

SUGAMADEX EM DESPERTAR NAS ANESTESIAS GERAIS: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

Adriano Anzai¹, Armelin Utino^{1,3}, Giuliano Tosello¹, Haroldo Katayama¹; Ighor A. Z. Spir¹; Luca Schiliró Tristão², Mary Martins Nery¹, Maurício Anhesini^{1,3}, Osvaldo Silvestrini Tiezzi¹, Patrícia R. N. Spir¹, Péricles Otani^{1,3}, Wanderley M. Bernardo^{2,4}

1. Núcleo de Medicina Baseada em Evidências da Unimed Presidente Prudente

2. Núcleo de Medicina Baseada em Evidências, Faculdade de Ciências Médicas de Santos (FCMS-UNILUS), Santos-SP, Brasil

3. Núcleo de Medicina Baseada em Evidências da Unimed Fesp

4. Coordenador do núcleo de MBE da Fesp, Professor Livre Docente da USP, Coordenador do Programa Diretrizes da Associação Médica Brasileira e Consultor do Conselho Federal de Medicina

INTRODUÇÃO

Utilizada em procedimentos cirúrgicos, a anestesia geral (AG) consiste na perda de consciência induzida, reversível e controlada que mantém o paciente em estado de sedação, de analgesia, de amnésia e de paralisia muscular induzida por bloqueadores neuromusculares (BNM). Apesar do mecanismo da ação da anestesia geral não ser inteiramente claro, sabe-se que os sinais ao longo dos nervos responsáveis para passar estímulos estão interrompidos e não são processados pelo sistema nervoso central após a administração do anestésico.

Todo o processo anestésico exige a proteção das vias aéreas e/ou da ventilação mecânica, pois ao provocar paralisia muscular os agentes ocasionam a inibição da respiração espontânea, junto com descontrole dos processos hemodinâmicos. Dentre os neurobloqueadores (NB) disponíveis para uso na AG, citamos:

- 1) Rocurônio – Agente bloqueador neuromuscular não despolarizante de androstanol. Com estrutura mono quaternária, sendo um antagonista nicotínico mais fraco que o pancurônio (brometo de pancurônio é um aminoéster bloqueador neuromuscular de longa duração não despolarizante).
- 2) Brometo de Vecurônio – Homólogo mono quaternário de pancuronium e um agente bloqueador neuromuscular não despolarizante com ação mais curta que o pancurônio, podendo fornecer vantagem ou ser alternativa, devido a não ter efeitos cardiovasculares significativos, não depender de uma boa função renal e por sua duração de ação curta e fácil reversibilidade, frente a outros agentes NB.
- 3) Succinilcolina – Relaxante do músculo esquelético quaternário geralmente usado na forma de

brometo, cloreto ou iodeto. É um relaxante despolarizante, com ação em cerca de 30 segundos e duração média de três a cinco minutos e usado em procedimentos médicos quando é necessário um breve período de relaxamento muscular.

4) Cisatracurium – Bloqueador neuromuscular indicado como coadjuvante da anestesia geral para facilitar a intubação traqueal e relaxamento do músculo esquelético durante procedimentos cirúrgicos ou ventilação mecânica em ambientes de UTI.

O bloqueio neuromuscular deve ser monitorado por meio de medidas quantitativas (acelerometria, eletromiografia, cinemiografia) ou qualitativa. Esta última é realizada usando-se um estimulador de nervo periférico que determina a profundidade do bloqueio (TOF) considerada a medida TOF > 0,9 como parâmetro indicativo para extubação¹ (anexo IV).

Ao final do processo anestésico faz-se uso de reversores do bloqueio neuromuscular com o objetivo de abreviar o tempo de recuperação da atividade muscular. As drogas mais frequentemente utilizadas para essa finalidade são:

1) Sugamadex – Antagonista seletivo dos agentes bloqueadores neuromusculares (ABNM) esteroides (rocurônio, vecurônio e pancurônio), é uma substância hidrossolúvel que, ao deslocar o ABNM dos receptores da junção neuromuscular, forma com ele um composto estável produzindo cessação da ação do bloqueio neuromuscular na anestesia.

2) Neostigmina – Inibidor da colinesterase usado no tratamento da miastenia gravis e para reverter os efeitos de mio-relaxantes dos bloqueadores musculares.

3) Brometo de piridostigmina – Inibidor da colinesterase com uma duração de ação ligeiramente mais longa do que a Neostigmina.

4) Edrophonium – Inibidor da colinesterase de início rápido e ação curta, usado em arritmias cardíacas e no diagnóstico de miastenia gravis. Também tem sido usado como antídoto para os princípios do curare e como antagonista muscarínico.

5) Sulfato de Atropina é indicado para o bloqueio temporário de efeitos muscarínicos graves ou

potencialmente letais, por exemplo, como um antisialogogo, um agente antivagal, um antídoto para intoxicação por organo fosforados, carbamatos ou cogumelos muscarínicos e para tratar bradicardia sintomática.

6) Glicopirrolato Um antagonista muscarínico usado como antiespasmódico, em alguns distúrbios do trato gastrointestinal e para reduzir a salivação.

O estudo tem como objetivo comparar a eficácia e segurança do Sugamadex com outras substâncias comumente utilizadas na reversão do BNM da anestesia geral, como a neostigminia e a piridostigmina associadas sulfato de atropina ou glicopirrolato.

METODOLOGIA

Na metodologia serão expressos: a questão clínica, a pergunta estruturada (PICO), critérios de elegibilidade dos estudos, fontes de informação consultadas, estratégias de busca utilizadas, método de avaliação crítica (risco de vieses), qualidade da evidência, dados a serem extraídos, medidas a serem utilizadas para expressar resultados e o método de análise.

QUESTÃO CLÍNICA

Há evidência de eficácia e segurança no uso de Sugamadex em comparação a neostigmina ou prostigmina na reversão do bloqueio neuromuscular em anestesia geral inalatória (AGI)?

PERGUNTA ESTRUTURADA

P (População): pacientes submetidos à anestesia geral com uso de bloqueadores neuromusculares.

I (Intervenção): reversão do bloqueio com uso de Sugamadex.

C (Comparação): reversão do bloqueio convencional com Neostigmina ou Neostigmina + Atropina.

O (Outcome)¹: tempo para extubação, tempo de recuperação para atingir TOF 90% (0,9) , náusea, vômitos, hipoxemia, hipotensão, bradicardia, hipertensão.

Revisão SISTEMÁTICA



CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

- Componentes do PICO;
- Ensaios clínicos randomizados (ECRs);
- Sem restrição de período;
- Idiomas: inglês, espanhol e português;
- Texto completo ou resumo com os dados necessários;
- Desfechos expressos em número absoluto de eventos ou média/mediana com variação.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Trabalhos observacionais e não comparativos;
- Estudos in vitro e/ou animais;
- Séries de casos ou relatos de caso;
- Revisões narrativas ou sistemáticas.

FONTES DE INFORMAÇÕES CONSULTADAS E ESTRATÉGIAS DE BUSCA

Medline via PubMed, EMBASE

Estratégia de busca: Sugamadex AND Random*

RISCO DE VIESES E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Para os ECRs foram avaliados os seguintes riscos de vieses: questão focal, randomização, alocação vendada, duplo cegamento, cegamento do avaliador, perdas, análise por intenção de tratamento (ITT), definição dos desfechos e cálculo amostral.

DADOS EXTRAÍDOS

Autor, ano de publicação, desenho de estudo, características e número dos pacientes, intervenção, comparação, desfechos: tempo de extubação, tempo de recuperação para atingir TOF 90% (0,9) ¹ náusea, vômitos, hipoxemia, hipotensão, bradicardia, hipertensão.

MEDIDAS DE RESULTADOS

Para as variáveis categóricas utilizamos números absolutos, porcentagem, risco absoluto, redução ou aumento do risco, número necessário para tratar (NNT) ou de dano (NNH), Intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Para as variáveis contínuas médias ou diferença de médias com desvio padrão.

EXPRESSÃO DOS RESULTADOS

Quando houve a possibilidade de agregar os resultados dos estudos incluídos com relação a um ou mais desfechos comuns foi realizada a metanálise, utilizando-se o software RevMan 5.3 (Cochrane)² Para cálculo de média e desvio padrão quando não apresentado no trabalho foi utilizado o software VassarStats: Website for Statistical Computation³.

ANÁLISE DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

A qualidade da evidência foi avaliada por meio do software GRADEpro⁴.

RESULTADOS

Os resultados apresentados: fluxograma (figura 1) e seleção dos estudos, resumos dos ECRs (anexo I), risco de vieses (anexo II), resultados por desfechos, qualidade da evidência GRADE (anexo III) e síntese da evidência

FLUXOGRAMA

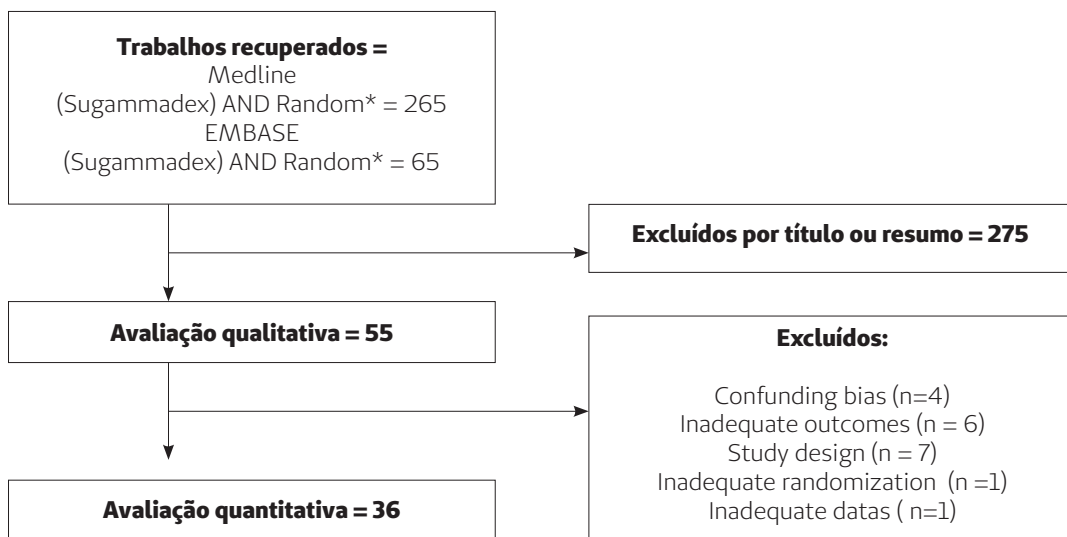


Figura 1: Fluxograma dos trabalhos selecionados

Foram recuperados 265 estudos (Medline via PubMed) e 65 na base de dados da Embase. Após aplicar os critérios de elegibilidade e avaliar títulos e resumos foram selecionados 55 estudos, dos quais foram incluídos 36⁵⁻⁴⁰ para avaliação do texto completo para inclusão na metanálise, sendo 19 estudos excluídos⁴¹⁻⁵⁹ (figura 1). Três trabalhos recuperados na Embase (Quang T.L. 2019⁵, Lemmens 2010⁶ e Woo T 2013⁷) foram coincidentes na busca Medline via Pubmed. Os trabalhos de Piskin Ö⁸ e Yagan Ö⁹ foram incluídos somente 1 vez pois eram citados 2 vezes com PMID diferentes.

CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Os trabalhos selecionados seguiram os critérios de elegibilidade, sendo todos ECRs, incluídos pacientes pediátricos e adultos, doses diferentes da intervenção (Sugamadex), comparando-se com Neostigmina com ou sem associação, havendo cirurgias de pequeno, médio e grande porte. O resumo das características dos estudos incluídos encontra-se no anexo I.

RISCO DE VIESES E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Quanto aos vieses, a randomização foi adequada na maior parte dos trabalhos; a respeito da alocação vendada distribuição houve uma pequena preponderância dos trabalhos que fizeram alocação vendada em relação dos que não fizeram; duplo cegamento e cegamento do avaliador na maioria dos trabalhos ou não ocorreu ou não informa se foi feita, as perdas na maioria deles não foi significativa; as características prognósticas em quase todos foi relatada e adequada; os desfechos com exceção de 1 trabalho foram adequados; a maioria dos trabalhos não fez análise por intenção de tratamento; cálculo amostral na maior parte dos trabalhos foi realizada e em apenas dois trabalhos aconteceu a interrupção precoce

Riscos de vieses junto com a qualidade de evidência encontram-se no anexo II.

i

ANÁLISE DE RESULTADOS POR DESFECHO

1) TEMPO PARA EXTUBAÇÃO

Na avaliação do tempo para extubação (minutos), foram incluídos doze estudos com 699 pacientes no grupo Sugamadex e 708 no grupo Neostigmina.

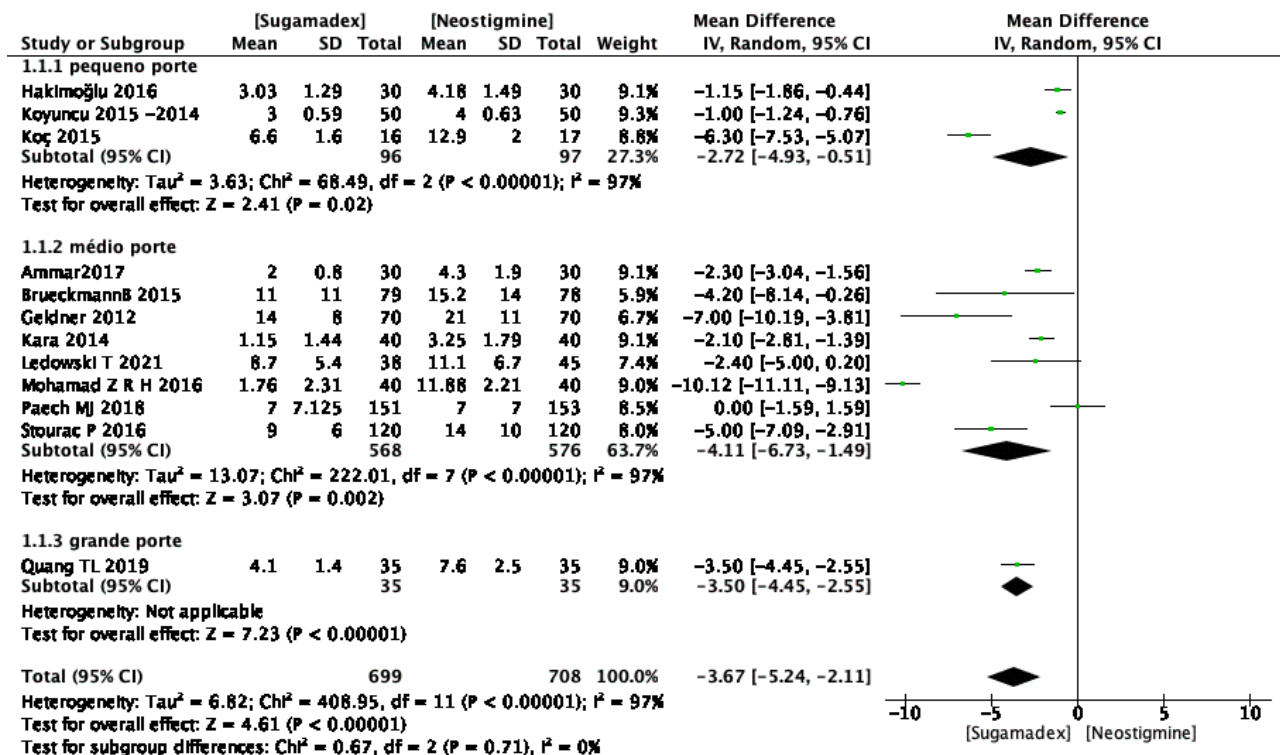


Figura 2 - Forest plot da comparação do Sugamadex versus Neostigmina no tempo de extubação.

Com o medicamento Sugamadex o tempo de extubação foi menor em comparação a Neostigmina, com redução significativa, MD= -3.67 (95% IC [-5.24, -2.11]) (Fig.2). A qualidade da evidência disponível é MUITO BAIXA.

2) TEMPO DE PARA RECUPERAÇÃO TOF > 0,9

Na avaliação do tempo para recuperação (minutos) para atingir razão de TF > 0,9, foram incluídos vinte estudos com 855 pacientes no grupo Sugamadex e 812 no grupo Neostigmina.

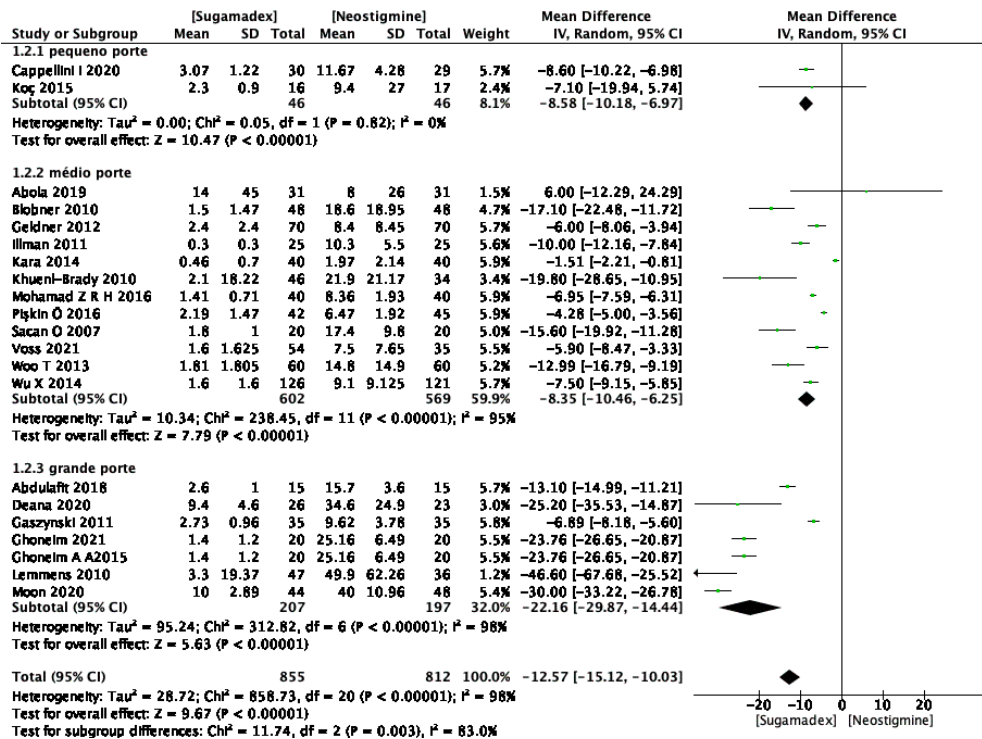


Figura 3 - Forest plot da comparação do Sugamadex versus Neostigmina no tempo de recuperação do bloqueio neuromuscular.

O Sugamadex reduziu de forma significativa o tempo de recuperação do bloqueio neuromuscular em comparação a Neostigmina. Encontrou-se diferença média de risco em -12.57 (95%IC [-15.12,-10.03]) (Fig.3). A qualidade da evidência disponível é MUITO BAIXA.

3) TEMPO DE PERMANÊNCIA EM SALA DE RECUPERAÇÃO

Na avaliação do tempo de permanência em sala de recuperação pós-anestésica (RPA) em minutos, foram incluídos seis estudos com 364 pacientes no grupo Sugamadex e 370 no grupo Neostigmina.

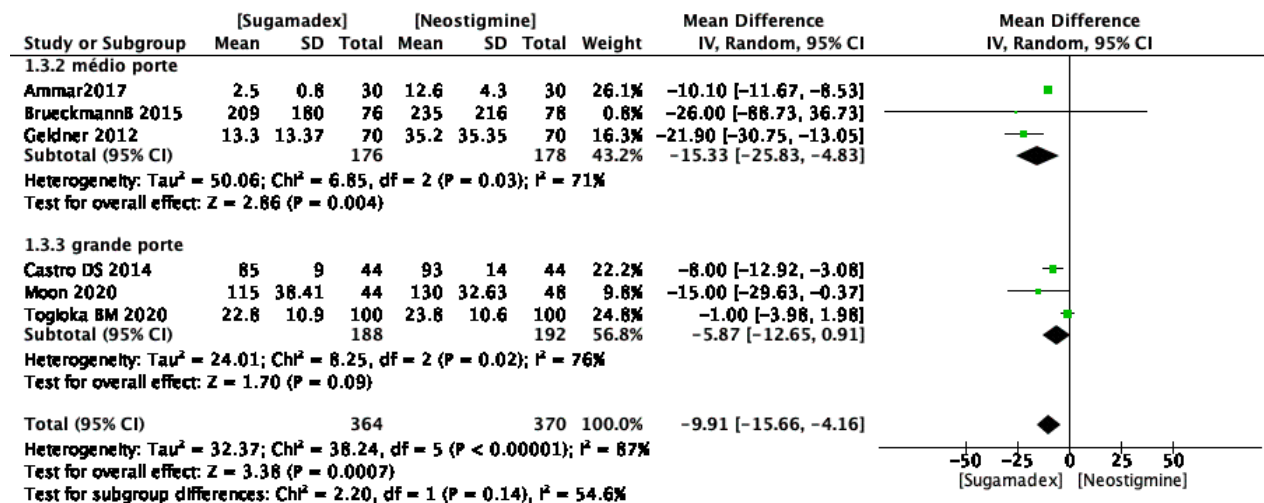


Figura 4 - Forest plot da comparação do Sugamadex versus Neostigmina no tempo na RPA.

Com o Sugamadex o tempo permanência na RPA foi menor em comparação a Neostigmina. A redução do tempo é significativa, com diferença média de risco de -9.91 (95% IC [-15.66, -4.16]) (Fig.4). A qualidade da evidência disponível é MUITO BAIXA.

4) BRADICARDIA

Na avaliação de bradicardia com uso de medicação reversora do bloqueio, foram incluídos nove estudos com 675 pacientes no grupo Sugamadex e 598 no grupo Neostigmina.

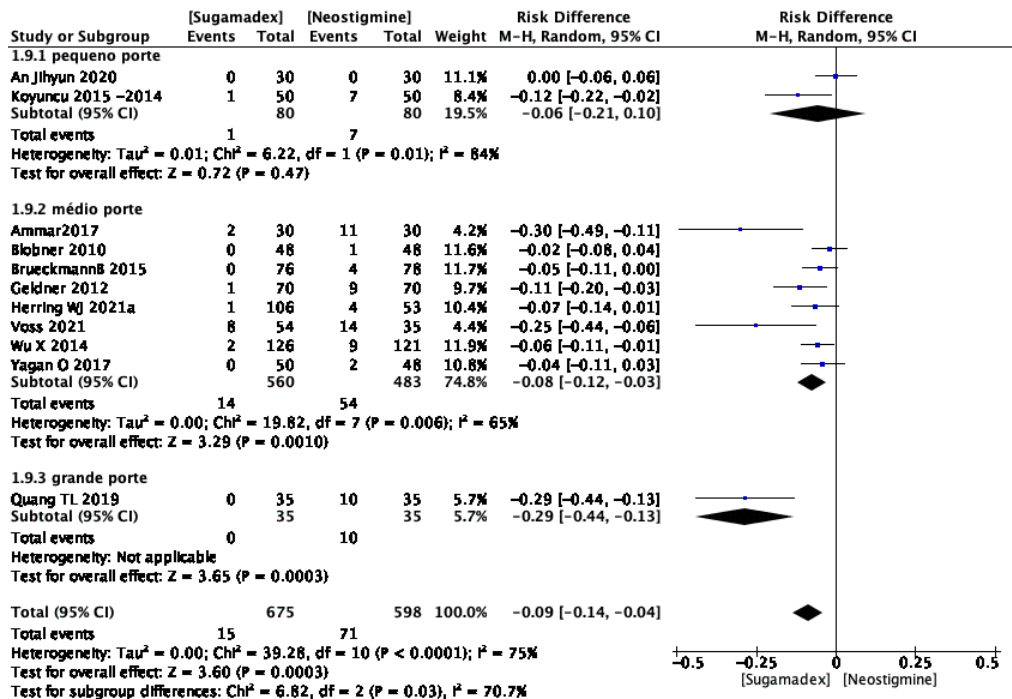


Figura 5 - Forest plot da comparação do Sugamadex versus Neostigmina na evidência de bradicardia.

Com o Sugamadex a bradicardia ocorreu de maneira menos frequente quando comparado com a Neostigmina, com redução absoluta da diferença de risco em -0,09 (95% IC [-0,14, -0,04]) (Fig.5). A qualidade da evidência disponível é BAIXA.

5) HIPERTENSÃO

Na avaliação de hipertensão arterial com uso de medicação reversora do bloqueio, foram incluídos 3 estudos com 174 pacientes no grupo Sugamadex e 174 no grupo Neostigmina.

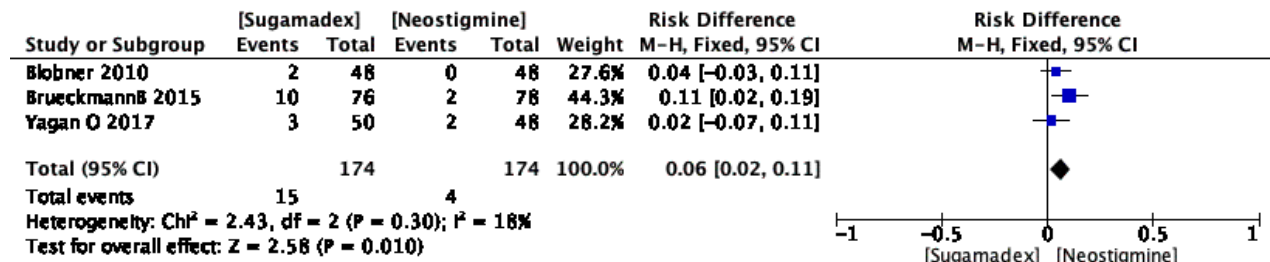


Figura 6 - Forest plot da comparação do Sugamadex versus Neostigmina na evidência de hipertensão.

Com o Sugamadex a hipertensão foi mais frequente quando comparado com a Neostigmina. Com diferença significativa de 0,06 (95% IC [0,02, 0,11]) (Fig.6). A qualidade da evidência disponível é MUITO BAIXA.

6) HIPOTENSÃO

Na avaliação de hipotensão arterial com uso de medicação reversora do bloqueio, foram incluídos dois estudos com 126 pacientes no grupo Sugamadex e 128 no grupo Neostigmina.

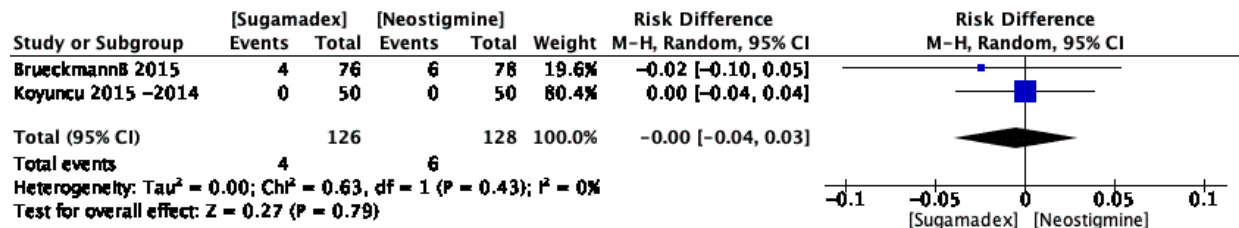


Figura 7 - Forest plot da comparação do Sugamadex versus Neostigmina na evidência de hipotensão.

Para o desfecho a hipotensão o Sugamadex não demonstrou diferença em comparação com a Neostigmina. Sendo a diferença de risco -0,00 (95% IC [-0,04, 0,03]) (Fig.7). A qualidade da evidência disponível MODERADA

7) HIPOXEMIA

Na avaliação de hipoxemia com uso de medicação para reverter o bloqueio, foram incluídos cinco estudos com 388 pacientes no grupo Sugamadex e 395 no grupo Neostigmina.

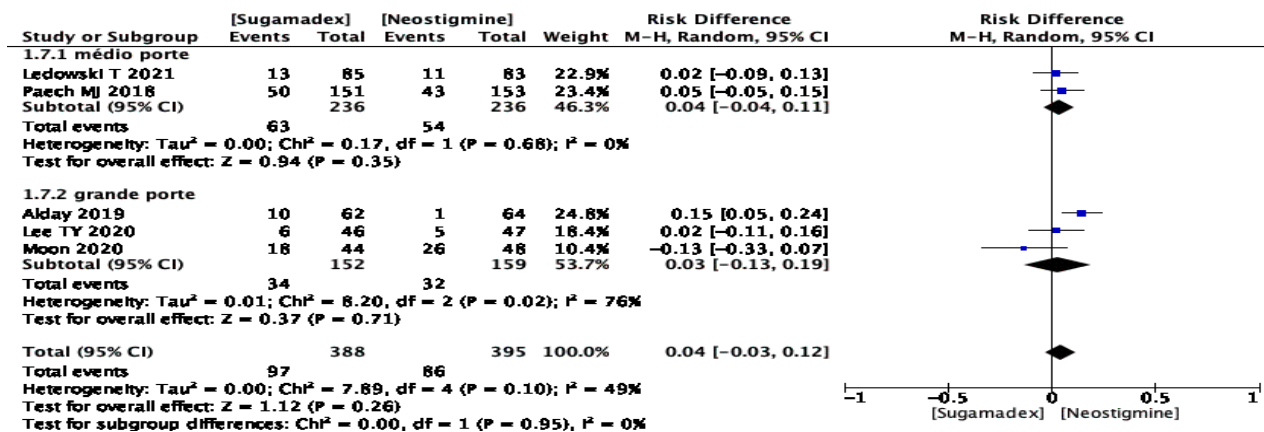


Figura 8 - Forest plot da comparação do Sugamadex versus Neostigmina na evidência de hipoxemia.

Para o desfecho hipoxemia não houve diferença estatisticamente significativa entre o Sugamadex e a Neostigmina (RD = 0,04; 95% IC [-0,03, 0,12]) (Fig.8). A qualidade da evidência disponível é MUITO BAIXA.

8) NÁUSEA

Na avaliação da náusea com uso de medicação para reverter o bloqueio, foram incluídos quatorze estudos com 819 pacientes no grupo Sugamadex e 800 no grupo Neostigmina.

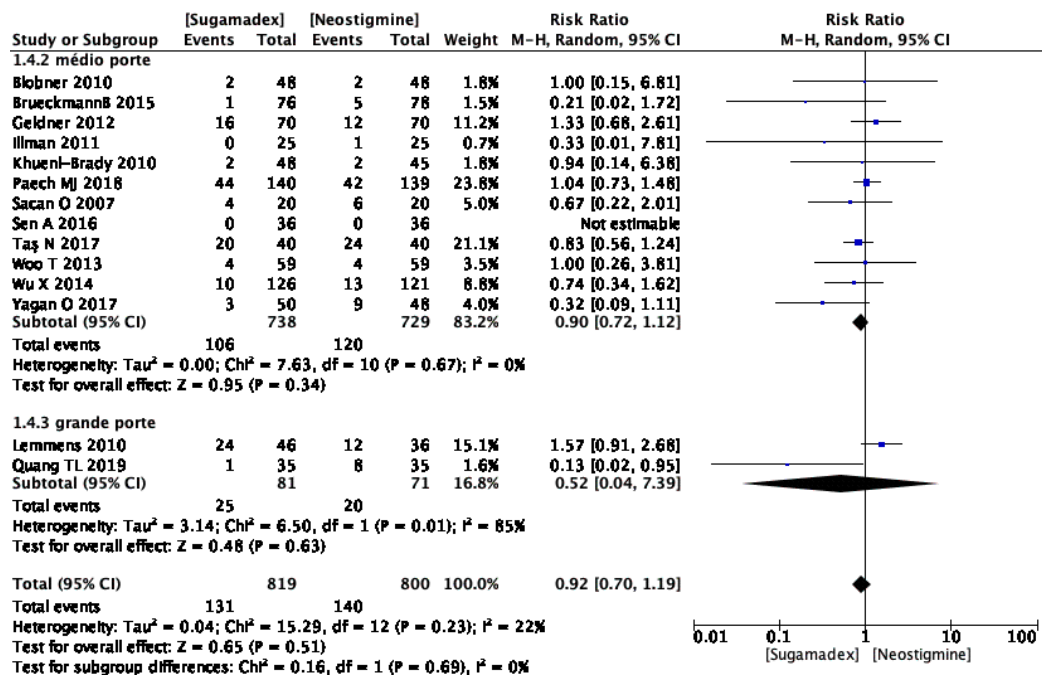


Figura 9 – Forest plot da comparação do Sugamadex versus Neostigmina na evidência de náusea.

Não foi encontrada diferença entre os grupos que utilizaram Sugamadex e a Neostigmina na incidência de náusea (RD = -0,02; 95% IC [-0,05, 0,01]) (Fig.9). A qualidade da evidência disponível é MUITO BAIXA

9) VÔMITOS

Na avaliação do vômito com uso de medicação para reverter o bloqueio, foram incluídos doze estudos com 720 pacientes no grupo Sugamadex e 620 no grupo Neostigmina.

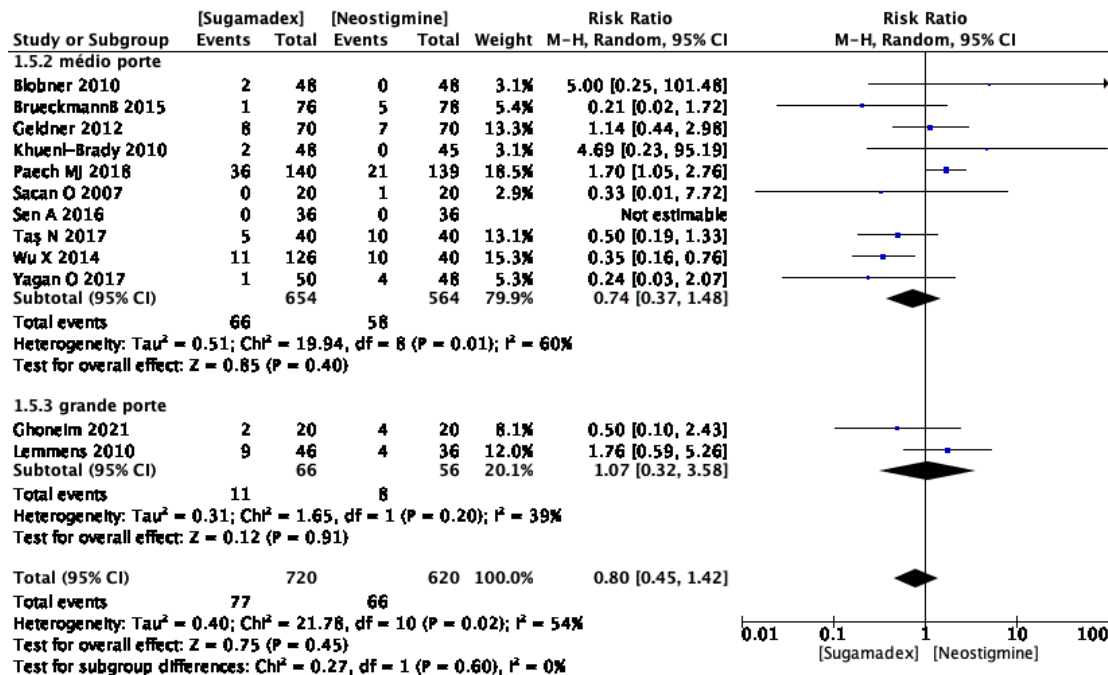


Figura 10 - Forest plot da comparação do Sugamadex versus neostigmina no desfecho vômito.

Para vômito pós-operatórios não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos Sugamadex e Neostigmina (RD = -0,01; 95% IC [-0,05, 0,03]) (Fig.10). A qualidade da evidência disponível é MUITO BAIXA

QUALIDADE DA EVIDÊNCIA (TABELA 2)

Usamos os princípios da abordagem GRADE para preparar uma avaliação geral da qualidade da evidência. A evidência para os desfechos hipotensão e bradicardia a qualidade de evidência foi moderada. Nos desfechos tempo para extubação, tempo de recuperação para TOF > 0,9, tempo de permanência na sala de recuperação, náusea, vômitos e hipoxemia a qualidade de evidência foi muito baixa independente do porte cirúrgico ou da gravidade da doença. A avaliação completa do GRADE está disponível no anexo III.

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

Na avaliação do tempo de extubação nas cirurgias com bloqueio neuromuscular há superioridade do Sugamadex, com pequena diferença na análise de porte da cirurgia. Qualidade da evidência disponível é muito baixa.

Na reversão do bloqueio no TOF > 0,9 existe benefício com uso de Sugamadex, com a melhor evidência para cirurgias de médio e grande porte anestésico em relação com as de pequeno porte. Qualidade da evidência disponível é muito baixa.

Para os índices pressóricos a incidência de hipertensão foi mais frequente e significativa no uso de Sugamadex quando comparado com a Neostigmina. Qualidade da evidência é muito baixa. A incidência de hipotensão foi sem significância. Qualidade da evidência disponível é moderada. A incidência de bradicardia foi menos frequente com Sugamadex sendo a redução significativa. Diferença de risco é de -29% nas cirurgias de grande porte e qualidade da evidência é muito baixa; a diferença de risco foi de -6% nas de médio porte e sem diferença nas de pequeno porte. Qualidade da evidência disponível é baixa.

Para outros eventos avaliados náusea, vômito e hipoxemia não há evidência de diferença de

Revisão SISTEMÁTICA

risco no uso comparativo das drogas. Qualidade da evidência é muito baixa. Com exceção dos desfechos hipertensão e hipotensão, nas demais avaliações evidenciamos alta heterogeneidade, o que nos levou a ter cuidado na interpretação dos resultados obtidos.

DISCUSSÃO

Existem inúmeros estudos comparando Sugamadex versus Neostigmina na reversão do bloqueio neuromuscular (BNM) induzida por Rocurônio. No estudo observacional coorte Kheterpal 2020⁶⁰, foram envolvidos 45.712 pacientes com esse propósito. Os desfechos avaliados foram complicações pulmonares (desfecho composto primário), pneumonia e falência respiratória. Os resultados foram: para complicações pulmonares (desfecho composto primário), redução da diferença de risco de 1,3% (3,5% Sugamadex versus 4,8% Neostigmina) com NNT = 77; para pneumonia de 0,9% (1,3% versus 2,2%) com NNT = 111 e falência respiratória de 0,9% (0,8% versus 1,7%) com NNT = 111.

Nesta revisão sistemática e metanálise de 36 ECRs, comparando a eficácia e segurança de Sugamadex e Neostigmina, foi encontrado que o Sugamadex levou a menor tempo para extubação, menor tempo de reversão TOF > 0,9 e menos casos de bradicardia. Por outro lado, foram relatados mais casos de hipertensão nos pacientes do grupo do Sugamadex.

Ao ser avaliado o desfecho tempo para extubação com uso de Sugamadex, este foi significativamente menor em comparação à Neostigmina, embora esta diferença seja apenas de alguns minutos (3,67 minutos (95% IC [-5.24, -2.11])). Em uma outra metanálise, Carron et al.⁶¹ também encontrou menor tempo de extubação no grupo Sugamadex (RD = 0,18 [0,14-0,22]).

Quando avaliado o desfecho tempo de reversão TOF > 0,9 a metanálise composta por 20 estudos apresentou uma grande e significativa diferença no tempo de reversão do BNM favorecendo o Sugamadex em relação à Neostigmina 0,05 mg/kg (-12.57 (95%IC [-15.12,-10.03])). Na revisão de Hristovska et al. 2017⁶² este intervalo de tempo foi aproximadamente 6,6 vezes menor com Sugamadex, (MD

= -10.22 [-11.96, -8.48]). Carron et al. 2016⁶¹ avaliando reversão do BNM induzido por vecurônio, confirmou que o Sugamadex é mais rápido que a Neostigmina na reversão bloqueio induzido por rocurônio (MD = -1,82; [-2,18, -1,46]). Na avaliação de subgrupos destes 20 ECRs de acordo com o porte das cirurgias, as de grande porte (cirurgia cardíaca, transplante, cirurgia bariátrica) tiveram redução significativa e favorável ao Sugamadex, nas mesmas dosagens acima referida. Nas cirurgias de médio porte a variação também foi significativa a favor do grupo do Sugamadex.

Nos eventos adversos avaliados, as diferenças foram pequenas. Com o uso de Sugamadex observou-se menor incidência de bradicardia (8%, NNT=12) e uma maior incidência de hipertensão (6%, NNT=17). Hristovska et al. 2017⁶² em sua revisão não demonstrou diferença.

Para os desfechos de hipotensão, náusea e vômito não há evidência de diferença.

Sobre a alta heterogeneidade observada pela metanálise, avaliamos que, embora os critérios de inclusão tenham sido bem estabelecidos e cumpridos, as disparidades entre os estudos selecionados são evidentes, podendo explicar em parte a alta heterogeneidade observada no resultado e, também, pela dificuldade de seleção clínica dos pacientes com patologias muito diversas e severidade de doença ser bastante variada. Comparando a nossa metanálise com a realizada pela Cochrane⁶² nossos números diferem por eles terem avaliado risco relativo e nós diferença de riscos e diferença de média.

CONCLUSÃO

Os resultados sugerem que o Sugamadex é tão eficaz na reversão do BNM induzido por Vecurônio ou Rancurônio quanto a Neostigmina, embora a diferença de tempo em minutos para extubação seja muito pequena e a certeza de evidência analisada por meio do GRADE seja baixa.

Na análise do tempo para extubação, tempo de recuperação TOF > 0,9 e bradicardia houve significância estatística favorável ao Sugamadex. O desfecho hipertensão foi desfavorável ao Sugamadex.

No entanto, na maioria dos desfechos constatou-se alta heterogeneidade. O Sugamadex por apresentar mais rapidez de reversão e eventos adversos semelhantes parece ter um perfil de segurança mais favorável, embora o custo seja muito mais elevado. Entendemos que estudos futuros são necessários com amostras maiores e baixo risco de vieses para confirmar os achados mencionados acima.

REFERÊNCIAS

1. Tardelli MA. Monitorização do Bloqueio Neuromuscular. In: Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Curso de Educação à Distância em Anestesiologia. São Paulo: Office; 2002. p.177-90.
2. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.
3. S.P. Hozo, B. Djulbegovic, and I. Hozo, "Estimating the Mean and Variance from the Median, Range, and the Size of a Sample," *BMC Medical Research Methodology* 2005, 5:13
4. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from gradepr.org.
5. Quang TL, Thu HNT, Quoc KN, Thu HN, Van DP, Tien NLB, et al. Neuromuscular Blockade Agents Reversal with Sugamadex Compared to Neostigmine in the Living Kidney Donors. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019 Dec 20;7(24):4420-4425. doi: 10.3889/oamjms.2019.874. PMID: 32215106; PMCID: PMC7084040.
6. Lemmens HJ, El-Orbany MI, Berry J, Morte JB Jr, Martin G. Reversal of profound vecuronium-induced neuromuscular block under sevoflurane anesthesia: Sugamadex versus neostigmine. *BMC Anesthesiol*. 2010 Sep 1;10:15. doi:10.1186/1471-2253-10-15. PMID: 20809967; PMCID: PMC2944304.
7. Woo T, Kim KS, Shim YH, Kim MK, Yoon SM, Lim YJ, et al. Sugamadex versus neostigmine reversal of moderate ro-

curonium-induced neuromuscular blockade in Korean patients. *Korean J Anesthesiol.* 2013 Dec;65(6):501-7. doi: 10.4097/kjae.2013.65.6.501. Epub 2013 Dec 26. PMID: 24427455; PMCID: PMC3888842.

8. Piskin Ö, Küçükosman G, Altun DU, Çimencan M, Özen B, Aydın BG, et al. O efeito de Sugamadex sobre a função cognitiva e recuperação no pós-operatório [The effect of Sugamadex on postoperative cognitive function and recovery]. *Rev Bras Anesthesiol.* 2016 Jul-Aug;66(4):376-82. Portuguese. doi: 10.1016/j.bjan.2016.04.003. Epub 2016 May 4. PMID: 27157202.

9. Yagan Ö, Tas N, Mutlu T, Hancı V. Comparison of the effects of Sugamadex and neostigmine on postoperative nausea and vomiting. *Braz J Anesthesiol.* 2017 Mar-Apr;67(2):147-152. doi: 10.1016/j.bjane.2015.08.003. Epub 2016 Mar 19. PMID: 28236862.

10. Abdulatif M, Lotfy M, Mousa M, Afifi MH, Yassen K. Sugamadex antagonism of rocuronium-induced neuromuscular blockade in patients with liver cirrhosis undergoing liver resection: a randomized controlled study. *Minerva Anesthesiol.* 2018 Aug;84(8):929-937. doi: 10.23736/S0375-9393.18.12217-6. Epub 2018 Feb 5. PMID: 29405667.

11. Abola RE, Romeiser J, Rizwan S, Lung B, Gupta R, Bennett-Guerrero E. A randomized-controlled trial of Sugamadex versus neostigmine: impact on early postoperative strength. *Can J Anaesth.* 2020 Aug;67(8):959-969. English. doi:10.1007/s12630-020-01695-4. Epub 2020 May 13. PMID: 32405975.

12. Alday E, Muñoz M, Planas A, Mata E, Alvarez C. Effects of neuromuscular block reversal with Sugamadex versus neostigmine on postoperative respiratory outcomes after major abdominal surgery: a randomized-controlled trial. *Can J Anaesth.* 2019 Nov;66(11):1328-1337. English. doi: 10.1007/s12630-019-01419-3. Epub 2019 Jun 4. PMID: 31165457.

13. Ammar AS, Mahmoud KM, Kasemy ZA. A comparison of Sugamadex and neostigmine for reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in children. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2017 Apr;61(4):374-380. doi: 10.1111/aas.12868. Epub 2017 Feb 10. PMID: 28185260.

14. An J, Lee JH, Kim E, Woo K, Kim H, Lee D. Comparison of Sugamadex and pyridostigmine bromide for reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in short-term pediatric surgery: A prospective randomized study. *Medicine*

(Baltimore). 2020 Feb;99(7):e19130. doi: 10.1097/MD.00000000000019130. Retraction in: *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jun 12;99(24):e20879. PMID: 32049831; PMCID: PMC7035047.

15. Blobner M, Eriksson LI, Scholz J, Motsch J, Della Rocca G, Prins ME. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with Sugamadex compared with neostigmine during sevoflurane anaesthesia: results of a randomised, controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2010 Oct;27(10):874–81. doi:10.1097/EJA.0b013e32833d56b7. PMID: 20683334.

16. Brueckmann B, Sasaki N, Grobara P, Li MK, Woo T, de Bie J, et al. Effects of Sugamadex on incidence of postoperative residual neuromuscular blockade: a randomized, controlled study. *Br J Anaesth*. 2015 Nov;115(5):743–51. doi:10.1093/bja/aev104. Epub 2015 May 2. PMID: 25935840.

17. Cappellini I, Ostento D, Loriga B, Tofani L, De Gaudio AR, Adembris C. Comparison of neostigmine vs. Sugamadex for recovery of muscle function after neuromuscular block by means of diaphragm ultrasonography in microlaryngeal surgery: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2020 Jan;37(1):44–51. doi:10.1097/EJA.0000000000001055. PMID: 31356374.

18. Castro DS Jr, Leão P, Borges S, Gomes L, Pacheco M, Figueiredo P. Sugamadex reduces postoperative pain after laparoscopic bariatric surgery: a randomized trial. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2014 Oct;24(5):420–3. doi: 10.1097/SLE.0000000000000049. PMID: 24752165.

19. Deana C, Barbariol F, D'Inca S, Pompei L, Rocca GD. SUGAMADEx versus neostigmine after ROCURONIUM continuous infusion in patients undergoing liver transplantation. *BMC Anesthesiol*. 2020 Mar 25;20(1):70. doi:10.1186/s12871-020-00986-z. PMID: 32213163; PMCID: PMC7093942.

20. Gaszynski T, Szewczyk T, Gaszynski W. Randomized comparison of Sugamadex and neostigmine for reversal of rocuronium-induced muscle relaxation in morbidly obese undergoing general anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2012 Feb;108(2):236–9. doi: 10.1093/bja/aer330. Epub 2011 Oct 19. PMID: 22012861.

21. Geldner G, Niskanen M, Laurila P, Mizikov V, Hübler M, Beck G, et al. A randomised controlled trial comparing Sugamadex and neostigmine at different depths of neuromuscular blockade in patients undergoing laparoscopic surgery. *Anaes-*

thesia. 2012 Sep;67(9):991-8. doi: 10.1111/j.1365-2044.2012.07197.x. Epub 2012 Jun 14. PMID: 22698066.

22. Ghoneim AA, El Beltagy MA. Comparative study between Sugamadex and neostigmine in neurosurgical anesthesia in pediatric patients. *Saudi J Anaesth.* 2015 Jul-Sep;9(3):247-52. doi: 10.4103/1658-354X.154696. PMID: 26240540; PMCID: PMC4478814.

23. Hakimoglu S, Tuzcu K, Davarci I, Karcioglu M, Ayhan Tuzcu E, Hanci V, et al. Comparison of Sugamadex and neostigmine-atropine on intraocular pressure and postoperative effects. *Kaohsiung J Med Sci.* 2016 Feb;32(2):80-5. doi: 10.1016/j.kjms.2016.01.009. Epub 2016 Feb 23. PMID: 26944326.

24. Illman HL, Laurila P, Antila H, Meretoja OA, Alahuhta S, Olkkola KT. The duration of residual neuromuscular block after administration of neostigmine or Sugamadex at two visible twitches during train-of-four monitoring. *Anesth Analg.* 2011 Jan;112(1):63-8. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181fd889. Epub 2010 Oct 26. PMID: 20978247.

25. Kara T, Ozbagriacik O, Turk HS, Isil CT, Gokuc O, Unsal O, et al. Sugamadex versus Neostigmina em pacientes pediátricos: estudo prospectivo e randomizado [Sugamadex versus neostigmine in pediatric patients: a prospective randomized study]. *Rev Bras Anesthesiol.* 2014 Nov-Dec;64(6):400-5. Portuguese. doi: 10.1016/j.bjan.2014.03.001. Epub 2014 Aug 31. PMID: 25437696.

26. Khuenl-Brady KS, Wattwil M, Vanacker BF, Lora-Tamayo JI, Rietbergen H, Alvarez-Gómez JA. Sugamadex provides faster reversal of vecuronium-induced neuromuscular blockade compared with neostigmine: a multicenter, randomized, controlled trial. *Anesth Analg.* 2010 Jan 1;110(1):64-73. doi: 10.1213/ane.0b013e3181ac53c3. Epub 2009 Aug 27. PMID: 19713265.

27. Koyuncu O, Turhanoglu S, Ozbakis Akkurt C, Karcioglu M, Ozkan M, Ozer C, et al. Comparison of Sugamadex and conventional reversal on postoperative nausea and vomiting: a randomized, blinded trial. *J Clin Anesth.* 2015 Feb;27(1):51-6. doi: 10.1016/j.jclinane.2014.08.010. Epub 2014 Dec 24. PMID: 25544263.

28. Ledowski T, Szabó-Maák Z, Loh PS, Turlach BA, Yang HS, de Boer HD, et al. Reversal of residual neuromuscular block

with neostigmine or Sugamadex and postoperative pulmonary complications: a prospective, randomised, double blind trial in high-risk older patients. *Br J Anaesth.* 2021 Aug;127(2):316-323. doi: 10.1016/j.bja.2021.04.026. Epub 2021 Jun 12. PMID: 34127252.

29. Lee TY, Jeong SY, Jeong JH, Kim JH, Choi SR. Comparison of postoperative pulmonary complications between Sugamadex and neostigmine in lung cancer patients undergoing video-assisted thoracoscopic lobectomy: a prospective double-blinded randomized trial. *Anesth Pain Med (Seoul).* 2021 Jan;16(1):60-67. doi: 10.17085/apm.20056. Epub 2021 Jan 25. PMID: 33486942; PMCID: PMC7861896.

30. Moon TS, Reznik S, Pak T, Jan K, Pruszyński J, Kim A, et al. Sugamadex versus neostigmine for reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade: A randomized, double-blinded study of thoracic surgical patients evaluating hypoxic episodes in the early postoperative period. *J Clin Anesth.* 2020 Apr 27; 64:109804. doi: 10.1016/j.jclinane.2020.109804. Epub ahead of print. PMID: 32353805.

31. Paech MJ, Kaye R, Baber C, Nathan EA. Recovery characteristics of patients receiving either Sugamadex or neostigmine and glycopyrrolate for reversal of neuromuscular block: a randomised controlled trial. *Anaesthesia.* 2018 Mar;73(3):340-347. doi: 10.1111/anae.14174. Epub 2017 Dec 7. PMID: 29214645.

32. Sacan O, White PF, Tufanogullari B, Klein K. Sugamadex reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade: a comparison with neostigmine-glycopyrrolate and edrophonium-atropine. *Anesth Analg.* 2007 Mar;104(3):569-74. doi: 10.1213/01.ane.0000248224.4270748. PMID: 17312210.

33. Tas Tuna A, Palabiyik O, Orhan M, Sonbahar T, Sayhan H, Tomak Y. Does Sugamadex Administration Affect Postoperative Nausea and Vomiting After Laparoscopic Cholecystectomy: A Prospective, Double-Blind, Randomized Study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2017 Aug;27(4):237-240. doi: 10.1097/SLE.0000000000000439. PMID: 28731951.

34. Togioka BM, Yanez D, Aziz MF, Higgins JR, Tekkali P, Treggiari MM. Randomised controlled trial of Sugamadex or neostigmine for reversal of neuromuscular block on the incidence of pulmonary complications in older adults undergoing prolonged surgery. *Br J Anaesth.* 2020 May;124(5):553-561. doi: 10.1016/j.bja.2020.01.016. Epub 2020 Mar 2. PMID: 32139135.

35. Wu X, Oerding H, Liu J, Vanacker B, Yao S, Dahl V, et al. Rocuronium blockade reversal with Sugamadex vs. neostigmine: randomized study in Chinese and Caucasian subjects. *BMC Anesthesiol.* 2014 Jul 12;14:53. doi: 10.1186/1471-2253-14-53. PMID: 25187755; PMCID: PMC4153006.

36. Ghoneim AA, El Beltagy M.A. Comparative study between Sugamadex and neostigmine in neurosurgical anesthesia in pediatric patients... *Saudi Journal of Anaesthesia* (2015) 9:3 (247-252). Date of Publication: 1 Jul 2015
<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L605038401&from=export>

37. Mohamad Zaini R.H, Penny Tevaraj J.M, Wan Hassan W.N, Ibrahimi M.I, Wan Muhd Shukeri W.F. Comparison between the efficacy of neostigmine versus Sugamadex for reversal of rocuronium induced neuromuscular blockade in paediatric patients. *Anesthesia and Analgesia* (2016) 123:3 Supplement 2 (329). Date of Publication: 1 Sep 2016.
<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L612648997&from=export>

38. Koç F, Turan G, Subası D, Ekinci O. Comparison of Sugamadex and neostigmine in short term surgery Kısa süreli cerrahide sugammadex ile neostigminin karşılaştırılması. *Journal of Clinical and Analytical Medicine* (2015) 6:1 (41-45). Date of Publication: 2015.
<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L604061650&from=export>

39. Herring WJ, Mukai Y, Wang A, Lutkiewicz J, Lombard JF, Lin L, et al. A randomized trial evaluating the safety profile of Sugamadex in high surgical risk ASA physical class 3 or 4 participants. *BMC Anesthesiol.* 2021 Oct 28;21(1):259. doi: 10.1186/s12871-021-01477-5. PMID: 34711192; PMCID: PMC8555093.

40. Voss T, Wang A, DeAngelis M, Speek M, Saldien V, Hammer GB, et al. Sugammadex for reversal of neuromuscular blockade in pediatric patients: Results from a phase IV randomized study. *Paediatr Anaesth.* 2022 Mar;32(3):436-445. doi: 10.1111/pan.14370. Epub 2021 Dec 17. PMID: 34878707.

41. An J, Noh H, Kim E, Lee J, Woo K, Kim H. Neuromuscular blockade reversal with sugammadex versus pyridostigmine/glycopyrrolate in laparoscopic cholecystectomy: a randomized trial of effects on postoperative gastrointestinal motility. *Korean J Anesthesiol.* 2020 Apr;73(2):137-144. doi: 10.4097/kja.19360. Epub 2019 Oct 22. PMID: 31636242; PMCID: PMC7113156.

42. Alsaeed A, Bamehriz F, Eldin S, Alzahrani T, Alharbi A, Eldawlatly A. et al. Sugamadex versus two doses of neostig-

mine for reversal of rocuronium in gastric sleeve surgery. *Saudi J Anaesth.* 2017 Jul-Sep;11(3):309-311. doi: 10.4103/sja.SJA_113_17. PMID: 28757832; PMCID: PMC5516494.

43. Batistaki C, Riga M, Zafeiropoulou F, Lyrakos G, Kostopanagiotou G, Matsota P. Effect of Sugamadex versus neostigmine/atropine combination on postoperative cognitive dysfunction after elective surgery. *Anaesth Intensive Care.* 2017 Sep;45(5):581-588. doi: 10.1177/0310057X1704500508. PMID: 28911287.

44. Boggett S, Chahal R, Griffiths J, Lin J, Wang D, Williams Z, et al. A randomised controlled trial comparing deep neuromuscular blockade reversed with Sugamadex with moderate neuromuscular block reversed with neostigmine. *Anaesthesia.* 2020 Sep;75(9):1153-1163. doi:10.1111/anae.15094. Epub 2020 May 12. PMID: 32395901.

45. Choi ES, Oh AY, Koo BW, Hwang JW, Han JW, Seo KS, et al. Comparison of reversal with neostigmine of low-dose rocuronium vs. reversal with Sugamadex of high-dose rocuronium for a short procedure. *Anaesthesia.* 2017 Oct;72(10):1185-1190. doi: 10.1111/anae.13894. Epub 2017 May 11. Erratum in: *Anaesthesia.* 2017 Nov;72(11):1427. PMID: 28493510.

46. Farag E, Rivas E, Bravo M, Hussain S, Argalious M, Khanna S, et al. Sugamadex Versus Neostigmine for Reversal of Rocuronium Neuromuscular Block in Patients Having Catheter-Based Neurointerventional Procedures: A Randomized Trial. *Anesth Analg.* 2021 Jun 1;132(6):1666-1676. doi: 10.1213/ANE.0000000000005533. PMID: 34032663.

47. Han J, Oh AY, Jeon YT, Koo BW, Kim BY, Kim D, et al. Quality of Recovery after Laparoscopic Cholecystectomy Following Neuromuscular Blockade Reversal with Neostigmine or Sugamadex: A Prospective, Randomized, Controlled Trial. *J Clin Med.* 2021 Mar 1;10(5):938. doi: 10.3390/jcm10050938. PMID: 33804329; PMCID: PMC7957716.

48. Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, Soto RG. Reversal of profound rocuronium-induced blockade with Sugamadex: a randomized comparison with neostigmine. *Anesthesiology.* 2008 Nov;109(5):816-24. doi: 10.1097/ALN.0b013e31818a3fee. PMID: 18946293.

49. Kim NY, Koh JC, Lee KY, Kim SS, Hong JH, Nam HJ, et al. Influence of reversal of neuromuscular blockade with Sugamadex or neostigmine on postoperative quality of recovery following a single bolus dose of rocuronium: A prospective, randomized, double-blinded, controlled study. *J Clin Anesth.* 2019 Nov;57:97-102. doi: 10.1016/j.jclinane.2019.02.014. Epub 2019 Mar 30. PMID: 30939422.

50. Koo BW, Oh AY, Na HS, Lee HJ, Kang SB, Kim DW, et al. Effects of depth of neuromuscular block on surgical conditions during laparoscopic colorectal surgery: a randomised controlled trial. *Anaesthesia*. 2018 Sep;73(9):1090-1096. doi: 10.1111/anae.14304. Epub 2018 May 4. PMID: 29727028.

51. Niu L, Wang Y, Yao C, Sun Y, Yao S, Lin Y. Efficacy and Safety of Neuromuscular Blockade in Overweight Patients Undergoing Nasopharyngeal Surgery. *Med Sci Monit*. 2020 Sep 16;26: e 926452. doi: 10.12659/MSM.926452. PMID: 32936790; PMCID: PMC7519943.

52. Putz L, Dransart C, Jamart J, Marotta ML, Delnooz G, Dubois PE. Operating room discharge after deep neuromuscular block reversed with Sugamadex compared with shallow block reversed with neostigmine: a randomized controlled trial. *J Clin Anesth*. 2016 Dec;35:107-113. doi: 10.1016/j.jclinane.2016.07.030. Epub 2016 Aug 10. PMID: 27871505.

53. Schepens T, Janssens K, Maes S, Wildemeersch D, Vellinga J, Jorens PG, et al. Sugamadex-enhanced recovery of neuromuscular blockade: a double blind prospective randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol*. 2019 Oct 19;19(1):187. doi: 10.1186/s12871-019-0863-y. PMID: 31629404; PMCID: PMC6800991.

54. Sen A, Erdivanli B, Tomak Y, Pergel A. Reversal of neuromuscular blockade with Sugamadex or neostigmine/atropine: Effect on postoperative gastrointestinal motility. *J Clin Anesth*. 2016 Aug;32:208-13. doi: 10.1016/j.jclinane.2016.03.010. Epub 2016 Apr 20. PMID: 27290978.

55. Sturac P, Adamus M, Seidlova D, Pavlik T, Janku P, Krikava I, et al. Low-Dose or High-Dose Rocuronium Reversed with Neostigmine or Sugamadex for Cesarean Delivery Anesthesia: A Randomized Controlled Noninferiority Trial of Time to Tracheal Intubation and Extubation. *Anesth Analg*. 2016 May;122(5):1536-45. doi:10.1213/ANE.0000000000001197. PMID: 26974018.

56. Williams WH 3rd, Cata JP, Lasala JD, Navai N, Feng L, Gottumukkala V. Effect of reversal of deep neuromuscular block with Sugamadex or moderate block by neostigmine on shoulder pain in elderly patients undergoing robotic prostatectomy. *Br J Anaesth*. 2020 Feb;124(2):164-172. doi: 10.1016/j.bja.2019.09.043. Epub 2019 Nov 26. PMID: 31780139.

57. Mathur D, Ithnin FB, Han N.-L.R, Sultana R, Sia A.T.H, Sng B.L, et al. Sugamadex vs neostigmine for post-op nausea after lap-gynae surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* (2019)63:8(e15). Date of Publication: 01 Sep 2019

<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L629085904&from=export>

58. Yamashita Y, Takasusuki T, Kimura Y, Komatsuzaki M, Yamaguchi S. Effects of Neostigmine and Sugamadex for Reversal of Neuromuscular Blockade on QT Dispersion Under Propofol Anesthesia: A Randomized Controlled Trial. *Cardiology and Therapy* (2018) 7:2(163–172). Date of Publication: 01 Dec 2018

<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L625378368&from=export>

59. Jackson C, Hambidge O, Royan N, Knoblanche G. A randomized double blinded trial comparing Sugamadex and neostigmine in the recovery of cognitive function after volatile anaesthesia. *Anaesthesia and Intensive Care* (2017) 45:5 (640). Date of Publication: 01 Sep 2017

<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L633276920&from=export>

60. Kheterpal S, Vaughn MT, Dubovoy TZ, Shah NJ, Bash LD, Colquhoun DA, et al. Sugammadex versus Neostigmine for Reversal of Neuromuscular Blockade and Postoperative Pulmonary Complications (STRONGER): A Multicenter Matched Cohort Analysis. *Anesthesiology*. 2020 Jun;132(6):1371–1381. doi: 10.1097/ALN.0000000000003256. PMID: 32282427; PMCID: PMC7864000.

61. Carron M, Zarantonello F, Tellaroli P, Ori C. Efficacy and safety of sugammadex compared to neostigmine for reversal of neuromuscular blockade: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Anesth*. 2016 Dec;35:1–12. doi: 10.1016/j.jclinane.2016.06.018. Epub 2016 Aug 4. PMID: 27871504.

62. Hristovska AM, Duch P, Allingstrup M, Afshari A. Efficacy and safety of Sugamadex versus neostigmine in reversing neuromuscular blockade in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Aug 14;8(8):CD012763. doi: 10.1002/14651858.CD012763. PMID: 28806470; PMCID: PMC6483345.

ANEXO I CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Abdulafit 2018¹⁰

Pacientes adultos com ressecção hepática com ou sem cirrose, sendo randomizados (60); Sugammadex 2mg/kg (30) X Neostigmine 50 µg/kg + Atropina 20 µg/kg (30), sendo avaliados o tempo para recuperação (TOF 0.9); tempo de permanência na recuperação; recurarização pós-operatória, sendo tempo de seguimento o tempo para o desfecho

Abola 2019¹¹

Ensaio clínico randomizado em pacientes adultos para cirurgia requerendo bloqueio neuromuscular, intubação endotraqueal e extubação na recuperação (n=62), foram avaliados Sugammadex 2-4 mg/kg (n= 31) X Neostigmine 70 µg/kg + Glicopirrolato 10 µg/kg (n=31). Os desfechos avaliados foram: reversão do bloqueio por espirometria; aperto de mão; sentar-se; nível de sedação (RASS); tempo de seguimento foi a permanência na recuperação 30, 60 e 120 minutos.

Alday 2019¹²

Adultos que realizaram cirurgia abdominal maior (n=130), foram randomizados comparando-se Sugammadex 4mg/kg (n=65)e Neostigmine 40 µg/kg + Atropina 10 µg/kg(n=65), sendo avaliados como desfecho reversão do bloqueio por espirometria; hipoxemia; náusea e vomito. Tempo de seguimento 60 minutos.

Ammar 2017¹³

Paciente pediátricos em que foram realizadas cirurgia em abdômen inferior (60), randomizados comparando-se: Sugammadex 4mg/kg (30) versus Neostigmine 35 µg/kg + Atropina 2 µg/kg (30). Os

desfechos avaliados: tempo para recuperação (TOF 0.9); tempo extubação; tempo de permanência na recuperação; eventos adversos; tempo seguimento e tempo para o desfecho.

An Jihyun 2020¹⁴

Crianças com cirurgia de entróprio randomizadas (n=60), comparando Sugammadex 2mg/kg (n=30) e Piridostigmine 20 µg/kg + Glicopirrolato 1µg/kg (n=30). Desfechos avaliados: tempo para recuperação (TOF 0.9); tempo extubação; eventos adversos. O seguimento feito foi o tempo para o desfecho.

Blobner 2010¹⁵

Pacientes adultos randomizado (n=98) para procedimento cirúrgico eletivo sob anestesia geral com classificação ASA I a III e qualquer peso corporal. Divididos em grupo Sugamadex com 49 pacientes e Neostigmina com 49 pacientes. Na reversão do bloqueio neuromuscular no grupo Sugamadex a medicação na dose de 2,0 mg kg IV e no grupo com Neostigmina a medicação na dose de 50 mg kg e 10 mg kg Glicopirrolato IV, em concentração alveolar Sevoflurano menor que 1,5 na administração do reversor. Os desfechos avaliados foram: monitoramento neuromuscular até a recuperação de TOF a 0,9(T2); frequência cardíaca (FC) e pressão arterial (PA), que foram registradas anteriormente em 2, 5, 10 e 30 minutos após a medicação. Também monitoradas taxa saturação de oxigênio, níveis de consciência dos pacientes e fraqueza muscular.

Brueckmann B 2015¹⁶

Ensaio clínico randomizado que estudou 154 pacientes adultos para cirurgia eletiva laparoscópica ou abdominal aberta, sob anestesia geral com bloqueio neuromuscular (BNM) induzida por Rocurônio. Incluídos pacientes ASA classes I a III. No grupo Sugammadex, a reversão do BNM profundo foi com dose de 4mg/kg e no moderado foi com dose de 2mg/Kg (N -76). No grupo da Neostigmina/Glicopirrolato na reversão BNM foi usada dose máxima de 5 mg. (N-78). O desfecho primário foi a

presença de bloqueio neuromuscular residual, definido por TOF <0,9 na chegada à SRPA. O desfecho secundário foi o intervalo de tempo do início da medicação até estar pronto para alta da sala de cirurgia em observância clínica de padrão respiratório regular, saturação oxigênio e estabilidade hemodinâmica.

Cappellini I, 2020¹⁷

Neste ECR foram incluídos 59 pacientes com idade entre 18 e 80 anos (ASA) I e II submetidos a microcirurgia laríngea com BNM profundas com Rocurônio. Pacientes com história de hepatopatia ou doença renal (filtração glomerular - <50 ml/min.) alcoolismo, alergia ou hipersensibilidade às medicações ou medicamentos para SNC, doença neurológica, paralisia diafragmática, gravidez, amamentação ou doença arritmica foram excluídos. Grupo SUG com 30 pacientes receberam 2 mg/kg de Sugamadex IV em seringas idênticas e no grupo NEO 29 pacientes receberam 50 mg kg Neostigmina e 15 mg kg Atropina IV em seringas idênticas. O desfecho primário foi avaliar o bloqueio neuromuscular residual em 30 minutos após a administração das drogas de reversão.

Castro DS Jr¹⁸

Randomizados 88 pacientes adultos com obesidade para procedimento cirúrgico eletivo de gastroplastia por vídeo laparoscopia sob anestesia geral com bloqueio neuromuscular (BNM). Foram excluídos por falta de consentimento: pacientes com dor crônica e os já haviam sido inscritos em outro estudo de cirurgia por vídeo laparoscopia anterior. A reversão do BNM grupo Sugamadex com 44 pacientes foi com 2 mg/kg corrigindo o peso corporal (CBW) da medicação. A reversão BNM no grupo Neostigmina com 44 pacientes foi usada 0,05 mg/kg (CBW) + Atropina 0,02mg/kg (CBW) da medicação. Resultado principal avaliado foi a extubação em TOF-T2 (>0.9). Avaliado dor usando a escala VAS na chegada a RPA, aos 30 e 60 minutos após a chegada. Avaliado pela escala de Aldrete, que escore maior que 9, definia alta da RPA e náuseas e vômitos pós-operatórios (PONV).

Deana 2020¹⁹

Este é um ensaio clínico randomizado não cegado com pacientes submetidos a transplante de fígado com o objetivo principal de avaliar o tempo de recuperação da transmissão neuromuscular obtido com Sugamadex versus Neostigmina após o bloqueio neuromuscular induzido por Rocurônio. A reversão do BNM no grupo Sugamadex foi usado 2 mg/kg com base no índice de massa corpórea (IMC) real com 26 pacientes e no grupo Neostigmina com 50 mcg/kg (IMC) ajustado + 10 mcg/kg de atropina com 23 pacientes. O desfecho principal avaliado foi o intervalo de tempo desde a administração do agente reversão em 3 medições consecutivas com TOFR \geq 0,9. O desfecho secundário foi analisar as principais possíveis correlações entre fatores que podem ter influenciado o tempo de recuperação de Sugamadex e Neostigmina.

Gaszynski 2011²⁰

O ensaio clínico randomizado que estudou 70 pacientes adultos com obesidade mórbida (IMC 0,40 kg m²) para procedimento cirúrgico eletivo de cirurgia bariátrica. Os critérios de exclusão foram: falta de consentimento, doenças musculares e doenças cardiovasculares graves. Reversão do BNM no grupo Sugamadex foi usado 2 mg /kg (CBW) da medicação com 35 pacientes e no grupo Neostigmina com 35 pacientes foi usado 0,05 mg/kg CBW + Atropina 0,02 mg/kg (CBW). O desfecho avaliado foi o tempo médio para atingir 90% no TOF T2 (>0,9).

Geldner 2012²¹

Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, ativo controlado, avaliador cegado, avaliação por protocolo, com 140 pacientes submetidos a colecistectomia laparoscópica programada ou apendicectomia sob anestesia geral, > 18 anos, ASA I-III, Sugamadex 4 mg/kg (n=70) e Neostigmina 50 µg/kg-1 em combinação com Atropina 10 µg/kg-1 (n=70), sendo o desfecho de eficácia primário foi o tempo desde o início da administração de Sugamadex ou Neostigmina até a recuperação da proporção

de TOF para 0,9. Os parâmetros de resultados secundários incluíram a segurança e o tempo de permanência na sala de cirurgia e unidade de recuperação pós-anestésica após a administração do medicamento do estudo. A segurança foi avaliada por eventos adversos, sinais vitais e exame físico.

Ghoneim 2021²²

Pacientes pediátricos submetidos à craniotomia eletiva programada para excisão tumoral da fossa posterior, ASA I –III, 7 a 18 anos (n=40), Sugamadex 4 mg / kg (n=20) e Neostigmina 0,04 mg/kg combinada com Atropina 0,02 mg/kg (n=20). O desfecho primário do estudo foi o tempo desde a administração de Sugamadex ou Neostigmina até a recuperação da razão TOF para 90% após o bloqueio neuromuscular induzido por Rocurônio.

A frequência cardíaca e a pressão arterial intraoperatórias durante a administração de agentes de reversão foram considerados como desfechos secundários, bem como qualquer incidência de eventos adversos nas primeiras 24 horas após a cirurgia.

Hakimoglu 2016²³

Ensaio clínico randomizado, análise por intenção de tratamento em cirurgia artroscópica sob anestesia geral. Pacientes de 18 a 65 anos (n=60), Sugamadex (4,0 mg/kg) (n=30) versus Neostigmina (50 mg / kg) mais atropina (15 mg / kg) (n=30). O desfecho primário de eficácia para extubação foi o tempo desde a administração de Sugamadex ou Neostigmina até a recuperação da razão TOF para 0,9; tempo de operação (desde a incisão na pele até o final da cirurgia) e eventos adversos (engasgos, náuseas, vômitos, respiração presa, laringoespasma e tremores).

Os parâmetros hemodinâmicos (frequência cardíaca, pressão arterial média, saturação arterial periférica de oxigênio) foram medidos antes da indução e 30 segundos, 2 minutos, 10 minutos e 30 minutos após a extubação; As PIOs foram medidas antes da indução e 30 segundos, 2 minutos e 10

minutos após a extubação. Aqueles com uma PIO basal de > 30 mmHg foram excluídos. O tonômetro de aplanção Tono-Pen XL (Medtronic Solan, Jacksonville, FL, EUA) foi usado para medir a PIO.

Illman 2011²⁴

Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, com cálculo amostral e de poder, realizado em cirurgia eletiva com anestesia geral, pacientes adultos (18 a 70 anos), ASA I – IV, IMC < 32,5 (n=50, Sugamadex 2,0 mg/kg (n=25) versus Neostigmine 50 µg/kg + Glicopirolato 10 µg/kg (n=25).

O desfecho primário foi determinar o intervalo de tempo entre a perda de desvanecimento visual para o retorno de uma razão TOF de 0,90. Os desfechos secundários foram os tempos para retorno da razão TOF para 0,70, 0,80 e 0,90 após a reversão, razão TOF na perda do desvanecimento visual e no momento da extubação traqueal. Registrado também os tempos desde a perda do fade visual até o retorno de uma razão TOF de 0,70 e 0,80 e o tempo desde a extubação traqueal até o retorno de uma razão TOF de 0,9, acompanhamento até alta hospitalar.

Kara 2014²⁵

Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, de cirurgias eletivas ambulatoriais, como cirurgia do abdômen inferior ou urogenital em crianças ASA I (n=80), comparando Sugamadex 2 mg/kg⁻¹ (n=40) e atropina (0,01 mg kg⁻¹) e Neostigmina (0,03 mg kg⁻¹).

Foram avaliados: o tempo de reversão desde a última administração do bloqueador neuromuscular (BNM) (min.), tempo de extubação desde a última administração do BNM (min.), razão TOF antes da reversão, razão TOF durante extubação.

Khuenl-Brady 2010²⁶

Ensaio clínico randomizado com 93 pacientes com idade ≥18 anos, ASA 1-3, comparando

Sugamadex(2mg/kg) com Neostigmine (50 mg/kg) + Glicopirrolato (10 mg/kg). Foram avaliados: o tempo de recuperação até índice TOF=0,9, tempo até recuperação até índice TOF=0,7 e 0,8 e sinais de recuperação (nível de consciência, teste de elevar cabeça, fraqueza muscular generalizada). E o seguimento foi por 7 dias dos efeitos adversos.

Koyuncu 2015 -2014²⁷

Este estudo avaliou 100 pacientes adultos, ASA1/2 com cirurgia de extremidade compara o Sugamadex (2 mg/kg) com Neostigmine (70 mg/Kg) + Atropina (0,4mg/mg de Neostigmine). Os desfechos avaliados foram: escala de PONV, recuperação clínica, tempo para extubação, abertura ocular, levantar a cabeça, eliminação de flatus, ingesta oral e deambulação, efeitos colaterais e quantidade de antieméticos utilizados em 24hs.

Ledowski T, 2021²⁸

Foram avaliados 180 pacientes adultos, comparando-se Sugamadex (2mg/kg) e Neostigmine (0,05mg/kg) +Atropina (0,015mg/kg), tendo como desfechos: escore de desfecho pulmonar, recuperação clínica (tempo para extubação), complicações pós-operatórias agudas (dessaturação, aspiração e sinais de fraqueza muscular e escore PONV), tempo de internação hospitalar e mortalidade em 30 dias.

Lee TY 2020²⁹

O estudo analisou 93 pacientes com idade ≥ 18 anos, submetidos a lobectomia vídeoassistida, ASA 1-3, foram randomizados avaliando Sugamadex(2mg/kg) e Neostigmine (0,05mg/kg) + Atropina(0,02mg/kg). Os desfechos avaliados foram: incidência de complicações pulmonares pós-operatória (presença de fístula aérea prolongada, pneumonia, atelectasia, dessaturação e reintubação), tempo de hospitalização e tempo de internação em UTI em 10 dias.

Lemmens 2010⁶

O ensaio randomizado foi realizado com 81 pacientes ≥ 18 anos, ASA 1-4, Sugamadex (4mg/kg) comparado a Neostigmine (70 mg/Kg) + Glicopirrolato (14 mg/Kg), sendo os desfechos: tempo de recuperação até índice TOF=0,9, tempo de recuperação até índice TOF=0,7 e 0,8 e sinais de recuperação (nível de consciência, teste de elevar cabeça, fraqueza muscular generalizada), bem como os efeitos adversos.

Moon 2020³⁰

Ensaio comparativo de Sugamadex 2 mg/kg (máximo de 200 mg) com Neostigmina 40 μ g/kg (máximo de 5 mg) + Glycopyrronium 400 μ g. O desfecho primário (incidência cumulativa de PONV desde o despertar até 6 horas após a cirurgia). Seguimento: tempo para desfecho.

Paech MJ 2018³¹

Ensaio clínico randomizado, cegado e controlado, cujas participantes foram 304 mulheres de 18 a 70 anos de idade submetidas anestesia geral para cirurgia laparoscópica ginecológica; foram comparadas as características de recuperação no pós-operatório com o uso de Sugammadex e Neostigmine/Glicopirrolato na reversão do bloqueio neuromuscular. Foram avaliados náusea e vômitos nas primeiras seis horas do pós-operatório, a intensidade de tais sintomas bem como a qualidade de recuperação no pós-operatório.

Pişkin Ö, 20168

O estudo prospectivo, randomizado (método de envelope lacrado), duplo cegado e controlado incluiu 87 pacientes com 18 a 60 anos de idade submetidos a anestesia geral para cirurgia abdominal, intervenções ortopédicas de extremidade superior, cirurgia ginecológica, plástica, urológica, otor-

rinolaringológica e coluna vertebral com duração de aproximadamente 60 minutos. Ao comparar o efeito do Sugamadex contra a Neostigmina, o trabalho teve como objetivo avaliar se o despertar mais rápido da anestesia geral influenciaria as funções cognitivas no pós-operatório imediato. As informações contidas no estudo esclarecem o tempo necessário para atingir o TOF 90% e tempo para a recuperação.

Quang TL, 2019⁵

Estudo controlado e randomizado foi composto por 70 pacientes entre 18 e 70 anos de idade, ASA I a III, candidatos doadores a nefrectomia e sob anestesia geral. Foram comparados a ação do Sugammadex em relação à combinação de Neostigmine + sulfato de atropina sobre o bloqueio neuromuscular junto com os efeitos colaterais apresentados. Analisou-se o tempo necessário para reversão do bloqueio neuromuscular conforme o TOF >0,9 e os efeitos colaterais no pós-operatório como: alterações cardiovasculares, cefaleia, náusea, secreção brônquica e xerostomia.

Sacan O 2007³²

Ensaio Randomizado com 60 pacientes adultos, ASA I – III, procedimentos cirúrgicos eletivos que necessitavam de intubação, sendo usado Neostigmine (70 µg/kg) com Glicopirolato (14 µg/Kg) ou Edrofônio (1 mg/Kg) com atropina (10 µg/Kg) versus Sugamadex (4mg/Kg). Os desfechos avaliados foram: tempo TOF 0,7; 0,8; 0,9, frequência cardíaca, pressão arterial medial, mudança no MAP (%) em 2 minutos, boca seca, fraqueza muscular e elevação da cabeça.

Ta N, 2017³³

Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, que estudou 80 pacientes com idade de 18 a 65 anos, submetidos a colecistectomia videolaparoscópica sob anestesia geral (anestesista foi blindado) e bloqueio neuromuscular com Rocurônio 0,6 mg/Kg. Foram excluídos PAC com asa maior ou igual a

III, idade menor ou maior de 65 anos, IMC maior que 30 Kg/m², hipersensibilidade a qualquer um dos medicamentos do estudo, história de NVPO, alto risco para NVPO (pontuação de Apfel maior que II), pacientes que estavam grávidas ou menstruadas e aquelas que tinham tomado medicação antiemética nas últimas 24 horas. No grupo Sugammadex, a reversão do BNM foi realizada com a dose de 2mg/Kg. No grupo Neostigmine, a reversão do BNM foi realizada com a dose de 0,04 mg/Kg e 0,015 mg de Atropina. Todos os pacientes foram extubados com TOF ratio maior que 90%. O desfecho primário foi a avaliação de náuseas e vômitos (PONV) de 0 – 24 h de pós-operatório.

Togioka BM, 2020³⁴

Este estudo é um ensaio clínico randomizado, avaliador cegado, alocação por envelope, anestesiologista cegado e com análise por IT. Foram estudados 200 pacientes com critérios de elegibilidade de idade acima de 70 anos, cirurgia programada com duração igual ou maior de 3 horas e sem contraindicações para BNM. Os critérios de exclusão incluíram doença renal significativa (doença renal em estágio 4 ou superior), doença hepática significativa (aspartato aminotransferase [AST] ou alanina aminotransferase [ALT] maior que duas vezes o limite superior do normal institucional), alergias ao estudo drogas e recusa de consentimento. O consentimento informado por escrito foi obtido de todos os sujeitos inscritos.

O desfecho primário foi avaliar as complicações pós-operatórias de cirurgias pulmonares. Os desfechos secundários incluíram paralisia residual (train-of-four ratio 0.9) e recuperação da fase 1 (tempo para atingir o controle da dor e estado respiratório, hemodinâmico e neurológico estável). Os desfechos adicionais foram o tempo de internação hospitalar, a proporção de pacientes com readmissão hospitalar em 30 dias, e a proporção de pacientes com diagnóstico de doença respiratória complicação, conforme definido pela National Surgical Quality programa de melhoria (pneumonia pós-operatória, não planejada intubação, dependência de ventilador > 48 h).

O bloqueio neuromuscular residual está associado a obstrução das vias aéreas, hipoxemia, atelectasia e pneumonia. Além disso, mesmo os baixos níveis de neuromuscular bloqueio (taxa de sequência de quatro [TOF] $<0,9$ ou $0,95$) em voluntários saudáveis não expostos a anestesia ou cirurgia foi associado com disfunção faríngealaríngea e impulso ventilatório hipóxico deprimido. Foi sugerido que a redução do bloqueio neuromuscular residual pode diminuir complicações pulmonares pós-operatórias.

Woo T 2013⁷

O ensaio clínico randomizado, avaliador cegado, análise por IT que estudou 118 pacientes coreanos, acima de 18 anos de idade e ASA 1,2,3. Todos os pacientes eram descendentes de coreanos, nascido na Coreia, nunca ter saído da Coreia e com um endereço doméstico coreano. Critérios de exclusão foram qualquer malformação anatômica que pudesse causar intubação difícil; qualquer paciente transferido para a unidade de terapia intensiva após a cirurgia; distúrbios neuromusculares que podem afetar o BNM; disfunção renal ou hepática significativa; exigência de um torniquete pneumático durante a cirurgia; história (familiar) de hipertermia maligna; alergia a opioides/opiáceos, ciclodextrinas incluindo Sugamadex, relaxantes musculares e seus excipientes, ou outros medicamentos usados durante a anestesia geral; administração de Toremifeno e / ou ácido fusídico dentro de 24 horas de estudo administração de drogas (ou plano para administrar essas drogas dentro 24 horas após a administração do medicamento em estudo); qualquer condição contra a indicação de Neostigmina e / ou Glicopirrolato; mulheres grávidas; participação em um estudo anterior do Sugamadex; participação em outro estudo clínico de drogas dentro de 30 dias, inclusive após a assinatura consentimento para o estudo atual; ou um membro ou relacionado ao equipe de investigação ou equipe do patrocinador.

Submetidos a cirurgia de nariz, ouvido e laringe, cirurgias ginecológicas e do sistema digestório; sob anestesia geral e uso do BNM Rocurônio na dose de $0,6 \text{ mg/kg}$ na IOT e $0,1 - 0,2 \text{ mg/kg}$ na

manutenção. O anestesista não foi blindado, comprometendo a alocação, randomização e duplo cegamento. No grupo Sugammadex a reversão do BNM foi realizada com a dosagem de 2 mg/Kg IV após o término da cirurgia. No grupo Neostigmine, a reversão do BNM foi realizada com a dosagem de 50mcg/Kg (a dose total não deve exceder 5mg) combinada com Glicopirrolato na dose de 10 mg/Kg IV após o término da cirurgia.

O desfecho primário é a medida de tempo da reversão do BNM desde o início da administração do medicamento até a recuperação. ($T4/T1=0,9$). Avaliando-se a eficácia em pacientes coreanos. Os desfechos secundários incluíram o tempo para recuperação da razão TOF para 0,7 e 0,8. O momento do reaparecimento de T2 após a última dose de Rocurônio também foi avaliado. Efeitos adversos como náuseas e vômitos, assim como outros foram avaliados. Trabalhos anteriores com populações caucasianas, foram comparados com os resultados deste trabalho.

Wu X. 2014³⁵

Este trabalho é ECR, multicêntrico, avaliador cegado, com análise por IT. Foram estudados 308 pacientes, sendo 247 chineses e 61 caucasianos com idade entre 18-64 anos e ASA I/III. Todos os chineses eram naturais da China, nunca emigraram para fora do país, tinham endereços domésticos na China. Os mesmos critérios foram estendidos aos caucasianos em relação à Europa. Foram excluídos do estudo os portadores de malformações anatômicas que poderiam levar a uma intubação traqueal difícil, distúrbios neuromusculares que afetam o BNM, disfunção renal / hepática significativa (conforme determinado pelo investigador), história (familiar) de hipertermia maligna, alergia a medicamentos de anestesia geral, contraindicação para medicamentos em estudo ou uma condição clinicamente significativa que pode interferir com o julgamento (conforme determinado pelo investigador.).

Os grupos foram randomizados por meio de um sistema de randomização central. Um cronograma de randomização gerado por computador com códigos de tratamento em blocos, usando um aplicativo validado baseado em SAS. O cronograma associado a cada código de tratamento com um número de PAC, e os pacientes foram randomizados em proporção 1: 1 para receber Sugamadex 2 mg/Kg ou Neostigmina 50 µg/Kg com Atropina 10–20 µg/Kg.

Após a indução da anestesia, mas antes da administração do Rocurônio, o monitoramento neuromuscular foi realizado usando aceleromiografia contínua no adutor polgar usando o TOF-Watch® SX. O desfecho primário foi o tempo desde o início de administração de Sugamadex ou Neostigmina/Atropina para a recuperação do índice TOF para 0,9. O desfecho secundário incluiu o tempo para recuperação da razão TOF para 0,7 e 0,8. Foram realizados estudos de efeitos adversos como náuseas, vômitos, bradicardia, hipotensão e complicações cardíacas.

Yagan O 2017⁹

Este estudo prospectivo, randômico, controlado e duplo-cego foi feito com 98 pacientes, ASA I e II, entre 18 e 65 anos, agendados para cirurgia eletiva com anestesia geral e intubação endotraqueal. Alocação por envelope comprometeu a randomização. Os critérios de exclusão foram: neurocirurgia; laparoscopia; cirurgia oncológica, ginecológica e de mama; estrabismo e cirurgia do ouvido médio; história de abuso de drogas e álcool; índice de massa corporal (IMC) > 30 kg m⁻²; uso de analgésicos, sedativos ou antieméticos nas 24 horas que antecederam a cirurgia; doenças psiquiátricas e neurológicas; alergia ou contraindicação aos medicamentos do estudo. Também foram excluídos os pacientes submetidos a cirurgia com mais de duas horas.

No fim da cirurgia, a administração do agente anestésico foi suspensa e o paciente foi ventilado manualmente com oxigênio a 100%. De acordo com o processo de randomização, a reversão do

bloqueio neuromuscular foi providenciada com a administração intravenosa de Neostigmina (0,05 mg/Kg-1 e Atropina (0,02 mg/Kg-1) para os pacientes do grupo N e Sugamadex (2 mg/Kg-1) para os pacientes do grupo S, no reaparecimento da segunda contração (T2) na TOF. Os pacientes foram extubados após a aspiração de secreções da orofaringe, com recuperação de 90% do valor da TOF. A administração IV adicional de Neostigmina (0,025 mg/Kg-1) e Atropina (0,01 mg/Kg-1) no grupo N e de Sugamadex (2 mg/Kg-1) no grupo S foi planejada, caso necessário (valor da TOF abaixo de 90% após 5 minutos).

O desfecho primário de nosso estudo foi que o uso de Sugamadex para antagonizar os efeitos dos agentes bloqueadores neuomusculares reduziria a náusea e o vômito em comparação com Neostigmine. Foram avaliados efeitos adversos como hipertensão, bradicardia, depressão respiratória e outros.

Ghoneim A.A 2015³⁶

O estudo foi realizado com 40 pacientes pediátricos aleatoriamente inscritos no Children Cancer Hospital Egypt (CCHE) e os selecionados com estado físico ASA I-III entre 7 e 18 anos para craniotomia eletiva e excisão do tumor da fossa posterior. Foram alocados aleatoriamente em um dos dois grupos (20 pacientes cada): grupo Neostigmina e Sugamadex – grupo em que o relaxamento muscular foi revertido no final da cirurgia usando Neostigmina 0,04 mg /Kg combinada com atropina 0,02 mg/Kg ou Sugamadex 4 mg/Kg apenas, respectivamente. O desfecho primário do estudo foi o tempo, desde a administração de Sugamadex ou Neostigmina até a recuperação da razão TOF para 90% (0,9) após induzido bloqueio neuromuscular por Rocurônio.

Mohamad Zaini R.H. 2016³⁷

O objetivo deste estudo é comparar o tempo de recuperação, estabilidade hemodinâmica e complicações entre estes 2 agentes de reversão, Sugamadex e Neostigmina em antagonizar os efeitos do Rocurônio na população pediátrica. Um ensaio duplo-cego, randomizado e controlado envolvendo 80 crianças com idade entre 2 e 12 anos para cirurgia eletiva sob anestesia geral e bloqueio neuromuscular de Rocurônio. Eles foram randomizados em dois grupos, por reversão com Neostigmina ou Sugamadex. Os parâmetros hemodinâmicos pré e pós-reversão foram documentados. Os pacientes foram revertidos de acordo com o grupo alocado - 0,05mg/Kg de Neostigmina com 0,02mg / kg de atropina ou 2mg / kg de Sugamadex. O tempo de recuperação neuromuscular para TOF proporção de 0,9 foi documentada. Os pacientes foram extubados em TOF 0,9, quaisquer complicações observadas após a extubação também foram documentados e os resultados foram relatados.

Koç 2015³⁸

O trabalho avaliou 33 pacientes com idade entre 18 e 65 anos distribuídos aleatoriamente, ASA I-III, submetidos à cirurgia de curto prazo comparando -se Sugammadex 2 mg/Kg_1(n=16) versus Neostigmine 50 g kg_1 com Atropina 20g kg _1(n=17).

Herring WJ 2021³⁹

Ensaio randomizado, controlado por comparador ativo, estudo de segurança duplo-cego, múltiplos sites, grupo paralelo, realizado em 27 sites em 4 países de dezembro de 2017 a setembro de 2019. Foram incluídos homens e mulheres com 18 anos ou mais com IMC <40 m²/kg e ASA 3 ou 4 para cirurgias eletivas envolvendo bloqueio moderado ou profundo com Rocurônio ou Vencurônio. Os participantes foram randomizados em grupos de tratamento. Bloqueio neuromuscular moderado e reversão com Sugamadex 2mg /Kg; Bloqueio neuromuscular moderado e reversão com Neostigmina (50µg /Kg até 5mg dose máxima) mais Glicopirrolato (10µg /Kg até 1mg dose máxima). Os desfechos primários incluíram incidências de bradicardia sinusal emergente do tratamento (TE), taquicardia sinusal (TE) e outras arritmia cardíacas (TE).

Revisão SISTEMÁTICA


Voss 2021⁴⁰

Ensaio clínico randomizado, fase IV, com pacientes de 2 a <17 anos, ASA I a III, 288 pacientes divididos em 3 grupos: 1) bloqueio moderado e reversão com Sugamadex 2 mg/Kg (N= 51); 2) bloqueio moderado e reversão com Metilsulfato de Neostigmina 50 µg /Kg mais Glicopirrolato 5–15 µg/Kg ou sulfato de atropina 10–30 µg/Kg (controle ativo – N = 34), ou 3) bloqueio profundo e reversão com Sugamadex 4 mg /Kg (N = 191). O desfecho primário foi tempo de recuperação TOF \geq 0,9, sendo também avaliado bradicardia clinicamente relevante, hipersensibilidade e anafilaxia.

RISCO DE VIESES E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA (TABELA 1)

Autor/Ano	Rando- mização	Alocação Vendada	Duplo Cego	Cegamento Avaliador	Perdas	Caracterís- ticas Prog- nósticas	Desfe- chos	Ait	Cál- culo Amos- tral	Inter- rupção Precoce
Abdulfit 2018	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Abola 2019	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Alday 2019	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Alseed 2017	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Ammar2017	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
An Jihyun 2020	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Batistaki 2017	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Blobner 2010	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Brueckmann B 2015	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Cappellini I 2020	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Castro DS, 2014	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Deana 2020	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Gaszynski 2011	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Geldner 2012	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde

AIT: análise por intenção de tratamento

 Ausência de vieses

 Presença de viés

 Ausência de informação

Revisão SISTEMÁTICA

Ghoneim 2021										
Hakimoğlu 2016										
Ilmann 2011										
Kara 2014										
Khuenl-Brady 2010										
Koyuncu 2014										
Ledowski T, 2021										
Lee TY 2020										
Lemmens 2010										
Moon 2020										
Paech 2017										
Piskin 2014										
Quang 2019										
Sacan 2007										
Sen 2015										
Stourac 2015										
TAS N 2017										

AIT: análise por intenção de tratamento



Ausência de vieses



Presença de viés



Ausência de informação

Revisão SISTEMÁTICA



TOGIOKA BM 2020	Red	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Woo T 2013	Yellow	Yellow	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Wu X 2014	Green	Green	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
YAGAN O 2017	Red	Red	Red	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Ghoneim A.A 2015	Green	Green	Red	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Mohamad Z R.H. 2016	Green	Green	Red	Red	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green
Herring WJ 2021	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green	Red	Yellow	Green	Green
Koç 2015	Red	Red	Red	Red	Green	Green	Green	Yellow	Red	Red	Red
Voss 2021	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Green	Green	Green

Tabela 1: Análise dos risco de vieses dos trabalhos incluídos

AIT: análise por intenção de tratamento



Autor(es): Adriano Anzai; Armelin Utino; Haroldo Katayama; Ighor A. Z. Spir; Mary Martins Nery; Maurício Anhesini; Oswaldo S. Tiezzi; Patricia R. N. Spir; Péricles Otani; Wanderley M. Bernardo

Pergunta: Sugamadex X Neostigmine para anestesia geral

Contexto: Sugamadex versus Neostigmine for anestesia geral

Bibliografia: Base de Dados de Revisões Sistemáticas da Cochrane [Year], Número [Issue].

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Sugamadex	Neostigmine	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Tempo de extubação												
12	Ensaio clínico randomizado	Muito grave ^{ab,c}	Não grave	Grave ^e	Não grave	Nenhum	699	708	-	MD 3.67 menor (5.24 menor para 2.11 menor)	⊕○○○	Muito baixa
Tempo de extubação - pequeno porte												
3	Ensaio clínico randomizado	Muito grave ^{ab,c}	Não grave	Grave ^e	Não grave	Nenhum	96	97	-	MD 2.72 menor (4.93 menor para 0.51 menor)	⊕○○○	Muito baixa
Tempo de extubação - médio porte												

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Im- por- tância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	In-consistência	Evi-dência in-direta	Im-precisão	Outras consi-dera-ções	Suga-madex	Neostig-mine	Rela-tivo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
8	Ensaio clínico randomizados	Muito grave ^{a,b,c}	Não grave	Grave ^c	Não grave	Ne-nhum	568	576	-	MD 4.11 menor (6.73 menor para 1.49 menor)	⊕○○○ Muito baixa	
Tempo de extubação - grande porte												
1	Ensaio clínico randomizados	Muito grave ^{a,b,c}	Não grave	Grave ^c	Não grave	Ne-nhum	35	35	-	MD 3.5 menor (4.45 menor para 2.55 menor)	⊕○○○ Muito baixa	
1.1 Tempo de recuperação para atingir TOF 90% (0,9)												
21	Ensaio clínico randomizados	Muito grave ^{a,b,c}	Não grave	Grave ^c	Não grave	Ne-nhum	801	777	-	MD 12.44 menor (14.76 menor para 10.12 menor)	⊕○○○ Muito baixa	
1.1 Tempo de recuperação para atingir TOF 90% (0,9) - pequeno porte												

Revisão SISTEMÁTICA

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Im- por- tância
Nº dos estudos	Deline- amento do es- tudo	Risco de viés	In- con- sis- tência	Evi- dên- cia in- direta	Im- pre- ci- são	Outras consi- dera- ções	Suga- madex	Neostig- mine	Rela- tivo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
2	Ensaio clínicos rando- miza- dos	Muito grave ^{ab}	Não grave	Grave ^c	Não grave	Ne- nhum	46	46	-	MD 8.58 menor (10.18 menor para 6.97 menor)	⊕○○○ Muito baixa	
1.1 Tempo de recuperação para atingir TOF 90% (0,9) - médio porte												
11	Ensaio clínicos rando- miza- dos	Muito grave ^{ab,c}	Não grave	Grave ^c	Não grave	Ne- nhum	548	534	-	MD 8.15 menor (10.02 menor para 6.28 menor)	⊕○○○ Muito baixa	
1.1 Tempo de recuperação para atingir TOF 90% (0,9) - grande porte												

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Im- por- tância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	In-consistência	Evi-dência in-direta	Im-precisão	Outras consi-dera-ções	Suga-madex	Neostig-mine	Rela-tivo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
7	Ensaio clínico randomizados	Muito grave ^{a,b,c}	Não grave	Grave ^c	Não grave	Ne-nhum	207	197	-	MD 22.16 menor (29.87 menor para 14.44 menor)	⊕○○○ Muito baixa	
Tempo de permanência na recuperação												
6	Ensaio clínico randomizados	Muito grave ^{b,c,d}	Não grave	Grave ^c	Grave ^d	Ne-nhum	364	370	-	MD 9.91 menor (15.66 menor para 4.16 menor)	⊕○○○ Muito baixa	
Tempo de permanência na recuperação - médio porte												

Revisão SISTEMÁTICA

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Im- por- tância
Nº dos estudos	Deline- amento do es- tudo	Risco de viés	In- con- sis- tência	Evi- dên- cia in- direta	Im- pre- ci- são	Outras consi- dera- ções	Suga- madex	Neostig- mine	Rela- tivo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
3	Ensaio clínicos rando- miza- dos	Muito grave ^{b,c,d}	Não grave	Grave ^e	Grave ^d	Ne- nhum	176	178	-	MD 15.33 menor (25.83 menor para 4.83 menor)	⊕○○○ Muito baixa	
Tempo de permanência na recuperação - grande porte												
3	Ensaio clínicos rando- miza- dos	Muito grave ^{b,c,d}	Não grave	Grave ^e	Grave ^d	Ne- nhum	188	192	-	MD 5.87 menor (12.65 menor para 0.91 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa	
Náusea												

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Im- por- tância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	In-consistência	Evi-dência in-direta	Im-precisão	Outras consi-dera-ções	Suga-madex	Neostig-mine	Rela-tivo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
14	Ensaio clínico randomizados	Muito grave ^{b,c,e}	Não grave	Grave ^c	Não grave	Ne-nhum	131/819 (16.0%)	140/800 (17.5%)	não estimável	20 mais por 1.000 (de 10 menos para 50 mais)	⊕○○○ Muito baixa	
Náusea - médio porte												
12	Ensaio clínico randomizados	Muito grave ^{b,d,e}	Não grave	Não grave	Grave ^d	Ne-nhum	106/738 (14.4%)	120/729 (16.5%)	não estimável	20 mais por 1.000 (de 10 menos para 40 mais)	⊕○○○ Muito baixa	
Náusea - grande porte												
2	Ensaio clínico randomizados	Muito grave ^{b,c,e}	Não grave	Grave ^c	Não grave	Ne-nhum	25/81 (30.9%)	20/71 (28.2%)	não estimável	10 mais por 1.000 (de 400 menos para 430 mais)	⊕○○○ Muito baixa	
Vômito												

Revisão SISTEMÁTICA

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Im- por- tância
Nº dos estudos	Deline- amento do es- tudo	Risco de viés	In- con- sis- tência	Evi- dên- cia in- direta	Im- pre- ci- são	Outras consi- dera- ções	Suga- madex	Neostig- mine	Rela- tivo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
12	Ensaio clínicos rando- miza- dos	Muito grave ^{b,c,d,e}	Não grave	Grave ^c	Grave ^d	Ne- nhum	77/720 (10.7%)	66/620 (10.6%)	não esti- mável	10 mais por 1.000 (de 30 menos para 50 mais)	⊕○○○ Muito baixa	
Vômito - médio porte												
10	Ensaio clínicos rando- miza- dos	Muito grave ^{b,c,d,e}	Não grave	Grave ^c	Grave ^d	Ne- nhum	66/654 (10.1%)	58/564 (10.3%)	Não esti- mável	10 mais por 1.000 (de 30 menos para 50 mais)	⊕○○○ Muito baixa	
Vômito - grande porte												

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Sugamadex	Neostigmine	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
2	Ensaio clínico randomizado	Muito grave ^{b,c,d,e}	Não grave	Grave ^c	Grave ^d	Nenhum	11/66 (16.7%)	8/56 (14.3%)	Não estimável	10 menos por 1.000 (de 190 menos para 170 mais)	⊕○○○ Muito baixa	
Hipoxemia												
5	Ensaio clínico randomizado	Muito grave ^{a,b,c,e}	Não grave	Grave ^c	Não grave	Nenhum	97/388 (25.0%)	86/395 (21.8%)	RR 1.12 (0.73 para 1.72)	26 mais por 1.000 (de 59 menos para 157 mais)	⊕○○○ Muito baixa	
Hipoxemia - médio porte												
2	Ensaio clínico randomizado	Muito grave ^{a,b,e}	Não grave	Grave ^c	Não grave	Nenhum	63/236 (26.7%)	54/236 (22.9%)	RR 1.17 (0.86 para 1.60)	39 mais por 1.000 (de 32 menos para 137 mais)	⊕○○○ Muito baixa	
Hipoxemia - grande porte												

Revisão SISTEMÁTICA

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Im- por- tância
Nº dos estudos	Deline- amento do es- tudo	Risco de viés	In- con- sis- tência	Evi- dên- cia in- direta	Im- pre- ci- são	Outras consi- dera- ções	Suga- madex	Neostig- mine	Rela- tivo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
3	Ensaio clínicos rando- miza- dos	Muito grave ^{a,b,c,d,e}	Não grave	Grave ^c	Grave ^d	Ne- nhum	34/152 (22.4%)	32/159 (20.1%)	RR 1.54 (0.45 para 5.35)	109 mais por 1.000 (de 111 menos para 875 mais)	⊕○○○ Muito baixa	
Hipotensão												
2	Ensaio clínicos rando- miza- dos	Grave ^{a,b,e}	Não grave	Não grave	Não grave	Ne- nhum	4/126 (3.2%)	6/128 (4.7%)	Não esti- mável	0 menos por 1.000 (de 30 menos para 40 mais)	⊕⊕⊕○ Modera- da	
Bradycardia												
11	Ensaio clínicos rando- miza- dos	Muito grave ^{a,b,e}	Não grave	Não grave	Não grave	Ne- nhum	7/621 (1.1%)	57/563 (10.1%)	Não esti- mável	90 mais por 1.000 (de 40 mais para 140 mais)	⊕⊕○○ Baixa	
Bradycardia - pequeno porte												

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Im- por- tância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	In-consistência	Evi-dência in-direta	Im-precisão	Outras consi-dera-ções	Suga-madex	Neostig-mine	Rela-tivo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
2	Ensaio clínico randomizados	Muito grave ^{a,b,e}	Não grave	Não grave	Não grave	Ne-nhum	1/80 (1.3%)	7/80 (8.8%)	Não estimável	60 mais por 1.000 (de 100 menos para 210 mais)	⊕⊕○○ Baixa	
Bradycardia - médio porte												
8	Ensaio clínico randomizados	^{a,b,e}	Não grave	Não grave	Não grave	Ne-nhum	6/506 (1.2%)	40/448 (8.9%)	Não estimável	80 mais por 1.000 (de 30 mais para 120 mais)	-	
Bradycardia - grande porte												
1	Ensaio clínico randomizados	Muito grave ^{a,b,d,e}	Não grave	Não grave	Grave ^d	Ne-nhum	0/35 (0.0%)	10/35 (28.6%)	Não estimável	290 mais por 1.000 (de 130 mais para 440 mais)	⊕○○○ Muito baixa	

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Sugamadex	Neostigmine	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Hipertensão												
3	Ensaio clínicos randomizados	Muito grave ^{b,de}	Não grave	Não grave	Grave ^d	Nenhum	15/174 (8.6%)	4/174 (2.3%)	Não estimável	60 menos por 1.000 (de 110 menos para 20 menos)	⊕○○○ Muito baixa	

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; OR: Odds ratio

Explanations

- a. ausência de análise de intenção de tratamento
- b. ausência de duplo cego
- c. heterogeneidade alta
- d. Intervalo confiança longo
- e. ausência de cálculo amostral

ANEXO IV

Significado do Tof (*Train Of Four*)

O bloqueio neuromuscular pode ser monitorizado com diferentes formas de eletroestimulação. O TOF – Train of Four, consiste em realizar sequência de 4 estímulos em frequência de 2 Hz com intervalo de 10 segundos entre eles. O grau de bloqueio será avaliado através da diferença de amplitude de contração entre a primeira e a quarta sequência de estímulos. Será considerado existência de bloqueio muscular quando houver decréscimo na amplitude de resposta entre os estímulos e existência de recuperação anestésica se todas as 4 respostas forem iguais; ou conforme a relação T4/T1..

1. $T4/T1 > 0,7$: recuperação do bloqueio do diafragma, mas insuficiente para prevenir aspiração do conteúdo gástrico.
2. $T4/T1 > 0,8$: representa a capacidade do paciente em gerar 90% de seu volume corrente.
3. $T4/T1 > 0,9$: valor desejável e mais segura na prática clínica com desaparecimento da dificuldade de deglutição.

Tardelli MA. Monitorização do Bloqueio Neuromuscular. In: Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Curso de Educação à Distância em Anestesiologia. São Paulo: Office; 2002. p.177-90.