively. The sole recurarization in the placebo group occurred after 6.5 min.

Four patients with recurarization (44.4%), in the magnesium sulfate group, received a single additional dose of sugammadex ( $p = 0.097$ ). No additional recurarizations or complications were reported.

#### 3.2. Moderate-blockade series

A normalized train-of-four ratio of 1.0 was observed in seven patients before the study solution was infused. Neuromuscular blockade recurred in 11/15 (73%) patients in the magnesium sulfate group and in 0/14 (0%) of the patients in the placebo group ( $p < 0.001$ ) (Table 2). The absolute differences in recurarization were 73% in the moderate-blockade series. The minimum normalized train-of-four had a median [95% CI] of 0.89 [0.81–0.94] among patients in the moderate-blockade series with recurarization. The time to recovery normalized train-of-four ratio  $\geq 0.9$  in the magnesium group was median (interquartile range) of 1.50 (0.69–3.50) min.

Two patients with recurarization required an additional single dose of sugammadex (18.2%) ( $p = 0.482$ ). No adverse events or additional recurarizations were reported during the study period.

In both series, there was a significant difference in the serum concentration of magnesium before and after infusion (Table 3).

### 4. Discussion

This study confirmed the experimental hypothesis that administration of magnesium sulfate after two minutes of recovery (train-of-four ratio  $\geq 0.9$ ) from deep and moderate rocuronium-induced neuromuscular blockade by using sugammadex leads to recurarization.

Hans et al. [11] demonstrated recurarization after magnesium sulfate (50 mg/kg for 5 min) in all patients after spontaneous recovery of rocuronium-induced neuromuscular blockade. In addition, Fawcett and Stone [13] reported recurarization after reversal with neostigmine (using magnesium sulfate 19.2 mg/kg for 5 min). Otherwise, following sugammadex 2.1 mg/kg (second twitch) and total neuromuscular reversal, magnesium sulfate infusion (60 mg/kg over 5 min; serum magnesium level of 2.67 mM) caused recurarization [22]. The recurarization in the present and other studies can be explained by single infusions of magnesium at different doses and speeds differentially increasing the serum concentrations of magnesium. Thus, there is a possible association between serum levels of magnesium and clinical effects of recurarization.

In the present study, the minimum normalized train-of-four ratio had a median [95% CI] of 0.84 [0.74–0.91] among patients in the deep-blockade series with recurarization. In the moderate-blockade series, these values were 0.89 [0.81–0.94]. Unterbuchner et al. [22], and Fuchs-Buder and Tassonyi [12] observed minimum train-of-four ratios of 0.49 [0.4–0.58] and 0.67 and a median of two twitches (range 0–4), respectively. The differences in minimum values of train-of-four between these studies can be explained by the faster infusion [22] and dose administered [12], leading to a higher concentration of magnesium.

In our study, the recovery time to a train-of-four ratio  $\geq 0.9$  in recurarized patients was longer in the deep-blockade series (nine patients, median: 17 [7.50–23.75] min) than in the moderate-blockade series (11 patients, median: 1.50 [0.60–3.50] min) (Table 2), probably because of the difference in residual rocuronium levels in the biophase. Other authors reported recovery in 45 [27–68] min [11] and 20 min [13]. Unterbuchner et al. [22] observed recurarization that lasted 45 min in a

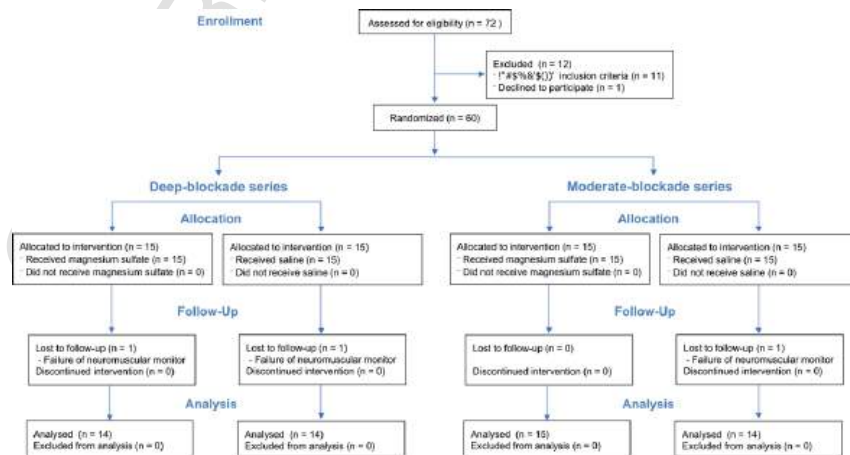


Fig. 2. Consolidate standards of reporting trials (CONSORT) diagram showing flow of study participants.

**Table 1**  
Patient characteristics and duration of surgery.

	Deep Neuromuscular Blockade Series		Moderate Neuromuscular Blockade Series	
	Magnesium n = 14	Placebo n = 14	Magnesium n = 15	Placebo n = 14
Male/female	8/6	5/9	8/7	8/6
Age, yr	34 (29–45)	33 (22–43)	26 (20–37)	32 (22–36)
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	21.7 (20.9–23)	23.6 (22–24.3)	22.8 (21.3–24.7)	22.8 (20.3–24.3)
American Society of Anesthesiologists physical status, 1/II	9/5	10/4	12/3	11/3
Duration of surgery, min	131.8 (95.3–154.3)	93 (70.6–110)	117 (103.4–145.8)	117.6 (93.4–138.8)
Total consumption of rocuronium, mg	58.7 (56.1–62.5)	61.1 (57.4–70.8)	65.9 (55.1–80.6)	59.7 (55.6–70.1)
Time to sugammadex administration, min	15 (12–20)	20 (14.2–24.7)	34 (30–42)	35.5 (30–40.2)

Data are medians (interquartile range, 25–75) or number of patients.

case report of moderate neuromuscular blockade reversal with sugammadex. The reason for this difference may be due to the plasma magnesium concentration being 2.67 mM/L in Unterbuchner et al. [22] and 1.71 mM/L in our study.

Additional sugammadex was required in six patients (four in the deep-blockade series and two in the moderate-blockade series) because the normalized train-of-four ratio was < 0.9 for 60 min. There was no recurarization after the second dose of sugammadex, probably because of the simultaneous drop both in plasma magnesium levels and in free rocuronium through redistribution, metabolism, and binding to the additional sugammadex.

The results of the present study may be explained by the synergistic effect of magnesium and free rocuronium molecules on the neuromuscular transmission safety margin according to experimental studies [23,26]. First, sugammadex does not need to encapsulate all rocuronium molecules for the clinical effect to be reached [16]. To reverse the train-of-four ratio to  $\geq 0.9$  with sugammadex, the free rocuronium fraction was 25% to 40% [23]. However, in an ex vivo study, a ratio of 1.43 (0.83–2.02) between sugammadex and rocuronium molecules was required for a train-of-four ratio of 0.99 ( $\pm 0.006$ ) [23]. It is the free rocuronium that modulates the release of acetylcholine, acting on pre-junctional receptors nicotinic  $\alpha_3\beta_2$  [27,28], muscarinic  $M_2$  and  $M_1$  [29], and purinergic  $A_1$  and  $A_{2A}$  [30–32]. Last, Bom et al. [16] demonstrated,

based on  $EC_{50}$  values of rocuronium, that presynaptic nicotinic receptors are more sensitive and being fatigued as T4 height starts to decrease before T1 height is affected.

Second, magnesium potentiates neuromuscular blockade through the inhibition of acetylcholine release regulated by voltage-dependent calcium presynaptic channels, attenuation of muscle fiber excitability, and decreased depolarization as acetylcholine reaches the motor endplate [2,23,33]. Magnesium (1 mM/L) in the presence of neuromuscular blockade is able to inhibit neuromuscular transmission [34]. As a result, more acetylcholine is required to produce a normal degree of depolarization in the endplate [34].

Magnesium and sugammadex have no affinity, and microcalorimetry studies have not found complex formation [16]. However, an association between an increase in the concentration of magnesium and an increase in the sugammadex  $EC_{50}$  from 3.67  $\mu$ M to 5.36  $\mu$ M ( $p < 0.0001$ ) was observed in an ex vivo study [23]. In contrast, there was no difference with regard to  $EC_{0.95}$  values ( $p = 0.542$ ) [23], i.e., more rocuronium molecules were encapsulated by sugammadex. Consequently, magnesium potentiates the effects of partial occupation of postjunctional nicotinic receptors by free molecules of rocuronium [16]. As a result, the final effect on the reduction in muscle contraction force was greater than that caused by the action of rocuronium or magnesium alone [23]. In the practice of anesthesiology, especially in studies on neuromuscular blockade, the doses used are between 30 and 60 mg/kg [35].

Our results suggest the need for closer monitoring during the administration of magnesium sulfate after reversal with sugammadex. This is the main clinical impact of this present study. Although acceleromyography is unable to evaluate the safety margin of neuromuscular transmission, objective monitoring of neuromuscular function is the only tool available to detect recurarization [36]. Additional risks may be associated with the inadvertent use of low doses of sugammadex [36,37], with the fast administration of magnesium sulfate, with repeated doses of magnesium sulfate, and with the association of other factors that affect neuromuscular transmission, especially halogenated anesthetics [25].

The present study has some limitations. First, the serum level of magnesium was not measured during spontaneous recovery of the normalized train-of-four ratio to 0.9 after magnesium sulfate and in the patients receiving additional sugammadex doses. Second, the results were restricted to a single administration of magnesium sulfate and total intravenous anesthesia. Third, although the train-of-four ratio is overestimated by acceleromyography [15], the parameters compared were the baseline normalized train-of-four ratio and the other train-of-four ratio measurements. Fourth, we did not evaluate the recovery of the height of T1. Fifth, the only patient with recurarization in the placebo group recovered after 1 min. This finding can be considered an artifact and explained by the data being interpreted and recorded according to the

**Table 2**  
Comparison for primary outcome (recurarization) between groups in the deep neuromuscular blockade series and moderate neuromuscular blockade series.

Variable	Deep Neuromuscular blockade series			Moderate Neuromuscular blockade series		
	Magnesium n = 14	Placebo n = 14	p Value	Magnesium n = 15	Placebo n = 14	p Value
Train-of-four ratio after calibration and signal stabilization and before rocuronium administration	1.07 (1.03–1.10)	1.03 (0.98–1.09)	0.420	1.09 (1.04–1.12)	1.09 (1.06–1.10)	0.775
Sugammadex to normalized train-of-four ratio $\geq 0.9$ , min <sup>††</sup>	2.25 (1.7–3.4)	2.50 (1.84–5.0)	0.464	3.0 (2.0–3.5)	2.25 (1.56–3.4)	0.269
Patients with recurarization, % <sup>‡</sup>	64% (0.26–1.0)	7%	0.002	73% (0.47–1.0)	0%	<0.001
Interval up to minimum TOF value <sup>‡</sup>	0.19 (0.09–0.24)	0.00 (–0.07–0.6)	<0.001	0.14 (0.10–0.20)	0.08 (0.07–0.11)	0.029
Normalized train-of-four ratio in PACU <sup>‡</sup>	1.0 (0.99–1.04)	1.06 (0.98–1.10)	0.356	1.10 (1.06–1.13)	1.08 (1.04–1.15)	-

Data are median (interquartile range, 25–75), numbers (%) and [95% CI] for incidence. <sup>†</sup>Wilcoxon rank sum test with continuity correction, <sup>‡</sup>sample test for equality of proportions with continuity correction, <sup>††</sup>Wilcoxon rank sum test. If the train-of-four ratio is 1.10, then the acceptable recovery value (90%) is 0.99. PACU = postanesthesia care unit.

**Table 3**  
Comparison of magnesium plasma concentrations at baseline and after study solution administration.

Magnesium plasma concentrations <sup>†</sup>	Deep			Moderate		
	Neuromuscular Blockade Series			Neuromuscular Blockade Series		
	Magnesium	Placebo	p Value	Magnesium	Placebo	p Value
Baseline, mM/L	0.85 (0.80–0.90)	0.87 (0.83–0.91)	0.543	0.91 (0.79–0.98)	0.98 (0.91–1.03)	0.158
After study solution, mM/L	1.44 (1.27–1.89)	0.83 (0.76–0.87)	<0.001	1.71 (1.41–1.98)	0.81 (0.76–0.87)	<0.001

Data are median (interquartile range, 25–75). <sup>†</sup>Wilcoxon rank sum test with continuity correction.

Stockholm protocol (three consecutive measurements with 15-second intervals) [25].

In conclusion, it was demonstrated that a single dose of magnesium sulfate leads to a normalized train-of-four ratio < 0.9, at 2 min after reversal of rocuronium-induced deep and moderate neuromuscular blockade with sugammadex. The administration of an additional dose of sugammadex led to recovery of the normalized train-of-four ratio to 0.9.

#### Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

#### Disclosures

The authors received no specific funding for this work. Support was provided solely from institutional and departmental sources (Department of Anesthesiology, Hospital Federal de Bonsucesso, Rio de Janeiro, Brazil).

#### CRediT authorship contribution statement

**Paulo A. Germano-Filho** : Conceptualization, Data curation, Formal analysis, Investigation, Methodology, Project administration, Resources, Visualization, Writing – original draft, Writing – review & editing. **Ismar L. Cavalcanti** : Conceptualization, Formal analysis, Methodology, Supervision, Validation, Visualization, Writing – review & editing. **Angelo J.Q.R. Micuci** : Formal analysis, Investigation, Visualization, Writing – review & editing. **Guillermo C. Velarde** : Formal analysis, Writing – review & editing. **Hans D. de Boer** : Formal analysis, Writing – review & editing. **Nubia Verçosa** : Conceptualization, Formal analysis, Methodology, Supervision, Validation, Visualization, Writing – review & editing.

#### Declaration of Competing Interest

Paulo A. Germano-Filho, Ismar L. Cavalcanti and Hans D. de Boer, received travel support from Merck Sharp & Dohme Ltd. Hans D. de Boer is treasurer of the ERAS Society. Other authors do not have conflicts of interest. Merck Sharp & Dohme Ltd. did not participate at any stage of this study.

#### Acknowledgments

The authors thank Lorena Guimarães, MD, Ariane Campos, MD, Bruna Mesquita, MD, Márcio Nagatsuka, MD, Heloisa Bittencourt MD, and Andreia Barros, MD (Department of Anesthesiology, Bonsucesso Federal Hospital, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil) for their contri-

bution as assistant researchers. To Professor Louis Barrucand, PhD (Federal University of Rio de Janeiro, Brazil - *in memoriam*) for his contribution to the initial statistical design.

#### References

- [1] Lingam I, Robertson N.J. Magnesium as a neuroprotective agent: a review of its use in the fetus, term infant with neonatal encephalopathy, and the adult stroke patient. *Dev Neurosci* 2018;40:1–12. <https://doi.org/10.1159/000484891>.
- [2] Rodríguez-Rubio L, García Solís, del Pozo J, Nava E, Jordán J. Interaction between magnesium sulfate and neuromuscular blockers during the perioperative period. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth* 2016;34:524–34. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2016.06.011>.
- [3] De Oliveira G.S, Castro-Alves L.J, Khan J.H, McCarthy R.J. Perioperative systemic magnesium to minimize postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2013;119:178–90. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318297630d>.
- [4] Rodríguez-Rubio L, Nava E, del Pozo J.S.G, Jordán J. Influence of the perioperative administration of magnesium sulfate on the total dose of anesthetics during general anesthesia. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth* 2017;39:129–38. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2017.03.038>.
- [5] Cavalcanti LL, De Lima F.L.T, Da Silva M.J.S, Da Cruz Filho R.A, Braga E.L.C, Verçosa N. Use profile of magnesium sulfate in anesthesia in Brazil. *Front Pharmacol* 2019;10:1–8. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00429>.
- [6] Stenberg E, dos Reis Falcão L.F, O’Kane M, Liem R, Pourmaras D.J, Salminen P, et al. Guidelines for perioperative care in bariatric surgery: enhanced recovery after surgery (ERAS) society recommendations: a 2021 update. *World J Surg* 2022;46:729–51. <https://doi.org/10.1007/s00268-021-06394-9>.
- [7] Liu W, Jiang H, Pu H, Hu D, Zhang Y. The effect of magnesium sulfate on surgical field during endoscopic sinus surgery. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e16115. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016115>.
- [8] Elserly H.E, Metyas M.C, Elfeky H.A, Hassan A.A. Intraoperative magnesium sulphate decreases agitation and pain in patients undergoing functional endoscopic surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2017;34:658–64. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000642>.
- [9] Zhang J, Wang Y, Xu H, Yang J. Influence of magnesium sulfate on hemodynamic responses during laparoscopic cholecystectomy. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e12747. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012747>.
- [10] Queiroz Rangel Micuci A.J, Verçosa N, Filho P.A.G, de Boer H.D, Barbosa D.D, Cavalcanti L.L. Effect of pretreatment with magnesium sulphate on the duration of intense and deep neuromuscular blockade with rocuronium. *Eur J Anaesthesiol* 2019;36:502–8. <https://doi.org/10.1097/EJA.00000000000001003>.
- [11] Hans G.A, Bosenge B, Bonhomme V.L, Brichant J.F, Venneman I.M, Hans P.C. Intravenous magnesium re-establishes neuromuscular block after spontaneous recovery from an intubating dose of rocuronium: a randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2012;29:95–9. <https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e32834e13a6>.
- [12] Fuchs-Buder T, Tassonyi E. Magnesium sulphate enhances residual neuromuscular block induced by vecuronium. *Br J Anaesth* 1996;76:565–6. <https://doi.org/10.1093/bja/76.4.565>.
- [13] Fawcett W.J, Stone J.P. Recurarization in the recovery room following the use of magnesium sulphate. *Br J Anaesth* 2003;91:435–8.
- [14] Domenech G, Kappel M.A, García Guzzo M.E, Novas D.S, Terrasa S.A, Fornari G.G. Usefulness of intra-operative neuromuscular blockade monitoring and reversal agents for postoperative residual neuromuscular blockade: a retrospective observational study. *BMC Anesthesiol* 2019;19:143. <https://doi.org/10.1186/s12871-019-0817-4>.
- [15] Naguib M, Brull S.J, Kopman A.F, Hunter J.M, Fülesdi B, Arkes H.R, et al. Consensus statement on perioperative use of neuromuscular monitoring. *Anesth Analg* 2018;127:71–80. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002670>.
- [16] Bom A, Hope F, Rutherford S, Thomson K. Preclinical pharmacology of sugammadex. *J Crit Care* 2009;24:29–35. <https://doi.org/10.1016/j.jccr.2008.10.010>.
- [17] Saager L, Maiese E.M, Bash L.D, Meyer T.A, Minkowitz H, Groudin S, et al. Incidence, risk factors, and consequences of residual neuromuscular block in the United States: the prospective, observational, multicenter RECITE-US study. *J Clin Anesth* 2019;55:33–41. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2018.12.042>.
- [18] Irani A.H, Voss L, Whittle N, Sleight J.W. Encapsulation dynamics of neuromuscular blocking drugs by sugammadex. *Anesthesiology* 2023;138:152–63. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000004442>.
- [19] Czametzki C, Tassonyi E, Lysakowski C, Elia N, Tramèr M.R. Efficacy of sugammadex for the reversal of moderate and deep rocuronium-induced neuromuscular block in patients pretreated with intravenous magnesium. *Anesthesiology* 2014;121:59–67. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000204>.
- [20] Germano Filho P.A, Cavalcanti L.L, Barrucand L, Verçosa N. Effect of magnesium sulphate on sugammadex reversal time for neuromuscular blockade: a randomised controlled study. *Anaesthesia* 2015;70:956–61. <https://doi.org/10.1111/anae.12987>.
- [21] Miao M, Zhang J. Does the pretreatment of magnesium sulphate affect the sugammadex reversal time for rocuronium-induced neuromuscular blockade? A meta-analysis. *J Clin Anesth* 2020;60:78–9. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2019.08.048>.
- [22] Unterbuchner C, Ziegler R, Graf B, Metterlein T. Magnesium-induced recurarisation after reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with

- sugammadex. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015;59:536–40. <https://doi.org/10.1111/aas.12461>.
- [23] Fábán Á.I, Cserech V, Tassonyi E, Fedor M, Füleddi B. The effect of magnesium on the reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with sugammadex: an ex vivo laboratory study. *BMC Anesthesiol* 2019;19:64. <https://doi.org/10.1186/s12871-019-0734-6>.
- [24] Schulz K.F, Altman D.G, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010;340:c332. <https://doi.org/10.1136/bmj.c332>.
- [25] Fuchs-Buder T, Claudius C, Skovgaard L.T, Eriksson L.I, Mirakhor R.K, Viby-Mogensen J, et al. Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:789–808. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2007.01352.x>.
- [26] Wang H, Liang Q, Cheng L, Li X, Fu W, Dai W, et al. Magnesium sulfate enhances non-depolarizing muscle relaxant vecuronium action at adult muscle-type nicotinic acetylcholine receptor in vitro. *Acta Pharmacol Sin* 2011;32:1454–9. <https://doi.org/10.1038/aps.2011.117>.
- [27] Jonsson M, Gurley D, Dabrowski M, Larsson O, Johnson E.C, Eriksson L.L. Distinct pharmacologic properties of neuromuscular blocking agents on human neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Anesthesiology* 2006;105:521–33. <https://doi.org/10.1097/0000542-200609000-00016>.
- [28] Faria M, Oliveira L, Timóteo M.A, Lobo M.G, Correia-de-sá P. Blockade of neuronal facilitatory nicotinic receptors containing  $\alpha 3\beta 2$  subunits contribute to tetanic fade in the rat isolated diaphragm. *Synapse* 2003;49:77–88. <https://doi.org/10.1002/syn.10211>.
- [29] Kim Y.B, Lee S, Lee K.C, Kim H.J, Ro Y.J, Yang H.-S. Effects of presynaptic muscarinic cholinergic receptor blockade on neuromuscular transmission as assessed by the train-of-four and the tetanic fade response to rocuronium. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2017;44:795–802. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12763>.
- [30] Pereira M, Bornia E, Correia-de-Sá P, Alves-Do-Prado W. Presynaptic muscarinic and adenosine receptors are involved in 2 Hz-induced train-of-four fade caused by antinicotinic neuromuscular relaxants in the rat. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2011; 38:764–70. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2011.05588.x>.
- [31] Kim Y.B, Yang H.-S, Kim H.J, Choi H.-R, In J, Yoon S.-Y, et al. Effects of neuromuscular presynaptic muscarinic M1 receptor blockade on rocuronium-induced neuromuscular blockade in immobilized tibialis anterior muscles. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2018;45:1309–16. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13012>.
- [32] Kim Y.B, Lee S, Choi H.R, In J, Chang Y.-J, Kim H.J, et al. Effects of adenosine receptor agonist on the rocuronium induced neuromuscular block and sugammadex-induced recovery. *Korean J Anesthesiol* 2018;71:476–82. <https://doi.org/10.4097/kja.d.17.00011>.
- [33] Tomàs J, Garcia N, Lanuza M.A, Santafé M.M, Tomàs M, Nadal L, et al. Presynaptic membrane receptors modulate ach release, axonal competition and synapse elimination during neuromuscular junction development. *Front Mol Neurosci* 2017;10:1–12. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00132>.
- [34] Elmqvist D, Josefsson J.-O. The nature of the neuromuscular block produced by neomycin. *Acta Physiol Scand* 1962;54:105–10. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1962.tb02334.x>.
- [35] Sun H, Jin T, Wu X, Yang L, Zuo Y, Liao R. Efficacy of magnesium sulfate as an adjuvant to rocuronium in general anaesthesia: a meta-analysis. *J Int Med Res* 2021;49 <https://doi.org/10.1177/03000605211027736>. (0300060521102777).
- [36] Thilen S.R, Weigel W.A, Todd M.M, Dutton R.P, Lien C.A, Grant S.A, et al. 2023 American Society of Anesthesiologists practice guidelines for monitoring and antagonism of neuromuscular blockade: a report by the American Society of Anesthesiologists task force on neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 2023;138: 13–41. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000004379>.
- [37] Muramatsu T, Isono S, Ishikawa T, Nozaki-Taguchi N, Okazaki J, Kitamura Y, et al. Differences of recovery from rocuronium-induced deep paralysis in response to small doses of sugammadex between elderly and nonelderly patients. *Anesthesiology* 2018;129:901–11. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002412>.