

1. Miorisoluzione, monitoraggio neuromuscolare e antagonismo

Sinossi a cura di Angelo Gratarola

UO Anestesia e Rianimazione, Ospedale Policlinico San Martino, IRCCS, Genova

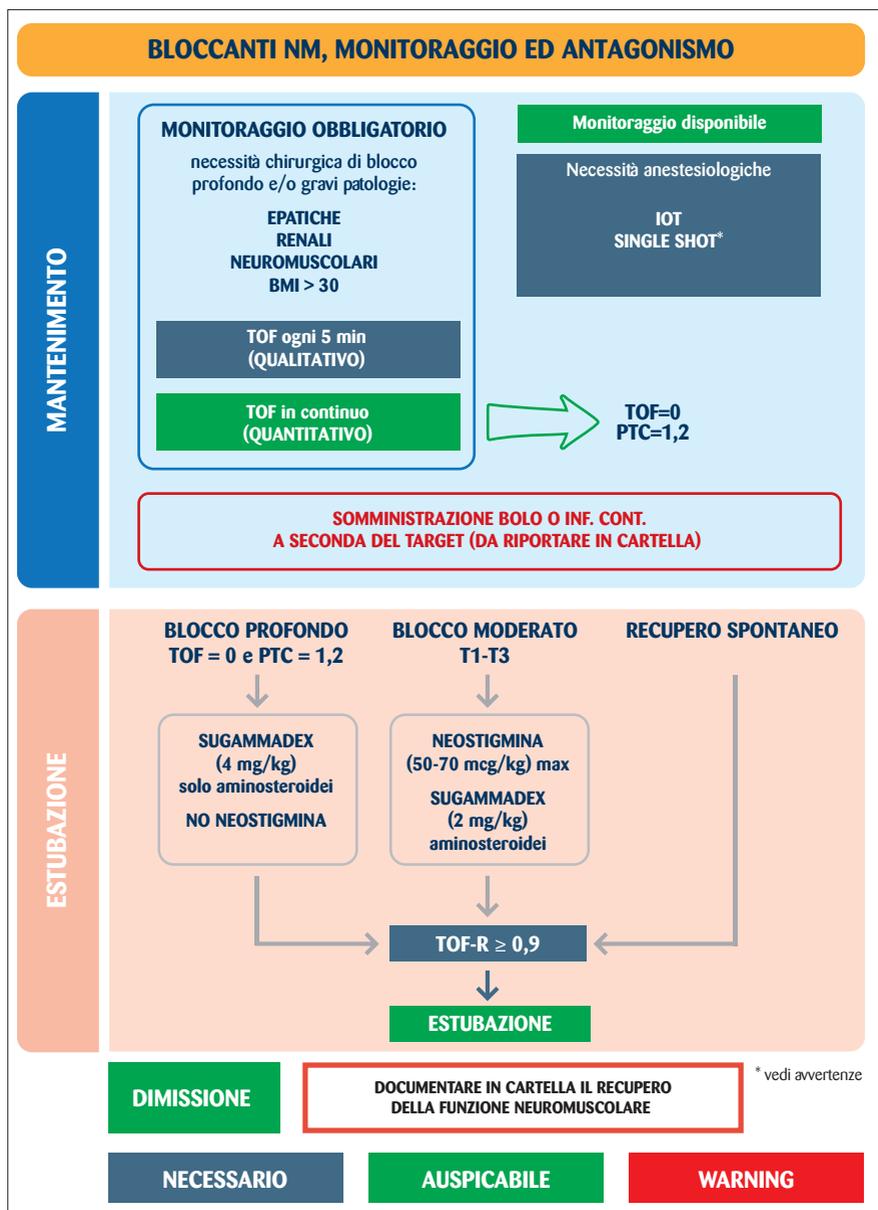
FONTE: Gratarola A, Piccioni F, Della Casa P, Murabito P, Langiano N, Guadagnin GM, Della Rocca G; Buone Pratiche Cliniche SIAARTI. Miorisoluzione, monitoraggio neuromuscolare e antagonismo. Versione 1.0 - 21/03/2018.

Destinato a specialisti e specializzandi in Anestesia e Rianimazione, oltre che al personale infermieristico coinvolto nella gestione del paziente in collaborazione con l'anestesista-rianimatore, il documento SIAARTI è un'agile guida per la corretta gestione della miorisoluzione, sia da un punto di vista farmacologico che del monitoraggio. La corretta gestione della miorisoluzione è necessaria per controllare in sicurezza la fase di recupero dal blocco neuromuscolare al termine dell'anestesia, evitando la paralisi-curarizzazione residua post-operatoria (PORC, *postoperative residual curarization* - o anche PRNB, *postoperative residual neuromuscular blockade*) ed i rischi ad essa correlati di complicanze post-operatorie prevalentemente respiratorie (Box). I criteri generali di una buona pratica clinica sono efficacemente sintetizzati in una *flow-chart* (Tab. I). Tra i punti chiave focalizzati dal gruppo di lavoro che ha redatto il documento si segnalano:

- in assenza di evidenze di superiorità in letteratura, la possibilità di basare la scelta del farmaco miorilassante sulle caratteristiche del paziente e sulla durata prevista dell'anestesia generale, preferendo comunque il rocuronio per l'induzione a sequenza rapida (RSI, *Rapid-Sequence Intubation*);

BOX

Il recupero della contrattilità del diaframma potrebbe garantire una ventilazione adeguata. I muscoli delle alte vie aeree, al contrario, sono caratterizzati da un recupero tardivo che predispone all'ostruzione e all'inadeguata protezione delle vie aeree.



Tab. I - Flow.chart SIAARTI.

- l'obbligatorietà (*warning*) del monitoraggio della trasmissione neuromuscolare (TNM) nel blocco profondo (TOF, *train-of-four* = 0; PTC, conta post-tetanica = 1-2) e comunque in presenza di patologie neuromuscolari, gravi epatopatie e/o nefropatie, indice di massa corporea (BMI, *body mass index*) maggiore di 30 (paziente obeso – vedi anche Capitoli 2 e 3); soprattutto in questi casi – e anche quando sia necessario somministrare più dosi di miorellassante o impiegare l'infusione continua - è auspicabile un monitoraggio quantitativo (oggettivo) in continuo, poiché la rilevazione qualitativa (soggettiva) del numero di risposte motorie alla stimolazione *train-of-four* non consente di escludere la PORC nella fase di recupero;
- l'importanza (*warning*) di riportare sempre in cartella i valori ottenuti dal monitoraggio della trasmissione neuromuscolare durante le fasi chirurgiche e, soprattutto, all'estubazione (possibile in sicurezza soltanto con TOF $ratio \geq 0.9$; TOF *ratio*, indicato come TOF-R, è il rapporto tra l'ampiezza della quarta risposta del muscolo e l'ampiezza della prima) e/o alla dimissione dal blocco operatorio/*recovery room*.

Le indicazioni *evidence-based* della SIAARTI sul monitoraggio perioperatorio della trasmissione neuromuscolare sono ovviamente in linea con quanto emerge dalla vasta letteratura disponibile sul tema. In particolare si segnalano le conclusioni di un *Panel* internazionale di esperti raccolte in una specifica *Consensus Statement* di recente pubblicazione⁽¹⁾. In sintesi, per il *Panel*:

- il monitoraggio della TNM è necessario ogni volta che si somministra un bloccante neuromuscolare;
- il monitoraggio ideale è quello quantitativo (obiettivo) con stimolazione dei muscoli della mano non di quelli facciali – Se la mano non è accessibile, si può utilizzare la stimolazione dei nervi facciali (orbicolare dell'occhio, corrugatore del sopracciglio), essendo tuttavia consapevoli (è uno degli obiettivi formativi indicati dal *Panel*) che essi sono più resistenti all'azione dei bloccanti non depolarizzanti: in pratica, una conta di risposta TOF (TOFC) alla faccia pari a 4 correla con una TOFC pari a 1 o l'assenza di risposta alla mano;
- la valutazione soggettiva della risposta alla stimolazione TOF deve essere

abbandonata al pari, ovviamente, dei “tradizionali” test clinici di recupero dalla miorisoluzione (sollevamento della testa per almeno 5 secondi/5-second head lift, stretta di mano sostenuta, protrusione della lingua, apertura degli occhi, etc.) – Si ribadisce nel contempo la inattendibilità nell’escludere la PORC dell’apprezzamento soggettivo visivo-tattile della contrazione muscolare e della sua efficacia (forza e fade/affaticamento) in risposta alla stimolazione TOF.

Le “stringenti” raccomandazioni del *Panel* sono un obiettivo da centrare. Gli esperti sono infatti consapevoli che la pubblicazione delle raccomandazioni non esiterà necessariamente nella loro accettazione/implementazione, ovvero in un cambiamento della pratica clinica quotidiana. Auspicano pertanto, per abbreviare la necessaria fase di transizione, un’opera di formazione/addestramento da parte delle Società scientifiche, con la redazione di linee guida specifiche, e della *leadership* dei Dipartimenti di Anestesia-Rianimazione. Si noti a tal proposito che la disponibilità in sala operatoria di un dispositivo per il monitoraggio quantitativo della TNM non garantisce che esso sia effettivamente utilizzato⁽²⁾. D’altra parte, come dichiarato nell’introduzione, l’impulso (*impetus*) alla redazione della *Consensus Statement* è stato il numero crescente di pubblicazioni che indicano appunto una non accettabile bassa frequenza del ricorso routinario al monitoraggio neuromuscolare e, soprattutto, la sostanziale assenza di consapevolezza degli anestesisti-rianimatori dell’elevata incidenza di blocco neuromuscolare residuo (40-60%) e della morbidity ad esso correlata⁽³⁻⁴⁾. La scarsa sensibilità degli specialisti per le problematiche correlate a miorisoluzione e monitoraggio neuromuscolare appare quindi globalmente diffusa. Per l’Italia i dati disponibili (indagine 2012 su circa 1.500 specialisti)⁽⁵⁾ indicano:

- a) che la maggior parte degli anestesisti fa ancora affidamento sui segni clinici di recupero, di fatto sottovalutandone l’inattendibilità;
- b) che soltanto il 50% utilizza di *routine* il TOF;
- c) che poco più del 30% indica correttamente in ≥ 0.9 il TOF-R per poter procedere in sicurezza all’estubazione.

Una situazione verosimilmente persistente che giustifica gli sforzi conti-

nui della SIAARTI per porvi rimedio, in ottemperanza anche a quanto si legge nel *"Manuale per la Sicurezza in sala operatoria: Raccomandazioni e Checklist"* del Ministero del Salute, dove si ribadisce che "deve essere sempre disponibile il monitoraggio della trasmissione neuromuscolare"⁽⁶⁾. A livello internazionale si segnala invece la recentissima *survey Internet-based* multilingue, pubblicata su un numero monografico di *Anesthesia & Analgesia*, rivista ufficiale dell'*International Anesthesia Research Society*. Al questionario proposto hanno risposto oltre 1.600 anestesisti di 80 Paesi. I risultati evidenziano un preoccupante "eccesso di sicurezza" su come monitorare il blocco neuromuscolare: *overconfidence* è presente nel 92% dei rispondenti, a fronte di meno del 60% di risposte corrette, percentuale da "pura congettura" o, se si vuole, da "lancio della monetina", come ironicamente sottolineato dagli Autori⁽⁷⁾. La sovrastima di abilità e competenze personali di fatto contribuisce alla convinzione di poter gestire "intuitivamente" il blocco neuromuscolare, facendo a meno anche della "convenzionale" stimolazione dei nervi periferici. Sussiste quindi un'enorme barriera all'implementazione routinaria del monitoraggio quantitativo ottimale, una vera e propria "resistenza culturale" al doveroso cambiamento. Nell'editoriale di commento⁽⁸⁾ si fa tra l'altro notare che, oltre all'*overconfidence*, esistono numerose altre barriere, comprese alcune per così dire "logistico-organizzative", quali il tempo richiesto per la necessaria calibrazione del dispositivo di monitoraggio, la relativa difficoltà di usarlo ad arti coperti e, più in generale, la percezione dei suoi costi di acquisto e manutenzione. Si consiglia comunque la lettura dell'editoriale per una valutazione critica della *survey*. Nello stesso numero di *Anesthesia & Analgesia* sono presenti altri interessanti articoli sul tema, anch'essi con editoriali di commento; si segnalano lo studio di coorte sull'impatto della PORC sui costi ospedalieri (con la difficoltà di dimostrare un'ipotizzata correlazione)^(9,10), e la proposta di una nuova classificazione della profondità del blocco neuromuscolare destinata ad un vivace dibattito^(11,12).

L'opinione comune, che poggia su una mole crescente di evidenze, è che la PORC e la potenziale morbilità correlata, prevalentemente polmonare, siano sottostimate e che un appropriato monitoraggio quantitativo, indispen-

sabile nella fase di recupero dal blocco profondo, possa di fatto azzerarne l'incidenza. Si sottolinea inoltre la dimostrata correlazione tra non utilizzo degli antagonisti per il *reversal* e *outcomes* sfavorevoli, dalla polmonite⁽¹³⁾ alla reintubazione e persino al decesso^(14,15). Il recupero spontaneo è certamente possibile ma la sua adeguatezza non può essere verificata dal monitoraggio qualitativo; inoltre, in presenza di 4 risposte alla stimolazione TOF, esso necessita comunque della somministrazione di farmaci antagonisti.

Il documento della SIAARTI offre sintetiche e pratiche indicazioni (comprendenti di dosaggi) sull'impiego dei farmaci antagonisti per il recupero dal blocco neuromuscolare. Ribadito che un'estubazione in sicurezza è possibile soltanto con $\text{TOF-R} \geq 0.9$, considerando comunque ottimale un rapporto pari a 1, si sottolinea che:

- la neostigmina, che antagonizza il blocco neuromuscolare di tutti gli agenti non depolarizzanti mediante meccanismo indiretto (inibizione acetilcolinesterasi), ha un effetto tetto che ne impedisce l'impiego nel blocco profondo; il dosaggio è compreso tra 50 e 70 mcg/kg in presenza di almeno una risposta alla stimolazione TOF ed i suoi noti effetti collaterali sono di regola contrastati dalla somministrazione combinata di atropina ad azione anticolinergica/antimuscarinica (20 mcg/kg);
- se impiegata per antagonizzare l'azione di succinilcolina (miorilassante depolarizzante, ovvero agonista o non competitivo), la neostigmina ha effetto sinergico, prolungando la durata del blocco neuromuscolare; è possibile anche un effetto paradossale di debolezza muscolare, in particolare del genioglosso;
- sugammadex (una ciclodestrina, ottenuta per sintesi dalla γ -ciclodestrina naturale) agisce più rapidamente della neostigmina, incapsulando selettivamente i bloccanti non depolarizzanti aminosteroidi a livello plasmatico: in caso di blocco profondo (ma con $\text{PTC} \geq 1$), può essere somministrato al dosaggio di 4 mg/kg (16 mg/kg immediatamente dopo la somministrazione del bloccante neuromuscolare), ottenendo un recupero del valore di $\text{TOF-R} > 0.9$ in circa 3 minuti;
- nei pazienti anziani e obesi (vedi anche Capitolo 2) il dosaggio di sugammadex deve essere basato, come per gli adulti sani, sul peso reale;

- nei pazienti affetti da patologie neuromuscolari è raccomandata la combinazione rocuronio/sugammadex;
- i bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti benzil-isochinolinici (atracurio, cis-atracurio, ovvero miorilassanti antagonisti o competitivi) non possono essere antagonizzati in caso di blocco profondo (TOF = 0); in tale circostanza è necessario mantenere sedato il paziente fino alla comparsa di almeno una risposta al TOF e quindi utilizzare eventualmente la neostigmina, unico antagonista di tali bloccanti neuromuscolari.

I bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti aminosteroidi (miorilassanti antagonisti o competitivi) possono dunque essere antagonizzati sia dalla neostigmina (con le note limitazioni per il blocco profondo), sia da sugammadex. Sugammadex, disponibile dal 2008, è unanimemente considerato la più significativa innovazione in anesthesiologia degli ultimi venti anni. Primo ed unico antagonista selettivo dei bloccanti neuromuscolari aminosteroidi (rocuronio e vecuronio), sugammadex si è dimostrato in grado di assicurare, con un peculiare meccanismo di azione (Fig. 1), un *reversal* rapido, efficace, sicuro, completo e prevedibile dal blocco profondo anche in pazienti di difficile gestione (tipicamente obesi e quelli affetti da patologie neuromuscolari) e/o, più genericamente, in presenza di vie aeree difficili prevedibili (*can ventilate, cannot intubate*) o inattese (*cannot ventilate, cannot intubate*)⁽¹⁶⁾.

Da una recente Cochrane review emerge che, rispetto alla neostigmina, sugammadex può garantire un *reversal* (a TOF-R > 0.9) dal blocco neuromuscolare rocuronio-indotto fino ad oltre 15 volte più rapido, indipendentemente dal livello di profondità del blocco⁽¹⁷⁾. Inoltre, il profilo di sicurezza di sugammadex appare migliore, con una riduzione del 40% circa di eventi avversi cumulativamente considerati; in particolare, la riduzione di segni correlabili a paralisi residua post-operatoria è stimata al 60%.

Nell'analisi Cochrane sono stati valutati i dosaggi approvati di sugammadex per il *reversal* ordinario (2 mg/kg dal blocco moderato e 4 mg/kg dal blocco profondo versus neostigmina 0.05 mg/kg).

La somministrazione di dosi inferiori di sugammadex, spesso motivata dalla volontà di ridurre i costi, espone al rischio di ricomparsa repentina del

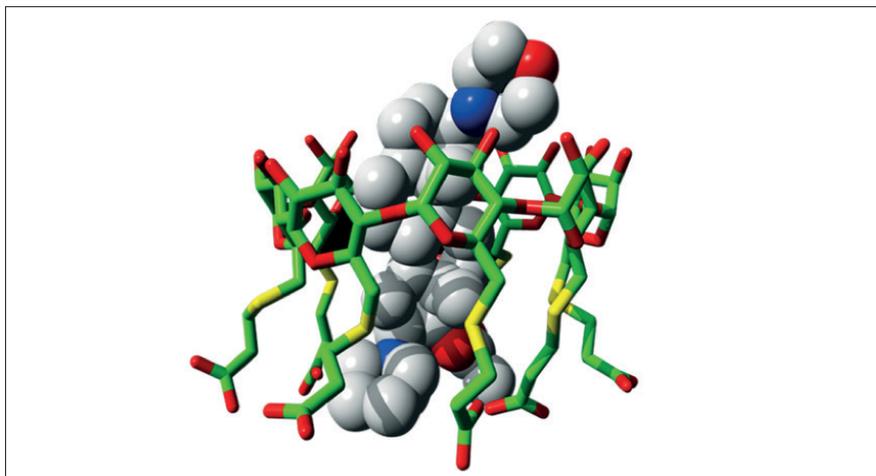


Fig. 1 - Rappresentazione grafica del complesso sugammadex-rocuronio. Sugammadex (host) "cattura" nella sua cavità lipofila il rocuronio (guest), in rapporto molecolare 1:1, mediante un processo di incapsulazione (o chelazione o complessazione o sequestrazione) per formazione di legami intermolecolari di natura essenzialmente elettrostatica. Sono visibili quasi tutte le otto "code" anioniche, aggiunte alla γ -ciclodestrina naturale nella fase di sintesi di sugammadex, che stabilizzano ulteriormente il complesso sovramolecolare.

blocco (*muscle relaxation rebound* - già segnalato nei primi studi dose-riposta/dose-fixing) dopo un *reversal* immediatamente efficace, ma che si rileva appunto temporaneo in conseguenza di variazioni del gradiente di biodisponibilità del miorilassante: in altri termini e in accordo con attendibili modelli farmacodinamici, una dose di sugammadex inappropriata per difetto è sufficiente per antagonizzare/inattivare (incapsulamento/chelazione) il bloccante muscolare legato ai recettori post-sinaptici (fino a valori "temporanei" di TOF-R > 0.9), ma insufficiente a contrastare il successivo rapido aumento di molecole libere del miorilassante in conseguenza della loro redistribuzione, per inversione del gradiente di concentrazione, dal sangue allo spazio sinaptico⁽¹⁸⁾. Analogamente, se il *reversal* non è guidato dal monitoraggio quantitativo della trasmissione neuromuscolare, è sempre possibile la PORC per sottodosaggio di sugammadex. Di fatto la pratica di basse dosi di sugammadex come potenziale strategia *cost-saving* resta discutibile e comunque azzardata, soprattutto se non si ha la possibilità di monitorare obiettivamente l'appropriatezza del recupero dalla mio-

risoluzione⁽¹⁹⁾. D'altra parte si discute sui potenziali benefici economici di sugammadex: a fronte di evidenze sempre più numerose sull'impatto favorevole del farmaco su efficienza della sala operatoria, durata della degenza post-operatoria e quindi, globalmente, sui costi del sistema sanitario⁽²⁰⁾, da più parti si ribadisce la necessità di ulteriori studi controllati *ad hoc* (di non facile disegno), senza peraltro porre in discussione efficacia e sicurezza del "rivoluzionario" antagonista del blocco neuromuscolare⁽²¹⁾.

Infine, relativamente alle complicanze polmonari post-operatorie correlate all'impiego dei miorilassanti, va citato lo studio osservazionale multicentrico POPULAR (*POstanaesthesia PULmonary complications After the use of muscle Relaxants in Europe: an international prospective cohort study*), avviato nel 2014 sotto l'egida dell'*European Society of Anaesthesiology*⁽²²⁾ e che ha arruolato oltre 20.000 pazienti da 211 Centri ospedalieri di 28 Paesi europei. L'ipotesi primaria al vaglio dello studio era la possibile correlazione tra incidenza di complicanze polmonari post-operatorie e utilizzo "inappropriato" nell'anestesia generale chirurgica di bloccanti muscolari e/o di farmaci per il *reversal* e/o del monitoraggio della trasmissione neuromuscolare. I risultati appena pubblicati sono in parte sorprendenti⁽²³⁾. Se infatti, come atteso, si conferma una correlazione tra impiego dei bloccanti neuromuscolari e incremento delle complicanze post-operatorie (particolarmente significativo nei pazienti senza o con pochi fattori di rischio specifici al basale), emerge anche dalla sofisticata analisi statistica un'evidenza inattesa, ovvero che né il monitoraggio quantitativo (con estubazione a TOF-R ≥ 0.9), né il recupero farmacologico (anche con sugammadex) riducono il rischio di complicanze. Il folto e autorevole gruppo di Autori, nel giudicare intriganti (*intriguing*) i risultati ottenuti, in particolare su monitoraggio e *reversal*, concludono che "*patients with a low risk of postoperative pulmonary complications should be anaesthetised without the use of muscle paralysis whenever possible*". In altri termini, l'anestesista è chiamato ad una valutazione rischio-benefici dei miorilassanti, soprattutto in soggetti in buone condizioni generali sottoposti a procedure chirurgiche minori e nei quali vanno preferite altre modalità anestesilogiche che non necessitano di blocco muscolare (ad esempio, dispositivi sopraglottici).

Lo studio europeo è inevitabilmente destinato a suscitare accese discussioni, poiché è opinione comune - peraltro basata su numerose evidenze, sia pur di qualità non elevata - che un utilizzo appropriato di monitoraggio e antagonisti del blocco muscolare può impattare favorevolmente sulla PORC e la morbilità correlata. Già nella *Discussion*, e quindi nell'editoriale di commento⁽²⁴⁾ e negli altri numerosi contributi disponibili *online*, si sottolinea comunque che:

- il POPULAR, il primo ampio studio osservazionale prospettico sul tema, impone necessariamente una riflessione critica sulle attuali "convinzioni", ma necessita di ulteriore validazione;
- il *cut-off* a 0.9 per un'estubazione sicura potrebbe non essere adeguato, con necessità di rideterminarlo a 1, e/o l'acceleromiografia, che necessita di corretta calibrazione, potrebbe aver sovrastimato il TOF-R - Si tratta di ipotesi anch'esse da validare; tra l'altro si noti che un recupero farmacologico è stato realizzato nel 50% circa dei pazienti del POPULAR, che soltanto nella metà è stato effettuato il monitoraggio e che nel 30% dei casi l'estubazione è avvenuta con TOF-R inferiore a 0.9;
- allo stato il monitoraggio quantitativo resta fondamentale per guidare il *reversal*; ad entrambi non si può e non si deve rinunciare, poiché il loro mancato impatto sugli *outcomes* emerso dal POPULAR non necessariamente significa che essi non siano in grado di ridurre la PORC.

In conclusione, tre appaiono i punti chiave di una gestione appropriata della miorisoluzione, da realizzare nella pratica quotidiana in accordo con le raccomandazioni SIAARTI:

- l'impiego dei farmaci miorilassanti facilita l'intubazione orotracheale, la ventilazione meccanica e le manovre chirurgiche;
- il recupero dal blocco neuromuscolare può essere accelerato con l'impiego di farmaci decurarizzanti;
- il recupero completo dal blocco neuromuscolare, idealmente accertato con monitoraggio quantitativo, è necessario per minimizzare il rischio di PORC e della morbilità correlata.

Bibliografia

- 1 Naguib M, Brull SJ, Kopman AF, et al. Consensus Statement on Perioperative Use of Neuromuscular Monitoring. *Anesth Analg.* 2018;127(1):71-80.
- 2 Todd MM, Hindman BJ, King BJ. The implementation of quantitative electromyographic neuromuscular monitoring in an academic anesthesia department. *Anesth Analg.* 2014;119(2):323-31.
- 3 Fortier LP, McKeen D, Turner K, et al. The RE-CITE study: a Canadian prospective, multicenter study of the incidence and severity of residual neuromuscular blockade. *Anesth Analg.* 2015;121(2):366-72.
- 4 Bronsert MR, Henderson WG, Monk TG, et al. Intermediate-acting nondepolarizing neuromuscular blocking agents and risk of postoperative 30-day morbidity and mortality, and long-term survival. *Anesth Analg.* 2017;124(5):1476-83.
- 5 Della Rocca G, Iannuccelli F, Pompei L, et al. Neuromuscular block in Italy: a survey of current management. *Minerva Anesthesiol.* 2012;78(7):767-73.
- 6 Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. Manuale per la sicurezza in sala operatoria: raccomandazioni e checklist. Ottobre 2009.
- 7 Naguib M, Brull SJ, Hunter JM, et al. Anesthesiologists' overconfidence in their perceived knowledge of neuromuscular monitoring and its relevance to all aspects of medical practice: an international survey. *Anesth Analg.* 2019;128(6):1118-26.
- 8 Harman A, Tung A, Fox C, Lien CA. Heuristics, overconfidence, and experience: impact on monitoring depth of neuromuscular blockade. *Anesth Analg.* 2019;128(6):1057-9.
- 9 Grabitz SD, Rajaratnam N, Chhagani K, et al. The effects of postoperative residual neuromuscular blockade on hospital costs and intensive care unit admission: a population-based cohort study. *Anesth Analg.* 2019;128(6):1129-36.
- 10 Dexter F, Epstein RH. Postanesthesia care unit costs are heterogeneous among hospitals, principally determined by delays in patient admission from operating rooms. *Anesth Analg.* 2019;128(6):1065-7.
- 11 Biro P, Paul G, Dahan A, Brull SJ. Proposal for a revised classification of the depth of neuromuscular block and suggestions for further development in neuromuscular monitoring. *Anesth Analg.* 2019;128(6):1361-3.
- 12 Naguib M, Kopman AF. Neuromuscular monitoring: keep it simple! *Anesth Analg.* 2019;128(6):1063-4.
- 13 Bulka CM, Terekhov MA, Martin BJ, et al. Nondepolarizing neuromuscular blocking agents, reversal, and risk of postoperative pneumonia. *Anesthesiology.* 2016;125(4):647-55.
- 14 Murphy GS, Szokol JW, Avram MJ, et al. Postoperative residual neuromuscular blockade is associated with impaired clinical recovery. *Anesth Analg.* 2013;117(1):133-41.
- 15 Murphy GS, Szokol JW, Avram MJ, et al. Residual neuromuscular block in the elderly: incidence and clinical implications. *Anesthesiology.* 2015;123(6):1322-36.
- 16 Della Rocca G, Di Marco P, Beretta L, et al. Do we need to use sugammadex at the end of a general anesthesia to reverse the action of neuromuscular blocking agents? Position paper on sugammadex use. *Minerva Anesthesiol.* 2013;79(6):661-6.
- 17 Hristovska AM, Duch P, Allingstrup M, Afshari A. Efficacy and safety of sugammadex versus neostigmine in reversing neuromuscular blockade in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;8(8):CD012763.
- 18 Eleveld DJ, Kuizenga K, Proost JH, Wierda JM. A temporary decrease in twitch response during reversal of rocuronium-induced muscle relaxation with a small dose of sugammadex. *Anesth Analg.* 2007;104(3):582-4.
- 19 de Boer HD, Carlos RV, Brull SJ. Is lower-dose sugammadex a cost-saving strategy for reversal of deep neuromuscular block? Facts and fiction. *BMC Anesthesiol.* 2018;18(1):159.
- 20 Oh TK, Ji E, Na HS. The effect of neuromuscular reversal agent on postoperative pain

- after laparoscopic gastric cancer surgery: comparison between the neostigmine and sugammadex. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(26):e16142.
- 21 Carron M, De Cassai A, Ieppariello G. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block: is it time for sugammadex to replace neostigmine? *Br J Anaesth*. 2019;123(2):e157-e159.
- 22 Fagerlund MJ, Fink H, Baumüller E, et al. Postanaesthesia pulmonary complications after use of muscle relaxants in Europe: Study protocol of the POPULAR study. *Eur J Anaesthesiol*. 2016;33(5):381-3.
- 23 Kirmeier E, Eriksson LI, Lewald H, et al; POPULAR Contributors. Post-anaesthesia pulmonary complications after use of muscle relaxants (POPULAR): a multicentre, prospective observational study. *Lancet Respir Med*. 2019;7(2):129-40.
- 24 Ball L, de Abreu MG, Schultz MJ, Pelosi P. Neuromuscular blocking agents and post-operative pulmonary complications. *Lancet Respir Med*. 2019;7(2):102-3.