



## MONITORIZAÇÃO POR *TRAIN OF FOUR* (TOF) NA TITULAÇÃO DE FÁRMACOS BLOQUEADORES DA FUNÇÃO NEUROMUSCULAR: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

**Resumo:** A utilização de fármacos bloqueadores da função neuromuscular é uma prática frequente nos serviços de saúde com doentes em estado crítico, sendo necessário um conhecimento profundo dos efeitos adversos da sua utilização para poder minimizá-los. Propusemo-nos a investigar de que forma a monitorização do grau de bloqueio neuromuscular, com recurso ao *train of four* (TOF) permite uma melhor titulação dos fármacos e consequente diminuição dos seus efeitos adversos. Realizou-se uma revisão sistemática da literatura publicada entre 1995 e 2022 nas bases de dados: Medline, CINAHL, MediciLatina e Academic Search Complete, utilizando os descritores MeSh "nurs\*", "intensive care unit", "icu", "critical care", "critical care unit", "neuromuscular blockade" e "electric stimulation". Os resultados demonstram uma divergência de achados, no entanto, a monitorização por TOF permite uma medida objetiva de avaliação do grau de bloqueio neuromuscular e, consequentemente, uma melhor titulação dos fármacos bloqueadores da função neuromuscular.

Descritores: Enfermeiro, ICU, Bloqueadores Neuromusculares, *Train of Four*.

### Monitoring by train of four (TOF) on drug titration blocking neuromuscular function: systematic review of the literature

**Abstract:** The use of neuromuscular function blocking drugs is a frequent practice in health services with critically ill patients, and a deep knowledge of the adverse effects of their use is necessary in order to minimize them. We propose to investigate how the monitoring of the degree of neuromuscular blockade, using the train of four (TOF), allows a better titration of drugs and consequent reduction of their adverse effects. A systematic review of the literature published between 1995 and 2022 was conducted in the following databases: Medline, CINAHL, MediciLatina and Academic Search Complete, using the descriptors MeSh "nurs\*", "intensive care unit", "icu", "critical care", "critical care unit", "neuromuscular blockade" and "electric stimulation". The results demonstrate a divergence of findings, however, TOF monitoring allows an objective measure of evaluation of the degree of neuromuscular blockade and, consequently, a better titration of neuromuscular function blocking drugs.

Descriptors: Nurse, ICU, Neuromuscular Blocking Agents, Train of Four.

### Monitorización del tren de cuatro (TOF) en la titulación de fármacos bloqueantes de la función neuromuscular: revisión sistemática de la literatura

**Resumen:** El uso de fármacos bloqueadores de la función neuromuscular es una práctica frecuente en los servicios de salud con pacientes críticos, y es necesario un conocimiento profundo de los efectos adversos de su uso para minimizarlos. Proponemos investigar cómo la monitorización del grado de bloqueo neuromuscular, utilizando el tren de cuatro (TOF) permite una mejor titulación de los fármacos y la consiguiente reducción de sus efectos adversos. Se realizó una revisión sistemática de la literatura publicada entre 1995 y 2022 en las siguientes bases de datos: Medline, CINAHL, MediciLatina y Academic Search Complete, utilizando los descriptores MeSh "nurs\*", "intensive care unit", "icu", "critical care", "critical care unit", "neuromuscular blockade" y "electric stimulation". Los resultados demuestran una divergencia de hallazgos, sin embargo, la monitorización permite una medida objetiva de evaluación del grado de bloqueo neuromuscular y, en consecuencia, una mejor titulación de los fármacos bloqueadores de la función neuromuscular.

Descriptores: Enfermera, UCI, Bloqueadores Neuromusculares, Tren de Cuatro.

#### Pedro Andrade Mouta

Enfermeiro. Especialista em Enfermagem  
Médico Cirúrgica.

E-mail: [pedro.mouta96@gmail.com](mailto:pedro.mouta96@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5393-7900>

#### Nuno Edgar Carones Esteves

Enfermeiro Especialista em Enfermagem  
Médico Cirúrgica; Mestre em Ciências de Enfermagem.

E-mail: [nunoesteves11@hotmail.com](mailto:nunoesteves11@hotmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2388-924X>

#### Carina Manuela Peralta de Oliveira

Enfermeira. Especialista em Enfermagem  
Médico Cirúrgica.

E-mail: [carinamoliveira@gmail.com](mailto:carinamoliveira@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0950-1122>

#### Patrícia Andreia Santos Cardoso

Enfermeira. Especialista em Enfermagem  
Médico Cirúrgica.

E-mail: [patricia.as.cardoso@gmail.com](mailto:patricia.as.cardoso@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4740-2624>

Submissão: 06/03/2023

Aprovação: 08/06/2023

Publicação: 11/07/2023



#### Como citar este artigo:

Mouta PA, Esteves NEC, Oliveira CMP, Cardoso PAS. Monitorização por *train of four* (TOF) na titulação de fármacos bloqueadores da função neuromuscular: revisão sistemática da literatura. São Paulo: Rev Recien. 2023; 13(41):523-531.

DOI: <https://doi.org/10.24276/rrecien2023.13.41.523-531>

## Introdução

A monitorização do bloqueio neuromuscular é extremamente útil na abordagem do doente crítico. Tendo em conta a especificidade de cada doente, torna-se obrigatório o ajuste de dosagens, evitando deste modo, administrações insuficientes ou desnecessárias, com potenciais efeitos adversos para o doente. Uma monitorização adequada poderá indubitavelmente contribuir para uma recuperação mais rápida e evitar, por exemplo, a paralisia residual, refletida na segurança do doente (morte, insuficiência respiratória aguda) e na qualidade da prestação dos cuidados, evitando as situações de paralisia da vigília<sup>1</sup>, por exemplo.

A introdução de fármacos bloqueadores da função neuromuscular nas unidades de cuidados intensivos permite uma gestão única dos doentes em estado crítico, mas também desafiante. Apesar das suas inúmeras vantagens, estas não são isentas de riscos, pelo que importa que a sua utilização deva ter como pressupostos, a escolha do melhor agente para o doente em causa, a monitorização contínua do nível de bloqueio neuromuscular, para que seja garantida uma boa recuperação do músculo esquelético, no término da administração da sua administração.

Dados recentes indicam uma elevada incidência de utilização inadequada do bloqueio neuromuscular, com alta taxa de paralisia residual e complicações pós-operatórias associadas ao uso de relaxantes. Esses dados são alarmantes, pois a monitorização neuromuscular disponível, os agentes miorelaxantes e seus antagonistas permitem a segurança da intervenção<sup>2,3</sup>.

A sua frequente utilização na prática clínica e a preocupação com a gestão de um nível ótimo de

bloqueio neuromuscular, continua a ser um desafio enorme para os profissionais de saúde e em particular para os enfermeiros<sup>4</sup>.

No contexto dos cuidados intensivos, estes fármacos são utilizados na preparação para a intubação orotraqueal, na eliminação da dessincronização do doente submetido a ventilação mecânica invasiva, através da redução da pressão intra-abdominal, facilitando deste modo a permuta de gases, que por sua vez melhora a *compliance* da parede torácica e reduz o risco de barotrauma. Contribui ainda para um menor consumo de oxigénio por parte dos músculos ao prevenir o *shivering* e limita as elevações da pressão intracraniana despoletadas pela estimulação da via aérea nos doentes ventilados artificialmente<sup>5</sup>.

Outras indicações para o uso de fármacos bloqueadores da função neuromuscular são a gestão da síndrome respiratória aguda grave (SARS), estado asmático, pressão intracraniana aumentada e hipotermia terapêutica após paragem cardíaca associada à fibrilação ventricular<sup>6,7,8</sup>.

A titulação dos fármacos bloqueadores da função neuromuscular poderá ser essencial na prevenção da paralisia prolongada em cuidados intensivos<sup>9</sup>. A utilização de estimulação nervosa periférica, quando combinada com uma avaliação clínica assertiva, é uma ferramenta útil para avaliar o grau de bloqueio neuromuscular<sup>10</sup>. Este é monitorizado nos doentes para determinar a dosagem de fármacos bloqueadores da função neuromuscular e o método mais comumente utilizado é o TOF. Para realizar este teste, é aplicado um estímulo elétrico no nervo, o qual produz uma resposta mensurável no músculo correspondente. No entanto, os problemas com os

dispositivos atuais que medem o TOF, incluem ainda a garantia da sua precisão e necessidade de repetibilidade. Começam, no entanto, a serem discutidos termos de monitorização, bem como dispositivos mais atuais e fatores humanos que contribuem para que a dosagem de farmacologia administrada ao doente seja a mais adequada<sup>11</sup>.

O objetivo deste estudo visa procurar a melhor evidência científica para entender a viabilidade da monitorização do bloqueio neuromuscular, com recurso ao TOF, para enfermeiros, em contexto de unidades de cuidados intensivos, com a finalidade de melhorar a sua competência de titulação de fármacos com efeito bloqueador da função neuromuscular.

## Material e Método

A metodologia adotada foi a revisão sistemática de literatura, por permitir uma análise abrangente da temática, incluindo achados de natureza empírica e não empírica<sup>12</sup>. De forma a centrar o estudo foi adotada a estratégia PICO para a construção da questão “De que forma, os enfermeiros em unidades de cuidados intensivos conseguem titular os bloqueadores neuromusculares através da monitorização *train of four*, com o intuito de diminuir os seus efeitos adversos?”

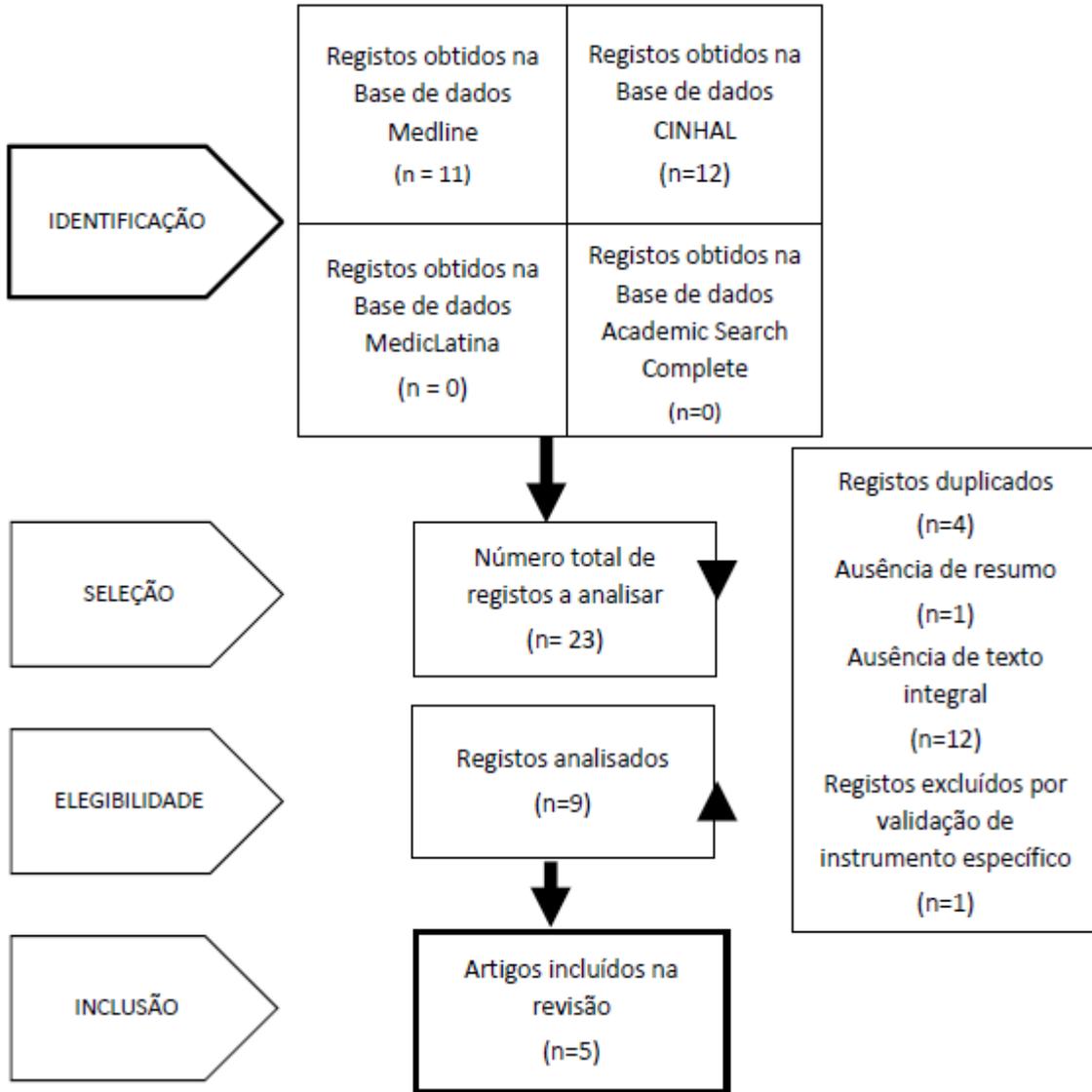
Atendendo ao interesse pela temática, a pesquisa desenvolveu-se nas bases de dados CINAHL, Medline, MediciLatina e Academic Search Complete. Partindo dos termos MeSH “nurs\*”, “intensive care unit”, “icu”,

“critical care”, “critical care unit”, “neuromuscular blockade” e “electric stimulation”, que se assemelham aos *Subject Headings*, foi construída a frase booleana “((nurs\*) AND ((intensive care unit) OR (icu) OR (critical care) OR (critical care unit)) AND (neuromuscular blockade) AND (electric stimulation))”, ressaltando que a frase booleana seria idêntica em bases de dados que integram uma indexação ou outra.

## Resultados

A pesquisa produziu 23 resultados, doze dos quais pertencentes à CINAHL, onze da Medline e nenhum referente às bases de dados Academic Search Complete e MediciLatina. Após remoção dos duplicados (n=4), resultou em dezanove artigos, submetidos a revisão de pares. Com o objetivo da pesquisa em foco, procedeu-se à leitura do título, considerando critérios de exclusão estudos de validação de instrumentos específicos. Dos artigos elegíveis para leitura do resumo e texto integral, considerando critérios de inclusão apresentar uma população adulta, isto é, com idade igual ou superior a 18 anos; o contexto do estudo ser em unidades de cuidados intensivos; e a monitorização do bloqueio neuromuscular ser executada com recurso ao TOF. O processo de revisão foi realizado por três investigadores independentes. A pesquisa foi realizada na segunda semana de abril de 2022, esquematizada no Diagrama Prisma (Fluxograma 1).

**Fluxograma 1.** Diagrama PRISMA.



As características dos estudos incluídos na revisão encontram-se explanados no Quadro 1 e que foram cuidadosamente analisados e revistos pelos pares.

**Quadro 1.** Descrição do quadro.

Autores e ano	Origem	Título	Metodologia	Resultados
Ellis, M. e Klein, D., 1995	Estados Unidos da América	<i>Implementing Neuromuscular Blockade Monitoring in a Surgical Intensive Care Unit</i>	Estudo de caso direcionado para a ação dos fármacos bloqueadores neuromusculares.	Com a integração deste racional de mudança, observou-se nos primeiros doentes monitorizados na UCI, com recurso ao TOF, um decréscimo das doses de utilizadas de fármacos bloqueadores neuromusculares, mantendo o efeito pretendido de relaxamento muscular.
				Foram contabilizados um total de 246 questionários respondidos a incluir no estudo. O método mais comum para administração de fármacos bloqueadores neuromusculares foi através de perfusão

<p>Foster, J., Kish, S. e Heenan, C., 2002</p>	<p>Estados Unidos da América</p>	<p><i>National Practice with Assessment and Monitoring of Neuromuscular Blockade</i></p>	<p>Estudo qualitativo, relacionadas com utilização de bloqueadores neuromusculares, utilização de sedação e analgesia, problemas relacionados com a monitorização com recurso a estimulação nervosa periférica, outros métodos de monitorização e titulação da fármacos.</p>	<p>contínua.</p> <p>O instrumento mais utilizado para realizar esta avaliação era o <i>train of four</i>. A frequência da sua utilização variava entre intervalos de hora a hora, até 12 horas, sendo que a resposta mais frequente era um intervalo de avaliação de quatro horas. A titulação da administração do fármaco era realizada conforme o nível de contração muscular “a maior parte das vezes” (46%) e “sempre” (37%), no entanto 15% reportaram “algumas vezes” e 2% “raramente”.</p> <p>Daqueles que reportaram não utilizarem o TOF como método de monitorização, apontaram como razões a inexistência de equipamento, falta de habilidade associada a este tipo de monitorização e evidência insuficiente de que a estimulação nervosa periférica promovia os cuidados de saúde.</p> <p>37% daqueles que referiram utilizar a estimulação nervosa periférica, como método de monitorização, descreveram que já experienciaram respostas de contração muscular falsas, que não correspondiam a outros indicadores clínicos do bloqueio neuromuscular. Dos 116 participantes que utilizavam estimulação periférica nervosa, 83 admitiam titular a dose de bloqueadores neuromusculares com recurso a outros critérios, tais como observação de movimento das extremidades (78%), presença de ciclos respiratórios extra ventilador (77%), prescrição médica (61%), sinais vitais (57%), protocolos existentes (17%), e curva de dióxido de carbono (4%).</p>
<p>Jones, S., 2003</p>	<p>Estados Unidos da América</p>	<p><i>An Algorithm for Train-of-Four Monitoring in Patients Receiving Continuous Neuromuscular Blocking Agents</i></p>	<p>Revisão da literatura para criação de um algoritmo para monitorização do bloqueio neuromuscular, com recurso a <i>train of four</i>.</p>	<p>O algoritmo permite ser incorporado em doentes em que já esteja a ser administrado este tipo de fármacos, bem como naqueles que o ainda vão iniciar. Os enfermeiros devem receber formação sobre os tipos de bloqueadores neuromusculares que são mais utilizados, os seus efeitos secundários e o procedimento de monitorização. O valor da perfusão do medicamento deve ser ajustado de acordo com o número de contrações musculares.</p> <p>A monitorização com recurso ao TOF deve ser executada a cada 30 minutos, nas primeiras duas horas, e após isso num intervalo de quatro horas, a menos que exista uma alteração no número de respostas obtidas.</p>

<p>Loyola, R. e Dreher, M., 2003</p>	<p>Estados Unidos da América</p>	<p><i>Management of Pharmacologically Induced Neuromuscular Blockade Using Peripheral Nerve Stimulation</i></p>	<p>Revisão da literatura, com o objetivo de providenciar ao corpo clínico de enfermagem o conhecimento básico para gerir os doentes sob fármacos bloqueadora da função neuromuscular, com recurso à monitorização por <i>train of four</i>.</p>	<p>Existem variadas indicações para a utilização de fármacos com ação bloqueadora da função neuromuscular, como a intubação endotraqueal, a otimização da ventilação mecânica e o controlo da pressão intracraniana, de forma a prevenir níveis elevados.</p> <p>Os indicadores clínicos que permitem aferir uma inadequação da utilização da sedação e dos fármacos bloqueadores da função neuromuscular são a taquicardia, hipertensão, lacrimação e diaforese, bem como os níveis de fármaco no sangue e utilização de uma escala para avaliar o nível de sedação, como a Escala de Ramsey. A respiração e movimentos espontâneos são outros indicadores importantes, que descrevem que o doente está a recuperar dos efeitos dos paralisantes.</p> <p>A monitorização por TOF não é isenta de erros, sendo que se pode sobrevalorizar o nível de bloqueio caso os elétrodos estejam mal colocados, preparação inadequada da pele, entre outros.</p>
<p>Strange, C., Vaughan, L., Franklin, C. e Johnson, J., 1997</p>	<p>Estados Unidos da América</p>	<p><i>Comparison of Train-of-Four and Best Clinical Assessment during Continuous Paralysis</i></p>	<p>Estudo comparativo, que pretende analisar a avaliação do grau de bloqueio neuromuscular com recurso a <i>train of four</i> com a avaliação por dados clínicos.</p>	<p>Ambos os grupos apresentaram uma média de tempo de paralisia semelhante e não existiu uma diferença significativa da dose de perfusão total de bloqueador neuromuscular administrada ou da dose média indexada ao peso corporal.</p> <p>O tempo médio de melhoria clínica não apresentou diferença significativa entre os dois grupos.</p> <p>Ocorreram complicações em dois doentes no grupo TOF, sendo que um dos doentes apresentou embolia pulmonar apesar da profilaxia e outro um acidente vascular cerebral.</p> <p>Nenhum dos participantes se recordava de episódios durante o estado de paralisia. A maioria dos participantes demonstrava desenvolver tolerância ao atracúrio com o decorrer do tempo.</p>

## Discussão

Torna-se evidente que existem opiniões divergentes no que concerne à monitorização do bloqueio neuromuscular com recurso ao TOF. Se existem autores que destacam a utilidade desta modalidade de avaliação, outros, referem que esta

não se apresenta como sendo tão útil, quando comparada, por exemplo, com uma avaliação clínica direcionada para determinados parâmetros, tais como a sincronia da díade doente-ventilador e a observação direta de qualquer tipo de movimento.

Note-se que o estudo conduzido por Strange e colaboradores apresentava a particularidade de se

tratar de uma equipa de enfermagem altamente treinada e tal facto pode não ser uma realidade em todas as Unidades de Cuidados Intensivos, o que poderá ser um fator concorrente para uma má titulação de fármacos bloqueadores da função neuromuscular, e por sua vez, conduzir à utilização de doses elevadas ou desajustadas de fármacos, o que se traduzirá em efeitos adversos que são associados à utilização deste tipo de farmacologia<sup>13</sup>. Estes efeitos adversos podem ser compartimentalizados quanto ao tempo de administração dos fármacos bloqueadores da função neuromuscular.

Num outro estudo, Gustafson e Brown descrevem as complicações a curto prazo como o aumento no tempo da necessidade de ventilação mecânica, tromboembolismo venoso, úlceras por pressão, infeção, feridas corneanas e anafilaxia. Já as complicações a longo prazo correspondem à imobilização ou aumento do tempo de recuperação, pois a transmissão neuromuscular encontra-se comprometida e os músculos encontram-se fracos<sup>14</sup>.

Na prática, é possível encontrarmos equipas de enfermagem a exercerem funções em contexto de Unidades de Cuidados Intensivos, com diferentes níveis de experiência e/ou mesmo formação, pelo que a adoção de uma intervenção de monitorização com uma medida objetiva deverá facilitar a avaliação deste dado, no entanto, não podemos descurar de todo a execução da técnica com a devida competência e rigor de modo a que o resultado seja o mais aproximado da realidade clínica do doente.

Tal se percebe pelos resultados produzidos por diversos autores incluídos nesta revisão, todos revelam a importância deste tipo de monitorização, com o intuito de minorar os efeitos adversos

associados a este grupo farmacológico. A avaliação do grau de bloqueio com recurso a TOF é claramente uma mais-valia em ambientes de cuidados intensivos que não apresentam um protocolo destinado a este tipo de monitorização ou um corpo clínico dotado de conhecimento para tal. Esta ideia é reforçada por Jones<sup>15</sup>, ao afirmar que a criação de algoritmos possibilita uma melhor avaliação, o que vai conduzir a uma melhor titulação do fármaco e, por sua vez, a administração de uma dose mais baixa para o alvo pretendido e diminuição de efeitos adversos associados o que veio reforçar o que já se defendia em estudos anteriores<sup>16</sup>.

Há muitos fatores a serem considerados quando os resultados medidos provarem ser pouco válidos e ou menores do que o esperado. Por outro lado, o uso indevido do dispositivo de monitorização pode levar a resultados desajustados. A monitorização TOF tem a vantagem de estar disponível quando necessário e pode ser facilmente usado para mostrar resultados imediatos, mas carece de precisão na estimulação precisa do nervo ulnar, o que acaba por causar resultados exagerados. Assim, tem que se reforçar a importância de se estimular adequadamente o nervo correto e para tal é necessária uma equipa competente neste domínio<sup>17</sup>.

Num estudo prospetivo observacional, conduzido por Betz e colaboradores foi avaliado se a localização para a monitorização TOF influenciava o seu resultado, sendo que foi comparado entre a mão (adutor do polegar) e o pé (flexor curto do hálux). Demonstrou-se que o TOF na mão era mais resistente aos fármacos bloqueadores da ação neuromuscular e apresentava um tempo de recuperação inferior ao TOF no pé, pelo que se concluiu a monitorização TOF

na mão é superior à monitorização no pé, de forma a avaliar o relaxamento muscular<sup>18</sup>.

Ao entendermos melhor a fisiologia, implicações, modo de utilização, contraindicações e cuidados a ter com o doente que está sob ação de fármacos bloqueadores da função neuromuscular, os enfermeiros tornam-se mais capacitados de titular de forma segura o fármaco, para atingir doses mínimas eficazes. Tendo isto como preocupação e como indicador de qualidade assistencial, o recurso à monitorização por TOF será útil na obtenção de ganhos em saúde<sup>19</sup>.

Apesar deste recurso não ser infalível, como demonstrado por Foster e colaboradores<sup>20</sup>, que notaram algumas falhas na estimulação nervosa periférica, este método continua a ser importante para prevenir doses elevadas dos fármacos em questão. Contudo, importa referir que a adoção, de apenas, esta monitorização não é o por si só suficiente, mas sim, deverá ser sempre auxiliada com outros indicadores clínicos<sup>18</sup>.

## Conclusão

Concluimos que a utilização de *train of four*, como método de monitorização do grau de bloqueio neuromuscular, serve como uma mais-valia numa intervenção especializada e direcionada para um melhor cuidado à pessoa em situação crítica, que se encontra sob ação de um fármaco bloqueador neuromuscular em contexto de cuidados intensivos.

Lembramos que a prática de enfermagem responde cada vez mais a uma maior exigência e visa ser mais significativa e interventiva no processo de cuidar das pessoas, nomeadamente aquelas que se encontram em situação crítica. Assim, o papel exercido pelo enfermeiro ambiciona um cuidar global,

regendo a sua intervenção sustentada na melhor evidência disponível, pelo que a aquisição de novas competências deve ser tida como algo natural e apelativo para atingir as esferas necessárias para o cumprimento exemplar da nossa ação.

Concluimos que existem poucos estudos com este foco de atenção, pois, para além do seu reduzido número, os estudos, que serviram de base para esta revisão datam de um período já antigo, o que implicou limitações para a nossa investigação, essas mesmas reforçam também a necessidade de produção de evidência científica neste âmbito e que esta investigação seja a base para esse caminho que a comunidade científica terá de percorrer, por se tratar, no nosso entender de uma área de importância vital em contexto de Unidades de Cuidados Intensivos, onde o nível de exigência e complexidade é elevado.

No entanto, mantemos a opinião que a avaliação por TOF é útil para uma melhor titulação de fármacos bloqueadores da ação neuromuscular, principalmente por se traduzir numa medida objetiva. Não obstante, torna-se imprescindível um olhar clínico sobre o doente em estado crítico, de forma a avaliar certos parâmetros que possam completar a informação recolhida através da estimulação nervosa periférica.

A formação da equipe de enfermagem sobre este método de monitorização serviria como pilar para uma utilização segura e com baixo potencial de erro deste recurso. Sendo que poderia ser aprimorado com a criação de *guidelines* ou protocolos a nível hospitalar, de forma a melhorar a área de intervenção de Enfermagem em todas as suas esferas envolventes.

## Referências

1. Demiri M, Colegrave N, Motamed C, Billard, V. Comparison of the four-train measurement with a new TOF Cuff® device versus TOF Watch®

- accelerometer. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*. 2020; 39(6):891-892.
2. Fuchs-Buder T, Romero CS, Lewald H, et al. Perioperative management of neuromuscular blockade: a guideline from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care. *Eur J Anaesthesiol*. 2023; 40:82.
  3. Carvalho H, Verdonck M, Cools W, et al. Forty years of neuromuscular monitoring and postoperative residual curarisation: a meta-analysis and evaluation of confidence in network meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2020; 125:466.
  4. Murphy G, Brull S. Residual neuromuscular block. *Anesthesia & Analgesia*. 2010; 111(1):120-128.
  5. Warr J, Thiboutot Z, Rose L, Mehta S, Burry L. Current therapeutic uses, pharmacology, and clinical considerations of neuromuscular blocking agents for critically ill adults. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2011; 45(9):1116-1126.
  6. Raouf S, Goule, K, Esan A, Hess, D, Sessler C. Severe hypoxemic respiratory failure: part 2 – nonventilatory strategies. *Chest*. 2010; 137(6):1437-1448.
  7. Arroliga A, Thompson B, Ancukiewicz, M, Gonzales J, Guntupalli K, Park P et al. Use of sedatives, opioids, and neuromuscular blocking agents in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Critical Care Medicine*. 2008; 36(4):1083-1088.
  8. Bernard S, Buist M. Induced hypothermia in critical care medicine: a review. *Critical Care Medicine*. 2003; 31(7):2041-2051.
  9. Deem S, Lee C, Curtis J. Acquired Neuromuscular Disorders in the Intensive Care Unit. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2003; 168(7):735-739.
  10. Renew J, Ratzlaff R, Hernandez-Torres V, Brull S, Prielipp R. Neuromuscular blockade management in the critically ill patient. *Journal of Intensive Care*. 2020; 8(37):1-15.
  11. Crofts E, Dillon K, Beauregard C, McNamara K, Bergstrom N. Train of Four Monitoring Device. Worcester Polytechnic Institute. 2019. Disponível em: [https://digital.wpi.edu/concern/student\\_works/p2676z26c?locale=en](https://digital.wpi.edu/concern/student_works/p2676z26c?locale=en). Acesso em 16 mai 2022.
  12. Whittemore R, Knaf K. The integrative review: updated methodology. *Journal of Advanced Nursing*. 2005; 52(5):546-553.
  13. Strange C, Vaughan L, Franklin C, Johnson J. Comparison of Train-of-Four and Best Clinical Assessment during Continuous Paralysis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1997; 156(5):1556-1561.
  14. Gustafson K, Brown, A. Neuromuscular Blocking Agents: Use and Controversy in the Hospital Setting. *U.S. Pharmacist*. 2017; 42(1):16-20.
  15. Jones S. An algorithm for train-of-four monitoring in patients receiving continuous neuromuscular blocking agents. *Dimensions of Critical Care Nursing*. 2003; 22(2):50-57.
  16. Elis M, Klein D. Implementing Neuromuscular Blockade Monitoring in a Surgical Intensive Care Unit. *Clinical Nursing Specialist*. 1995; 9(3):134-139.
  17. Han JU. Train-of-Four monitoring: overestimation. *Korean Journal of Anesthesiology*. 2011; 0(5):311-312.
  18. Betz M, Aguirre J, Schubert M, Götschi T, Huber B, Schüpbach R et al. *European Journal of Anaesthesiology*. 2021; 38(8):872-879.
  19. Loyola R, Dreher H. Management of pharmacologically induced neuromuscular blockade using peripheral nerve stimulation. *Dimensions of Critical Care Nursing*. 2003; 22(4):157-164.
  20. Foster J, Kish S, Keenan C. National practice with assessment and monitoring of neuromuscular blockade. *Critical Care Nursing Quarterly*. 2002; 25(2):27-40.