

## Reversão do Bloqueio Neuromuscular Induzido pelo Cisatracúrio com Diferentes Doses de Neostigmina \*

Maria Cristina Simões de Almeida, TSA<sup>1</sup>, Getúlio R. de Oliveira Filho, TSA<sup>2</sup>, Sérgio Galluf Pederneiras, TSA<sup>3</sup>

### RESUMO

Almeida MCS, Oliveira Filho GR, Pederneiras SG - Reversão do Bloqueio Neuromuscular Induzido pelo Cisatracúrio com Diferentes Doses de Neostigmina

**Justificativa e Objetivos** - A neostigmina em doses de 0,04 a 0,06 mg.kg<sup>-1</sup> antagoniza efetivamente o bloqueio neuromuscular induzido pelo cisatracúrio. Este estudo avaliou o padrão de recuperação do bloqueio neuromuscular induzido pelo cisatracúrio, com três doses diferentes desse anticolinesterásico.

**Método** - Participaram do estudo 56 pacientes adultos (M/F:22/34), estado físico ASA I e II, com idade de 40,18 ± 12,7 anos, alocados por sorteio prévio em quatro grupos. Todos os pacientes receberam cisatracúrio na dose de 0,15 mg.kg<sup>-1</sup>, por via venosa, logo após a indução da anestesia. A resposta eletromiográfica foi medida em intervalos de 10 segundos. Quando T1 apresentou recuperação de 10% em relação ao controle, neostigmina foi administrada nas doses de 0,02 (G1;n=16), 0,03 (G2;n=15) e 0,05 (G3;n=14) mg.kg<sup>-1</sup>. O grupo G4 não recebeu neostigmina. A relação T4/T1 foi anotada a intervalos de 1 minuto nos 20 minutos subsequentes.

**Resultados** - No período entre 0 e 4 minutos, não houve diferença significativa entre as doses, quanto à relação T4/T1. Entre o 5º e o 14º minuto, o grupo G3 apresentou relações T4/T1 médias maiores que o grupo G1, em todos os momentos, e maiores que o grupo G2 nos minutos 5, 7, 9 e 10. A partir do 15º minuto não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores médios da relação T4/T1 entre os grupos que receberam neostigmina. Os valores médios de T4/T1 foram significativamente menores no grupo G4, a partir do 4º minuto. O percentual de pacientes que apresentaram relações T4/T1 ≥ 0,9 ao término do período de observação (20º minuto) no grupo G3 (92,85%) foi significativamente maior do que nos grupos G1 (56,25%) e G2 (46,66%). No grupo G4, nenhum paciente apresentou relação T4/T1 igual ou superior a 0,9, diferindo significativamente dos outros grupos.

**Conclusões** - Embora a dose de 0,05 mg.kg<sup>-1</sup> acelere a recuperação da relação T4/T1 até 0,7, não difere das doses de 0,02 e 0,03 mg.kg<sup>-1</sup>. Apesar disto, um percentual significativamente maior de pacientes apresentou relação T4/T1 igual ou superior a 0,9, quando a dose de neostigmina foi de 0,05 mg.kg<sup>-1</sup>, em comparação com as doses menores.

UNITERMOS: ANTICOLINESTERÁSICOS: neostigmina; BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES: cisatracúrio

### SUMMARY

Almeida MCS, Oliveira Filho GR, Pederneiras SG - Reversal of Cisatracurium Neuromuscular Block with Different Doses of Neostigmine

**Background and Objectives** - It is known that 0.04 to 0.06 mg.kg<sup>-1</sup> neostigmine effectively antagonizes cisatracurium-induced neuromuscular block. This study examined the recovery pattern from cisatracurium NMB using three different doses of neostigmine.

**Methods** - Fifty six adult patients of both genders, physical status ASA I or II, aged 40.78 ± 12.73 years, were prospectively and randomly allocated into four groups. Cisatracurium 0.15 mg.kg<sup>-1</sup> was intravenously administered to all patients after anesthesia induction. Electromyographic response was determined every 10 s. At T1 = 10% as compared to control, neostigmine 0.02 (G1; n=16), 0.03 (G2; n=15) or 0.05 (G3; n=14) mg.kg<sup>-1</sup> was given, while G4 (n = 11) was allowed to recover spontaneously. T4/T1 ratios were recorded at 1 minute intervals for the next 20 minutes.

**Results** - No significant differences were observed among groups regarding T4/T1 ratios up to the fourth minute of the observation period. From the 5<sup>th</sup> to the 14<sup>th</sup> minute, G3 had significantly higher T4/T1 ratios than G1 but was higher than G2 only at the 5<sup>th</sup>, 7<sup>th</sup>, 9<sup>th</sup> and 10<sup>th</sup> minutes. From the 15<sup>th</sup> minute to the 20<sup>th</sup> minute of the observation period, groups did not differ regarding T4/T1 ratio. T4/T1 ratios were significantly lower in G4, from the 4<sup>th</sup> minute on. The percentage of subjects showing T4/T1 ratio ≥ 0.9 by the 20<sup>th</sup> minute in Group 3 (92.85%) was significantly higher than in groups G1 (56.25%) and G2 (46.66%). No patient in group G4 showed T4/T1 ratio ≥ 0.9 at the end of the observation period.

**Conclusions** - Although 0.05 mg.kg<sup>-1</sup> neostigmine speeds up recovery from cisatracurium neuromuscular block up to T4/T1 ratios = 0.7, it does not differ from smaller doses (0.02 or 0.03 mg.kg<sup>-1</sup>). On the other hand, 0.05 mg.kg<sup>-1</sup> neostigmine allows more subjects to show T4/T1 ratios at or above 0.9 by the 20<sup>th</sup> minute following its administration, than the lower (0.02 and 0.03 mg.kg<sup>-1</sup>) doses.

KEY WORDS: ANTICOLINESTHERASICS: neostigmine; NEUROMUSCULAR BLOCKERS: cisatracurium

\* Trabalho realizado no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), CET/SBA Integrado de Anestesiologia da SES-SC, Florianópolis, SC

1. Professora Adjunta de Anestesiologia da UFSC e Instrutora do CET/SBA  
2. Chefe do Serviço de Anestesia do HU-UFSC  
3. Instrutor do CET/SBA

Apresentado em 01 de junho de 1998

Aceito para publicação em 17 de setembro de 1998

Correspondência para: Dra. Maria Cristina Simões de Almeida  
Rua Bocaiúva, 2040/401  
88015-530 Florianópolis, SC

© 1999, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Objetivo do uso de anticolinesterásicos para a reversão farmacológica dos bloqueadores neuromusculares (BNM) é assegurar plena recuperação da força muscular quando o paciente deixa a sala de operação. Se isso não for obtido, o bloqueio residual pode comprometer os músculos envolvidos na manutenção da permeabilidade das vias aéreas<sup>1</sup>, bem como a resposta ventilatória à hipóxia<sup>2</sup>. Mesmo utilizando métodos de monitorização da transmissão neuromuscular é difícil afirmar, com segurança, que não exista resíduo de bloqueio neuromuscular no final da cirurgia,

mesmo na ausência de fadiga aferida no músculo adutor do polegar<sup>3,4</sup>. Assim, o uso de anticolinesterásicos é uma prática comum quando se emprega um bloqueador neuromuscular. No entanto, esses fármacos não são destituídos de efeitos indesejáveis. Além dos efeitos muscarínicos<sup>5</sup>, podem produzir, por eles próprios, algum grau de bloqueio neuromuscular<sup>6</sup>. Com o advento de BNM de ação intermediária, começou a ser questionado o uso de altas doses desses agentes para reverter o bloqueio neuromuscular<sup>7</sup>. Assim, doses de 5 mg de neostigmina não se mostram superiores a doses mais baixas, quando utilizadas para antagonizar o bloqueio neuromuscular induzido por vecurônio ou atracúrio<sup>8-11</sup>.

O cisatracúrio (51W89) é um isômero do atracúrio, clinicamente caracterizado pelo baixo potencial liberador de histamina<sup>12</sup>. As propriedades do bloqueio neuromuscular são em tudo semelhantes às do atracúrio, exceto a maior potência<sup>13</sup>. Esse agente é rápida e facilmente antagonizado pela neostigmina, nas doses habituais<sup>14</sup>.

Este estudo tem como objetivo avaliar a eficácia de três doses de neostigmina no antagonismo do bloqueio neuromuscular profundo induzido com o cisatracúrio, em pacientes anestesiados com isoflurano e óxido nítrico em oxigênio.

## MÉTODO

Após a aprovação do protocolo pela Comissão de Ética do Hospital e do consentimento dos pacientes, foram analisados 56 adultos, estado físico ASA I e II, submetidos a cirurgias eletivas sob anestesia geral. Não integraram a amostra os pacientes com história de doenças neuromusculares, renais e hepáticas ou os que estavam em uso de medicamentos que interferem com a função muscular. Após administração de diazepam (5 a 15 mg), por via oral, 90 minutos antes da cirurgia e monitorização com eletrocardioscópio, monitor de pressão arterial não invasiva automático e oxímetro de pulso, a anestesia foi iniciada com tiopental (3-5 mg.kg<sup>-1</sup>) e fentanil (2-5 µg.kg<sup>-1</sup>) e mantida com oxigênio/óxido nítrico (50%) e isoflurano em concentração expirada de até 1,5%. A monitorização da transmissão neuromuscular foi realizada com eletromiografia do músculo adutor do polegar, com estimulação supramaximal do nervo ulnar com seqüência de quatro estímulos (SQE) a cada 10 segundos. Após a determinação da resposta supramaximal, foi aplicado um estímulo tetânico de 50 Hz, por cinco segundos<sup>15</sup>. Em seguida, todos receberam cisatracúrio 0,15 mg.kg<sup>-1</sup> em cinco segundos. Na fase de regressão do bloqueio neuromuscular, quando a recuperação da primeira resposta da SQE atingia 10% (T10%), os pacientes foram alocados, por sorteio prévio, em três grupos que receberam respectivamente 0,02 (G1;n=16), 0,03 (G2;n=14) ou 0,05 mg.kg<sup>-1</sup> (G3;n=15) de neostigmina, precedidos de 0,01 mg.kg<sup>-1</sup> de atropina. No grupo controle (G4;n=11) a recuperação da função muscular foi espontânea. Durante o período de 20 minutos de observação foram registrados os valores da relação T4/T1, a intervalos de um minuto (momentos). Ao final do procedimento anesté-

sico-cirúrgico, os pacientes foram extubados, sempre com a relação T4/T1 igual ou superior a 0,9.

Para a análise estatística foram empregados análise de variância unifatorial (grupos) para os dados demográficos e o teste do qui-quadrado para comparar a distribuição dos pacientes, por sexo, entre os grupos. Para a comparação entre os grupos de minuto a minuto foi utilizado análise de variância bifatorial (interações entre grupos e momentos), seguido pelo teste *post hoc* de Spjotvoll-Stoline. Para a avaliação do número de pacientes que atingiu relações T4/T1 iguais ou superiores a 0,7 e 0,9, foram utilizados os testes do qui-quadrado e exato de Fisher. Valores de p menores que 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

## RESULTADOS

Os dados demográficos estão apresentados na tabela I. Os grupos foram homogêneos entre si.

Tabela I - Dados Demográficos

	G1	G2	G3	G4
Sexo (M/F)	6/10	5/10	3/11	8/3
Idade (anos)*	40±10,4	41±15,1	43±10,6	41±15,2
Peso (kg)*	64±10,4	72±12,6	63±14,4	65±5,3
Altura (cm)*	161±9,1	164±10,3	156±9,0	167±7

\* valores expressos pela Média ± DP

O início de ação, considerado como o tempo decorrido entre o início da injeção do cisatracúrio até 95% de bloqueio neuromuscular, foi similar nos quatro grupos, com média de 228 ± 75 segundos. A T10%, conceituada como o tempo decorrido entre o início da injeção do cisatracúrio até 10% da recuperação do bloqueio, oscilou em torno de 44 ± 9 minutos para todos os grupos.

Em 21 pacientes foi necessário manter o bloqueio neuromuscular por tempo mais prolongado. Nesses casos foi repetida, até 8 vezes, a dose de 0,03 mg.kg<sup>-1</sup> de cisatracúrio a intervalos de aproximadamente 14 min.

A figura 1 apresenta a relação T4/T1 média obtida em cada minuto do período de observação, nos quatro grupos do estudo. As curvas mostram três diferentes fases. No período entre 0 e 4 minutos não houve diferença significativa entre as doses. Entre o 5º e o 14º minuto, o grupo G3 apresentou relações T4/T1 médias significantes maiores que o grupo G1, em todos os momentos, e maiores que o grupo G2 nos minutos 5, 7, 9 e 10. A partir do 15º minuto não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores médios da relação T4/T1 entre os grupos que receberam neostigmina. Os valores médios de T4/T1 foram significativamente menores no grupo G4, a partir do 4º minuto.

Considerando o número de pacientes que apresentaram relação T4/T1 igual ou superior a 0,7 no 20º minuto do período de observação, os percentuais obtidos nos grupos G1 (93,75%), G2 (100%), G3(100%), embora não diferindo entre si, diferiram significativamente dos do grupo G4, em que

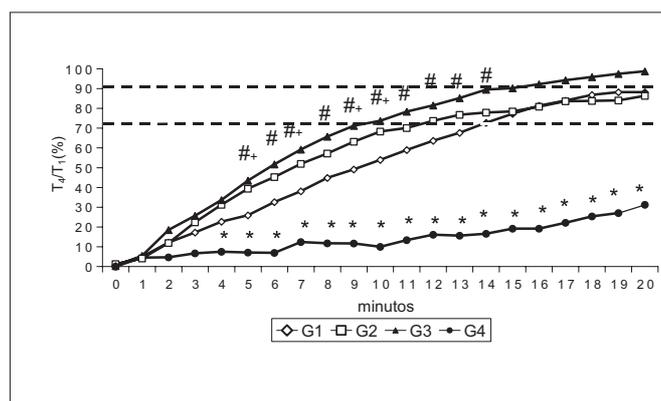


Figura 1 - Valores Médios da Relação T4/T1 durante o Período de Observação  
# = G3>G1; + G3>G2; \* = G4 < G1, G2 e G3

nenhum paciente exibiu relação T4/T1 acima de 0,7 (Tabela II).

Por outro lado, os percentuais de pacientes que apresentaram relação T4/T1 igual ou superior a 0,9 ao término do período de observação (20º minuto), foram significativamente maiores no grupo G3 (92,85%) do que nos grupos G1 (56,25%), G2 (46,66%). Nenhum paciente do grupo G4 apresentou relação T4/T1 igual ou superior a 0,9 ao término do período de observação, diferindo significativamente dos demais grupos (Tabela II).

Tabela II - Percentuais de Pacientes que Atingiram Relações T4/T1  $\geq$  0,7 e 0,9 ao Término do Período de Observação (20º minuto após recuperação de T1 a 10% de seu valor de controle)

	G1	G2	G3	G4
T4/T1 $\geq$ 0,7 (%)	93,75	100	100	0 <sup>#</sup>
T4/T1 $\geq$ 0,9 (%)	56,25	46,66	92,85*	0

\* = p < 0,05 comparado a G1, G2 e G4  
# = p < 0,05 comparado a G1, G2 e G3

## DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo mostraram que o tempo necessário para obter relação T4/T1 igual ou superior a 0,9 não se modificou com o uso de doses de 0,02, 0,03 ou 0,05 mg.kg<sup>-1</sup> de neostigmina, administrada quando a primeira resposta do adutor breve do polegar à estimulação com SQE (T1) tinha recuperado 10% de seu valor de controle, durante antagonismo de bloqueio neuromuscular induzido por cisatracúrio.

O conceito de recuperação do bloqueio neuromuscular, através de uma relação T4/T1 em torno de 0,7 foi, por mais de 20 anos, considerado adequado<sup>16-17</sup>. Nesta situação mostram-se satisfatórios os testes de função ventilatória, bem como os testes clínicos, como a manutenção da cabeça erguida por cinco segundos e a protrusão da língua. No entanto, foi demonstrado que a relação T4/T1 igual a 0,7 não implica em recuperação completa, havendo, com esses valores,

depressão da resposta ventilatória à hipóxia<sup>2</sup>. No que diz respeito à musculatura da faringe e do esôfago superior, já foi demonstrado que com esses valores não há segurança na proteção das vias aéreas contra regurgitação ou vômito<sup>1</sup>. Recentemente, sinais e sintomas em pacientes conscientes que receberam infusão de mivacúrio foram correlacionados com a relação T4/T1<sup>4</sup>. Foi demonstrado que, mesmo com valores acima de 0,9 os pacientes relatavam alterações visuais e fadiga generalizada, demonstrando, nitidamente, bloqueio neuromuscular residual. Entretanto, a despeito destas observações, considera-se atualmente a recuperação segura quando a relação T4/T1 é igual ou superior a 0,9<sup>18</sup>, motivo pelo qual, neste estudo, os pacientes só foram extubados quando atingiram esses valores.

A velocidade da reversão depende, entre outros fatores, da intensidade do bloqueio neuromuscular no início do antagonismo e da dose de anticolinesterásico administrada. Outros fatores igualmente importantes são a idade, a temperatura do paciente, o bloqueador neuromuscular e a técnica anestésica utilizada.

A reversão farmacológica não deve ser iniciada na presença de bloqueio neuromuscular intenso, isto é, aquele que não mostra nenhuma resposta à SQE. Recomenda-se que o antagonismo só deva ser iniciado quando o paciente já mostra algum sinal de recuperação espontânea, traduzido, na monitorização da transmissão neuromuscular, por mais de uma resposta à SQE<sup>19</sup>. Assim, quanto maior for o grau de recuperação espontânea, mais rápida será a reversão<sup>20-21</sup>.

O antagonismo dos bloqueadores neuromusculares por anticolinesterásicos é resultado de várias ações desses fármacos na placa motora, entre elas a inibição da acetilcolinesterase<sup>22</sup> e um efeito pré-sináptico<sup>23</sup>.

A neostigmina, comumente empregada como agente reversor, é na verdade um substrato para a ação da acetilcolinesterase. Esta, ao hidrolisar a neostigmina dá origem a um composto intermediário, denominado de acetilcolinesterase carbamilada, cuja capacidade para hidrolisar a acetilcolina é bastante reduzida<sup>22</sup>. Conseqüentemente há, por um determinado período de tempo, um aumento do número de moléculas de acetilcolina, que ocuparão as sub-unidades do receptor nicotínico da placa motora. O aumento do número de moléculas de acetilcolina proporcionará sua ligação com os receptores não ocupados pelo BNM. O bloqueio neuromuscular somente desaparecerá na velocidade determinada pelas características físicoquímicas particulares de cada bloqueador neuromuscular<sup>24</sup>.

Além da inibição da acetilcolinesterase, que é o mecanismo mais importante da reversão farmacológica, a neostigmina também atua em receptores pré-sinápticos. Sua ação nesses receptores é traduzida por aumento da mobilização e da liberação de acetilcolina<sup>23</sup>. O efeito observado é a contração espontânea do músculo, na ausência de bloqueador neuromuscular, além da potencialização da contração muscular, na presença de um estímulo elétrico de baixa intensidade<sup>22</sup>. Foram descritas outras ações pós-sinápticas, de importância clínica questionável, visto que ocorrem com doses muito mais elevadas do que as habitualmente empregadas<sup>6</sup>.

Estudos com rocurônio mostraram que o tempo de recuperação foi diretamente proporcional à dose de neostigmina empregada<sup>25</sup>. No presente estudo, este fato também foi observado até uma relação T4/T1 igual a 0,7 a partir da qual, doses mais elevadas não aceleraram a recuperação. A obtenção dessa relação acima de 0,7, considerado atualmente como ponto a ser atingido para se julgar o paciente *descurarizado*, não mostrou relação com a dose de neostigmina administrada. Autores que empregaram doses superiores a 0,07 mg.kg<sup>-1</sup> de neostigmina não registraram uma recuperação mais rápida, sugerindo que, com este anticolinesterásico, se observa o chamado *efeito teto*<sup>26,27</sup>. É preciso atentar para o fato de que, o uso de altas doses de neostigmina, além de não acelerar a reversão, pode acarretar piora do bloqueio neuromuscular, quer pelo excesso de moléculas de acetilcolina nos receptores musculares<sup>6</sup>, quer pelo bloqueio direto desse fármaco no canal central do receptor pentamérico da placa motora<sup>28</sup>.

Com o cisatracúrio, em doses de 0,06 mg.kg<sup>-1</sup>, foi relatada recuperação de 95% do estímulo isolado em aproximadamente sete minutos<sup>29</sup>. Foi também relatado, tempo de dez minutos para a relação T4/T1 atingir 0,7, com doses convencionais de neostigmina<sup>30</sup>.

Os resultados do presente estudo mostram que a dose de 0,05 mg.kg<sup>-1</sup> de neostigmina proporcionou reversão mais rápida até que a relação T4/T1 atingisse 0,7. Não houve diferenças entre os grupos que receberam neostigmina no que diz respeito ao tempo para atingir a relação de 0,9. Apesar disto, o maior percentual de pacientes que apresentaram relações T4/T1 igual ou maior que 0,9, no 20º minuto após a administração da neostigmina, foi encontrado no grupo G3, que recebeu a dose de 0,05 mg.kg<sup>-1</sup>.

Assim, conclui-se que, embora a dose de 0,05 mg.kg<sup>-1</sup> de neostigmina favoreça recuperação mais rápida até a relação T4/T1 se tornar igual a 0,7, não difere de doses mais baixas (0,02 e 0,03 mg.kg<sup>-1</sup>) quanto ao tempo necessário para atingir relações T4/T1 iguais ou superiores a 0,9, o que ressalta a importância do fator tempo no processo de reversão do bloqueio neuromuscular produzido pelo cisatracúrio. Esta conclusão está de acordo com a de estudo anterior, em que a neostigmina foi utilizada para antagonizar o bloqueio neuromuscular induzido pelo pancurônio<sup>31</sup>.

Por outro lado, a dose de 0,05 mg.kg<sup>-1</sup> de neostigmina assegura que um maior número de pacientes apresentem relação T4/T1 igual ou maior que 0,9, vinte minutos após o início da reversão farmacológica do bloqueio neuromuscular induzido pelo cisatracúrio.

## RESUMEN

Almeida MCS, Oliveira Filho GR, Pederneiras SG - Reversión del Bloqueo Neuromuscular Inducido por el Cisatracúrio con Dosis Diferentes de Neostigmina

**Justificativa y Objetivos** - La neostigmina en dosis de 0,04 a 0,06 mg.kg<sup>-1</sup> antagoniza de hecho el bloqueo neuromuscular inducido por el cisatracúrio. Este estudio evaluó el modelo de recuperación del bloqueo neuromuscular inducido por el cisatracúrio, con tres dosis diferentes de este anticolinesterásico.

**Método** - Participaron del estudio 56 pacientes adultos (M/F:22/34), estado físico ASA I y II, con edad de 40,18 ± 12,7 años, escogidos por prévio sorteo, en cuatro grupos. Todos los pacientes recibieron cisatracúrio en dosis de 0,15 mg.kg<sup>-1</sup>, por vía venosa, poco después de la inducción anestésica. La respuesta eletromiográfica fue medida en intervalos de 10 segundos. Cuando T1 presentó recuperación de 10% respecto al control, se administró neostigmina en las dosis de 0,02 (G1;n=16), 0,03 (G2;n=15) y 0,05 (G3;n=14) mg.kg<sup>-1</sup>. El grupo G4 no recibió neostigmina. La relación T4/T1 fue escrita a intervalos de 1 minuto en los 20 minutos subsecuentes.

**Resultados** - En el periodo entre 0 y 4 minutos, no hubo diferencia significativa entre las dosis, con relación a la T4/T1. Entre los 5º y los 14º minutos, el grupo G3 presentó relaciones T4/T1 promedios más grandes que el grupo G1, en todos los momentos, y más grande que el grupo G2 en los minutos 5, 7, 9 y 10. A partir del 15º minuto no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los valores medios de la relación T4/T1 entre los grupos que recibieron neostigmina. Los valores medios de T4/T1 eran significativamente más pequeños en el grupo G4 y empiezan del 4º minuto. El porcentaje de pacientes que presentaron relaciones T4/T1 ≥ 0,9 al final del periodo de observación (20º minuto) en el grupo G3 (92,85%) era significativamente más grande que en los grupos G1 (56,25%) y G2 (46,66%) En el grupo G4, ningún paciente presentó relación T4/T1 igual o superior para 0,9, difiriendo significativamente de los otros grupos.

**Conclusiones** - Aunque la dosis de 0,05 mg.kg<sup>-1</sup> acelera la recuperación de la relación T4/T1 hasta 0,7, no difiere de las dosis de 0,02 y 0,03 mg.kg<sup>-1</sup>. A pesar de esto, un porcentaje significativamente más grande de pacientes presentó relación T4/T1 igual o superior para 0,9, cuando la dosis de neostigmina era de 0,05 mg.kg<sup>-1</sup>, comparado con las dosis más pequeñas.

## REFERÊNCIAS

01. Eriksson LI, Nilsson L, Witt H et al - Videographical computerized manometry in assessment of pharyngeal function in partially paralysed humans. *Anesthesiology*, 1995;83:A886.
02. Eriksson LI - Reduced hypoxic chemosensitivity in partially paralysed man. A new property of muscle relaxants. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1996;40:520-523.
03. Drenck NE, Ueda N, Olsen NV et al - Manual evaluation of residual curarization using double burst stimulation: a comparison with train-of-four. *Anesthesiology*, 1989;70:578-581.
04. Kopman AF, Yee PS, Neuman GG - Relationship of the train-of-four fade ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers. *Anesthesiology*, 1997;86:765-771.
05. Aitkenhead AR - Anaesthesia and bowel surgery. *Br J Anaesth*, 1984;56:95-101.

REVERSÃO DO BLOQUEIO NEUROMUSCULAR INDUZIDO PELO  
CISATRACÚRIO COM DIFERENTES DOSES DE NEOSTIGMINA

06. Wachtel RE - Comparison of anticholinesterase and their effects on acetylcholine- activated ion channels. *Anesthesiology*, 1990;72:496-503.
07. Astley BA, Katz RL, Payne JP - Electrical and mechanical responses after neuromuscular blockade with vecuronium, and subsequent antagonism with neostigmine or edrophonium. *Br J Anaesth*, 1987;59:983-988.
08. Jones JE, Hunter JM, Utting JE - Use of neostigmine in the antagonism of residual neuromuscular blockade produced by vecuronium. *Br J Anaesth*, 1987;59:1454-1458.
09. Jones JE, Parker CJR, Hunter JM - Antagonism of blockade produced by atracurium or vecuronium with low doses of neostigmine. *Br J Anaesth*, 1988;61:560-564.
10. Harper NJN, Wallace M, Hall IA - Optimum dose of neostigmine at two levels of atracurium-induced neuromuscular block. *Br J Anaesth*, 1994;72:82-85.
11. Baurain MJ, Hoton F, d'Hollander AA et al - Is recovery of neuromuscular transmission complete after use of neostigmine to antagonize block produced by rocuronium, vecuronium, atracurium or pancuronium? *Br J Anaesth*, 1996;77:496-499.
12. Lien CA, Belmont MR, Abalos A et al - The cardiovascular effects and histamine-releasing properties of 51W89 in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. *Anesthesiology*, 1995;82:1131-1138.
13. Belmont MR, Lien CA, Quessy S et al - The clinical neuromuscular pharmacology of 51W89 in patients receiving nitrous-oxide/opioid/barbiturate anesthesia. *Anesthesiology*, 1995;82:1139-1145.
14. Mellinghoff H, Pirpiri P, Buzello W - Comparison of 51W89 and atracurium administered by continuous infusion. *Anesth Analg*, 1994;78:S283.
15. Lee GC, Iyengar S, Szenohradzky J et al - Improving the design of muscle relaxant studies. *Anesthesiology*, 1997;86:48-54.
16. Ali HH, Wilson RS, Savarese JJ et al - The effect of tubocurarine on indirectly elicited train-of-four muscle response and respiratory measurements in humans. *Br J Anaesth*, 1975;47:570-573.
17. Brull SJ, Silverman DG - Visual and tactile assessment neuromuscular fade. *Anesth Analg*, 1993;77:352-355.
18. Kopman AF, Ng J, Zank LM et al - Residual postoperative paralysis. Pancuronium versus mivacurium. Does it matter? *Anesthesiology*, 1996;85:1253-1259.
19. Viby-Mogensen J - Clinical measurements of neuromuscular function: an update. *Clinics in Anaesthesiol*, 1985;3:467-482.
20. Baurain MJ, Hoton F, d'Hollander AA et al - Is recovery of neuromuscular transmission complete after the use of neostigmine to antagonize block produced by rocuronium, vecuronium, atracurium or pancuronium? *Br J Anaesth*, 1996;77:496-499.
21. Smith CE, Donati F, Bevan DR - Dose-response relationships for edrophonium and neostigmine as antagonists of atracurium and vecuronium neuromuscular blockade. *Anesthesiology*, 1989;71:37-43.
22. Taylor P - Anticholinesterase agents, em: Goodman & Gilman's - The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9ª Ed, Nova Iorque McGraw-Hill, 1996;161-176.
23. Baker T, Stanec A - Drug actions at mammalian motor nerve endings: The suppression of neostigmine-induced fasciculations by vecuronium and isoflurane. *Anesthesiology*, 1986;65:405-413.
24. Mirakhor RK, McCarthy G - Basic pharmacology of reversal agents. *Anesthesiol Clin N Am*, 1993;11:237-250.
25. Naguib M, Abdulatif M, Al-Ghandi A - Dose-response relationships for edrophonium and neostigmine antagonism of rocuronium bromide (Org 9426)-induced neuromuscular blockade. *Anesthesiology*, 1993;79:739-745.
26. Bevan DR, Donati F, Kopman AF - Reversal of neuromuscular blockade. *Anesthesiology*, 1992;77:785-805.
27. Magorian TT, Lynam DP, Caldwell JE et al - Can early administration of neostigmine, in single or repeated doses, alter the course of neuromuscular recovery from a vecuronium-induced neuromuscular blockade? *Anesthesiology*, 1990;73:410-414.
28. Payne JP, Hughes R, Azawi SAI - Neuromuscular blockade by neostigmine in anaesthetized man. *Br J Anaesth*, 1980;52:69-76.
29. Belmont MR, Lien CA, Quessy S et al - The clinical neuromuscular pharmacology of 51W89 in patients receiving nitrous-oxide/opioid/barbiturate anesthesia. *Anesthesiology*, 1995;82:1139-1145.
30. Deriaz H, Schmautz E, Vrillon M et al - Pharmacodynamics of repeated doses of 51W89 during surgery. *Anesthesiology*, 1994;81:A1092.
31. Godhill DR, Embree PB, Ali HH et al - Complete reversal of deep pancuronium block requires at least 20 minutes. *Anesth Analg*, 1986;65:S170.