



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA

NÁDIA MARIA DA CONCEIÇÃO DUARTE

SUGAMADEX EM PESO IDEAL *VERSUS* PESO CORRIGIDO EM 20% E 40%
PARA REVERSÃO DE BLOQUEIO NEUROMUSCULAR EM
CIRURGIABARIÁTRICA — ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO DUPLAMENTE
ENCOBERTO

RECIFE

2016

NÁDIA MARIA DA CONCEIÇÃO DUARTE

Sugamadex em peso ideal *versus* peso corrigido em 20% e 40% para reversão de bloqueio neuromuscular em cirurgia bariátrica — ensaio clínico randomizado duplamente encoberto.

Dissertação de Mestrado apresentada ao colegiado do
Curso de Pós-Graduação em Cirurgia do Centro de
Ciências da Saúde da Universidade Federal de
Pernambuco, para obtenção do título de Mestre em
Cirurgia

Orientador

Prof. Dr. Silvio da Silva Caldas Neto

Coorientador

Prof. Dr. Josemberg Marins Campos

Linha de Pesquisa

Bases fisiopatológicas do tratamento cirúrgico da
obesidade mórbida e da síndrome metabólica

RECIFE

2016

Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4 1010

UFPE (CCS2016-035)

NÁDIA MARIA DA CONCEIÇÃO DUARTE

Sugamadex em peso ideal *versus* peso corrigido em 20% e 40% para reversão de bloqueio neuromuscular em cirurgiabariátrica — ensaio clínico randomizado duplamente encoberto.

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Pernambuco para obtenção do título de Mestre em Cirurgia.

Aprovada em: __25__ / __01__ / __2016__

Banca Examinadora

Prof(a). Dr. ÁLVARO ANTÔNIO BANDEIRA FERRAZ

Instituição:

Assinatura:_____

Prof(a). Dr. FLÁVIO KREIMER

Instituição:

Assinatura:_____

Prof(a). Dr. ANA MARIA MENEZES CAETANO

Instituição:

Assinatura:_____

RECIFE

2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA

REITOR

Prof. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITOR

Profa. Florisbela de Arruda Câmara e Siqueira Campos

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Ernani Rodrigues de Carvalho Neto

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DIRETOR

Prof. Nicodemos Teles de Pontes Filho

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DIRETOR SUPERINTENDENTE

Dr. Frederico Jorge Ribeiro

DEPARTAMENTO DE CIRURGIA
CHEFE

Prof. Sílvio da Silva Caldas Neto

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA
NÍVEL MESTRADO E DOUTORADO
COORDENADOR

Prof. Álvaro Antônio Bandeira Ferraz

VICE-COORDENADOR

Prof. Josemberg Marins Campos

CORPO DOCENTE

Prof. Álvaro Antônio Bandeira Ferraz

Prof. Carlos Teixeira Brandt

Prof. Euclides Dias Martins Filho

Prof. Fernando Ribeiro de Moraes Neto

Prof. Flávio Kreimer

Prof. José Lamartine de Andrade Aguiar

Prof. Josemberg Marins Campos

Profa. Lilian Ferreira Muniz

Prof. Lucio Vilar Rabelo Filho

Profa. Magdala de Araújo Novaes

Prof. Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira

Prof. Salvador Vilar Correia Lima

Prof. Sílvio da Silva Caldas Neto

Dedico este trabalho

*Aos meus pais, Manoel Belarmino Duarte e Sebastiana Severina Duarte,
Exemplo de luta e de amor à vida,
Vida deles e dos muitos a quem receberam como filhos, amigos e protegidos
de toda ordem,
Exemplo que não se perdeu, como lágrimas na chuva,
Tornou-se padrão ouro de conduta que estabeleci e,
incansavelmente, continuarei a perseguir por toda minha existência.*

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Dr. Silvio da Silva Caldas Neto, pela oportunidade a mim concedida de cursar o mestrado neste respeitado Departamento e pela compreensão pelo meu estilo e ritmo de trabalho, me proporcionando tranquilidade e pressão suficientes para que eu pudesse desenvolver este projeto.

Ao meu coorientador, Prof.Dr. Josemberg Marins Campos, uma impressionante e prazerosa dívida carmática que contraí, pelos ensinamentos constantes, presença mesmo na ausência, generosidade e respeito profissional.

À Profa. Dra. Ana Maria Menezes Caetano, pela inestimável parceria e amizade, pelo especial incentivo cognitivo, e pelo incondicional suporte técnico-científico e emocional, que me fazem seguir acreditando que a vida, o universo e tudo o mais valem muito a pena.

Ao Prof. Dr. Álvaro Antônio Bandeira Ferraz, coordenador do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia, do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, pela competência com que realiza a sua função e apoio à minha pesquisa.

Ao Prof. Dr. Getúlio Rodrigues de Oliveira Filho, do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal de Santa Catarina, pela singularidade do apoio e qualidade das intervenções.

A todos os professores e funcionários da Pós-Graduação em Cirurgia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, por terem me proporcionado ensino de qualidade e todas as condições necessárias para a finalização deste curso.

Aos meus colegas anestesiológicos, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pernambuco, pela presteza e ajuda em todas as minhas demandas durante as árduas etapas deste Mestrado.

À instituição UFPE, minha casa durante a graduação em Medicina, e, mais uma vez, neste feliz momento de retorno como aluna de pós-graduação.

A todos, não nominados, que participaram de forma direta ou indireta na realização desse sonho.

*Não é o mais forte que sobrevive,
Nem o mais inteligente,
Mas o que se adapta melhor às mudanças.*

Charles Darwin

Duarte NMC. Sugamadex em peso ideal *versus* peso corrigido em 20% e 40% para reversão de bloqueio neuromuscular em cirurgia bariátrica — ensaio clínico randomizado duplamente encoberto.

RESUMO

Introdução: As doses de anestésicos e adjuvantes são, habitualmente, recomendadas com base no peso corporal total, como resultado de estudos conduzidos em indivíduos com índice de massa corporal (IMC) dentro dos parâmetros da normalidade. A utilização de peso corporal total para cálculos de dosagem de fármacos em pacientes obesos mórbidos pode resultar em doses superiores ou inferiores ao desejado, efeitos adversos e/ou desfechos clínicos ruins. Assim, ajustes de dosagem de fármacos devem ser realizados, levando em consideração as peculiaridades da composição corporal de pacientes com obesidade mórbida. Sugamadex é um novo agente indicado para reverter o bloqueio neuromuscular, cujo parâmetro de peso corporal para ajuste de dose em pacientes obesos mórbidos ainda carece de definição. **Objetivo:** O estudo teve como objetivo definir o parâmetro de peso corporal para o cálculo de dosagem sugamadex, em pacientes obesos mórbidos submetidos a cirurgia bariátrica, utilizando o tempo de reversão do bloqueio neuromuscular e a curarização residual pós-operatória como os principais desfechos. **Método:** Foi realizado um ensaio clínico prospectivo, randomizado, duplamente encoberto, com sessenta participantes adultos submetidos a cirurgia bariátrica, com IMC acima de 40 Kg.m^{-2} . Os indivíduos foram distribuídos, aleatoriamente, em três grupos, de acordo com o parâmetro de peso corporal utilizado para calcular a dose de sugamadex ao final do procedimento, para reversão do bloqueio neuromuscular: peso ideal (PI), peso ideal corrigido com acréscimo de 20% da diferença entre o peso real e o ideal (peso corrigido em 20% — PC20) ou peso ideal corrigido com acréscimo de 40% da diferença entre o peso real e o ideal (peso corrigido em 40% — PC40). Todos foram submetidos a anestesia geral venosa total, com rocurônio em infusão contínua para obtenção do bloqueio neuromuscular. Acelerometria com estimulação elétrica por sequência de quatro estímulos (*train-of-four* — TOF) foi utilizado para monitorizar a profundidade do bloqueio neuromuscular. Ao final da cirurgia, após a recuperação espontânea da segunda resposta do TOF (T2), uma dose única em bolus de 2 mg.Kg^{-1} de sugamadex foi administrada a cada paciente, de acordo com o parâmetro de peso corporal, atribuído por seu grupo de alocação. Os desfechos estudados foram o tempo de reversão do bloqueio neuromuscular, definido como o tempo, em segundos, até a obtenção de TOF igual ou superior a 0,9, e a ocorrência de curarização residual, definida como presença de sinais e sintomas de comprometimento da função neuromuscular no período pós-operatório imediato na sala de recuperação pós-anestésica (SRPA) — capacidade para se transportar, comproucaounenhumaajuda, da cama cirúrgica para a de transporte para a SRPA, adequação da oxigenação através de oximetria de pulso, padrão respiratório, habilidade para deglutir saliva e clareza de visão. **Resultados:** Os grupos foram homogêneos quanto às suas características — gênero, idade, tipo de cirurgia, peso corporal total e IMC. Os tempos de reversão do bloqueio, em segundos, foram (média e desvio padrão) $225,2 \pm 81,2$ no grupo PI, $173,9 \pm 86,8$ no grupo PC20 e $174,1 \pm 74,9$ no grupo PC40 ($p = 0,087$). Nenhum participante apresentou sinais de curarização residual pós-operatória na sala de recuperação pós-anestésica. **Conclusões:** Considerando que não foram observadas diferenças entre os grupos quanto ao tempo de reversão do bloqueio neuromuscular e a frequência de curarização residual pós-operatória, utilizando menores doses de sugamadex com base no peso corporal ideal do que com base nos pesos corrigidos, conclui-se que o peso corporal ideal pode ser utilizado para calcular a dose de sugamadex para reverter, adequadamente, o bloqueio neuromuscular moderado induzido por rocurônio em pacientes obesos mórbidos submetidos a cirurgia bariátrica.

Palavras-chave: Sugamadex. Cirurgia bariátrica. Peso corporal. Bloqueio neuromuscular. Curarização residual pós-operatória.

Duarte NMC. Sugammadex in ideal weight versus 20% and 40% corrected body weight for reversal of neuromuscular blockade in bariatric surgery — double blind randomized clinical trial.

Abstract

Background: Anesthetic and adjuvant drug dosages are usually based on the total body weight, as a result of studies conducted in individuals presenting body mass index (BMI) within the normal range. Using the total body weight for drug dosage calculations in morbidly obese patients may result in over or under dosage, adverse events and/or poor clinical outcomes. For this reason, drug dosage adjustments should be done taking into consideration the peculiarities of the body composition of morbidly obese patients. Sugammadex is a new neuromuscular block reversal agent, which body weight parameter for dosing adjustment in morbidly obese patients still lacks definition. **Aim:** The study aimed to define the body weight parameter to base the calculation of sugammadex dosing regime in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery, using neuromuscular blockade reversal time and postoperative residual curarisation as the main outcomes. **Methods:** A prospectively double blind randomized clinical trial was done with sixty adults scheduled to bariatric surgery exhibiting BMI equal or greater than 40 Kg.m⁻². Subjects were randomly assigned to three groups, according to the body weight parameter used to calculate the dose of sugammadex applied at the end of the procedure for reversal of the neuromuscular blockade: ideal body weight (IBW), IBW plus 20% of excess weight (20% corrected body weight — CBW20) or IBW plus 40% of excess weight (40% corrected body weight — CBW40). Total intravenous anesthesia was used in all patients. A continuous infusion of rocuronium bromide produced intraoperative neuromuscular blockade. Accelerometry train-of-four stimulation (TOF) was used to monitor the depth of the neuromuscular block. At the end of the surgery, after spontaneous recovery of the second response of the train-of-four sequence (T2), a single bolus-dose of sugammadex equal to 2mg.Kg⁻¹ was administered according to the the body weight parameter previous assigned to each particular patient. Main outcome measures were the neuromuscular block reversal time, defined as the time in seconds until a TOF ratio equal or greater than 0.9, and the occurrence of postoperative residual curarisation, defined as signs and symptoms of compromised neuromuscular function in the immediate postoperative period in recovery room — the patient's ability to carry, with little or no help, the surgical bed for the transportation to the recovery room, adequacy of oxygenation with pulse oximetry, breathing pattern, ability to swallow saliva and clarity of vision. **Results:** Groups were homogeneous regarding demographic data — gender, age, type of surgery, total body weight and BMI. Neuromuscular reversal times, in seconds, were (mean ± SD) 225.2 ± 81.2 in IBW group, 173.9 ± 86.8 in CBW20 group, and 174.1 ± 74.9 in CBW40 group (p = 0.087). Postoperative residual neuromuscular block was not observed in any subject of the study. **Conclusions:** Considering that no difference between groups in neuromuscular reversal times and frequency of post-operative residual curarisation were observed, using lower doses of sugammadex based on the ideal body weight than doses based on corrected body weight, we conclude that the ideal body weight may be used to calculate the dose of sugammadex to reverse, adequately, moderate neuromuscular block induced by rocuronium bromide in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery. **Key-words:** Sugammadex. Bariatric surgery. Body weight. Neuromuscular block. Postoperative residual curarisation.

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1	Monitor de Função Neuromuscular <i>TOF-Watch® SX</i> 31
Figura 2	Instalação do monitor <i>TOF-Watch® SX</i> 31
Figura 3	Intervalo de confiança de 95% para as médias do tempo de reversão (seg) do bloqueio neuromuscular..... 38

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1 Características dos grupos quanto a gênero, idade, tipo de cirurgia, peso real, peso ideal, IMC e tempo de cirurgia.....	33
Tabela 2 Estatísticas descritivas das variáveis quantitativas dos aspectos demográficos.....	36
Tabela 3 Estatísticas descritivas das variáveis quantitativas das doses de fármacos e tempo de reversão do bloqueio neuromuscular.....	37
Tabela 4 Comparação entre grupos quanto ao tempo de reversão do bloqueio neuromuscular.....	37
Tabela 5 Comparação entre grupos quanto às doses de sugamadex e rocurônio – media (DP).....	39

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

OMS	Organização Mundial de Saúde
IMC	Índice de massa corporal
PI	Peso ideal
PC	Peso corrigido
PC20	Peso corrigido a 20%
PC40	Peso corrigido a 40%
BNM	Bloqueador neuromuscular
TOF	<i>Train-of-four</i> ou sequência de quatro estímulos
PTC	Contagem pós-tetânica
Hz	Hertz
T1	Primeira resposta contrátil do TOF
T2	Segunda resposta contrátil do TOF
T4	Quarta resposta contrátil do TOF
T4/T1	Relação da 4ª com a 1ª contração do TOF
SRPA	Sala de recuperação pós-anestésica
HC/UFPE	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco
USB	<i>Universal serial bus</i>
®	Marca registrada

SUMÁRIO

	Página
1. INTRODUÇÃO.....	16
1.1. Apresentação do problema.....	16
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	20
2.1 Anestesia e obesidade.....	20
2.2 Monitorização da função neuromuscular.....	22
2.3 Antagonismo do bloqueio neuromuscular.....	24
3 OBJETIVOS.....	27
3.1 Objetivo geral.....	27
3.2 Objetivos específicos.....	27
4 MÉTODO.....	28
4.1 Local do estudo.....	28
4.2 Desenho do estudo.....	28
4.3 População estudada.....	28
4.4 Critérios de inclusão e exclusão dos participantes.....	28
4.4.1 Critérios de inclusão.....	28
4.4.2 Critérios de exclusão.....	29
4.5 Tamanho da amostra.....	29
4.6 Seleção e alocação dos participantes.....	29
4.7 Procedimentos adotados para execução da técnica anestésica, monitorização e reversão do bloqueio neuromuscular.....	30
4.8 Procedimentos para a coleta e registro de dados.....	32
4.9 Análise de dados e caracterização amostral.....	33
4.10 Aspectos éticos.....	34
4.11 Riscos.....	34
4.12 Benefícios.....	35
5 RESULTADOS.....	36
6 DISCUSSÃO.....	40
7 PERSPECTIVAS.....	46
8 CONCLUSÕES.....	47
REFERÊNCIAS.....	48
Apêndice A. Critérios de inclusão e exclusão.....	55
Apêndice B. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	56
Apêndice C. Tamanho versus poder da amostra.....	59
Apêndice D. Formulário de coleta de dados.....	60
Anexo A. Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa.....	62

1 INTRODUÇÃO

1.1 Apresentação do problema

Considerada como doença pela Organização Mundial da Saúde (OMS) desde 1991, a obesidade é uma das dezmaioresameaças à integridade da saúde mundial e uma das cinco principaisdoenças dos países industrializados⁽¹⁾. A incidência de obesidade mórbida, definida como o índice de massa corporal (IMC) acima de 40 kg.m^{-2} , está associada a comorbidades como hipertensão arterial, diabetes melito, distúrbios do sono e artropatias⁽²⁾. É de difícil resoluçãoatravés de estratégias clínicas, como programas de reeducação alimentar e exercícios físicos⁽³⁾. A cirurgiabariátrica é um dos maispromissores tratamentosdestadoença, tendo como objetivos a promoção e manutenção da perda de peso, a normalização do metabolismo glicêmico dos pacientes diabéticos e dos comintolerância a carboidratos, além do controle da secreção de insulina dos obesos comtolerância normal à glicose⁽⁴⁾.

O comprometimento por estas doenças torna a mortalidade no obeso mórbido adulto superior ao do indivíduo não obeso da mesma idade, sendo substancialmente aumentada no período perioperatório, e dependente do tipo e duração da cirurgia, da habilidade do cirurgião e do anestesiológista e, fundamentalmente, do estado pré-operatório do paciente⁽⁵⁾.

A influência da obesidade na farmacocinética e farmacodinâmica dos agentes anestésicos é um dos muitos desafios durante uma cirurgiabariátrica. A administração de fármacos é complexa porque, em geral, as doses recomendadas em miligrama por kilograma de peso corporal total, são baseadas em informações obtidas e validadas a partir de estudos em indivíduos não obesos, sendo que o uso destes mesmos parâmetros farmacológicos nos pacientes obesos pode induzir a erros grosseiros⁽⁶⁾. Assim, com o perfil demográfico da população a cada dia se deslocando em direção à obesidade, surge a necessidade de que o anestesiológista compreenda as implicações fisiopatológicas e farmacológicas destes pacientes e promova ajustes para a administração dos diferentes fármacos utilizados na indução, manutenção e reversão anestésica.

Os princípios fundamentais para guiar a boa prática anestésica para o paciente obeso podem ser assim resumidos⁽⁷⁾:

- Melhores desfechos, com precocemobilização e redução da permanência hospitalar
- Abordagem estruturada para os cuidados pré, trans e pós-operatórios
- Redução no estresse fisiológico da cirurgia

Nos obesos mórbidos a massa magra aumenta desproporcionalmente com o incremento do tecido adiposo e esta mudança pode alterar a distribuição dos fármacos. Assim, para este perfil de paciente, é imperioso utilizar padrões individualizados de cálculo de doses, que levem em consideração a modificação da sua composição corporal⁽⁸⁾.

No entanto, apesar do crescimento da prevalência da obesidade, são poucos os estudos de farmacocinética que têm tentado relacionar medidas antropométricas com a distribuição e depuração dos fármacos, ou que avaliem como os ajustes de doses devem ser realizados neste tipo de paciente⁽⁹⁾. Considerando a grande variabilidade de descritores de peso e tamanho utilizados em pesquisa clínica, suspeita-se que não haja consenso em que um único descritor seja, inegavelmente, melhor do que outro para refletir as propriedades farmacocinéticas dos agentes anestésicos e adjuvantes em pacientes obesos⁽¹⁰⁾.

Dentre os descritores mais utilizados para corrigir o impacto da obesidade e fazer o ajuste posológico de fármacos, reduzindo o risco de sobredose e suas conseqüentes complicações, podem-se citar⁽¹¹⁾:

- IMC = Peso corporal total / altura x altura
- Peso corporal total (PCT): Equivalente ao peso real
- Peso ideal (homens): Altura em centímetros - 100
- Peso ideal (mulheres): Altura em centímetros - 110
- Peso corrigido: $\text{Peso ideal} + K(\text{peso real} - \text{peso ideal})$, sendo K uma constante de correção, que pode variar de 20 a 40%

Em cirurgias abdominais que são realizadas por via laparoscópica, especialmente as bariátricas, o relaxamento muscular é um item de grande relevância, considerando que a sua falta está associada a condições de visualização cirúrgica ruins, além de repercussões fisiopatológicas potencialmente catastróficas, originadas pelo pneumoperitônio, e riscos de lesões acidentais pela manipulação dos instrumentos cirúrgicos^(12, 13). A administração do bloqueador neuromuscular (BNM), portanto, é prática padrão neste cenário⁽¹⁴⁾.

Antes de Griffith e Johnson⁽¹⁵⁾ utilizarem o curare em anestésias clínicas em 1942, o relaxamento muscular era obtido pelo aprofundamento dos planos anestésicos, o que desencadeava, frequentemente, depressão respiratória e cardiovascular de difícil correção. A

introdução dos bloqueadores neuromusculares promove um melhor controle destas complicações, mas também trouxe algumas desvantagens e efeitos colaterais⁽¹⁶⁾.

Um efeito colateral, de acordo com a OMS, é definido como uma resposta nociva, ou não esperada, a um fármaco administrado em doses habitualmente utilizadas em humanos, para prevenção, diagnóstico ou tratamento de uma doença ou para modificação de uma função fisiológica⁽¹⁷⁾.

Ao final do procedimento para o qual o BNM é administrado, poderá ainda haver algum grau de fraqueza muscular residual, e, para garantir o adequado retorno da função motora, é necessária a eliminação da paralisia induzida⁽¹⁸⁾. A falha na reversão do bloqueio está associada a aumento da morbidade e mortalidade perioperatórias, por impedimento à proteção das vias aéreas, por mal funcionamento do aparelho muscular laríngeo, com aumento de risco de broncoaspiração, hipoxemia, atelectasia, pneumonia e outros graves desfechos⁽¹⁹⁾. O retorno à normalidade da musculatura esquelética pode ocorrer de forma espontânea ou ser acelerado pelo uso de antagonistas. Até há poucos anos, utilizou-se para esta finalidade um fármaco do tipo anticolinesterásico, associado a um anticolinérgico — neostigmina e atropina, respectivamente⁽²⁰⁾. Porém, no início do século XXI, a pesquisa científica aliada à indústria farmacêutica, desenvolveu e disponibilizou o sugamadex, o primeiro antagonista direto de um bloqueador neuromuscular, com a proposta de encurtar significativamente o tempo de reversão do bloqueio e reduzir os efeitos colaterais associados à curarização residual pós-operatória e ao uso da neostigmina com atropina⁽²¹⁾.

Entretanto, as recomendações de doses para o uso de sugamadex são embasadas em pesquisas que não avaliaram as peculiaridades dos pacientes obesos⁽²²⁻²⁴⁾. Mais recentemente, vários autores têm estudado esta questão sob diferentes ângulos. Porém, a quantidade de ensaios clínicos metodologicamente bem estruturados ainda não foi suficiente para sustentar uma análise estatística de grandes coleções de resultados, que pudesse integrar estes achados e estabelecer o padrão de peso que deva ser utilizado para o cálculo deste fármaco em portadores de obesidade mórbida^(11, 25-31).

Os compostos utilizados em anestesia, e provavelmente em toda medicina, são desenvolvidos em grupos selecionados de pacientes sem comorbidades ou apenas com uma delas (como doença renal ou hepática, por exemplo). E esta estratégia, sistematicamente, exclui os portadores de obesidade mórbida. Dados desta população em particular são, habitualmente, obtidos após os fármacos serem aprovados pelas agências reguladoras e

disponibilizados comercialmente. Considerando o incremento da parcela da população em geral que vem apresentando sobrepeso e, rapidamente, se incorporando ao rol de pessoas classificadas como obesas mórbidas, é importante que os pesquisadores estudem e documentem estas especificidades farmacológicas, antes do aval dos comitês públicos de normatização para o uso irrestrito destes agentes.

O objetivo principal do presente estudo, portanto, foi avaliar doses diferentes de sugamadex, utilizando como cálculo três pesos corporais distintos —peso ideal, peso ideal corrigido com acréscimo de 20% ou de 40% da diferença entre o peso real e o ideal—, comparando os grupos quanto ao tempo de reversão do bloqueio neuromuscular e ocorrência de curarização residual pós-operatória, em cirurgias bariátricas por via laparoscópica.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Anestesia e obesidade

A obesidade mórbida amplifica a importância do coeficiente de solubilidade gordura-sangue dos fármacos administrados em anestesia e modifica as suas relações com o despertar e recuperação anestésica. O aumento do IMC eleva a capacidade de armazenamento dos anestésicos mais lipossolúveis, atrasando o despertar, quando do encerramento da sua administração, acrescentando maiores riscos ao paciente, principalmente relacionados à manutenção da patência e proteção da via aérea no pós-operatório imediato⁽⁶⁾. Portanto, para maior acurácia, eficiência e segurança da aplicação de anestésicos em obesos, é imprescindível o conhecimento do nível de lipossolubilidade dos agentes.

A maioria dos fármacos utilizados, como os benzodiazepínicos, opióides, anestésicos inalatórios e venosos, é fortemente lipossolúvel, tendo um alto volume de distribuição e lenta eliminação⁽⁸⁾.

Para a manutenção da anestesia em obesos, os anestésicos inalatórios mais amplamente utilizados na atualidade, isoflurano, sevoflurano e desflurano, estão associados a potenciais lesões hepato-renais, retardo no despertar e sonolência residual no pós-operatório⁽⁵⁾. De menor risco para estas complicações, principalmente quando associado à monitorização objetiva da consciência transoperatória com o índice bispectral, destaca-se o desflurano, por possuir o mais baixo coeficiente de solubilidade lipídica dentre estes agentes^(32, 33).

Apesar de também lipofílicos, por seu perfil farmacocinético de distribuição e eliminação rápida, os anestésicos venosos em infusão contínua alvo-controlada têm sido apontados como os agentes de escolha para a indução e manutenção da anestesia nos portadores de obesidade. O propofol é, atualmente, o agente de escolha para este fim⁽³⁴⁻³⁶⁾. No entanto, seu uso pode estar associado a repercussões hemodinâmicas graves, que ocorrem principalmente em superobesos, quando utilizados cálculos de administração à base de peso corporal total. Comparando estas possibilidades, os agentes inalatórios podem também ser uma recomendação, desde que, preferencialmente, sejam administrados com controle de concentração alvo⁽³⁷⁾.

Como analgésico potente para o transoperatório, os opioides ainda são os mais largamente escolhidos para esta proposta. Dentre eles, destaca-se o remifentanil, um opioide com rápido início de ação (um minuto) e curta duração (cinco a dez minutos). Seu metabolismo independe de fígado e rins, sendo rapidamente eliminado por esterases tissulares e plasmáticas não específicas.

Estas propriedades farmacocinéticas são propícias à infusão contínua e manutenção constante de uma concentração terapêutica, pois não predispõe a acúmulo, mesmo em prolongado tempo de administração⁽³⁸⁾. Em pacientes obesos, quando as doses são ajustadas ao peso ideal, nenhuma diferença farmacocinética é encontrada em comparação aos pacientes com IMC normal⁽³⁹⁾.

Os bloqueadores neuromusculares, utilizados para facilitar a intubação traqueal, a ventilação mecânica e a qualidade do campo operatório, têm perfil de baixa lipossolubilidade, não sendo dispersos pela massa gordurosa, por isso devem ser administrados com base no peso ideal do paciente⁽⁴⁰⁾.

O rocurônio é um BNM do tipo despolarizante, que pertence à classe dos aminoesteróides, sendo um dos agentes mais utilizados em todo o mundo⁽⁴¹⁾. Age de forma competitiva com as moléculas de acetilcolina sobre os receptores nicotínicos colinérgicos da junção neuromuscular do músculo esquelético⁽¹⁴⁾. É utilizado nas doses de 0,6 a 1,2 mg.Kg⁻¹, com início de ação rápido (60 a 102 segundos) e duração intermediária (36 a 73 minutos). Para manutenção do bloqueio, podem ser utilizadas doses intermitentes (0,1 mg.Kg⁻¹) ou infusão contínua (0,3 a 0,6 mg.Kg.h⁻¹)⁽⁴²⁾. Tem eliminação por excreção biliar, sem se submeter a metabolismo, nem gerar metabólitos ativos^(41, 43).

A possibilidade de reversão de níveis profundos de bloqueio neuromuscular com sugamadex permite, na atualidade, o uso contínuo do rocurônio, mantendo um relaxamento constante e adequado até o final da cirurgia. Isto é especialmente interessante em cirurgia laparoscópica, que necessita de relaxamento profundo até a saída de todos os trocartes, e o procedimento é finalizado rapidamente com a sutura dos portais, deixando o anestesiológista com um nível de bloqueio impossível de ser revertido com anticolinesterásicos⁽⁴²⁾. Com o bloqueio contínuo, o cirurgião pode realizar com mais qualidade e segurança todas as etapas cirúrgicas, até a revisão de cavidades e o fechamento das incisões. As opções anteriores a sugamadex eram deixar a equipe sem as condições de relaxamento adequadas para encerrar o procedimento, manter o paciente intubado por um longo período na sala de operações ou encaminhá-lo com o tubo traqueal à sala de recuperação pós-anestésica (SRPA) ou unidade de tratamento intensivo⁽⁴⁰⁾.

Infusão contínua de rocurônio tem sido estudada e realizada com sucesso, com o objetivo de obtenção e manutenção de uma concentração alvo específica no plasma e no seu sítio efetor, a junção neuromuscular^(42, 44). As suas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas o elegem como uma substância propícia para uso em infusão contínua alvo controlada, através de

programas específicos para este fim. Com esta forma de uso, o rocurônio provê um mais estável nível de bloqueio neuromuscular^(44, 45). Para uso em obesos, o rocurônio também preenche critérios de uso, pois estes pacientes têm um aumento do clearance e eliminação destes fármacos, explicado pelo aumento do débito cardíaco e maior fluxo sanguíneo hepático⁽⁴²⁾.

2.2 Monitorização da função neuromuscular

A monitorização com objetivo de avaliar a real situação do bloqueio neuromuscular durante e, principalmente, ao término do procedimento anestésico-cirúrgico é um item de relevância para garantir o bom desfecho⁽⁴⁶⁾.

Vários testes clínicos foram preconizados para avaliar a reversão do bloqueio neuromuscular, todos em pacientes conscientes e cooperativos, tais como: capacidade de manter a cabeça erguida por cinco segundos, um braço ou uma perna elevados; abertura dos olhos sob comando; protrusão ou capacidade de retirar a língua quando apreendida manualmente; manutenção da contração muscular da mão, aferida com dinamômetro; pressão inspiratória máxima maior que 25 cm H₂O e capacidade vital maior que 15 mL.kg⁻¹⁽⁴⁷⁾. No entanto, o poder preditivo positivo para diagnosticar curarização residual de todos estes sinais e testes somados juntos não passa de 46%⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾.

O uso de monitores sem tela e sem visualização objetiva e quantitativa da situação vigente do estado neuromuscular do paciente, apenas com a utilização da percepção tátil ou visual, também não exclui de forma fidedigna a existência de bloqueio residual⁽⁵¹⁾.

Assim, a monitorização objetiva da função motora é o mais confiável método de exclusão desta paralisação indesejada no momento final da cirurgia, principalmente no período crítico da decisão de extubar o paciente^(47, 48, 52).

A mecanomiografia, eletromiografia, aceleromiografia, fonomiografia e cinemiografia são os diversos métodos de monitorização da função motora que podem ser utilizados, sendo o mais comum na prática clínica atual a aceleromiografia^(53, 54).

A aceleromiografia identifica a força muscular através da aferição da velocidade de contração de um músculo, após a estimulação elétrica do seu nervo correspondente. Esta técnica fundamenta-se na segunda lei de Newton: Força = massa x aceleração⁽⁵⁵⁾.

Considerando que no dado momento da monitorização a massa do músculo é constante, a aceleração é proporcional à força^(56, 57).

Alguns padrões de estimulação elétrica são utilizados com a finalidade de monitorização clínica, sendo os mais frequentes o TOF (*train-of-four*, ou sequência de quatro estímulos) e a PTC (contagem pós-tetânica)⁽⁵⁸⁾.

TOF é um padrão que utiliza estímulos de dois Hertz (Hz) em dois segundos, ou seja, quatro estímulos consecutivos em dois segundos. O valor de TOF é o resultado da divisão da altura da 4ª sobre a 1ª contração (T4/T1). Em pacientes sem relaxamento o valor de TOF é de um, ou 100%. À medida que o bloqueio neuromuscular se instala, o TOF cai. Abaixo de cerca de 10% o aparelho não faz mais a medição T4/T1 e informa apenas o número de estímulos existentes, que podem ser quatro, três, dois ou zero⁽⁵⁰⁾.

As cirurgias laparoscópicas requerem um relaxamento profundo da musculatura esquelética. Tanto para otimização do campo operatório, quanto para evitar excesso de pressão intracavitária e perigos subsequentes, como maior absorção de CO₂, esmagamento de leitos venosos e arteriais, redução de retorno venoso, embolia aérea, entre outros danos⁽⁵⁹⁾. Neste tipo de cirurgia, o TOF, preferencialmente, deve ser mantido próximo a zero^(60, 61).

Com o TOF em zero, pode-se prever em quanto tempo aparecerá o primeiro estímulo do TOF (T1) através da PTC. Este padrão de estimulação utiliza o princípio da facilitação pós-tetânica. Um estímulo tetânico de 50 Hz é dado, seguido por uma sequência de 15 estímulos; dependendo do número de repostas da PTC (0 a 15), plota-se o valor em um gráfico específico, com curvas próprias para cada BNM, e obtém-se a estimativa de tempo para o surgimento de T1⁽⁶²⁾.

Importantes sinais e sintomas de bloqueio residual podem persistir com TOF abaixo de 90%, ao fim de um procedimento cirúrgico^(50, 63, 64). Atualmente existem autores que recomendam como garantia de adequada recuperação motora o alvo de 100% para o TOF, principalmente para os pacientes obesos mórbidos⁽²⁹⁾. Este padrão, no entanto, não é o que estabelece diretriz para pesquisa clínica em estudos com bloqueadores neuromusculares⁽⁶⁵⁾.

Pacientes extubados com TOF abaixo de 90%, mesmo sem sinais clínicos de fadiga muscular, podem apresentar impedimento à proteção das vias aéreas, por mal funcionamento do aparelho muscular laríngeo, com aumento de risco de broncoaspiração, hipoxemia, atelectasia, pneumonia e outros graves desfechos^(66, 67). Como exemplo,

em voluntários saudáveis parcialmente paralisados com vecurônio, aos quais deu-se contraste para deglutir, aspiração ocorreu até o momento em que o TOF chegou a 90%^(64, 68). Esta vulnerabilidade à aspiração foi atribuída à disfunção do reflexo de deglutição e de proteção da via aérea, induzida mesmo por pequenos graus de paralisia neuromuscular⁽⁶⁹⁾.

2.3 Antagonismo do bloqueio neuromuscular

A inibição da enzima colinesterase pela neostigmina permite uma maior e mais persistente concentração de moléculas de acetilcolina na fenda sináptica da junção neuromuscular. Este aumento reverte indiretamente o bloqueio competitivo dos relaxantes musculares e facilita a recuperação da força motora⁽²⁰⁾.

Entretanto, o uso de um anticolinesterásico não tem efeito sobre a concentração do relaxante muscular. A concentração deste último diminui lentamente, de acordo com a sua respectiva taxa de eliminação. Se a concentração máxima de acetilcolina não é suficiente para, adequadamente, competir com o relaxante muscular, a reversão do bloqueio não ocorrerá. E nada há a ser feito com esta classe de droga neste momento. O bloqueio residual e os seus malefícios são as consequências decorrentes desta situação⁽⁶⁸⁾.

Neostigmina e atropina podem induzir a uma variedade de efeitos colaterais, tais como, boca seca, broncoespasmo, arritmias e assistolia⁽⁷⁰⁻⁷⁶⁾. Alguns autores têm especulado que a tensão nas anastomoses intestinais pode ser criticamente aumentada pela neostigmina, com elevação da pressão intraluminal e atividade propulsiva no intestino delgado, colo e reto em até 200%⁽⁷⁷⁻⁷⁹⁾.

Para sua completa eliminação, cinquenta por cento da depuração da neostigmina depende da excreção renal, além de clivagem por esterases plasmáticas. Em pacientes com insuficiência renal, a neostigmina tem sua vida prolongada e pode precipitar bradicardia e bloqueio atrio-ventricular, pois a atropina, utilizada para se contrapor a estes efeitos, tem sua vida mais curta⁽⁸⁰⁾.

Pode-se resumir assim as principais inconveniências com o uso da neostigmina⁽⁸¹⁾:

- Mecanismo indireto da reversão do bloqueio
- Eficácia limitada
- Impossibilidade de reversão rápida de bloqueios profundos
- Respostas autonômicas e efeitos colaterais cardiorrespiratórios importantes

O sugamadex (Bridion[®]), uma gama-ciclodextrina modificada, é o primeiro fármaco seletivo para relaxantes musculares, indicado para reverter o bloqueio neuromuscular induzido⁽²¹⁾.

A molécula de sugamadex forma um complexo na proporção de 1:1 com os bloqueadores neuromusculares esteroidais rocurônio e vecurônio (maior afinidade com rocurônio), terminando com a ação destes de forma irreversível através de encapsulamento das moléculas⁽⁸²⁾. Após a sua administração venosa, o sugamadex liga-se às moléculas de rocurônio no plasma, diminuindo a sua fração livre. Isto cria um gradiente de concentração, promovendo o movimento do rocurônio para fora da junção neuromuscular em direção ao plasma, onde será instantaneamente encapsulado pelas moléculas livres de sugamadex, finalizando rapidamente o bloqueio neuromuscular⁽⁸³⁾. O complexo rocurônio-sugamadex é indissociável e não possui efeito farmacológico. Ao contrário dos anticolinésterásicos, o sugamadex não tem efeito algum sobre a acetilcolinesterase, e portanto, não apresenta os efeitos indesejados da neostigmina por este mecanismo⁽²⁰⁾.

Como uma ciclodextrina, nas doses recomendadas o sugamadex tem baixa toxicidade⁽⁸⁴⁾. Não afeta diretamente as funções neuromusculares pré e pós-juncionais. Não interfere com a colinesterase plasmática e não precisa de coadministração de atropina. Não cria um excesso colinérgico na junção neuromuscular e permite, após a sua administração, a adequada ação de outras substâncias, como a própria acetilcolina, a succinilcolina, o cisatracurium e outros relaxantes do tipo benzilisoquinolíneos⁽⁸⁵⁾. O complexo sugamadex-rocurônio é eliminado por via renal. Estudos comparativos entre pacientes com insuficiência renal crônica e com função renal normal, demonstraram que o sugamadex foi eficiente na reversão, bem tolerado pelos pacientes e não apresentou riscos associados à recurarização^(86, 87).

O sugamadex pode ser utilizado para reverter rapidamente qualquer nível de bloqueio induzido por rocurônio ou vecurônio, com baixa incidência de efeitos adversos, curarização residual pós-operatória ou recorrente. A diferença na sua eficácia comparada à neostigmina é mais visível quando da reversão do bloqueio profundo⁽⁸⁸⁾. Em estudo comparando os dois fármacos neste contexto, observou-se que a recuperação do TOF acima de 90% ocorreu em menos de três minutos nos indivíduos que receberam dose de 4 mg.Kg⁻¹ de sugamadex e em mais de 60 minutos nos que receberam 70 mcg.Kg⁻¹ de neostigmina⁽⁸⁹⁾.

Mesmo em bloqueios intensos, imediatamente após a injeção da dose máxima de rocurônio preconizada para intubação sequencial rápida (1,2 mg.Kg⁻¹), o sugamadex é eficaz, sendo o seu tempo para reversão completa do bloqueio menor do que o da recuperação espontânea de succinilcolina⁽⁵¹⁾.

Tem, conseqüentemente, indicação para uso em situações de “não intubo, não ventilo”, que pode ocorrer após administração de rocurônio ou vecurônio, com dose recomendada de 16

mg.Kg⁻¹(90-92).

Portanto, o sugamadex pode ser considerado o antagonista ideal do bloqueio motor induzido farmacologicamente e pode tornar o rocurônio e o vecurônio os bloqueadores neuromusculares padrões nos dias atuais. Exceção a esta regra pode ser alergia a um destes fármacos^(21, 93-95).

Quando do uso de repetidas doses ou de infusão contínua de rocurônio, a dose de sugamadex deve ser suficiente para afetar o gradiente entre os compartimentos periférico e central⁽²⁷⁾. Especificamente em obesos mórbidos, mais predispostos a complicações relacionadas à via aérea no pós-operatório imediato, é muito importante a confirmação objetiva do antagonismo do bloqueio neuromuscular antes da extubação traqueal e transferência do paciente da sala de operações. Um critério de seguimento para diagnóstico e correção dos sinais e sintomas de fraqueza muscular pós-operatória deve ser realizado, pois recorrência de bloqueio, mesmo após reversão completa do BNM tem sido relatada^(96, 97).

Mesmo sendo um fármaco fracamente lipofílico, a farmacocinética do sugamadex pode ser significativamente alterada no paciente obeso, predominantemente a sua distribuição entre gordura e tecido magro e a depuração plasmática. O obeso tem aumento tanto da massa magra quanto da massa gordurosa, quando comparado a um não obeso da mesma idade, altura e gênero. Este aumento de massa magra pode corresponder a 20–40% do excesso de peso, e isto sugere que, para o obeso mórbido, a massa magra deve ser considerada o peso correto para o cálculo de administração de fármacos com este perfil farmacocinético⁽¹¹⁾.

Mas não há consenso ainda sobre a questão do peso correto a ser utilizado para reverter bloqueio neuromuscular de portadores de obesidade mórbida^(11, 26-31).

Assim, a administração de rocurônio em infusão contínua, seguida pela recuperação da função motora com o sugamadex, mostra-se uma promissora opção para a realização de anestesia em pacientes obesos. Porém, ainda é necessário estabelecer sobre quais parâmetros de peso corporal as doses de sugamadex devem ser utilizadas para a reversão deste padrão de bloqueio neuromuscular.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Comparar os tempos de reversão do bloqueio neuromuscular induzido por rocurônio e ocorrência de curarização residual pós-operatória, em pacientes submetidos a cirurgias bariátricas por via laparoscópica, distribuídos em três grupos para os quais a dose de sugamadex foi calculada utilizando-se o peso ideal, o peso ideal corrigido com acréscimo de 20% ou de 40% da diferença entre o peso real e o ideal.

3.2 Objetivos específicos

3.2.1 Comparar os grupos peso ideal, peso ideal corrigido com acréscimo de 20% ou de 40% da diferença entre o peso real e o ideal, quanto aos tempos de reversão completa do bloqueio neuromuscular induzido por rocurônio ($\text{TOF} \geq 0,9$), após uso de 2m.Kg^{-1} de sugamadex, em pacientes submetidos a cirurgias bariátricas por via laparoscópica.

3.2.2 Comparar os grupos peso ideal, peso ideal corrigido com acréscimo de 20% ou de 40% da diferença entre o peso real e o ideal, quanto à ocorrência de curarização residual pós-operatória na SRPA, após uso de 2m.Kg^{-1} de sugamadex, em pacientes submetidos a cirurgias bariátricas por via laparoscópica.

4 MÉTODO

4.1 Local do estudo

O estudo foi realizado no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC/UFPE). Os participantes eram obesos mórbidos candidatos a qualquer técnica cirúrgica para tratamento de obesidade mórbida por via laparoscópica, que preencheram os critérios de inclusão (Apêndice A) e aceitaram participar do estudo, assinando o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice B).

4.2 Desenho do estudo

O estudo realizado foi um ensaio clínico randomizado, duplamente encoberto, para comparar doses diferentes de sugamadex, com base em três cálculos de pesos corporais distintos — peso ideal, peso ideal corrigido com acréscimo de 20% ou de 40% da diferença entre o peso real e o ideal —, quanto ao tempo de reversão do bloqueio neuromuscular e ocorrência de curarização residual pós-operatória na SRPA, em indivíduos submetidos a cirurgias bariátricas por via laparoscópica. Sendo duplamente encoberto, nem os participantes, nem a pesquisadora principal que fazia o registro dos dados coletados sabiam qual a opção de tratamento havia sido selecionada.

4.3 População estudada

Adultos de ambos os gêneros, com idade entre 18 e 70 anos, obesos mórbidos, com IMC maior ou igual a 40 Kg.m^{-2} submetidos a qualquer técnica cirúrgica para tratamento de obesidade mórbida por via laparoscópica, que preencheram os critérios de inclusão e aceitaram participar do estudo.

4.4 Critérios de inclusão e exclusão dos participantes

4.4.1 Critérios de inclusão

- Idade entre 18 e 70 anos
- IMC maior ou igual a 40 Kg.m^{-2}
- Cirurgia bariátrica por via laparoscópica
- Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
- Ausência de comorbidades e de uso de fármacos que pudessem interferir na relação entre o BNM e o sugamadex

4.4.2 Critérios de exclusão

- Qualquer intercorrência que levasse a necessidade de mudança ou descontinuação da técnica anestésica ou cirúrgica
- Erro de cálculo na administração do fármaco estudado
- Erro ou falha de funcionamento do monitor de função neuromuscular
- Impossibilidade de obtenção do nível de bloqueio específico no momento da reversão do bloqueio neuromuscular com o sugamadex (TOF em T2)
- Complicações anestésicas ou cirúrgicas que implicassem na impossibilidade de seguimento do paciente no período pós-operatório

4.5 Tamanho da amostra

Utilizando o programa G*Power⁽⁹⁸⁾, foi estimado o tamanho amostral, considerando as probabilidades de erro estatístico tipo I (alfa) igual a 5% e de erro estatístico tipo II (beta) igual a 10%, tomando como base do tamanho do efeito, os dados do estudo de Van Lanckeret *et al*⁽²⁵⁾. O desvio padrão acumulado foi baseado na estimativa da variância acumulada entre os grupos. Utilizando estes parâmetros estimou-se que um total de 54 pacientes precisariam ser incluídos no estudo (Apêndice C). Considerando a possibilidade de perdas, foram randomizados 60 casos, alocados por geração de números aleatórios, em três grupos de 20 participantes:

- **Grupo PI:** Cálculo da dose de sugamadex com base no peso ideal
- **Grupo PC20:** Cálculo da dose de sugamadex com base no peso ideal com acréscimo de 20%
- **Grupo PC40:** Cálculo da dose de sugamadex com base no peso ideal com acréscimo de 40%

4.6 Seleção e alocação dos participantes

Durante a avaliação pré-anestésica, após preenchidos os critérios de inclusão e exclusão, o pesquisador principal ou auxiliar explicava para o paciente as características e objetivos do estudo, e fazia o convite para que fosse permitida, de forma voluntária, a sua inclusão na pesquisa. Quando aceito o convite, procedia-se a leitura do termo de consentimento livre e esclarecido, que em seguida era assinado, voluntariamente, pelo paciente e pelo pesquisador. O

TCLE foi confeccionado em duas cópias, uma para o participante e outra para ser anexada aos formulários do estudo.

Na chegada do participante à sala de cirurgia, um pesquisador auxiliar efetuava a alocação do participante, abrindo um envelope em cor parda, específico da pesquisa, lacrado e numerado sequencialmente, que continha no seu interior a informação, em papel isolado, sobre o grupo a que pertencia aquele participante, além do formulário para registro dos dados coletados da pesquisa (Apêndice D). Após a leitura pelo pesquisador auxiliar, o papel com esta informação era desprezado no lixo, para que não houvesse identificação por parte do pesquisador principal.

Para gerar a lista de alocação aleatória dos participantes nos grupos, foi utilizado o programa de uso livre GraphPad QuickCalcs (<http://www.graphpad.com/quickcalcs/>).

4.7 Procedimentos adotados para execução da técnica anestésica, monitorização e reversão do bloqueio neuromuscular

As cirurgias bariátricas foram realizadas utilizando-se um dos dois seguintes tipos de técnicas: gastrectomia vertical ou derivação gástrica em Y de Roux. A gastrectomia vertical – também chamada de *leeve gastrectomy* –, é cirurgia metabólica, realizada pela confecção de um tubo vertical, por meio da retirada da grande curvatura e do fundo gástrico^(99, 100). A derivação gástrica, também chamada de *bypass gástrico em Y de Roux*, é uma técnica mista, restritiva e desabsortiva, realizada pela secção do estômago, confecção de bolsa gástrica e anastomose gastro-jejunal⁽⁴⁾.

Todos os pacientes receberam anestesia geral por técnica venosa total. Propofol em infusão alvo-controlada e remifentanil em infusão contínua foram os anestésicos administrados. Rocurônio foi o BNM utilizado, sendo administrado dose de $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ do peso ideal para a intubação traqueal, seguida de infusão de $0,3$ a $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$.

O peso ideal foi definido como altura (cm) menos 100 para homens e altura (cm) menos 110 para mulheres⁽¹⁰¹⁾. O peso corrigido a 20 e 40% foi obtido acrescentando-se ao peso ideal, respectivamente, 20 ou 40% da diferença entre o peso real e o peso ideal.

Durante a anestesia, a rotina de monitorização para este tipo de procedimento cirúrgico foi mantida com uso de eletrocardiografia, pressão arterial não invasiva, oximetria de pulso, capnografia, termômetro e estimulador de nervo periférico.

A monitorização da função motora foi realizada com uso de estimulador de nervo periférico à base de aceleromiografia (*TOF-Watch® SX*; *Organon Ltd., Dublin, Ireland*) (Figura 1).



Figura 1. Monitor de função neuromuscular *TOF-Watch® SX*.

Os dados oriundos do *TOF-Watch® SX* eram exportados em tempo real, através de um cabo USB (*Universal Serial Bus*), para programa específico deste monitor, instalado em computador especificamente destinado para uso nesta pesquisa.

O alvo, no estudo, era a manutenção transoperatória de nível profundo de bloqueio neuromuscular, com a sequência de quatro estímulos (TOF) em zero e a PTC em torno de cinco respostas. Aumento ou redução da infusão contínua de rocurônio eram efetuados para o ajuste destes parâmetros.

Para monitorizar a atividade neuromuscular, foram obedecidas as recomendações do *Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking drugs*⁽⁶⁵⁾.

Foi utilizado o conjunto de nervo ulnar e músculo adutor do polegar. O transdutor da aceleração era fixado na face ventral e distal do polegar. Os demais quatro quírodáctilos eram fixados com fita para que o movimento do polegar ocorresse livremente (Figura 2).



Figura 2. Instalação do monitor *TOF-Watch® SX*.

Ao final da realização da última linha de sutura da parede abdominal, após a recuperação da segunda resposta do TOF (T2), o bloqueio era revertido com uma dose de 2 mg.Kg⁻¹ de sugamadex, com base em três diferentes cálculos de peso corporal —ideal, corrigido a 20% e corrigido a 40% —, segundo o seu grupo de alocação.

Para realizar a reversão do bloqueio neuromuscular, o pesquisador auxiliar, que tinha conhecimento sobre o grupo do participante, preparava uma seringa com a dose de sugamadex, de acordo com o parâmetro de peso estabelecido para aquele grupo de alocação. A seringa com o fármaco era completada com soro fisiológico a 0,9% para o volume total de 10 ml, de forma que ao pesquisador principal era ocultada a informação sobre a dose que estava sendo administrada e, conseqüentemente, a que grupo pertencia aquele caso.

A partir do início da injeção do sugamadex, o monitor de função neuromuscular era mantido medindo continuamente em função TOF a cada 12 segundos. A cronometragem do tempo para reversão do bloqueio foi realizada a partir do início da injeção do sugamadex, simultaneamente, através de cronômetro digital e do programa *TOF-Watch*[®] SX.

O participante era considerado livre de bloqueio neuromuscular quando atingia um TOF igual ou superior a 90% em três medidas consecutivas.

Após o despertar da anestesia, extubação traqueal e constatação de adequação de condições de transferência da sala de operações, cada participante foi encaminhado para a SRPA, onde permaneceu por, no mínimo, duas horas, sendo avaliado quanto ao surgimento e necessidade de tratamento de sinais clínicos de fraqueza muscular, além dos demais itens da rotina destas unidades. Testes clínicos foram realizados na saída da sala de operações, a cada 20 minutos na SRPA e, imediatamente, antes da alta da SRPA para a enfermaria, pesquisando a capacidade do paciente para se transportar, com pouca ou nenhuma ajuda, da cama cirúrgica para a de transporte para a SRPA, adequação da oxigenação através de oximetria de pulso, padrão respiratório, habilidade para deglutir saliva e clareza de visão.

4.8 Procedimentos para a coleta e registro de dados

A coleta e o registro dos dados foram realizados pela pesquisadora principal, que não tinha conhecimento sobre o grupo a que pertencia o participante. Para registrar os dados coletados

utilizou-se um formulário (Apêndice D), a partir do qual foi montado um banco de dados em planilha *Excel* com as variáveis de cada participante.

Para o registro dos dados de monitorização objetiva, oriundas do aparelho *TOF-Watch® SX*, foi utilizado um programa de armazenamento digital *TOF-Watch® SX Monitor, Organon Ltd., Dublin, Ireland*, que recebe em tempo real os dados através da interface comum cabo óptico e entrada USB, e os salvou em computador específico da pesquisa. Estes arquivos estarão disponíveis para consulta pelo período de cinco anos.

4.9 Análise de dados e caracterização amostral

Os cálculos estatísticos do estudo foram realizados no software SPSS para *Windows* versão 21.0 - *Statistical Package for the Social Science*, com nível de significância assumido de 0.05.

Para as variáveis quantitativas, aplicou-se a metodologia de análise de variância — ANOVA —, sendo utilizadas médias e medianas para resumir as informações, e desvios-padrão, mínimo e máximo para indicar a variabilidade dos dados.

Para as variáveis qualitativas, compararam-se as distribuições de frequência entre os grupos através do teste Qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher, quando necessário.

A tabela abaixo ilustra a análise de homogeneidade dos grupos, onde não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas ($>0,05$) (Tabela 1).

Tabela 1. Características dos grupos quanto a gênero, idade, tipo de cirurgia, peso real, peso ideal, IMC e tempo de cirurgia.

Variável	Grupo			p-valor
	PI (N = 20)	PC20 (N = 19)	PC40 (N = 17)	
Gênero feminino — n (%)	13 (65,0)	10 (52,6)	13 (76,5)	0,328
Idade — Média (DP)	35,9 (11,6)	33,2 (7,1)	34,9 (9,3)	0,668
Gastrectomia vertical — n (%)	18 (90,0%)	14 (73,7%)	13 (76,5%)	0,451
Peso real (Kg)	119,7 (14,3)	119,3 (15,4)	123,4 (21,8)	0,735
Peso ideal (Kg)	61,7 (12,6)	64,4 (14,1)	57,9 (13,0)	0,353
IMC — Média (DP)	42,2 (2,5)	41,3 (1,2)	44,7 (4,1)	0,051
Tempo de cirurgia (min) – Média (DP)	145,2 (31,5)	131,7 (29,5)	129,5 (40,9)	0,311

N = número de participantes por grupo
 n = número de participantes por variável
 DP = Desvio Padrão

4.10 Aspectos éticos

O projeto apoiou-se nos referenciais da bioética: autonomia, não maleficência, beneficência, justiça e equidade.

Quanto à autonomia, assegurou-se ao sujeito da pesquisa o direito de participar voluntariamente, além da confidencialidade e privacidade quanto à sua pessoa, conforme estabelece a Resolução 466/12, do Conselho Nacional de Saúde (CNS), que trata de pesquisas envolvendo seres humanos, nos itens III. 1.a. e III. 3.c.

No tocante à não maleficência, o projeto proposto ofereceu risco mínimo aos sujeitos de pesquisa, de acordo com o que se conceitua no item III. 1.b da referida resolução.

Os propósitos da beneficência, justiça e equidade foram assegurados pela sua relevância social, trazendo vantagens tanto para os sujeitos da pesquisa, quanto para aqueles que são alvo para os cuidados e atenção à saúde e, ainda, para minimização e racionalização dos custos, conforme preceituam os itens III. 1.b, c e d, III. 2.d, i, k e l, respectivamente da Resolução 466/12.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE), parecer consubstanciado nº859.739, de 04/11/2014. CAAE: 37379914.4.0000.5208 (Anexo A). A coleta de dados foi iniciada apenas após esta aprovação.

4.11 Riscos

Desde 25 de julho de 2008, o Comitê de Medicamentos para uso em Humanos, do *European Medicines Agency (Science Medicines Health)* concedeu autorização, válida para toda a União Europeia, de introdução no mercado e uso clínico do sugamadex. No Brasil, o fármaco recebeu o aval e registro da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em outubro de 2009, e está disponível para uso nos hospitais brasileiros desde junho de 2010. Em dezembro de 2015, sua utilização nos Estados Unidos da América (USA) foi aprovada pelo *US Food and Drug Administration (FDA)*.

Os efeitos indesejáveis mais relatados com uso desugamadex, mas com baixa frequência, estão relacionados a alergia, tratada de forma simples com os algoritmos e os fármacos que estão presentes em todo bloco cirúrgico, de uso rotineiro pelos anesthesiologists. Não há registro de sequelas permanentes ou óbitos com a sua utilização.

O sugamadex também pode diminuir os efeitos dos anticoncepcionais hormonais, incluindo as pílulas, os anéis vaginais, implantes ou o sistema hormonal intrauterino porque reduz a quantidade absorvida do hormônio progestagênio, o equivalente a uma pílula “esquecida”. As orientações para esta questão são as instruções para “esquecimento de uso da pílula”, contidas na bula do contraceptivo.

4.12 Benefícios

Este estudo foi planejado com base em métodos e técnicas científicas. Foram utilizados técnicas e fármacos já consagrados na medicina atual. Como benefícios, espera-se proporcionar melhor reconhecimento das condições de recuperação motora do paciente obeso mórbido, contribuindo para a criação e execução de novos protocolos de segurança do processo anestésico, com vistas à diminuição da morbimortalidade associada a este período da anestesia - o despertar, a retirada do tubo endotraqueal e a recuperação pós-anestésica.

5 RESULTADOS

Foram admitidos 60 pacientes no estudo, sendo quatro excluídos. Assim, a amostra analisada foi de 56 participantes, sendo 20 (35,7%) no grupo PI, 19 (33,9%) no grupo PC20 e 17 (30,4%) no grupo PC40.

Os quatro participantes foram excluídos pelos seguintes motivos:

- Falha de funcionamento do monitor de função neuromuscular; n= 2: um participante do grupo PC20 e um participante do grupo PC40.
- Erro no cálculo da dose de sugamadex; n=2: dois participantes do grupo PC40.

A amostra teve maioria feminina (N=36; 64,3%), e a gastrectomia vertical foi a técnica cirúrgica predominante (N=45; 80,4%), mas sem diferença entre os grupos (Tabela 1).

Nenhum participante apresentou sinais de curarização residual pós-operatória na SRPA, e a rotina de cuidados por duas horas, antes da alta para a enfermagem, ocorreu sem alterações.

As descrições das variáveis quantitativas dos aspectos demográficos e das doses de fármacos e tempo de reversão do bloqueio neuromuscular encontram-se nas tabelas 2 e 3.

Tabela 2. Estatísticas descritivas das variáveis quantitativas dos aspectos demográficos.

Variável	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
Idade	34,70	33,00	9,43	20,00	69,00
Altura	167,88	167,00	9,57	151,00	187,00
Peso real	120,71	119,35	17,00	92,00	175,00
IMC	42,62	41,40	3,06	40,10	55,20
Peso ideal	61,45	59,00	13,25	41,00	87,00
PC20	73,29	71,50	13,55	51,20	102,80
PC40	85,14	82,70	14,11	61,40	118,60

N = 56 pacientes

Tabela3. Estatísticas descritivas das variáveis quantitativas das doses de fármacos e tempo de reversão do bloqueio neuromuscular.

Variável	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
Dose de sugamadex	146,26	146,00	33,57	80,00	238,00
Tempo de reversao (seg)	192,30	174,50	83,60	48,00	395,00
Tempo de reversao (min)	3,20	2,91	1,39	0,80	6,58
Dose de rocuronio em bolus	47,69	50,00	8,47	30,00	80,00
Dose de rocuronio em infusao	45,85	44,35	22,06	11,00	101,00
Dose total rocuronio	93,54	92,15	25,09	51,30	156,00
Dose de rocuronio por peso real	0,77	0,75	0,19	0,48	1,31
Dose de rocuronio por peso ideal	1,55	1,46	0,41	0,81	2,77

N = 56 pacientes

Quanto à análise comparativa entre as variáveis quantitativas —tempo de reversão, dose de sugamadex e de rocuronio — todas passaram no teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov ($p > 0.05$).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto ao tempo de reversão do bloqueio neuromuscular (Tabela 4 e Figura 3).

Tabela 4. Comparação entre grupos quanto ao tempo de reversão do bloqueio neuromuscular.

Tempo de reversão (seg)	GRUPO			p-valor
	PI	PC20	PC40	
	(N = 20)	(N = 19)	(N = 17)	
Media (DP)	225.2 (81.2)	173.9 (86.8)	174.1 (74.9)	
Mínimo – Máximo	120 – 395	85 – 360	48 – 320	0.088
I.C. 95%	187.2 – 263.2	132.1 – 215.8	135.6 – 212.7	

N = 56 pacientes

DP: Desvio Padrão

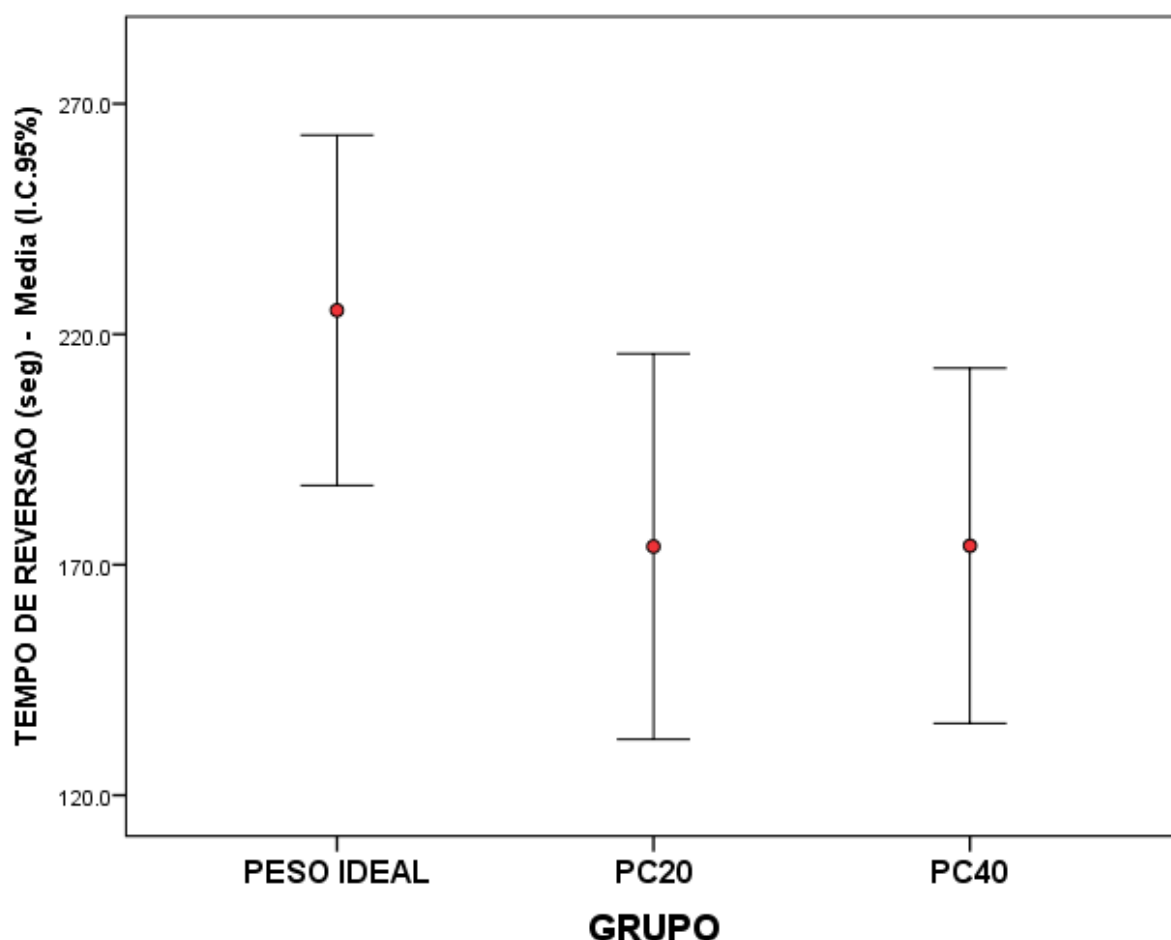


Figura 3. Intervalo de confiança de 95% para as médias do tempo de reversão (seg) do bloqueio neuromuscular.

Com relação à dose de sugamadex, dose de rocurônio em bolus, dose de rocurônio em infusão contínua, dose total de rocurônio, dose de rocurônio por peso real e dose de rocurônio por peso ideal, diferença estatisticamente significativa entre os grupos ocorreu apenas quanto à dose de sugamadex ($p < 0.05$), utilizando-se o teste de ANOVA. A análise de comparações múltiplas, através do teste de Tukey, foi aplicada no caso, para determinar em quais pares de grupos se encontrava a diferença.

Pelas comparações múltiplas, verificou-se que houve diferença entre os grupos PI e PC20 ($p = 0,010$) e entre os grupos PI e PC40 ($p < 0,001$). Porém, na comparação dos grupos PC20 e PC40, não foi observada diferença relevante ($p = 0,156$) (Tabela 5).

Tabela 5. Comparação entre grupos quanto às doses de sugamadex e rocurônio – media (DP).

Variável	Grupo			p-valor
	PI (N = 20)	PC20 (N = 19)	PC40 (N = 17)	
Dose de sugamadex	123,2 (25,4)	150,7 (27,9)	168,4 (31,9)	<0.001*
Dose de rocuronio em bolus	48,8 (8,4)	49,1 (9,4)	44,9 (7,1)	0,257
Dose de rocuronio em infusão	49,6 (23,1)	48,3 (25,8)	38,8 (14,5)	0,282
Dose de rocuronio total	98,3 (24,0)	97,4 (29,8)	83,6 (18,2)	0,147
Dose de rocuronio por peso real	0,8 (0,2)	0,8 (0,2)	0,7 (0,1)	0,053
Dose de rocuronio por peso ideal	1,7 (0,6)	1,5 (0,3)	1,5 (0,3)	0,326

N = 56 pacientes

DP: Desvio Padrão

* estatisticamente significativa (p<0.05)

6DISCUSSÃO

O estudo realizado foi um ensaio clínico, randomizado e duplamente encoberto, cujos objetivos foram estudar a reversão do bloqueio neuromuscular e suas possíveis complicações na SRPA, utilizando-se doses de 2 mg.Kg^{-1} de sugamadex, com TOF em T2, comparando os resultados quando esta dose era calculada com base no peso ideal, peso corrigido a 20% e peso corrigido a 40%. O peso ideal foi definido utilizando o método de Broca: $\text{Altura (cm)} - 100$ para homens e $\text{Altura (cm)} - 110$ para mulheres⁽¹⁰¹⁾. O peso corrigido a 20 e 40% foi obtido acrescentando-se ao peso ideal, respectivamente, 20 e 40% da diferença entre o peso real e o peso ideal.

O propofol foi utilizado como agente indutor e mantenedor da inconsciência, com suas doses ajustadas ao perfil farmacológico dos pacientes obesos⁽³⁵⁾.

Como analgésico transoperatório, o remifentanil foi o opióide de escolha. A opção deu-se por suas características farmacocinéticas, que impedem o acúmulo nos compartimentos corporais, mesmo em infusão contínua prolongada, o que garante rápido término de efeitos após a cessação da administração⁽³⁸⁾. Ainda como vantagem do seu uso, devido às boas qualidades analgésicas, obtivemos o benefício da redução da concentração necessária de propofol para manter a adequação da profundidade do plano anestésico^(7, 39).

O relaxante muscular utilizado foi o rocurônio, com um dose de ataque no momento da indução e intubação traqueal, e a manutenção transoperatória em infusão contínua, tendo como base o peso ideal. A infusão contínua foi o regime de escolha por suas reconhecidas vantagens na manutenção de concentrações plasmáticas dentro de uma laterapêutica⁽⁴²⁾, evitando os picos e vales das doses intermitentes, que trazem repercussões desfavoráveis para a visualização e instrumentação das estruturas do campo operatório e para as condições ventilatórias do paciente.

Diferente de Van Lancker⁽²⁵⁾, este estudo não utilizou o grupo sugamadex com base no peso real, e comparou apenas os resultados a partir das doses baseadas em três diferentes cálculos — peso ideal, peso corrigido em 20 e 40%. Esta opção fundamentou-se nos resultados destes mesmos autores, que não encontraram diferença no tempo de reversão entre os grupos peso real e peso corrigido a 40%, recomendando este último padrão para a administração do sugamadex.

A monitorização da função neuromuscular foi realizada com aparelho à base da aceleromiografia, método que oferece o melhor benefício para utilização clínica, com relação à facilidade de uso, praticidade, versatilidade, precisão e aplicabilidade aos vários grupos musculares⁽⁵⁷⁾. O acompanhamento do bloqueio com a aceleromiografia é mais eficiente do que com os testes clínicos, apresenta suficiente correlação com os demais métodos para detecção de fadiga muscular, e é recomendado para uso assistencial em pesquisa clínica⁽⁵³⁾. O TOF e a PTC foram os padrões de estimulação elétrica utilizados, seguindo as recomendações das diretrizes em pesquisa clínica com bloqueadores neuromusculares⁽⁶⁵⁾.

A amostra estudada foi homogênea, não sendo observadas diferenças significativas entre os grupos com relação a gênero, idade, altura, peso real, IMC, peso ideal, tempo de cirurgia e técnica cirúrgica.

As doses administradas de rocurônio foram semelhantes entre os grupos. Tanto as quantidades absolutas (dose embolus, dose em infusão contínua e dose total), quanto as relativas (dose total dividida por Kg de peso real e dose total dividida por Kg de peso ideal) não apresentaram diferenças significativas. Este resultado é justificado, considerando-se que os grupos foram semelhantes quanto ao peso ideal e tempo cirúrgico. A não homogeneidade entre os grupos quanto ao peso ideal poderia determinar diferenças nas doses de rocurônio, já que este fármaco foi administrado com base no peso ideal. Igualmente, a não homogeneidade quanto ao tempo cirúrgico poderia determinar diferenças nas doses de rocurônio por infusão contínua, pois a infusão do fármaco era mantida durante todo o procedimento cirúrgico.

Com relação à dose de sugamadex, entretanto, houve diferença significativa entre os grupos. Este resultado também é esperado, considerando que o sugamadex foi administrado em dose única, não houve necessidade de ajustes ou de repetição de doses por nenhum motivo, e, de acordo com a localização de cada participante em um dos três grupos, a dose era calculada e administrada com base no peso ideal, corrigido a 20 ou a 40%, pesos estes obviamente diferentes entre si.

Quanto ao tempo de reversão do bloqueio neuromuscular, os grupos não apresentaram diferença significativa. Este achado elucida um dos objetivos específicos do estudo e é uma das respostas mais procuradas nesta linha de pesquisa.

Da mesma forma, respondendo ao segundo objetivo da pesquisa, também não se observou,

em qualquer participante, eventos adversos ou evidências clínicas que sugerissem curarizaçãoresidual pós-operatória ou retorno de bloqueio motor, como dificuldade para deglutir, diplopia, distúrbios respiratórios, dessaturação arterial de oxigênio ou incapacidade para se deslocar entre as camas cirúrgicas e de transporte para a SRPA. Não houve alterações na rotina de cuidados pós-operatórios de pacientes submetidos a cirurgia bariátrica por via laparoscópica, durante o transporte ou no tempo de permanência na SRPA.

A semelhança entre os grupos quanto à reversão do bloqueio motor conflita com os achados de autores que defendem o uso de sugamadex por peso corrigido em 40%^(25, 27) ou por peso corporal total^(28, 29). Porém, a taxa de complicações observada aqui por vezes converge com o que foi encontrado por estes autores.

Van Lancker *et al*⁽²⁵⁾ compararam a reversão do bloqueio induzido pelo rocurônio em obesos mórbidos, usando doses de sugamadex com quatro diferentes correções de peso: ideal, ideal mais 20%, ideal mais 40% e real. Verificaram que o uso de sugamadex na base do peso ideal ou ideal mais 20% deixa a reversão do bloqueio significativamente mais lenta. Observaram, também, que quando foi utilizado o peso ideal mais 40% não houve diferença com o uso do peso real. E concluíram que é eficaz a utilização de sugamadex para reversão de bloqueio com rocurônio, após a recuperação da segunda resposta do TOF, com 2mg/Kg, na base do peso ideal mais 40%. No entanto, é interessante destacar que, mesmo nos grupos peso ideal e peso corrigido em 20%, que tiveram tempo de recuperação significativamente mais longos, estes autores não encontraram tempo significativamente maior para extubação traqueal ou abertura dos olhos, nem quaisquer complicações pós-operatórias relacionadas a curarização residual. Estes fatos podem apontar uma fraca correlação clínica com os resultados, cuja diferença, mesmo significativa, foi pouco maior do que sessenta segundos entre o maior e o menor tempo para a obtenção da plena recuperação motora entre os grupos (PI:188,9, PC20%:154,6 e PC40%:112,5 e Peso real: 128,8). Considerando-se que neste momento todos os pacientes estão intubados, monitorizados e sob vigilância médica, aguardando a recuperação do TOF 0,9, poder-se-ia questionar a relevância deste minuto para sustentar a conclusão de que são insuficientes as doses de sugamadex com base em peso ideal ou corrigido a 20%. Os tempos de recuperação motora com o sugamadex no presente estudo foram um pouco mais longos quando comparados aos de Van Lancker. A justificativa para este achado pode estar em diferenças metodológicas, como o cálculo para definir peso corrigido (peso ideal + 20 ou 40% no estudo de Van Lancker, e peso ideal + 20 ou 40% da diferença entre peso real e ideal neste estudo).

A diferença também pode estar no fato de que, neste estudo, utilizou-se infusão contínua de rocurônio, e não doses intermitentes como aqueles autores. Mesmo sendo uma substância hidrofílica, o rocurônio por infusão contínua pode ensejar uma maior distribuição pelos tecidos corporais. Assim, pode necessitar de um tempo maior para que a sua transferência ocorra dos compartimentos periféricos para o central, quando será encapsulado e inativado pela molécula de sugamadex. Este retardo na recuperação motora, no entanto, ocorreu de forma semelhante em todos os grupos, sem diferença significativa. À luz dos conceitos de farmacologia⁽⁴⁰⁾, deve-se atentar que tanto o rocurônio quanto o sugamadex são compostos hidrofílicos, e não se distribuem pela massa gordurosa. O rocurônio, tanto em bolus quanto em infusão contínua, é administrado utilizando-se como base o peso ideal. E a inativação do sugamadex sobre o rocurônio acontece a nível molecular na proporção de 1:1⁽²¹⁾. Desta forma, não é contraditório do ponto vista bioquímico e farmacológico o que se observou neste estudo — a semelhança no tempo de reversão do bloqueio neuromuscular quando o sugamadex foi calculado tanto com base no peso ideal, quanto com base nos pesos corrigidos a 20 e 40%. A eficiência dos três regimes utilizados foi confirmada pela ausência de complicações na SRPA que pudessem ser atribuídas a curarização residual pós-operatória ou retorno do bloqueio motor.

Os resultados deste estudo também não confirmaram aqueles encontrados por Llauro *et al.*, que compararam sugamadex em peso ideal ajustado pelo nível de bloqueio neuromuscular em cirurgias bariátricas laparoscópicas. Foi utilizado por estes autores 2mg.Kg⁻¹ de sugamadex para reverter bloqueio moderado — considerado como o surgimento de duas ou mais respostas no TOF, e 4mg.Kg⁻¹ para bloqueio profundo — considerado como a existência de TOF zero e 12 ou menos respostas na PTC; em ambos os grupos o sugamadex foi administrado pelo peso ideal. Os autores encontraram retardo na recuperação motora e altas taxas de pacientes que responderam lentamente ou não responderam ao sugamadex. E concluíram ser insuficiente e inseguro o uso de sugamadex com base no peso ideal para bloqueios moderados ou profundos⁽²⁷⁾. Dois pontos do estudo, no entanto, merecem reflexão: primeiro, os grupos pesquisados — bloqueio moderado e bloqueio profundo —, não foram randomizados, uma fraqueza metodológica reconhecida pelos próprios autores; em segundo lugar, de forma não usual para o manuseio da recuperação de um bloqueio motor, os autores toleraram apenas o tempo máximo de dois minutos para reversão do bloqueio moderado e três minutos para o bloqueio profundo. Passado este tempo, sem o TOF atingir o valor de 0,9 era administrada, em quaisquer dos grupos, uma segunda dose de

2mg.Kg⁻¹ de sugamadex. Na autoanálise desta conduta, os autores concordaram que, caso tivessem permitido tempo maior para a recuperação do bloqueio antes de administrar a segunda dose, mais pacientes que utilizaram sugamadex por peso ideal poderiam ter alcançado um TOF acima de 90%, o que modificaria as suas conclusões. De acordo com análises críticas publicadas a respeito do estudo, a conduta da segunda dose em tempo tão curto encravou um viés nos resultados, deixando sob suspeita as conclusões dos autores sobre a insuficiência da recuperação do bloqueio neuromuscular quando utilizado sugamadex por peso ideal e, da mesma forma, sobre suas considerações a respeito de possíveis, mas não encontradas, complicações pela utilização deste tipo de cálculo.

Adeptos do uso de sugamadex em obesos com cálculo por peso corporal total argumentam que o sugamadex tem boa tolerância e, por isso, para reduzir os riscos de bloqueio residual com doses mais baixas, a utilização do peso real seria mais segura^(29, 60, 88). Porém, estas análises são frequentemente apresentadas como relatos, cartas ou ensaios clínicos que não têm como alvo a comparação entre os diferentes cálculos de pesos que podem ser utilizados para administrar sugamadex na reversão de bloqueio em obesos. Além do mais, a defesa do alvo para o TOF em 100%, como padrão para reversão motora completa, ainda não foi acatada e recomendada pelos consensos e diretrizes do tema⁽⁶⁵⁾. Assim, estes vieses prejudicam, sobremaneira, o confronto de ideias destes autores com os ensaios clínicos que analisam estas questões. O sugamadex com base em peso real é válido somente para indivíduos não obesos, onde a massa magra coincide com o peso ideal. Praticamente, nenhum fármaco anestésico ou adjuvante da anestesia, deve ser utilizado pelo peso real, sob risco de a sobredosagem provocar graves alterações fisiológicas, principalmente hemodinâmicas⁽⁶⁾.

Em contrapartida, os achados do presente estudo coincidiram com outras publicações sobre o assunto.

Avaliando o tempo de recuperação de T4/T1 para 0,9 após cirurgias bariátricas por via laparoscópicas, a partir de bloqueio moderado (surgimento de T2), Sanfilippo *et al.*⁽³⁰⁾ administraram 2mg.Kg⁻¹ de sugamadex, em dois grupos de pacientes — um grupo baseado em peso ideal e outro em peso real. A recuperação ocorreu em 151 ± 44 segundos no grupo peso ideal e em 121 ± 55 segundos no grupo peso real (p = 0.07), ou seja, os grupos foram semelhantes do ponto de vista estatístico. Os autores também, como no presente estudo, não tiveram pacientes com complicações relacionadas a curarização residual, e concluíram ser seguro o uso de sugamadex na base do peso ideal para a rápida recuperação do bloqueio motor

no paciente obeso.

Da mesma forma, estudando a reversão de bloqueios profundos em obesos mórbidos, Loupecat *al.* obtiveram sucesso na taxa de recuperação motora, definida como TOF igual ou superior a 0,9 em até 10 minutos, após a administração de dose única de 4 mg.Kg^{-1} de sugamadex, com fórmula que utilizava o peso ideal, também confirmando a eficiência deste tipo de cálculo para uso de sugamadex em portadores de obesidade⁽³¹⁾.

Pela inexistência de um instrumento validado universalmente para a avaliação e registro da função motora de pacientes na SRPA, após uso de bloqueadores neuromusculares, o presente estudo utilizou medidas indiretas para a detecção de curarização residual, como mobilidade no leito, saturação arterial de oxigênio, capacidade de deglutição e ausência de diplopia. Esta pode ser considerada uma limitação do estudo, pois a utilização de uma escala específica para este tipo de observação, poderia tornar mais fidedigna a comparação destes achados com os encontrados por outros autores.

7PERSPECTIVAS

Como especialista que trabalha, frequentemente, dentro de margens muito estreitas entre o ótimo e o catastrófico, o anesthesiologista precisa, continuamente, se assegurar da sua atualização técnico-científica, do planejamento anestésico e do uso de técnicas reprodutíveis e seguras. O anesthesiologista não deve, necessariamente, alterar drasticamente a sua prática porque o seu paciente tem uma massa corporal maior do que a média dos que, habitualmente, encontra no seu dia a dia. Ao invés disso, melhores desfechos podem ser obtidos pela consciência das questões que envolvem esta população específica. O risco do procedimento não deve ser exacerbado pela incorporação de novas, porém não validadas ou familiarizadas técnicas.

O controle e a minimização dos riscos é obrigação indissociável destes profissionais. Em se tratando de obesos, atenção especial deve ser dada aos momentos críticos da indução anestésica, da transição da ventilação espontânea para a controlada, durante o despertar e a extubação traqueal⁽⁷⁾.

A adequada monitorização é item de muita relevância durante um ato anestésico. Apesar de não constar, sistematicamente, na lista de monitores obrigatórios para a anestesia, e de ser muito subestimado, em praticamente todos os países, a monitorização objetiva do bloqueio motor é elemento essencial, e deveria ser utilizada em todos os pacientes submetidos a anestesia geral com uso de bloqueadores neuromusculares⁽⁴⁶⁾. De modo geral, todas as técnicas e algoritmos deveriam incorporar os princípios do *Enhanced Recovery After Surgery* (ERAS)⁽¹⁰²⁾, um programa de cuidados perioperatórios que tem apresentado propostas e resultados de como melhorar os desfechos após as grandes cirurgias, como é o caso das bariátricas por via laparoscópicas.

Como contribuição à ciência, este estudo deixa a recomendação de uso do peso corporal ideal para calcular a dose de sugamadex para reverter bloqueio neuromuscular moderado induzido por rocurônio em pacientes obesos mórbidos submetidos a cirurgia bariátrica e a sugestão de uma diretriz para definir uma escala objetiva de avaliação de curarização residual pós-operatória na SRPA para pesquisas clínicas envolvendo bloqueio neuromuscular.

8CONCLUSÕES

A administração de 2mg.Kg^{-1} de sugamadex, utilizando-se como cálculo o peso corporal ideal, reverte completamente, e em tempo adequado, o bloqueio neuromuscular moderado induzido por rocurônio em infusão contínua, em obesos mórbidos submetidos a cirurgias bariátricas por via laparoscópica.

O padrão de cálculo por peso corporal ideal é seguro, com relação à frequência de curarização residual pós-operatória, dispensando indicação de maiores doses de sugamadex por uso de peso corporal corrigido em 20% ou 40%.

REFERÊNCIAS

1. Fried M, Yumuk V, Oppert JM, Scopinaro N, Torres A, Weiner R, et al. Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obes Surg*. 2014 Jan;24(1):42-55. PubMed PMID: 24081459.
2. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2009;9:88. PubMed PMID: 19320986. Pubmed Central PMCID: 2667420.
3. Fruhbeck G, Toplak H, Woodward E, Halford JC, Yumuk V, European Association for the Study of O. Need for a paradigm shift in adult overweight and obesity management - an EASO position statement on a pressing public health, clinical and scientific challenge in Europe. *Obes Facts*. 2014;7(6):408-16. PubMed PMID: 25503968.
4. Campos JM, Lins DC, Silva LB, Araujo-Junior JG, Zeve JL, Ferraz AA. Metabolic surgery, weight regain and diabetes re-emergence. *Arq Bras Cir Dig*. 2013;26 Suppl 1:57-62. PubMed PMID: 24463901.
5. Adams JP, Murphy PG. Obesity in anaesthesia and intensive care. *Br J Anaesth*. 2000 Jul;85(1):91-108. PubMed PMID: 10927998.
6. Lemmens HJ. Perioperative pharmacology in morbid obesity. *Curr OpinAnaesthesiol*. 2010 Aug;23(4):485-91. PubMed PMID: 20531173.
7. Bellamy MC, Margaron MP. Designing intelligent anesthesia for a changing patient demographic: a consensus statement to provide guidance for specialist and non-specialist anesthesiologists written by members of and endorsed by the Society for Obesity and Bariatric Anaesthesia (SOBA). *Perioper Med*. 2013;2(1):12. PubMed PMID: 24472279. Pubmed Central PMCID: 3964339.
8. Leykin Y, Miotto L, Pellis T. Pharmacokinetic considerations in the obese. *Best PractRes Clin Anaesthesiol*. 2011 Mar;25(1):27-36. PubMed PMID: 21516911.
9. Ploeger BA, Smeets J, Strougo A, Drenth HJ, Ruigt G, Houwing N, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic model for the reversal of neuromuscular blockade by sugammadex. *Anesthesiology*. 2009 Jan;110(1):95-105. PubMed PMID: 19104176.
10. Green B, Duffull SB. What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese? *Br J Clin Pharmacol*. 2004 Aug;58(2):119-33. PubMed PMID: 15255794. Pubmed Central PMCID: 1884581.
11. Pai MP. Drug dosing based on weight and body surface area: mathematical assumptions and limitations in obese adults. *Pharmacotherapy*. 2012 Sep;32(9):856-68. PubMed PMID: 22711238.
12. Nishiyama T, Kohno Y, Koishi K. Anesthesia for bariatric surgery. *Obes Surg*. 2012 Feb;22(2):213-9. PubMed PMID: 21491134.
13. King M, Sujirattanawimol N, Danielson DR, Hall BA, Schroeder DR, Warner DO. Requirements for muscle relaxants during radical retropubic prostatectomy. *Anesthesiology*. 2000 Dec;93(6):1392-7. PubMed PMID: 11149431.

14. Martyn J. Neuromuscular Physiology and Pharmacology. In: RD M, editor. Miller's Anesthesia. Volume 1. 7^a Ed ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010. p. 341-60.
15. Griffith HR. The Use of Curare in An aesthesia and for Other Clinical Purposes. CMAJ. 1944 Feb;50(2):144-7. PubMed PMID: 20322998. Pubmed Central PMCID: 1583457.
16. Claudius C, Garvey LH, Viby-Mogensen J. The undesirable effects of neuromuscular blocking drugs. Anaesthesia. 2009 Mar;64 Suppl 1:10-21. PubMed PMID: 19222427.
17. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet. 2000 Oct 7;356(9237):1255-9. PubMed PMID: 11072960.
18. Baillard C, Clec'h C, Catineau J, Salhi F, Gehan G, Cupa M, et al. Postoperative residual neuromuscular block: a survey of management. Br J Anaesth. 2005 Nov;95(5):622-6. PubMed PMID: 16183681.
19. Arbous MS, Meursing AE, van Kleef JW, de Lange JJ, Spoormans HH, Touw P, et al. Impact of anesthesia management characteristics on severe morbidity and mortality. Anesthesiology. 2005 Feb;102(2):257-68; quiz 491-2. PubMed PMID: 15681938.
20. Srivastava A, Hunter JM. Reversal of neuromuscular block. Br J Anaesth. 2009 Jul;103(1):115-29. PubMed PMID: 19468024.
21. Adam JM, Bennett DJ, Bom A, Clark JK, Feilden H, Hutchinson EJ, et al. Cyclodextrin-derived host molecules as reversal agents for the neuromuscular blocker rocuronium bromide: synthesis and structure-activity relationships. JMedChem. 2002 Apr 25;45(9):1806-16. PubMed PMID: 11960492.
22. Gijzenbergh F, Ramael S, Houwing N, van Iersel T. First human exposure of Org 25969, a novel agent to reverse the action of rocuronium bromide. Anesthesiology. 2005 Oct;103(4):695-703. PubMed PMID: 16192761.
23. Sorgenfrei IF, Norrild K, Larsen PB, Stensballe J, Ostergaard D, Prins ME, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block by the selective relaxant binding agent sugammadex: a dose-finding and safety study. Anesthesiology. 2006 Apr;104(4):667-74. PubMed PMID: 16571960.
24. Mirakhur RK. Sugammadex in clinical practice. Anaesthesia. 2009 Mar;64 Suppl 1:45-54. PubMed PMID: 19222431.
25. Van Lancker P, Dillemans B, Bogaert T, Mulier JP, De Kock M, Haspeslagh M. Ideal versus corrected body weight for dosage of sugammadex in morbidly obese patients. Anaesthesia. 2011 Aug;66(8):721-5. PubMed PMID: 21692760.
26. Badaoui R, Cabaret A, Alami Y, Zogheib E, Popov I, Lorne E, et al. Reversal of neuromuscular blockade by sugammadex in laparoscopic bariatric surgery: In support of dose reduction. AnaesthCritCare Pain Med. 2015 Nov 17. PubMed PMID: 26597732.
27. Llauro S, Sabate A, Ferreres E, Camprubi I, Cabrera A. Sugammadex ideal body weight dose adjusted by level of neuromuscular blockade in laparoscopic bariatric surgery. Anesthesiology. 2012 Jul;117(1):93-8. PubMed PMID: 22549697.
28. Carron M, Parotto E, Ori C. The use of sugammadex in obese patients. CanJAnaesth. 2012 Mar;59(3):321-2. PubMed PMID: 22179793. Epub 2011/12/20. eng.
29. Carron M, Freo U, Parotto E, Ori C. The correct dosing regimen for sugammadex in morbidly obese patients. Anaesthesia. 2012 Mar;67(3):298-9. PubMed PMID: 22321091. Epub 2012/02/11. eng.

30. Sanfilippo M, Alessandri F, Wefki Abdelgawwad Shousha AA, Sabba A, Cutolo A. Sugammadex and ideal body weight in bariatric surgery. *Anesthesiol ResPract.* 2013;2013:389782. PubMed PMID: 23840203. Pubmed Central PMCID: 3690214.
31. Loupec T, Frasca D, Rousseau N, Faure JP, Mimoz O, Debaene B. Appropriate dosing of sugammadex to reverse deep rocuronium-induced neuromuscular blockade in morbidly obese patients. *Anaesthesia.* 2015 Dec 19. PubMed PMID: 26685122.
32. Ibrahim TH, Yousef GT, Hasan AM, Eldesuky HI. Effect of bispectral index monitoring on desflurane consumption and recovery time in morbidly obese patients undergoing laparoscopic sleeve gastrectomy. *Anesth Essays Res.* 2013 Jan-Apr;7(1):89-93. PubMed PMID: 25885727. Pubmed Central PMCID: 4173477.
33. McKay RE, Malhotra A, Cakmakkaya OS, Hall KT, McKay WR, Apfel CC. Effect of increased body mass index and anaesthetic duration on recovery of protective airway reflexes after sevoflurane vs desflurane. *Br J Anaesth.* 2010 Feb;104(2):175-82. PubMed PMID: 20037150.
34. Ingrande J, Lemmens HJ. Dose adjustment of anaesthetics in the morbidly obese. *Br J Anaesth.* 2010 Dec;105 Suppl 1:i16-23. PubMed PMID: 21148651.
35. Ingrande J, Brodsky JB, Lemmens HJ. Lean body weight scalar for the anesthetic induction dose of propofol in morbidly obese subjects. *Anesth Analg.* 2011 Jul;113(1):57-62. PubMed PMID: 20861415.
36. Kirkham L, Thomas M. Anaesthesia in obese patients. *BrJ Hosp Med.* 2011 Sep;72(9):515-20. PubMed PMID: 22041833.
37. Siampalioti A, Karavias D, Zotou A, Kalfarentzos F, Filos K. Anesthesia management for the super obese: is sevoflurane superior to propofol as a sole anesthetic agent? A double-blind randomized controlled trial. *Eur RevMed Pharmacol Sci.* 2015 Jul;19(13):2493-500. PubMed PMID: 26214787.
38. Sclar DA. Remifentanyl, fentanyl, or the combination in surgical procedures in the United States: predictors of use in patients with organ impairment or obesity. *Clin Drug Investig.* 2015 Jan;35(1):53-9. PubMed PMID: 25471739. Pubmed Central PMCID: 4281365.
39. Egan TD, Huizinga B, Gupta SK, Jaarsma RL, Sperry RJ, Yee JB, et al. Remifentanyl pharmacokinetics in obese versus lean patients. *Anesthesiology.* 1998 Sep;89(3):562-73. PubMed PMID: 9743391.
40. Ledowski T. Muscle Relaxation in Laparoscopic Surgery: What is the Evidence for Improved Operating Conditions and Patient Outcome? A Brief Review of the Literature. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2015 Aug;25(4):281-5. PubMed PMID: 26121545.
41. Hunter JM. Rocuronium: the newest aminosteroid neuromuscular blocking drug. *Br J Anaesth.* 1996 Apr;76(4):481-3. PubMed PMID: 8652315.
42. Yang L, Wang HL, Zhang LP, Bi SS, Lu W, Yang BX, et al. Population pharmacokinetics of rocuronium delivered by target-controlled infusion in adult patients. *Chin Med J.* 2010 Sep;123(18):2543-7. PubMed PMID: 21034625.
43. Maddineni VR, McCoy EP, Mirakur RK, McBride RJ. Onset and duration of action and hemodynamic effects of rocuronium bromide under balanced and volatile anesthesia. *Acta Anaesthesiol Belg.* 1994;45(2):41-7. PubMed PMID: 7976162.

44. Vermeyen KM, Hoffmann VL, Saldien V. Target controlled infusion of rocuronium: analysis of effect data to select a pharmacokinetic model. *Br J Anaesth*. 2003 Feb;90(2):183-8. PubMed PMID: 12538375. eng.
45. Motamed C, Devys JM, Debaene B, Billard V. Influence of real-time Bayesian forecasting of pharmacokinetic parameters on the precision of a rocuronium target-controlled infusion. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012 Jul;68(7):1025-31. PubMed PMID: 22349465. eng.
46. Locks GF, Cavalcanti IL, Duarte NMC, Cunha RM, Almeida MCS. Use of neuromuscular blockers in Brazil. *Rev Bras Anesthesiol*. 2015 Sep-Oct;65(5):319-25. PubMed PMID: 26160168. Uso de bloqueadores neuromusculares no Brasil.
47. Mathias LA, de Bernardis RC. Postoperative residual paralysis. *Rev Bras Anesthesiol*. 2012 May-Jun;62(3):439-50. PubMed PMID: 22656689.
48. Cammu G, De Witte J, De Veylder J, Byttebier G, Vandeput D, Foubert L, et al. Postoperative residual paralysis in outpatients versus inpatients. *Anesth Analg*. 2006 Feb;102(2):426-9. PubMed PMID: 16428537.
49. Debaene B, Plaud B, Dilly MP, Donati F. Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology*. 2003 May;98(5):1042-8. PubMed PMID: 12717123.
50. Kopman AF, Yee PS, Neuman GG. Relationship of the train-of-four fade ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers. *Anesthesiology*. 1997 Apr;86(4):765-71. PubMed PMID: 9105219.
51. Lee C, Jahr JS, Candiotti KA, Warriner B, Zornow MH, Naguib M. Reversal of profound neuromuscular block by sugammadex administered three minutes after rocuronium: a comparison with spontaneous recovery from succinylcholine. *Anesthesiology*. 2009 May;110(5):1020-5. PubMed PMID: 19387176.
52. Checketts MR, Alladi R, Ferguson K, Gemmell L, Handy JM, Klein AA, et al. Recommendations for standards of monitoring during anaesthesia and recovery 2015: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Anaesthesia*. 2016 Jan;71(1):85-93. PubMed PMID: 26582586.
53. Claudius C, Viby-Mogensen J. Acceleromyography for use in scientific and clinical practice: a systematic review of the evidence. *Anesthesiology*. 2008 Jun;108(6):1117-40. PubMed PMID: 18497614.
54. Fuchs-Buder T, Meistelman C. Monitoring of neuromuscular block and prevention of residual paralysis. *Ann FrAnesthReanim*. 2009 Sep;28 Suppl 2:S46-50. PubMed PMID: 19887277. Monitoring de la curarisation et prevention de la curarisation residuelle.
55. Viby-Mogensen J, Jensen E, Werner M, Nielsen HK. Measurement of acceleration: a new method of monitoring neuromuscular function. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1988 Jan;32(1):45-8. PubMed PMID: 2830760.
56. Samet A, Capron F, Alla F, Meistelman C, Fuchs-Buder T. Single acceleromyographic train-of-four, 100-Hertz tetanus or double-burst stimulation: which test performs better to detect residual paralysis? *Anesthesiology*. 2005 Jan;102(1):51-6. PubMed PMID: 15618786.
57. Hemmerling TM, Le N. Brief review: Neuromuscular monitoring: an update for the clinician. *CanJAnaesth*. 2007 Jan;54(1):58-72. PubMed PMID: 17197470.

58. Baker CC, Chaudry IH, Gaines HO, Baue AE. Evaluation of factors affecting mortality rate after sepsis in a murine cecal ligation and puncture model. *Surgery*. 1983 Aug;94(2):331-5. PubMed PMID: 6879447.
59. Nguyen NT, Wolfe BM. The physiologic effects of pneumoperitoneum in the morbidly obese. *AnnSurg*. 2005 Feb;241(2):219-26. PubMed PMID: 15650630. Pubmed Central PMCID: 1356906.
60. Carron M, Gasparetto M, Vindigni V, Foletto M. Laparoscopic surgery in a morbidly obese, high-risk cardiac patient: the benefits of deep neuromuscular block and sugammadex. *Br J Anaesth*. 2014 Jul;113(1):186-7. PubMed PMID: 24942715. Epub 2014/06/20. eng.
61. Martini CH, Boon M, Bevers RF, Aarts LP, Dahan A. Evaluation of surgical conditions during laparoscopic surgery in patients with moderate vs deep neuromuscular block. *Br J Anaesth*. 2014 Mar;112(3):498-505. PubMed PMID: 24240315.
62. El-Orbany MI, Joseph NJ, Salem MR. The relationship of posttetanic count and train-of-four responses during recovery from intense cisatracurium-induced neuromuscular blockade. *Anesth Analg*. 2003 Jul;97(1):80-4, table of contents. PubMed PMID: 12818947.
63. Eriksson LI, Sato M, Severinghaus JW. Effect of a vecuronium-induced partial neuromuscular block on hypoxic ventilatory response. *Anesthesiology*. 1993 Apr;78(4):693-9. PubMed PMID: 8096684.
64. Eriksson LI, Sundman E, Olsson R, Nilsson L, Witt H, Ekberg O, et al. Functional assessment of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralyzed humans: simultaneous videomanometry and mechanomyography of awake human volunteers. *Anesthesiology*. 1997 Nov;87(5):1035-43. PubMed PMID: 9366453.
65. Fuchs-Buder T, Claudius C, Skovgaard LT, Eriksson LI, Mirakhur RK, Viby-Mogensen J, et al. Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision. *Acta AnaesthesiolScand*. 2007 Aug;51(7):789-808. PubMed PMID: 17635389.
66. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS, et al. Intraoperative acceleromyographic monitoring reduces the risk of residual neuromuscular blockade and adverse respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesthesiology*. 2008 Sep;109(3):389-98. PubMed PMID: 18719436.
67. Eikermann M, Chamberlin NL, Gerber H, Malhotra A. Muscle weakness after administration of neuromuscular blocking agents: do not immobilize the diaphragm unnecessarily. *CritCare Med*. 2007 Jun;35(6):1634-5; author reply 5. PubMed PMID: 17522551. Pubmed Central PMCID: 3835763.
68. Eriksson LI. Residual neuromuscular blockade. Incidence and relevance. *Anaesthesist*. 2000 Apr;49 Suppl 1:S18-9. PubMed PMID: 10840558.
69. Sundman E, Witt H, Olsson R, Ekberg O, Kuylensstierna R, Eriksson LI. The incidence and mechanisms of pharyngeal and upper esophageal dysfunction in partially paralyzed humans: pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry after atracurium. *Anesthesiology*. 2000 Apr;92(4):977-84. PubMed PMID: 10754616.
70. Sacan O, White PF, Tufanogullari B, Klein K. Sugammadex reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade: a comparison with neostigmine-glycopyrrolate and edrophonium-atropine. *Anesth Analg*. 2007 Mar;104(3):569-74. PubMed PMID: 17312210.
71. Pratt CI. Bronchospasm after neostigmine. *Anaesthesia*. 1988 Mar;43(3):248. PubMed PMID: 3364648.

72. Hazizaj A, Hatija A. Bronchospasm caused by neostigmine. *Eur J Anaesthesiol.* 2006 Jan;23(1):85-6. PubMed PMID: 16390575.
73. Sprague DH. Severe bradycardia after neostigmine in a patient taking propranolol to control paroxysmal atrial tachycardia. *Anesthesiology.* 1975 Feb;42(2):208-10. PubMed PMID: 1115373.
74. Sawasdiwipachai P, Laussen PC, McGowan FX, Smoot L, Casta A. Cardiac arrest after neuromuscular blockade reversal in a heart transplant infant. *Anesthesiology.* 2007 Oct;107(4):663-5. PubMed PMID: 17893464.
75. Beebe DS, Shumway SJ, Maddock R. Sinus arrest after intravenous neostigmine in two heart transplant recipients. *Anesth Analg.* 1994 Apr;78(4):779-82. PubMed PMID: 8135400.
76. Bjerke RJ, Mangione MP. Asystole after intravenous neostigmine in a heart transplant recipient. *Can J Anaesth.* 2001 Mar;48(3):305-7. PubMed PMID: 11305835.
77. Aitkenhead AR. Anaesthesia and bowel surgery. *Br J Anaesth.* 1984 Jan;56(1):95-101. PubMed PMID: 6140934.
78. Barany F, Jacobson B. Endoradiosonde Study of Propulsion and Pressure Activity Induced by Test Meals, Prostigmine, and Diphenoxylate in the Small Intestine. *Gut.* 1964 Feb;5:90-5. PubMed PMID: 14127518. Pubmed Central PMCID: 1552209.
79. Wilkins JL, Hardcastle JD, Mann CV, Kaufman L. Effects of neostigmine and atropine on motor activity of ileum, colon, and rectum of anaesthetized subjects. *BMJ.* 1970 Mar 28;1(5699):793-4. PubMed PMID: 5443384. Pubmed Central PMCID: 1699705.
80. Cronnelly R, Stanski DR, Miller RD, Sheiner LB, Sohn YJ. Renal function and the pharmacokinetics of neostigmine in anesthetized man. *Anesthesiology.* 1979 Sep;51(3):222-6. PubMed PMID: 382915.
81. Caldwell JE. Clinical limitations of acetylcholinesterase antagonists. *J Crit Care.* 2009 Mar;24(1):21-8. PubMed PMID: 19272535.
82. Naguib M. Sugammadex: another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. *Anesth Analg.* 2007 Mar;104(3):575-81. PubMed PMID: 17312211.
83. Partownavid P, Romito BT, Ching W, Berry AA, Barkulis CT, Nguyen KP, et al. Sugammadex: A Comprehensive Review of the Published Human Science, Including Renal Studies. *Am J Ther.* 2015 Jul-Aug;22(4):298-317. PubMed PMID: 25299638.
84. Molina AL, de Boer HD, Klimek M, Heeringa M, Klein J. Reversal of rocuronium-induced (1.2 mg kg⁻¹) profound neuromuscular block by accidental high dose of sugammadex (40 mg kg⁻¹). *Br J Anaesth.* 2007 May;98(5):624-7. PubMed PMID: 17347184.
85. Jahr JS, Miller JE, Hiruma J, Emaus K, You M, Meistelman C. Sugammadex: A Scientific Review Including Safety and Efficacy, Update on Regulatory Issues, and Clinical Use in Europe. *Am J Ther.* 2015 Jul-Aug;22(4):288-97. PubMed PMID: 25299637.
86. Staals LM, Snoeck MM, Driessen JJ, Flockton EA, Heeringa M, Hunter JM. Multicentre, parallel-group, comparative trial evaluating the efficacy and safety of sugammadex in patients with end-stage renal failure or normal renal function. *Br J Anaesth.* 2008 Oct;101(4):492-7. PubMed PMID: 18653492.
87. de Souza CM, Tardelli MA, Tedesco H, Garcia NN, Caparros MP, Alvarez-Gomez JA, et al. Efficacy and safety of sugammadex in the reversal of deep neuromuscular blockade induced by rocuronium in patients with end-stage renal disease: A comparative prospective clinical trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2015 Oct;32(10):681-6. PubMed PMID: 26225497.

88. Carron M, Veronese S, Foletto M, Ori C. Sugammadex allows fast-track bariatric surgery. *Obes Surg*. 2013 Oct;23(10):1558-63. PubMed PMID: 23519634.
89. Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, Soto RG. Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex: a randomized comparison with neostigmine. *Anesthesiology*. 2008 Nov;109(5):816-24. PubMed PMID: 18946293.
90. de Boer HD, van Egmond J, Driessen JJ, Booij LH. Update on the management of neuromuscular block: focus on sugammadex. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007;3(5):539-44. PubMed PMID: 19300584. Pubmed Central PMCID: 2656290.
91. Nicholson WT, Sprung J, Jankowski CJ. Sugammadex: a novel agent for the reversal of neuromuscular blockade. *Pharmacotherapy*. 2007 Aug;27(8):1181-8. PubMed PMID: 17655516.
92. Barbosa FT, da Cunha RM. Reversal of profound neuromuscular blockade with sugammadex after failure of rapid sequence endotracheal intubation: a case report. *Rev Bras Anesthesiol*. 2012 Mar-Apr;62(2):281-4. PubMed PMID: 22440384.
93. Lee C, Katz RL. Clinical implications of new neuromuscular concepts and agents: so long, neostigmine! So long, sux! *J Crit Care*. 2009 Mar;24(1):43-9. PubMed PMID: 19272538.
94. Miller RD. Sugammadex: an opportunity to change the practice of anesthesiology? *Anesth Analg*. 2007 Mar;104(3):477-8. PubMed PMID: 17312188.
95. Abad-Gurumeta A, Ripolles-Melchor J, Casans-Frances R, Espinosa A, Martinez-Hurtado E, Fernandez-Perez C, et al. A systematic review of sugammadex vs neostigmine for reversal of neuromuscular blockade. *Anaesthesia*. 2015 Dec;70(12):1441-52. PubMed PMID: 26558858.
96. Eikermann M, Blobner M, Groeben H, Rex C, Grote T, Neuhauser M, et al. Postoperative upper airway obstruction after recovery of the ratio of the adductor pollicis muscle from neuromuscular blockade. *Anesth Analg*. 2006 Mar;102(3):937-42. PubMed PMID: 16492855.
97. Le Corre F, Nejmeddine S, Fatahine C, Tayar C, Marty J, Plaud B. Recurarization after sugammadex reversal in an obese patient. *Can J Anaesth*. 2011 Oct;58(10):944-7. PubMed PMID: 21751072.
98. Vercammen F, Kumar V, Bollen J, Lievens C, Van den Bergh L, Vervoort T. Gastric involvement with *Anisakis* sp. larva in a Belgian patient after consumption of cod. *Acta Gastroenterol Belg*. 1997 Oct-Dec;60(4):302-3. PubMed PMID: 9529678.
99. Roa PE, Kaidar-Person O, Pinto D, Cho M, Szomstein S, Rosenthal RJ. Laparoscopic sleeve gastrectomy as treatment for morbid obesity: technique and short-term outcome. *Obes Surg*. 2006 Oct;16(10):1323-6. PubMed PMID: 17059741.
100. Ramos AC, Bastos EL, Ramos MG, Bertin NT, Galvao TD, Lucena RT, et al. Technical Aspects of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Arq Bras Cir Dig*. 2015;28 Suppl 1:65-8. PubMed PMID: 26537278.
101. Pai MP, Paloucek FP. The origin of the "ideal" body weight equations. *Ann Pharmacother*. 2000 Sep;34(9):1066-9. PubMed PMID: 10981254.
102. Ljungqvist O. ERAS--enhanced recovery after surgery: moving evidence-based perioperative care to practice. *JPEN JPparenter Enteral Nutr*. 2014 Jul;38(5):559-66. PubMed PMID: 24567343.

APÊNDICES

Apêndice A. Critérios de inclusão e exclusão

Sugamadex em peso ideal versus peso corrigido para reversão de bloqueio neuromuscular em cirurgias para tratamento de obesidade mórbida —ensaio clínico randomizado duplamente encoberto.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Ambos os gêneros
- Idade entre 18 e 65 anos
Sim () Não ()
- Cirurgia para obesidade por via laparoscópica.
Sim () Não ()
- IMC maior ou igual a 40 Kg.m⁻²
Sim () Não ()
- Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aceitando a participação no estudo
Sim () Não ()

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Doença neuromuscular conhecida (Ex: Miastenia Gravis)
Sim () Não ()
- Uso de fármacos que interfiram com a transmissão neuromuscular
Sim () Não ()
- Alergia a algum dos fármacos utilizado no estudo
Sim () Não ()
- Insuficiência renal
Sim () Não ()

Apêndice B. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Convidamos o(a) sr.(a) para participar, como voluntário(a), da pesquisa: “Sugamadex em peso ideal versus peso corrigido para reversão de bloqueio neuromuscular em cirurgias para tratamento de obesidade mórbida - ensaio clínico randomizado duplamente encoberto”, que sob a responsabilidade da pesquisadora Nádia Maria da Conceição Duarte, rua Feliciano José de Farias 160/1101- cep: 51030-450, Boa Viagem – Recife/PE telefone: (81) 9975-7949, e-mail: nadiaduarte2011@gmail.com, e está sob a orientação de: [silvio da silva caldas neto](#), telefone: (81) 8892-2699, email: silvio_caldas@oi.com.br

Este Termo de Consentimento pode conter alguns tópicos que o/a senhor/a não entenda. Caso haja alguma dúvida, pergunte à pessoa a quem está lhe entrevistando, para que o/a senhor/a esteja bem esclarecido (a) sobre tudo que está respondendo. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, caso aceite em fazer parte do estudo, rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa o (a) Sr. (a) não será penalizado (a) de forma alguma. Também garantimos que o (a) Senhor (a) tem o direito de retirar o consentimento da sua participação em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA

A pesquisa terá como estudo as condições de recuperação da força motora ao final de uma cirurgia para tratamento de obesidade mórbida. Isso significa que iremos apenas comparar doses de sugamadex, um antagonista direto de bloqueador neuromuscular, baseadas em três tipos de peso do paciente: o peso ideal (Altura menos 110 para mulheres, ou altura menos 100 para homens), o peso corrigido em 20% (ideal + 20% da diferença entre o peso real e ideal) e o peso corrigido em 40% (ideal + 40% da diferença entre o peso real e ideal).

Sugamadex é um medicamento de um grupo chamado Agentes Reversores do Bloqueio Neuromuscular de Ligação Seletiva. Quando você é submetido a determinados tipos de cirurgia, os seus músculos precisam estar completamente relaxados. Isso facilita a cirurgia para o cirurgião. Os medicamentos usados para essa finalidade são chamados relaxantes musculares, e entre eles estão o brometo de rocurônio, que utilizaremos nesta pesquisa. Uma vez que esses medicamentos também produzem o relaxamento dos músculos respiratórios, você precisa de ajuda para respirar (ventilação artificial) durante e depois da cirurgia, até que você possa respirar sozinho novamente. Sugamadex é usado para eliminar os efeitos dos relaxantes musculares usados em anestésias. Ao final da cirurgia ele é administrado para permitir que você respire sozinho, normalmente, mais precocemente.

Esta medicação, o sugamadex, já é utilizada para a recuperação da força ao final de uma anestesia, durante o período de acordar e nós estamos apenas verificando a melhor dose para o paciente com obesidade mórbida.

O sugamadex será injetado pelo mesmo acesso venoso já existente para administração dos anestésicos, antes do seu despertar, de modo que não há sensação de dor ou outro sintoma associado a esta injeção.

Os efeitos indesejáveis mais relatados, mas com muito baixa frequência, estão relacionados com alergia, tratada de forma simples com os procedimentos padrões e os fármacos que estão presentes em todo bloco cirúrgico e de uso rotineiro pelos anesthesiologistas. Não há registro de complicações permanentes ou óbitos com a sua utilização. O sugamadex pode diminuir os efeitos dos anticoncepcionais hormonais, incluindo as pílulas, os anéis vaginais, implantes ou o sistema hormonal intrauterino porque reduz a quantidade absorvida do hormônio. Se o participante fizer uso destes meios contraceptivos, quando receber sugamadex deve ser orientado a seguir as instruções para “esquecimento” contidas na bula do anticoncepcional, utilizando um método não hormonal adicional, como os preservativos, durante os próximos 7 dias. Como benefícios, esperamos proporcionar melhor reconhecimento das condições de recuperação motora do paciente obeso mórbido, contribuindo para execução de protocolos de abordagem dos mesmos para facilitar o processo anestésico tentando, em última análise, diminuir os riscos associados a este período da anestesia.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa (peso, altura, dose utilizada de sugamadex e tempos para reversão do bloqueio), ficarão sob a responsabilidade da pesquisadora Nádia Maria da Conceição Duarte e armazenados em arquivos de papel e no computador da própria pesquisadora, no endereço acima informado pelo período mínimo de 5 anos.

O (a) senhor (a) não pagará nada para participar desta pesquisa. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidos pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação). Fica também garantida indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial.

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: (Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – email: cepccs@ufpe.br).

(assinatura do pesquisador)

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO

Eu, _____

CPF/_____, abaixo assinado, concordo em participar do estudo: “Sugamadex Em Peso Ideal Versus Peso Corrigido Para Reversão De Bloqueio Neuromuscular Em Cirurgias Para Tratamento De Obesidade Mórbida - Ensaio Clínico Randomizado Duplamente Encoberto”, como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido(a) pelo(a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/assistência/tratamento.

Recife, _____ de _____ de _____

Assinatura do participante: _____

Impressão digital (Opcional):

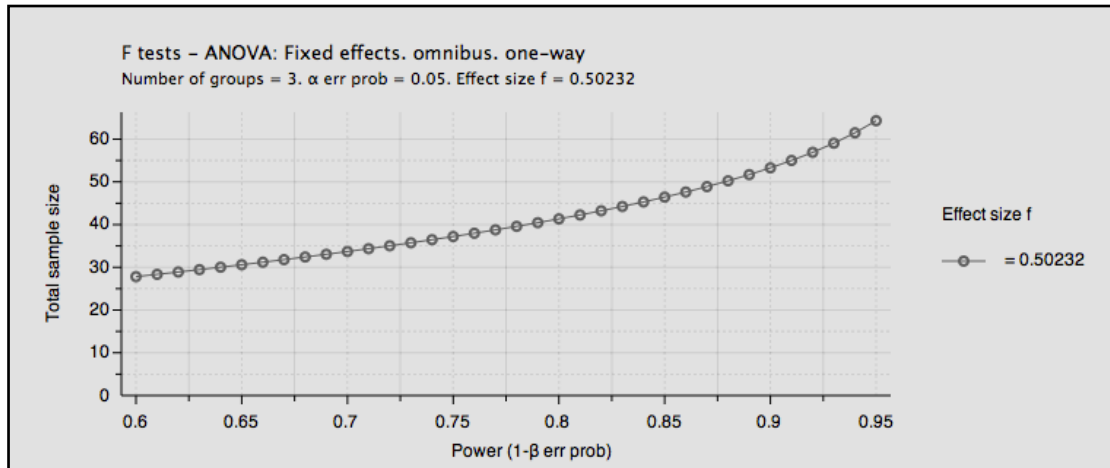
Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do voluntário em participar. 02 testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome: _____

Assinatura: _____

Nome: _____

Assinatura: _____

Apêndice C. Tamanho versus poder da amostra

Apêndice D. Formulário de coleta de dados

Sugamadex em peso ideal versus peso corrigido para reversão de bloqueio neuromuscular em cirurgias para tratamento de obesidade mórbida - ensaio clínico randomizado duplamente encoberto.

FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS

Nº Formulário:

Hospital: _____

Nome do participante(iniciais): _____

Nº Registro Hospitalar: _____

Data da cirurgia (Dia/Mês/Ano): ____/____/____

Técnica cirúrgica:

Sleev ()

Bypass ()

Idade (anos): _____

Altura (cm): _____

Peso real (Kg): _____

IMC (kg.m²): _____

Peso Ideal:

Homem: (Altura – 100): _____

Mulher: (Altura – 110): _____

Peso Corrigido a 20% (Kg): _____

Peso Corrigido a 40% (Kg): _____

Tempo de reversão do TOF para 90% (min): _____

Hora da extubação traqueal: _____:_____ hs

Dose de rocurônio(mg): Bolus: _____ Infusão: _____

Dose de sugamadex (mg): _____

Recurarização após extubação:

() Sim

() Não

Sinais clínicos de fraqueza muscular na SRPA:

() Sim

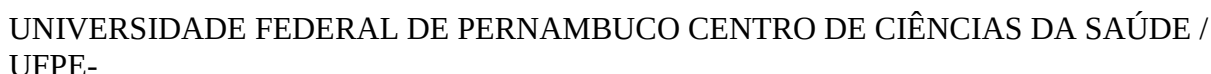
() Não

Outras complicações na SRPA:

() Sim

() Não

Se sim, descrever:



DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Sugamadex Em Peso Ideal Versus Peso Corrigido Para Reversão De Bloqueio Neuromuscular Em Cirurgias Para Tratamento De Obesidade Mórbida - Ensaio Clínico Randomizado Duplamente Encoberto

Pesquisador: NÁDIA MARIA DA CONCEIÇÃO DUARTE

Área Temática: 3 Versão 4.4 CONAE5208

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio**DADOS DO PARECER Número do Parecer: 859.739****Data da Relatoria:** 04/11/2014

Apresentação do Projeto:

Projeto elaborado para obtenção do grau de Mestre em Cirurgia. (Ao final de um procedimento anestésico-cirúrgico, para reverter o efeito do rocurônio, um bloqueador neuromuscular, e garantir uma extubação segura, pode-se empregar o Sugamadex, um antagonista direto deste fármaco. Porém, em obesos mórbidos, ainda não há definição baseada em evidências se as doses de Sugamadex devem ser utilizadas com base no peso ideal ou corrigido.

realizado no Departamento de cirurgia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC/UFPE). Os 60 participantes serão selecionados no ambulatório de cirurgia da obesidade, sendo obesos mórbidos candidatos a qualquer técnica cirúrgica para tratamento de obesidade mórbida por via laparoscópica, que preencherem os critérios de inclusão, que aceitem participar do estudo e assinarem o consentimento livre e esclarecido. O participante será submetido a anestesia venosa total, com uso de rocurônio em infusão contínua,

0 estudo

Todo

tendo como base o peso ideal, para a promoção do relaxamento muscular. A monitorização da função neuromuscular ocorrerá continuamente durante todo o trans-operatório, com uso de estimulador de nervo periférico à base de aceleromiografia (TOF-Watch SX; Organon Ltd., Dublin, Ireland), tendo como alvo a manutenção dos valores de TOF em zero até o

Endereço: Av. da Engenharia s/no - 1o andar, sala 4, Prédio do CCS **Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600 **UF:** PE **Município:** RECIFE **Telefone:** (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br

Página 01 de 03



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-



Continuação do Parecer: 859.739

esvaziamento do pneumoperitônio. Ao final da realização da última linha de sutura da parede abdominal, e após a recuperação da segunda resposta do TOF (T2), o participante será revertido com uma dose de 2 mg.Kg-1 de Sugammadex, com base em três diferentes cálculos de peso corporal – ideal, corrigida a 20% e corrigida a 40%, segundo o seu grupo de alocação. Será considerado livre de bloqueio neuromuscular e apto para extubação traqueal quando atingir um TOF igual ou superior a 90%. Durante a anestesia, a rotina de monitorização para este tipo de procedimento cirúrgico será mantida com uso de aferidor de pressão arterial não invasivo (PNI), eletrocardiografia (ECG), oximetria de pulso (SatO2), capnografia (ETCO2) e estimulador de nervo periférico para monitorização de bloqueio neuromuscular (TOF). Para monitorizar a atividade neuromuscular, serão obedecidas as recomendações do Good Clinical Research Practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking drugs.

Objetivo da Pesquisa:

Determinar em que correção de peso corporal – peso ideal, peso corrigido em 20% ou peso corrigido em 40%, o Sugammadex deve ser administrado, para reversão completa do bloqueio neuromuscular após o uso de rocurônio, em pacientes submetidos a cirurgias para correção da obesidade por via laparoscópica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: Adequados

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Sugiro registrar no ReBEC

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Adequados

Recomendações: Sugiro registrar no ReBEC

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Nenhuma

Situação do Parecer: Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP: Não

Endereço: Av. da Engenharia s/no - 1o andar, sala 4, Prédio do CCS **Bairro:**
 Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600 **UF:** PE **Município:** RECIFE **Telefone:** (81)2126-
 8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br

Página 02 de 03



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE /
 UFPE-



Continuação do Parecer: 859.739

Considerações Finais a critério do CEP:

O Colegiado aprova o parecer do protocolo em questão e o pesquisador está autorizado para iniciar a coleta de dados.

a entrega do relatório final, na PLATAFORMA BRASIL, através de “Notificação ” e, após apreciação, será emitido Parecer Consubstanciado .

Projeto fo

RECIFE, 05 de Novembro de 2014

Assinado por:

GERALDO BOSCO LINDOSO COUTO (Coordenador)

Endereço: Av. da Engenharia s/no - 1o andar, sala 4, Prédio do CCS **Bairro:**
 Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600 **UF:** PE **Município:** RECIFE **Telefone:** (81)2126-
 8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br

Página 03 de 03