

## **RESSALVA**

**Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo deste documento será disponibilizado somente a partir de 14/01/2028.**



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA**

**Antonio Juarez Moron Morad Neto**

**Comparação de diferentes doses de neostigmina  
para reversão do bloqueio neuromuscular induzido  
por cisatracúrio em crianças sob anestesia venosa  
total: ensaio clínico randomizado**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Anestesiologia.

Orientadora: Profa. Dra. Norma Sueli Pinheiro Módolo  
Coorientador: Prof. Dr. Eduardo Toshiyuki Moro

**Botucatu  
2026**

**Antonio Juarez Moron Morad Neto**

**COMPARAÇÃO DE DIFERENTES DOSES DE NEOSTIGMINA PARA REVERSÃO  
DO BLOQUEIO NEUROMUSCULAR INDUZIDO POR CISATRACÚRIO EM  
CRIANÇAS SOB ANESTESIA VENOSA TOTAL: ENSAIO CLÍNICO  
RANDOMIZADO**

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu, para obtenção do título de doutor em Anestesiologia.

Área de Concentração: Risco e Proteção de Órgãos e Sistemas em Anestesia e Cirurgia

Orientador(a): Profa. Dra. Norma Sueli Pinheiro Módolo

Coorientador(a): Prof. Dr. Eduardo Toshiyuki Moro

M827c

Morad, Antonio Juarez Moron Morad Neto

Comparação de diferentes doses de neostigmina para reversão do bloqueio neuromuscular induzido por cisatracúrio em crianças sob anestesia venosa total: ensaio clínico randomizado / Antonio Juarez Moron Morad Neto Morad. -- Botucatu, 2026

43 p. : tabs.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu

Orientadora: Norma Sueli Pinheiro Módolo

Coorientador: Eduardo Toshiyuki Moro

1. Medicina. 2. Anestesia. 3. Bloqueadores neuromusculares. I. Título.

## **IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA**

A pesquisa gera evidências inéditas sobre a reversão do bloqueio neuromuscular em crianças, com potencial impacto na segurança anestésica e no uso racional de fármacos. Ao analisar o tempo de recuperação com diferentes doses de neostigmina, reforça a importância da individualização das estratégias de reversão, com potencial para influenciar protocolos clínicos.

## **POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH**

This research provides novel evidence on the reversal of neuromuscular blockade in children, with potential implications for anesthetic safety and the rational use of drugs. By analyzing recovery time across different doses of neostigmine, it reinforces the importance of individualized reversal strategies, with potential to inform clinical protocols.

**Antonio Juarez Moron Morad Neto**

**COMPARAÇÃO DE DIFERENTES DOSES DE NEOSTIGMINA PARA REVERSÃO  
DO BLOQUEIO NEUROMUSCULAR INDUZIDO POR CISATRACÚRIO EM  
CRIANÇAS SOB ANESTESIA VENOSA TOTAL: ENSAIO CLÍNICO  
RANDOMIZADO**

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu, para obtenção do título de doutor em Anestesiologia.

Área de Concentração: Risco e Proteção de Órgãos e Sistemas em Anestesia e Cirurgia

Data da defesa: 14/01/2026

Banca Examinadora:

---

Prof. Dra. Norma Sueli Pinheiro Módolo  
Universidade Estadual Paulista - Faculdade de Medicina - Campus de Botucatu

---

Prof. Dr. Guilherme Antonio Moreira de Barros  
Universidade Estadual Paulista - Faculdade de Medicina - Campus de Botucatu  
Universidade Federal da Bahia  
Hospital São Rafael

---

Prof. Dr. Rodrigo Leal Alves  
Universidade Estadual Paulista - Faculdade de Medicina - Campus de Botucatu

---

Prof. Dra. Luciana Cavalcanti Lima  
Instituto Materno Infantil de Pernambuco

---

Prof. Dra. Débora de Oliveira Cumino  
Hospital Sabará Infantil  
Hospital Infantil Menino Jesus

À minha mãe querida, que por anos cuidou de mim com muito amor e carinho e ainda o faz, meu grande porto seguro nos momentos que mais preciso. Nunca esqueço de você, minha grande amada mãe Adriana.

À minha esposa Lais, que é uma grande companheira, me dando forças mesmo quando nem eu mesmo acreditava que seria possível. Seria o mínimo dizer que minhas conquistas se devem à sua perseverança. Que Deus continue abençoando muito nossa família, que está cada dia maior.

Ao meu avô Antonio Juarez, pela grande educação e carinho que sempre teve comigo, é impossível traduzir em palavras meus sentimentos. Espero que consiga acompanhar esta minha etapa da vida, de alguma forma.

À minha avó Nanci, que desde criança quando me ensinou matemática, tenha certeza que você foi e sempre será um grande pilar na minha vida. Sempre que preciso, disco zero oitocentos vovó.

O meu muito obrigado a todos por me tornarem sempre uma pessoa mais feliz.

## **AGRADECIMENTO ESPECIAL**

À Professora Titular Doutora Norma Sueli Pinheiro Módolo, minha orientadora, expresso minha mais sincera e profunda gratidão pela dedicação, paciência e sabedoria com que conduziu cada etapa desta jornada. Sua orientação foi muito além da pesquisa — inspirou-me como anestesiolegista e pesquisador. Sua paixão pelo ensino e pela ciência, aliada à generosidade com que compartilha conhecimento, faz de sua trajetória um exemplo raro e inspirador. Tenho imensa admiração por sua incansável dedicação à formação de novos profissionais e por ser uma verdadeira criadora de talentos que transformam vidas.

Ao Professor Doutor Eduardo Toshiyuki Moro, registro meu sincero agradecimento pelo apoio constante e pelas contribuições valiosas que enriqueceram este trabalho. Foi ele quem primeiro me incentivou a iniciar este projeto, despertando em mim a coragem para trilhar o caminho da pesquisa. Sua confiança e estímulo foram determinantes para que este sonho se tornasse realidade.

Ter caminhado sob a orientação e amizade de ambos foi um privilégio que levarei para toda a vida acadêmica e pessoal.

## **AGRADECIMENTOS**

À Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, pelo compromisso com a excelência no ensino e na pesquisa, que tornou possível o desenvolvimento deste trabalho.

Ao Programa de Pós-Graduação em Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, pelo aprendizado constante e pelas oportunidades de crescimento científico e profissional.

À banca examinadora da defesa, pela criteriosa avaliação, pelas contribuições qualificadas e pelas sugestões que enriqueceram este trabalho e fortaleceram sua qualidade científica.

Aos colaboradores do Programa de Pós-Graduação em Anestesiologia, pelo apoio cotidiano e pela dedicação exemplar, em especial à senhora Joana, pela atenção, presteza e gentileza em todos os momentos.

Aos colegas da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo e do Hospital Santa Lucinda, pela parceria, amizade e colaboração ao longo desta trajetória.

“The mind that opens to a new idea never returns to its original size.”

Albert Einstein

## RESUMO

A neostigmina é amplamente utilizada para reverter o bloqueio neuromuscular não despolarizante em crianças, porém a dose ideal permanece incerta. A monitorização da função neuromuscular é geralmente realizada por meio do train-of-four (TOF), uma forma de estimulação elétrica que permite avaliar o bloqueio neuromuscular por meio da contagem de respostas (TOFc, 0–4) e da relação entre a quarta e a primeira resposta (TOFr), a qual indica o grau de recuperação. O objetivo deste estudo foi comparar o tempo desde a contagem de TOF 3 até a recuperação completa (relação de TOF 1.0) sob diferentes doses de neostigmina. Trata-se de um ensaio clínico prospectivo, randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos e de superioridade, que incluiu 120 crianças de 2 a 10 anos, classificadas como estado físico ASA I–II, submetidas à amigdalectomia eletiva. Os participantes receberam 0, 10, 20 ou 30 µg/kg de neostigmina no momento em que o TOF atingiu 3 respostas. A monitorização neuromuscular foi realizada de forma quantitativa por aceleromiografia. O desfecho primário foi o tempo desde a contagem de TOF 3 até a recuperação completa (relação de TOF = 1.0), e os desfechos secundários foram a proporção de pacientes que atingiram recuperação completa em até 10 minutos e a ocorrência de complicações ou eventos adversos. As comparações entre os grupos ativos foram feitas pelo teste de Kruskal–Wallis. No total, 118 pacientes foram analisados. O tempo mediano [intervalo interquartil] até a reversão completa foi de 20,2 [14,8–24,1], 14,0 [10,7–16,8], 11,0 [8,2–15,5] e 11,2 [7,9–14,6] minutos nos grupos 0, 10, 20 e 30 µg/kg, respectivamente, sem diferença significativa entre as doses ativas ( $p = 0,33$ ). Em 10 minutos, a reversão completa ocorreu em 10,7%, 23,3%, 43,3% e 33,3% dos pacientes, respectivamente. Eventos adversos e complicações foram raros e distribuídos de forma semelhante entre os grupos. Conclui-se que, quando a reversão é iniciada em contagem de TOF 3, a neostigmina 10, 20 e 30 µg/kg reduz o tempo de recuperação em comparação à ausência de reversão, mas doses acima de 10 µg/kg não conferem benefício adicional. A monitorização quantitativa permanece essencial, visto que menos da metade dos pacientes alcançou relação de TOF 1,0 em 10 minutos.

**Palavras-chave:** bloqueadores neuromusculares; anestesia pediátrica; neostigmina; complicações anestésicas.

## ABSTRACT

Neostigmine is widely used to reverse nondepolarizing neuromuscular block in children; however, the optimal dose remains uncertain. Neuromuscular monitoring is commonly performed using the train-of-four (TOF) pattern of peripheral nerve stimulation, which allows quantitative assessment of recovery through the TOF count—the number of detectable responses (0–4)—and the TOF ratio, defined as the relation between the fourth and the first twitch, reflecting the degree of neuromuscular recovery. The aim of this study was to compare the time from a TOF count of 3 to complete recovery (TOF ratio 1.0) under different doses of neostigmine. This was a prospective, randomized, double-blind, parallel-group, superiority clinical trial that included 120 children aged 2–10 years, classified as American Society of Anesthesiologists physical status I–II, undergoing elective tonsillectomy. Participants received 0, 10, 20, or 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  of neostigmine when the TOF count reached 3 responses. Quantitative neuromuscular monitoring was performed by acceleromyography. The primary outcome was the time from a TOF count of 3 to complete recovery (TOF ratio 1.0). Secondary outcomes included the proportion of patients achieving complete recovery within 10 minutes and the incidence of complications or adverse events. Comparisons among the active groups were made using the Kruskal–Wallis test. A total of 118 patients were analyzed. Median [interquartile range] times to complete recovery were 20.2 [14.8–24.1], 14.0 [10.7–16.8], 11.0 [8.2–15.5], and 11.2 [7.9–14.6] minutes in the 0, 10, 20, and 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  groups, respectively, with no statistically significant differences among active doses ( $p = 0.33$ ). At 10 minutes, complete recovery occurred in 10.7%, 23.3%, 43.3%, and 33.3% of patients, respectively. Adverse events and complications were rare and similarly distributed among groups. In conclusion, when reversal is initiated at a TOF count of 3, neostigmine at doses 10, 20 and 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  shortens recovery time compared with no reversal, but doses above 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  confer no additional benefit. Quantitative monitoring remains essential, as fewer than half of the patients achieved a TOF ratio of 1.0 within 10 minutes.

**Keywords:** blocking agents; neuromuscular; pediatric anesthesia; neostigmine; anesthetic complications.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASA	American Society of Anesthesiologists
CI	Confidence Interval (intervalo de confiança)
IQR	Interquartile Range (intervalo interquartil)
BNM	Bloqueio neuromuscular
TOF	Train-of-four
TOFr	TOF ratio (relação de TOF)
TOFc	TOF count (contagem de TOF)

## LISTA DE SÍMBOLOS

µg/kg	micrograma por quilograma
%	Porcentagem
°C	graus celsius

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>15</b>
<b>2</b>	<b>MANUSCRITO</b>	<b>20</b>
<b>3</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>40</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>41</b>
	<b>ANEXO A - AUTORIZAÇÃO DA REVISTA PARA SUBMISSÃO EM REPOSITÓRIO INSTITUCIONAL</b>	<b>44</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O bloqueio neuromuscular e sua reversão farmacológica representam componentes centrais da anestesia geral e são objeto de contínua investigação ao longo das últimas décadas.

A anestesia geral constitui um dos maiores avanços da medicina moderna, permitindo a realização de procedimentos cirúrgicos com segurança e conforto para pacientes de todas as idades. Entre seus pilares, o bloqueio neuromuscular desempenha papel determinante ao viabilizar condições ideais para intubação orotraqueal, ventilação mecânica e adequada exposição cirúrgica. O advento clínico dos bloqueadores neuromusculares ocorreu em 1942, quando Griffith e Johnson relataram o uso de d-tubocurarina durante anestesia geral, inaugurando uma nova era de controle farmacológico do tônus muscular (Griffith; Johnson, 1942). Poucos anos depois, a descrição de óbitos relacionados a curarizantes expôs de forma contundente os riscos do emprego desses agentes sem monitorização e antagonismo adequados (Asquith; Blair Gould, 1946). Na mesma direção, uma análise multicêntrica de mortalidade anestésica destaca a presença de relaxantes musculares em parcela expressiva dos eventos fatais, evidenciando a necessidade de protocolos específicos de segurança (Beecher; Todd, 1954).

O desenvolvimento dos bloqueadores neuromusculares ao longo das décadas foi acompanhado pela evolução do monitoramento objetivo da junção neuromuscular. A introdução do train-of-four (TOF) por Ali, Utting e Gray (1971) representa um marco ao oferecer uma estratégia quantitativa prática para estimar a profundidade do bloqueio e a recuperação, com ampla aplicabilidade clínica.

Os métodos de monitorização do bloqueio neuromuscular diferem quanto ao tipo de resposta fisiológica avaliada e à complexidade dos sistemas de medição (Brull; Kopman, 2017). A mecanomiografia, historicamente considerada padrão-ouro, quantifica diretamente a força de contração muscular, mas sua aplicação permanece restrita pela complexidade operacional. A eletromiografia avalia o potencial elétrico gerado pela ativação muscular e apresenta elevada acurácia, embora ainda limitada por questões de disponibilidade. Entre os métodos mais amplamente utilizados na prática clínica, a aceleromiografia oferece maior viabilidade operacional, porém está sujeita a limitações relacionadas à calibração, posicionamento e possível superestimação da recuperação. Independentemente da tecnologia empregada, a

monitorização quantitativa é superior à avaliação subjetiva e representa o meio mais confiável de documentar recuperação neuromuscular completa antes da extubação.

O conceito de reversão adequada foi refinado após o estudo de Capron et al. (Capron et al., 2004), que demonstra que a relação TOF de 0,9 obtida por aceleromiografia superestima a recuperação real quando comparada à mecanomiografia. Assim, a recuperação completa avaliada por aceleromiografia requer uma relação de TOF igual a 1,0.

Apesar desses avanços, o bloqueio neuromuscular residual, caracterizado pela persistência de recuperação neuromuscular incompleta ao final da anestesia, frequentemente identificada por uma relação de TOF inferior a 1,0 quando avaliada por aceleromiografia, permanece frequente e clinicamente relevante (Klucka et al., 2019). Pequenas reduções da força dos músculos respiratórios e faríngeos resultam em hipoxemia, obstrução de vias aéreas, broncoaspiração, dificuldade de deglutição e sensação subjetiva de fraqueza no pós-operatório imediato (Fuchs-Buder et al., 2023).

Embora a comunidade anestésica reconheça a importância do problema, persistem lacunas entre conhecimento e prática. Em levantamento internacional envolvendo 1.629 anesthesiologistas de 80 países, Naguib et al. (2019) aplicaram um questionário com questões objetivas sobre bloqueio neuromuscular e, para cada questão, solicitaram que os participantes indicassem sua confiança quanto à correção da resposta fornecida. Apesar de uma média de acertos de apenas 57%, a confiança média relatada foi de 84%, evidenciando discrepância entre desempenho objetivo e autopercepção de conhecimento. Esse cenário contribui para a subutilização da monitorização quantitativa e para a persistência do bloqueio neuromuscular residual. Além disso, fatores práticos e estruturais, como disponibilidade limitada de equipamentos e dificuldades de implementação na rotina anestésica, também influenciam negativamente a adoção sistemática da monitorização neuromuscular.

## REFERENCES

- 1 Klučka J, Ťoukalková M, Křikava I, et al. Neuromuscular blockade in clinical practice in paediatric anaesthesia: a retrospective cohort trial in a tertiary paediatric anaesthesia centre. *Eur J Anaesthesiol*. 2019;36(9):676–684. doi:10.1097/EJA.0000000000001042
- 2 Klucka J, Kosinova M, Krikava I, Stoudek R, Toukalkova M, Stourac P. Residual neuromuscular block in paediatric anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2019;122(1):e1–e2. doi:10.1016/j.bja.2018.10.001
- 3 Thilen SR, Johnson KB. Neostigmine: Incompletely Understood and Perhaps Incorrectly Utilized. *Anesth Analg*. 2025;140(3):564–567. doi:10.1213/ANE.0000000000007296
- 4 Abdulatif M, Mowafi H, al-Ghamdi A, el-Sanabary M. Dose-response relationships for neostigmine antagonism of rocuronium-induced neuromuscular block in children and adults. *Br J Anaesth*. 1996;77(6):710–715. doi:10.1093/bja/77.6.710
- 5 Beltran RJ, Mpody C, Nafiu OO, Tobias JD. Association of Sugammadex or Neostigmine With Major Postoperative Pulmonary Complications in Children. *Anesth Analg*. 2022;135(5):1041–1047. doi:10.1213/ANE.0000000000005872
- 6 Thilen SR, Sherpa JR, James AM, Cain KC, Treggiari MM, Bhananker SM. Management of Muscle Relaxation With Rocuronium and Reversal With Neostigmine or Sugammadex Guided by Quantitative Neuromuscular Monitoring. *Anesth Analg*. 2024;139(3):536–544. doi:10.1213/ANE.0000000000006511
- 7 Yang L, Yang D, Li Q, Zuo Y, Lu D. Neostigmine for reversal of neuromuscular block in paediatric patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(5):CD010110. doi:10.1002/14651858.CD010110.pub2
- 8 Fuchs-Buder T, Brull SJ, Fagerlund MJ, et al. Good clinical research practice (GCRP) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents III: The 2023 Geneva revision. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2023;67(8):994–1017. doi:10.1111/aas.14279
- 9 Capron F, Alla F, Hottier C, Meistelman C, Fuchs-Buder T. Can acceleromyography detect low levels of residual paralysis? *Anesthesiology*. 2004;100(5):1119–1124.
- 10 Hadimioglu N, Ertugrul F, Ertug Z, Yegin A, Karaguzel G, Erman M. The comparative effect of single-dose mivacurium during sevoflurane or propofol anesthesia in children. *Paediatr Anaesth*. 2005;15(10):852–857. doi:10.1111/j.1460-9592.2004.01563.x