



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



ARTIGO CIENTÍFICO

Imagem funcional da respiração após aceleração da recuperação do bloqueio neuromuscular com neostigmina ou sugamadex em ratos anestesiados: estudo piloto controlado e randomizado[☆]



Tom Schepens^a, Guy Cammu^{b,*}, Sabine Maes^a, Benny Desmedt^c, Wim Vos^d e Kristof Deseure^e

^a Antwerp University Hospital, Department of Anesthesiology, Edegem, Bélgica

^b Onze-Lieve-Vrouw Ziekenhuis, Anesthesiology and Critical Care Medicine, Aalst, Bélgica

^c Research Centre, Aalst, Bélgica

^d FLUIDDA, Kontich, Bélgica

^e University of Antwerp, Department of Algology, Wilrijk, Bélgica

Recebido em 24 de julho de 2015; aceito em 23 de novembro de 2015

Disponível na Internet em 16 de maio de 2017

PALAVRAS-CHAVE

Diafragma;
Neostigmina;
Bloqueio neuromuscular;
Rocurônio;
Sugamadex

Resumo

Objetivos: As reduções da atividade do diafragma estão associadas ao desenvolvimento de atelectasia no período pós-operatório. A reversão com neostigmina também está associada ao aumento de atelectasia. Avaliamos os efeitos de neostigmina, sugamadex e da reversão espontânea sobre a ventilação pulmonar regional e o fluxo aéreo.

Métodos: Seis ratos Sprague-Dawley foram paralisados com rocurônio e mecanicamente ventilados até a recuperação da sequência de quatro estímulos atingir relação 0,5. Administramos neostigmina (0,06 mg.kg⁻¹), sugamadex (15 mg.kg⁻¹) ou solução salina (n=2 por grupo). As tomografias foram feitas durante o ciclo respiratório. Modelos tridimensionais dos lobos pulmonares foram gerados com a tecnologia de imagem funcional respiratória e os volumes lobares foram calculados durante o ciclo respiratório. A superfície diafragmática foi segmentada para as varreduras expiratória final e inspiratória final. A alteração total no volume foi relatada pela alteração do volume pulmonar da varredura expiratória final para a varredura inspiratória final. O movimento da parede torácica foi definido como a variação do volume pulmonar menos a alteração no volume resultante da excursão do diafragma.

Resultados: Os dois ratos que receberam neostigmina apresentaram uma contribuição relativa menor do movimento do diafragma para a alteração total do volume pulmonar em comparação com os dois ratos que receberam sugamadex ou solução salina (contribuição da parede torácica (%): 26,69 e 25,55 para neostigmina; -2,77 e 15,98 para sugamadex; 18,82 e 10,30 para solução salina).

[☆] As experiências foram conduzidas nas instalações Bruker (Kontich, Bélgica).

* Autor para correspondência.

E-mail: guy.cammu@olvz-aalst.be (G. Cammu).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bjan.2017.04.003>

0034-7094/© 2016 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Diaphragm;
Neostigmine;
Neuromuscular
blockade;
Rocuronium;
Sugamadex

Conclusão: Este estudo piloto com ratos demonstrou uma contribuição relativa aumentada de expansão da parede torácica após neostigmina em comparação com sugamadex ou solução salina. Essa contribuição relativa menor de movimento do diafragma pode ser explicada por uma redução induzida por neostigmina na atividade do nervo frênico ou por receptores de acetilcolina permanecerem ocupados após a administração de neostigmina.

© 2016 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Functional respiratory imaging after neostigmine- or sugammadex-enhanced recovery from neuromuscular blockade in the anesthetised rat: a randomised controlled pilot study

Abstract

Objectives: Reductions in diaphragm activity are associated with the postoperative development of atelectasis. Neostigmine reversal is also associated with increased atelectasis. We assessed the effects of neostigmine, sugammadex, and spontaneous reversal on regional lung ventilation and airflow.

Methods: Six Sprague–Dawley rats were paralysed with rocuronium and mechanically ventilated until recovery of the train-of-four ratio to 0.5. We administered neostigmine (0.06 mg.kg⁻¹), sugammadex (15 mg.kg⁻¹), or saline ($n = 2$ per group). Computed tomography scans were obtained during the breathing cycle. Three-dimensional models of lung lobes were generated using functional respiratory imaging technology, and lobar volumes were calculated during the breathing cycle. The diaphragmatic surface was segmented for the end-expiratory and end-inspiratory scans. The total change in volume was reported by the lung volume change from the end-expiratory scan to the end-inspiratory scan. Chest wall movement was defined as the lung volume change minus the volume change that resulted from diaphragm excursion.

Results: The two rats that received neostigmine exhibited a smaller relative contribution of diaphragm movement to the total change in lung volume compared with the two rats that received sugammadex or saline (chest wall contribution (%): 26.69 and 25.55 for neostigmine; -2.77 and 15.98 for sugammadex; 18.82 and 10.30 for saline).

Conclusion: This pilot study in rats demonstrated an increased relative contribution of chest wall expansion after neostigmine compared with sugammadex or saline. This smaller relative contribution of diaphragm movement may be explained by a neostigmine-induced decrease in phrenic nerve activity or by remaining occupied acetylcholine receptors after neostigmine.

© 2016 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

O uso de bloqueadores neuromusculares (BNMs) está associado a complicações pulmonares no pós-operatório.¹ As complicações respiratórias após a cirurgia (p.ex.: dessaturação e atelectasia) estão potencialmente relacionadas com a falta de atividade do diafragma, o que não pode ser detectado com monitoramento via aceleromiografia (AMG) periférica.^{2,3}

Em um ensaio prévio feito por nosso grupo de estudo descobrimos uma associação entre o uso de um agente de ligação seletiva a relaxantes (ALSR) – sugamadex – para reverter o bloqueio neuromuscular e um aumento da atividade eletromiográfica do diafragma (EMGdi) em comparação com o uso de neostigmina para reversão.⁴ Mais receptores nicotínicos de acetilcolina podem ser liberados por rocurônio nas junções neuromusculares diafragmáticas após o uso de ALSR, em comparação com neostigmina; ou neos-

tigmina pode exercer um impacto negativo direto sobre a atividade do nervo frênico.⁵ Esses fatores podem isolada ou concomitantemente exercer efeitos subsequentes sobre o controle respiratório central e influenciar o equilíbrio entre a atividade da musculatura inspiratória acessória (parede torácica) e a musculatura diafragmática. Fizemos um estudo piloto com imagem funcional respiratória (IFR) (FLUIDDA, Kontich, Bélgica) em ratos para avaliar a ventilação pulmonar regional após sugamadex, neostigmina ou reversão espontânea e investigar o equilíbrio entre o diafragma e a atividade da musculatura inspiratória acessória. As imagens da tomografia computadorizada (TC) forneceram reconstruções precisas da morfologia das vias aéreas em ratos que respiravam livremente.⁶ As tomografias de alta resolução são limitadas a informações estáticas do sistema respiratório, sem processamento adicional pós-imagem. A IFR permite estudos do fluxo regional e também simulações estruturais. As diferentes seções das vias

aéreas estão associadas aos tecidos pulmonares correspondentes para formar uma imagem anatômica completa. Uma comparação dos exames morfológicos em diferentes níveis de respiração (p. ex.: fim da inspiração e fim da expiração) permite modelar a via aérea regional e o recrutamento alveolar.

Métodos

Estudo randomizado controlado e duplo-cego de grupos paralelos com ratos, no qual comparamos a reversão do bloqueio neuromuscular induzido por rocurônio de forma espontânea (sem drogas) e com o uso de neostigmina ou sugamadex. Os protocolos de experiências com animais foram rigorosamente seguidos, bem como as diretrizes institucionais para o tratamento de animais experimentais. Obtivemos a aprovação do Comitê de Ética Médica e Uso de Animais Experimentais da Universidade de Antuérpia, Bélgica (Ref. 2014-63, Presidente Prof. Dr. P. De Deyn), em 17 de novembro de 2014. O estudo foi registrado em NCT02284412. Todo esforço foi feito para minimizar o número de ratos usados. As experiências foram conduzidas nas instalações Bruker (Kontich, Bélgica) e uma equipe qualificada fez todos os procedimentos experimentais com os animais.

Preparação dos animais experimentais

Seis ratos Sprague-Dawley, machos adultos (Número LA: 1100155), entre 377-451 gramas, foram alimentados com dieta padrão e água *ad libitum*. A temperatura e a umidade do ambiente foram monitoradas diariamente e mantidas constantes, com ciclos de 12 horas de claro-escuro. Os seis animais foram designados de forma aleatória para um dos três grupos em proporção de 1:1:1, de acordo com uma lista randômica gerada por computador: neostigmina ($0,06 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), sugamadex ($15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)⁷ ou solução salina. Todos os medicamentos foram obtidos de suprimentos clínicos. A anestesia foi induzida em câmara de indução com isoflurano a 5% e mantida com isoflurano a 1,5-2,5% em ar-oxigênio. A veia da cauda e a traqueia foram canuladas após a indução da anestesia. Os ratos foram colocados em supinação, com a cabeça em posição neutra, e conectados a um circuito de ventilação (Harvard Model 683 Small Animal Ventilator, Holliston, MA, EUA). A temperatura corporal foi medida com sonda retal e mantida a $>36^\circ\text{C}$ com uma placa de aquecimento termostaticamente controlada. Frequência cardíaca, frequência respiratória e cor da pele da pata foram mantidas dentro dos limites normais.

A perna direita foi raspada e o nervo femoral foi submetido à estimulação supramáxima por meio de eletrodo de agulha subcutânea (B. Braun Melsungen AG, Alemanha) para avaliar a transmissão neuromuscular. A resposta evocada do músculo femoral foi medida com acelerometria com TOF-Watch SX (MIPM Mammendorfer Institut für Physik und Medizin GmbH, Munique, Alemanha), como descrito previamente.⁷ O transdutor foi fixado ventromedialmente à pele na extremidade proximal da coxa (fig. 1). A corrente de estimulação supramáxima foi estabelecida e o nervo femoral foi continuamente estimulado a 1 Hz (8-10 mA) até que a intensidade do pico de contração atingiu um patamar estável. O padrão de estimulação foi então alterado para a

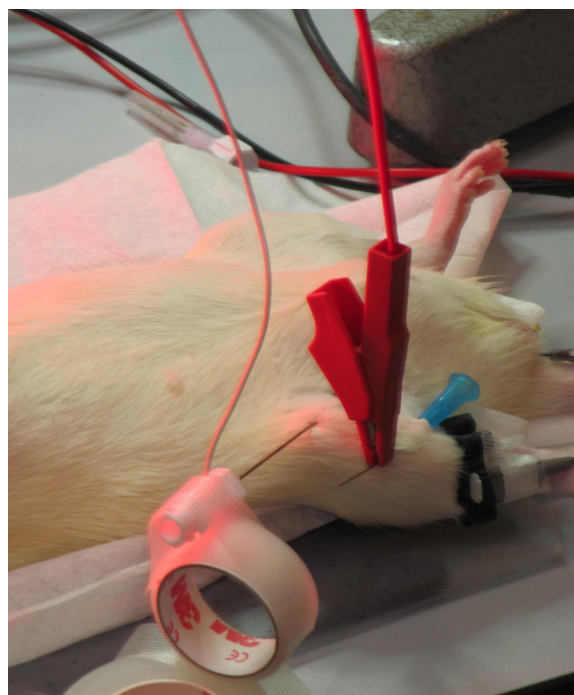


Figura 1 Avaliação da transmissão neuromuscular com o uso de acelerometria com o TOF Watch SX, eletrodos de agulhas subcutâneas para a estimulação do nervo femoral e colocação do transdutor na coxa do rato para medir as respostas musculares.

sequência de quatro estímulos (TOF) a 2 Hz aplicada por um período mínimo de 3 minutos (min) para calibrar o monitor TOF-Watch SX (modo de calibração 1). A TOF foi aplicada durante pelo menos 2 min antes da injeção do BNM. Rocurônio ($3,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, o dobro da dose eficaz, DE 90) foi injetado e os pulmões foram ventilados com um volume corrente de 2,5 mL em esquema de 90 respirações por minuto. TOF com intervalos de 15 segundos (s) foi mantida durante todo o resto do procedimento.

Administramos $0,06 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ de neostigmina, $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ de sugamadex ou soro fisiológico com TOF = 0,5. A dosagem de neostigmina foi estabelecida em $0,06 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ e usamos $0,012 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ de glicopirrolato (comercialmente disponível em coformulação de 5:1). As seringas com sugamadex ou neostigmina/glicopirrolato continham aproximadamente 1 mL de fluido. Portanto, o terceiro grupo recebeu 1 mL de solução salina. Todas as seringas preparadas foram cobertas com fita adesiva para não revelar as possíveis diferenças de cor e volume – uma precaução adicional para o desenho cego do estudo. Todos os medicamentos foram administrados por via intravenosa (veia da cauda) durante 5-10 s com 0,5 mL de solução salina. A monitoração com TOF foi removida por motivos práticos a uma razão TOF $\geq 0,9$ e os animais foram posicionados em pronação no tomógrafo. Os animais podiam respirar espontaneamente através de um sistema de ventilação personalizado. O desmame da ventilação artificial foi feito mediante a redução gradual da frequência respiratória até que a respiração espontânea completa foi observada. Os animais permaneceram sob anestesia (isoflurano a 1,5%) e a TC foi iniciada o mais rapidamente possível. As patas dianteiras e a cauda foram frouxamente fixadas para os lados enquanto o rato estava no tubo do tomógrafo

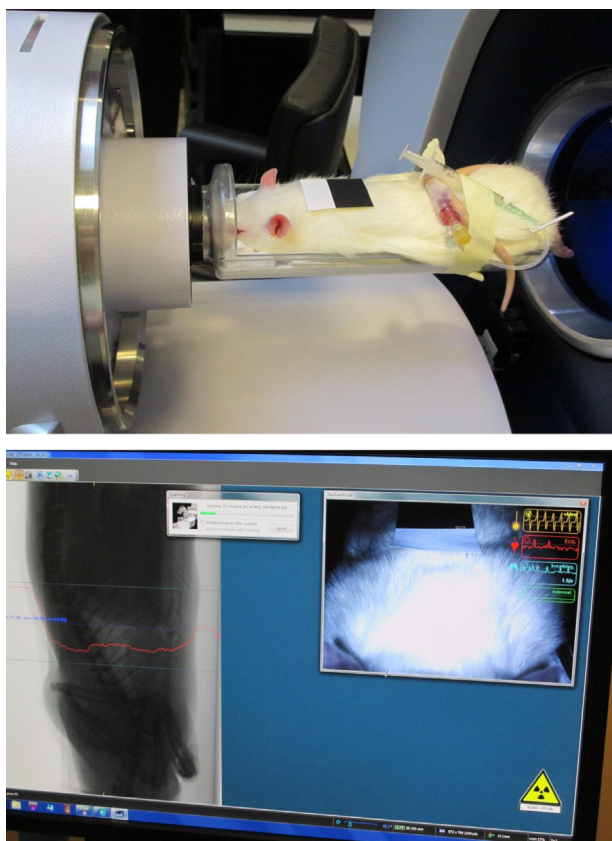


Figura 2 Superior: posição do rato no tubo do tomógrafo. Inferior: o sistema de monitoração fisiológica incluiu o vídeo-monitoramento do rato com detecção da respiração em tempo real. O *software* analisa o fluxo de vídeo a partir do ponto em que os movimentos da respiração são visíveis. Esses movimentos são convertidos em uma forma de onda de movimento para fornecer as marcas dos tempos de respiração para a reconstrução pelo micro-CT em resolução temporal. Superior e inferior: a máscara facial para aplicação de anestesia ao animal é ligada a um sensor de fluxo para detectar a respiração direta. Imagens de múltiplas projeções obtidas em cada posição angular foram selecionadas após a varredura em *bins* de tempos respiratórios com o uso das marcas de tempo de monitoração fisiológica registradas.

para excluir esses apêndices do campo de visão (fig. 2). Determinamos uma profundidade leve da anestesia (reflexo de endireitamento perdido, resposta acentuada a estímulos dolorosos) durante o restante do procedimento, inclusive o período de varredura, em vez de uma profundidade cirúrgica da anestesia antes da intubação e colocação das cânulas. Usamos a frequência respiratória como parâmetro para a manutenção da profundidade da anestesia durante o período de varredura, quando os ratos estavam inacessíveis. Todos os registros foram mantidos e armazenados. Todos os animais foram submetidos a eutanásia no fim do procedimento.

Imagenologia

Usamos o microtomógrafo *in vivo* SkyScan 1278 (Bruker microCT, Kontich, Bélgica). Esse sistema tem monitoração fisiológica integrada, inclusive o movimento respiratório,

e capacidade microtomográfica de resolução temporal e tetradimensional (4D). As técnicas dinâmicas de varredura, como as usadas no protocolo de TC 4D com a técnica de respiração livre, apresentam o problema intrínseco dos artefatos de movimento. Portanto, usamos a técnica de controle da respiração (*gating*) para reduzir esses artefatos. O movimento torácico do animal foi registrado e os padrões respiratórios foram monitorados para aplicar esse controle. Os limiares de controle foram estabelecidos e registrados. As varreduras foram obtidas com uma fonte de tensão de 70 kV e uma fonte de corrente de 140 μ A. A resolução foi definida em 100 μ m. O escâner tinha um campo de visão de 8 cm de largura, que compreendia todo o tórax. A varredura em *listmode* sincronizada retrospectivamente foi feita com um tempo de exposição de 40 ms, rotação de 360° e passo de rotação de 0,75°. Vinte e cinco imagens foram adquiridas passo a passo para classificação subsequente em fases do ciclo de respiração. Os tempos de todos os movimentos de inspiração máxima foram gravados em vídeo e os tempos de aquisição de todas as imagens projetadas durante a varredura foram registrados em arquivos de texto com uma precisão de ± 1 ms para facilitar a triagem em *listmode*. As imagens do volume corrente no fim da expiração e da inspiração nas fases *gated* e *binned* foram adicionalmente processadas. As ondas periódicas respiratórias foram exibidas em tempo real e os dados foram exportados no fim do processo de varredura para referência futura. Todo o processo de varredura durou entre 18 e 24 min. As imagens foram pós-processadas para avaliar os padrões de fluxo regional e de segmentação e visualizar e quantificar os seguintes parâmetros das imagens do micro-CT: (1) volumes dos pulmões e lobos na inspiração e expiração; (2) volumes das vias aéreas na inspiração e expiração; (3) forma e deformação do diafragma com a resultante alteração do volume pulmonar de inspiração para expiração; (4) movimento da caixa torácica de inspiração para expiração. Esses parâmetros foram usados para avaliar as diferenças entre os grupos de tratamento.

O presente estudo comparou o efeito de sugamadex, neostigmina/glicopirrolato e a reversão espontânea em ventilação pulmonar regional. Todas as comparações foram feitas com intuito exploratório e não fizemos análises estatísticas. Os dados foram expressos em valores absolutos (%).

Resultados

Os tempos a partir da administração dos medicamentos até a recuperação de uma razão TOF de 0,5 foram de 14 min para os ratos que receberam rocurônio, 14 min para os que receberam neostigmina, 15 e 21 min para os que receberam sugamadex e 14 e 16 min para os que receberam solução salina. Os tempos a partir da administração de neostigmina ou sugamadex ou solução salina até a recuperação de uma razão TOF de 0,9 foram de 120 e 90 s, 45 e 90 s, e 120 e 360 s, respectivamente.

Os lobos pulmonares foram segmentados e divididos com imagem funcional respiratória (IFR) com base nas fissuras lobares visíveis na varredura. Há cinco lobos pulmonares em ratos: um lobo à esquerda (LE) e quatro lobos à direita (lobo craniano (LCr), lobo acessório (LA), lobo médio (LM) e lobo caudal (LC)). O lobo acessório está em contato com

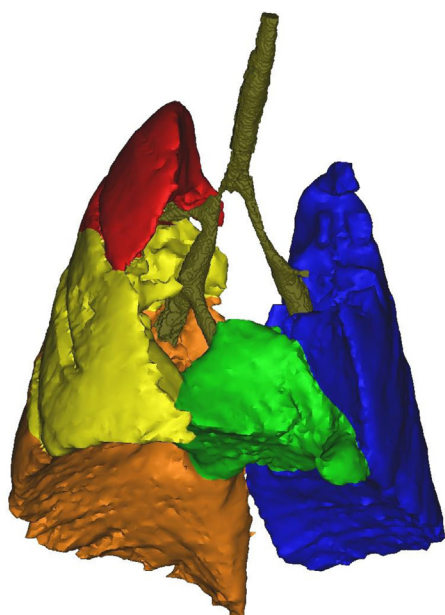


Figura 3 Reconstrução tridimensional dos lobos pulmonares na varredura no fim da inspiração de um dos ratos do estudo. Lobo cranial à direita (vermelho); lobo médio à direita (amarelo); lobo caudal à direita (laranja); lobo acessório à direita (verde); lobo à esquerda (azul).

o diafragma e o vértice do coração e é chanfrado para acomodar a veia cava caudal.⁸ A **figura 3** mostra um exemplo da reconstrução em 3D dos lobos pulmonares de um rato. A fissura que divide o lobo cranial e o lobo médio não ficou visível na maioria das imagens e o lobo cranial muitas vezes apareceu colapsado. Portanto, esses lobos não foram separados, mas considerados como um único lobo em todas as análises subsequentes.

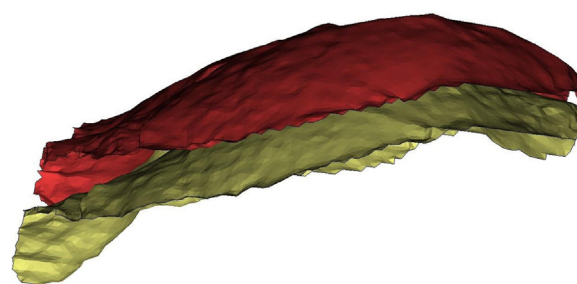


Figura 4 Reconstrução em 3D do diafragma na varredura no fim da inspiração (amarelo) e varredura no fim da expiração (vermelho).

Os volumes lobares foram reconstruídos para todos os ratos e os volumes totais do pulmão foram calculados com esses modelos. O crescimento relativo lobar do nível de varredura no fim da expiração (doravante referido como FRC) para o nível de varredura no fim da inspiração (doravante referido como TLC), $V_{TLClobo} - V_{FRClobo} / V_{TLCpulmão} - V_{FRCpulmão}$, foi considerado uma medida para a distribuição interna do ar inalado. A **tabela 1** mostra os valores do volume total pulmonar e lobar em FRC e TLC para todos os ratos. A distribuição do fluxo de ar interno foi calculada para cada rato com esses valores e os resultados são apresentados na **tabela 2**.

Modelos tridimensionais da superfície do diafragma foram gerados para FRC e TLC após a identificação das varreduras em FRC e TLC com base nos volumes pulmonares totais, como exemplificado na **figura 4** (mesmo rato da **fig. 3**). O movimento do diafragma foi avaliado com a medição do volume contido entre as duas superfícies. A alteração do volume total é indicada pela alteração do volume pulmonar de FRC para TLC. Portanto, o movimento da parede torácica foi definido como a alteração do volume total pulmonar menos a alteração do volume pulmonar resultante do movimento do diafragma.

Tabela 1 Volumes lobar e pulmonar total (em mL) nas varreduras no fim da expiração (FRC) e no fim da inspiração (TLC)

	Neostigmina				Sugamadex				Salina			
	FRC	TLC	FRC	TLC	FRC	TLC	FRC	TLC	FRC	TLC	FRC	TLC
LCr + LM	0,60	1,14	0,81	1,22	0,66	0,95	1,12	1,80	1,42	1,74	0,43	0,81
LC	1,69	2,48	1,72	3,09	2,33	2,91	1,83	2,56	2,42	3,58	1,55	2,65
LA	0,73	1,09	0,73	1,39	1,01	1,49	0,40	0,56	0,70	1,03	0,41	0,83
LE	1,81	2,58	2,26	3,73	1,70	2,24	1,84	2,60	1,82	2,51	0,52	1,07
Total	4,84	7,29	5,52	9,43	5,70	7,60	5,19	7,52	6,36	8,86	2,91	5,36

LA, lobo acessório à direita; LC, lobo caudal à direita; LCr, lobo cranial à direita; LE, lobo à esquerda, LM, lobo médio à direita.

Tabela 2 Distribuição do fluxo de ar interno (%) nas varreduras no fim da expiração (FRC) e no fim da inspiração (TLC)

	Neostigmina		Sugamadex		Salina	
	FRC	TLC	FRC	TLC	FRC	TLC
LCr + LM	21,77	10,31	15,29	29,14	13,07	15,49
LC	32,24	35,27	30,72	31,31	46,42	45,06
LA	14,69	16,74	25,55	6,84	13,28	16,82
LE	31,30	37,68	28,44	32,70	27,22	22,63

LA, lobo acessório à direita; LC, lobo caudal à direita; LCr, lobo cranial à direita; LE, lobo à esquerda, LM, lobo médio à direita.

Tabela 3 Alterações dos volumes totais do pulmão, do diafragma e da parede torácica em varreduras no fim da expiração (FRC) e no fim da inspiração (TLC) e a contribuição relativa de expansão da parede torácica e do movimento do diafragma para a alteração do volume total

	Neostigmina		Sugamadex		Salina	
Alteração do volume pulmonar total (mL)	2,46	3,91	1,91	2,34	2,51	2,45
Alteração do volume diafragmático (mL)	1,80	2,91	1,96	1,97	2,04	2,20
Alteração do volume da parede torácica (mL)	0,66	1,00	-0,05	0,37	0,47	0,25
Contribuição do diafragma (%)	73,31	74,45	102,77	84,02	81,18	89,70
Contribuição da parede torácica (%)	26,69	25,55	-2,77	15,98	18,82	10,30

A [tabela 3](#) mostra o resumo dos cálculos feitos para obter as contribuições relativas de expansão da parede torácica e do movimento do diafragma para a alteração do volume total do pulmão. A contribuição relativa de expansão da parede torácica foi aumentada nos ratos tratados com neostigmina, em comparação com os tratados com sugamadex ou solução salina (contribuição da caixa torácica (%): 26,69 e 25,55 para neostigmina; -2,77 e 15,98 para sugamadex; 18,82 e 10,30 para solução salina).

Discussão

Este estudo piloto comparou os efeitos de sugamadex, neostigmina/glicopirrolato e da reversão espontânea sobre a ventilação pulmonar regional em ratos paralisados com rocurônio e com (ou sem) reversão a uma razão TOF de 0,5. As varreduras foram obtidas após reversão a uma razão de TOF > 0,9 durante o ciclo de respiração espontânea e os modelos em 3D dos lobos pulmonares foram gerados com a técnica de IFR para calcular os volumes lobares. As contribuições relativas de expansão da parede torácica e do movimento do diafragma para a alteração do volume total pulmonar foram obtidas. Os dois ratos que receberam neostigmina como agente de reversão apresentaram uma contribuição relativa menor do movimento do diafragma para a alteração do volume total pulmonar, em comparação com ratos que receberam sugamadex ou solução salina. Portanto, a contribuição relativa de expansão da parede torácica foi aumentada nos ratos que receberam neostigmina, em comparação com ratos que receberam sugamadex ou solução salina.

O efeito exato dos bloqueadores neuromusculares e dos agentes de reversão sobre o diafragma em um cenário perioperatório ainda não foi bem definido. Ventilação mecânica e rocurônio desempenham papéis independentes na disfunção diafragmática.⁹ A ventilação mecânica provoca efeitos de duração relativamente curta sobre o diafragma de ratos, inclusive uma redução do fluxo sanguíneo, o que prejudica a absorção de oxigênio.¹⁰ No entanto, a boa função diafragmática é essencial para os pacientes no fim da cirurgia, quando a respiração espontânea é retomada. O diafragma é o músculo inspiratório mais importante e a redução da atividade diafragmática está associada ao desenvolvimento de atelectasia no pós-operatório.²

Um estudo prévio comparou os efeitos de neostigmina/glicopirrolato e sugamadex em EMGdi.⁴ EMGdi, volume corrente e PaO₂ após a extubação traqueal a uma razão TOF > 0,9 diminuíram após neostigmina, em comparação

com sugamadex, o que reflete uma inspiração exercida pelo diafragma diminuída após neostigmina. Eikermann et al.¹¹ demonstraram que neostigmina isolada (sem tratamento prévio com BNM) diminuiu a atividade diafragmática em EMG. A reversão com neostigmina foi recentemente associada ao aumento de atelectasia e permanência hospitalar prolongada após cirurgia. O uso indevido de neostigmina (administração de neostigmina sem orientação adequada proveniente de monitoramento da transmissão neuromuscular) está associado ao aumento da incidência de edema pulmonar e reintubação.¹² Os resultados deste estudo coincidem com os de um estudo epidemiológico anterior que revelou ausência de efeitos benéficos de neostigmina sobre a oxigenação e reintubação no período pós-operatório.^{1,13}

Nosso estudo piloto com ratos demonstrou que o uso indevido de neostigmina não ocasionou problemas porque a reversão não foi administrada antes de uma razão TOF de 0,5 e a IFR ocorreu após a recuperação de uma razão TOF > 0,9. No entanto, os dois ratos que receberam neostigmina como agente de reversão exibiram uma menor contribuição relativa do movimento do diafragma para a alteração do volume total pulmonar, em comparação com os ratos que receberam sugamadex ou solução salina. Esse resultado pode ser explicado por um efeito sobre a transmissão neuromuscular porque os receptores restantes ocupados pela acetilcolina após a administração de neostigmina podem diminuir a eficiência do acoplamento neuromuscular no diafragma em contraste com sugamadex. Como opção, a nossa hipótese foi que o aumento da contribuição relativa de expansão da parede torácica do rato após a administração de neostigmina, em comparação com sugamadex ou solução salina, também poderia ser explicado por uma redução da atividade do nervo frênico induzida por neostigmina. Neostigmina reduziu a atividade do nervo frênico eferente antes do bloqueio neuromuscular em músculo gastrocnêmio de gatos.⁵

Conclusão

Os ratos deste estudo piloto exibiram uma contribuição relativa menor do movimento do diafragma para a alteração do volume total pulmonar após recuperação com neostigmina para uma razão TOF de pelo menos 0,9, em comparação com sugamadex ou solução salina, o que consequentemente recrutou músculos respiratórios secundários como músculo respiratório primário. As limitações deste estudo piloto incluem o uso de modelo animal, o pequeno número de sujeitos e a possível imprecisão associada aos resultados. A

relevância para a biologia humana requer uma investigação mais aprofundada.

Conflitos de interesse

TS recebeu subsídio da MSD para a pesquisa. GC recebeu subsídio da MSD para a pesquisa e honorários por palestras e, previamente, fez pesquisa de sugamadex financiada. SM, BD e KD declaram não ter interesses conflitantes relacionados a este artigo. TS, GC, SM, BD e KD não têm relações comerciais com qualquer organização ou empresa que possa ter interesse no trabalho apresentado. WV é diretor de Tecnologia da FLUIDDA.

Agradecimentos

Este trabalho foi patrocinado pela MSD Belgium BVBA/SPRL, 1200, Bruxelas, Bélgica (Investigador-Initiated Study 52169). Os autores fizeram o projeto, conduziram e analisaram a experiência. A responsabilidade pela interpretação dos dados, pelo conteúdo e pela conclusão deste trabalho é dos autores. Os autores agradecem Jan Gielis e Annemie Van Den Broeck pela indispensável ajuda e pelos conselhos.

Referências

1. Grosse-Sundrup M, Henneman JP, Sandberg WS, et al. Intermediate acting non-depolarizing neuromuscular blocking agents and risk of postoperative respiratory complications: prospective propensity score matched cohort study. *BMJ*. 2012;345:e6329.
2. Karayiannakis AJ, Makri GG, Mantzioka A, et al. Postoperative pulmonary function after laparoscopic and open cholecystectomy. *Br J Anaesth*. 1996;77:448–52.
3. Eikermann M, Gerwig M, Hasselmann C, et al. Impaired neuromuscular transmission after recovery of the train-of-four ratio. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007;51:226–34.
4. Schepens T, Cammu G, Saldien V, et al. Electromyographic activity of the diaphragm during neostigmine or sugammadex-enhanced recovery after neuromuscular blockade with rocuronium. *Eur J Anaesthesiol*. 2015;32:49–57.
5. Fleming NW, Henderson TR, Dretchen KL. Mechanisms of respiratory failure produced by neostigmine and diisopropyl fluorophosphates. *Eur J Pharmacol*. 1991;195:85–91.
6. De Backer JW, Vos WG, Burnell P, et al. Study of the variability in upper and lower airway morphology in Sprague-Dawley rats using modern micro-CT scan-based segmentation techniques. *Anat Rec (Hoboken)*. 2009;292:720–7.
7. Eikermann M, Zaremba S, Malhotra A, et al. Neostigmine but not sugammadex impairs upper airway dilator muscle activity and breathing. *Br J Anaesth*. 2008;101:344–9.
8. Baker HJ, J, Lindsey JR, Weisbroth SH. *The laboratory rat: biology and diseases*. Waltham, MA: Elsevier Academic Press; 2013.
9. Testelmans D, Maes K, Wouters P, et al. Rocuronium exacerbates mechanical ventilation-induced diaphragm dysfunction in rats. *Crit Care Med*. 2006;34:3018–23.
10. Davis RT, Bruells CS, Stabley JN, et al. Mechanical ventilation reduces rat diaphragm blood flow and impairs oxygen delivery and uptake. *Crit Care Med*. 2012;40:2858–66.
11. Eikermann M, Fassbender P, Malhotra A, et al. Unwarranted administration of acetylcholinesterase inhibitors can impair genioglossus and diaphragm muscle function. *Anesthesiology*. 2007;107:621–9.
12. Sasaki N, Meyer MJ, Malviya SA, et al. Effects of neostigmine reversal of nondepolarizing neuromuscular blocking agents on postoperative respiratory outcomes: a prospective study. *Anesthesiology*. 2014;121:959–68.
13. Meyer MJ, Bateman BT, Kurth T, et al. Neostigmine reversal doesn't improve postoperative respiratory safety. *BMJ*. 2013;346:f1460.