

Novos bloqueadores neuromusculares

New neuromuscular blocking drugs

Héctor Yuri de Souza Ferreira¹, Vinicius Caldeira Quintão², Carlos Alexandre de Freitas Trindade³

DOI: 10.5935/2238-3182.20160012

RESUMO

Os bloqueadores neuromusculares (BNM) estão no cotidiano dos anestesiológicos e fazem parte de um arsenal terapêutico amplo na prática médica. Entretanto, a succinilcolina permanece como única droga de ação ultracurta e segura em relação a bloqueio residual para a maioria dos pacientes. O bloqueio neuromuscular residual está associado a aumento da morbimortalidade peroperatória, principalmente devido às complicações pulmonares pós-operatórias. Diante disso, deu-se início à criação dos novos BNMs gantacúrio e seu sucessor CW002 que, associados à cisteína, molécula reversora do bloqueio, podem diminuir os riscos de bloqueio residual. Nesse cenário, o sugammadex vê o calabadião, fármaco com mecanismo de ação similar, superar e ampliar seus desfechos relacionados à reversão do bloqueio neuromuscular profundo.

Palavras-chave: Bloqueio Neuromuscular; Bloqueadores Neuromusculares; Anestesia; Ações Farmacológicas; Drogas em Investigação.

¹ Médico Residente em Anestesiologia. Centro de Ensino e Treinamento-CET/Sociedade Brasileira de Anestesiologia-SBA. Santa Casa de Belo Horizonte. Belo Horizonte, MG – Brasil.

² Médico Anestesiologista. Título Superior em Anestesiologia-TSA/SBA. Corresponsável pela Residência em Anestesiologia. Santa Casa de Belo Horizonte. Belo Horizonte, MG – Brasil.

³ Médico Anestesiologista. Título Superior em Anestesiologia-TSA/SBA. Santa Casa de Belo Horizonte. Belo Horizonte, MG – Brasil.

ABSTRACT

Neuromuscular-blocking drugs are in daily life of Anesthesiologist and are part of a broad therapeutic arsenal in medical practice. However, succinylcholine is still the only ultra-short action drug and safe in relation to residual block for majority of patients. Residual neuromuscular block is related to increase in perioperative morbi-mortality, mainly due to respiratory complications. Therefore, research was held in developing new neuromuscular-blocking drugs: gantacurium and CW002, which associated with cysteine, a block-reversal molecule, may decrease the risks related to residual block. In this scenario, the new calabadião drug, with similar pharmacodynamics to sugammadex, may overcome and augment their outcomes related to reversal of a profound neuromuscular block.

Key words: *Neuromuscular Blockade; Neuromuscular Blocking Agents; Anesthesia; Pharmacologic Actions; Drugs, Investigational.*

INTRODUÇÃO

Mais de 400 milhões de pacientes recebem bloqueadores neuromusculares (BNM) anualmente com o objetivo de facilitar a intubação orotraqueal, melhorar a exposição do campo cirúrgico ou nas unidades de terapia intensiva e centros cirúrgicos para controle da ventilação mecânica nos casos de assincronia paciente-ventilador.¹

Após mais de 70 anos da introdução do doxacúrio no ambiente cirúrgico, a succinilcolina, introduzida em 1951, permanece como o único BNM com rápido início de ação e duração ultracurta (menos de 10 minutos). A indústria farmacêutica conti-

Instituição:
Hospital Júlia Kubitschek da FHEMIG
Belo Horizonte, MG – Brasil

Autor correspondente:
Gustavo Henrique Silva
E-mail: gustavohenrique_s@yahoo.com.br

na à procura da droga ideal que suplante os efeitos adversos da succinilcolina^{2,3} e mantenha suas características farmacocinéticas ideais, tais como chance remota de efeito residual e ótimas condições de intubação em 60 segundos.⁴

Nos últimos anos, após mais disponibilidade e estudo da monitorização da junção neuromuscular⁵, grande preocupação foi direcionada para o bloqueio neuromuscular residual, responsável por boa parte das complicações pulmonares pós-operatórias, principalmente em pacientes suscetíveis, tais como idosos, obesos e cirurgias de abdome superior.^{6,7}

Nesse sentido, tornou-se necessária a criação de bloqueadores neuromusculares de ação ultracurta ou a utilização de reversores mais eficazes e com menos efeitos colaterais. Portanto, essa revisão aborda a criação do gantacúrio e seu sucessor – CW002 –, ambos fumaratos, como futuros BNMs que aumentariam a segurança do procedimento anestésico associado à reversão do bloqueio neuromuscular profundo pela cisteína. Além disso, o artigo traz à tona o fenômeno de encapsulamento molecular dos BNMs pelo calabacion em modelos animais, fenômeno este primeiramente descrito com o uso de sugammadex e rocurônio.

GANTACÚRIO E CW002 *VERSUS* CISTEÍNA –

O gantacúrio (dose eficaz DE95: 0,19 mg/kg), um alfafumarato e protótipo molecular de duração ultracurta, trouxe ao cenário anestesiológico um novo paradigma: a inativação do bloqueio neuromuscular pela cisteína.³

Inicialmente foi levantada a hipótese de rápida hidrólise plasmática, mas observações posteriores evidenciaram interação do gantacúrio com a L-cisteína endógena. Ficou demonstrado que essa interação era bem rápida (meia-vida em torno de 15s) e terminava na produção de um adulto com pouquíssima afinidade pelo receptor nicotínico. A inativação molecular é feita por mecanismos não enzimáticos. Envolve interação entre o grupo tiol da cisteína com o centro olefínico do fumarato. O átomo de Cloro, presente no gantacúrio, aparentemente facilita essa reação. Estudos em animais, utilizando altas doses desse bloqueador (até 25 vezes a DE95), não mostraram evidências de broncoespasmo e repercussão hemodinâmica advinda da liberação de histamina.^{8,9} Entretanto, quando utilizado para sequência rápida de intubação em humanos (acima de 2,5 DE95: 0,3

mg/kg), libera histamina em moderada quantidade, trazendo repercussão hemodinâmica, evidenciada pela diminuição de 17% da pressão arterial média (PAM).⁹ Nos ensaios clínicos em humanos também foi determinado o início de ação com 2 minutos utilizando uma DE95 e duração de 12 a 14 minutos, evidenciado pelo retorno do *train of four* acima de 90%.

A experiência com gantacúrio fez surgir o mecanismo de inativação pela cisteína, cuja interação não parece ser transitória, já que se misturando as duas drogas e injetando-as em cães houve rápida recuperação do bloqueio neuromuscular, mesmo se utilizando doses altas de gantacúrio. Além disso, sua base molecular – fumarato – serviu de modelo para a criação do CW002, molécula mais estável (com a retirada da molécula de Cloro) e que mantém o mecanismo de inativação pela cisteína.¹⁰

Desse modo, o CW002 foi intencionalmente modificado para que a interação com a cisteína endógena fosse mais lenta, o que possibilita duração de ação intermediária ou pelo menos superior à do gantacúrio.¹¹ Os estudos pré-clínicos em animais trouxeram mais variabilidade na dose-padrão com a mudança das espécies avaliadas se comparado ao gantacúrio. Independentemente disso, o aumento de duas a três vezes da DE95 demonstrou um bloqueador de duração intermediária, a despeito da espécie, o que era o objetivo inicial da modificação molecular.¹² Os ensaios clínicos em humanos de fase 1 iniciaram em 2012 e mostraram uma DE95 de 0,07 mg-kg, com duração de 55 min. Aumentando a DE em 50% ou dobrando-a, o início de ação seria de 2 minutos, semelhante à do gantacúrio, mas sem diminuição da PAM. Não houve evidência de liberação de histamina.^{13,14} Mais estudos estão sendo conduzidos para garantir a segurança do CW002 em humanos.

A cisteína é um aminoácido essencial e seu uso já está consagrado na dieta enteral para recém-nascidos, sem efeitos adversos graves.¹⁵ Também é muito útil nos casos de intoxicação por paracetamol nos EUA, onde é utilizada a N-acetilcisteína em altas doses com boa tolerância.¹⁶ Entretanto, estudo realizado em cães procurou estimar a dose ideal e avaliar o perfil de neurotoxicidade da mesma.¹⁷⁻¹⁹ A molécula tem potencial neuroexcitatório e parece contribuir para processos neurodegenerativos. Todavia, nesse estudo, cães receberam doses repetidas de cisteína e não tiveram alterações de comportamento ao longo de quatro semanas de seguimento. Ao contrário do binômio sugammadex-rocurônio, em que há um

encapsulamento, o CW002-cisteína envolve mudança na molécula, o que diminui 60 vezes a afinidade pelo receptor nicotínico. Na pesquisa com cães, não houve diferença estatística significativa entre 50 e 100 mg/kg para a reversão, ficando 50 mg/kg como dose prototípica da droga até estudos pré-clínicos em humanos mostrarem a verdade.²⁰

REVERSÃO DO BLOQUEIO NEUROMUSCULAR: NOVOS CONCEITOS

A neostigmina, amplamente utilizada no nosso meio como principal reversora do bloqueio neuromuscular, não é isenta de efeitos colaterais. Sialorreia, bradicardia, náuseas, vômitos e até perfuração intestinal são descritos.^{21,22} Além disso, carece de efeito rápido e ainda pode causar bloqueio por dessensibilização quando utilizada em altas doses. Apesar disso, ela também consegue acelerar a recuperação do BNM quando associada ao CW002 em bloqueios superficiais. Entretanto, a L-cisteína exógena foi capaz de reverter bloqueios profundos e com mais rapidez se comparada à neostigmina.²³

Diferentemente desses mecanismos, o sugammadex – uma ciclodextrina que possui alta afinidade pelo rocurônio (e menos intensa pelo vecurônio) – pode reverter o bloqueio neuromuscular sem chance de bloqueio residual, como demonstrado em cirurgias abdominais num estudo prospectivo e randomizado.²⁴ Também pode atuar em bloqueios profundos tornando-se uma opção nos casos de via aérea difícil não prevista se utilizado na dose de 16 mg/kg, inclusive com ampla vantagem sobre o uso de succinilcolina.²⁵

O calabation é um membro acíclico do grupo dos cucurbit(n)uril que, comparado ao modelo de ação do sugammadex, forma complexos com moléculas de tamanho bem variáveis.

Esse encapsulamento químico é uma técnica crescente, com pesquisas constantes sobre o tema. As ciclodextrinas funcionam como um “*container*”,

inativando a molécula ao captá-la para a cavidade lipofílica. Os cucurbit(n)urils como o calabation são superiores às ciclodextrinas porque se ligam a uma variedade de espécies neutras e catiônicas com alta seletividade e afinidade, além de estarem disponíveis em uma variedade de tamanhos.^{26,27}

Foram necessários um a dois minutos para reversão do rocurônio na dose 3,5 mg/kg utilizando o calabation na dose de 90 mg/kg. Essa reversão foi mais rápida que o sugammadex, na dose de 16 mg/kg, nas mesmas espécies e em condições experimentais. Foi mais rápido que a neostigmina no retorno da amplitude da contração tanto para o rocurônio quanto para o cisatracúrio. Não houve alterações significativas na PAM, frequência cardíaca ou nos parâmetros da gasometria arterial. Além disso, a grande vantagem do calabation é que esse composto cobre os sítios de amina quaternária tanto dos benzilisoquinolínicos quanto dos aminoesteroides, tornando seu uso amplo na reversão do bloqueio e com potencial redução da morbimortalidade associada às complicações pulmonares pós-operatórias.

A Tabela 1 resume os principais reversores do BNM e suas características.

CONCLUSÃO

A procura pelo bloqueador neuromuscular não despolarizante isento dos efeitos adversos da succinilcolina ainda continua. Gantacúrio e seu sucessor CW002, ambos benzilisoquinolínicos (ou também denominados de fumaratos por alguns autores), são promissores, mas ainda carecem de ensaios clínicos com pacientes de várias idades e com diferentes comorbidades. Além disso, não existem estudos de longo prazo para estabelecer o perfil de segurança dos mesmos. Mais conservadora, a agência americana *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou somente em 2015 o sugammadex, lançado no mercado em 2009.

Já existem dois candidatos fortes para a substituição da neostigmina como droga de reversão do BNM.

Tabela 1 - Características físicoquímicas e farmacocinéticas da lidocaína

| | Estrutura | Alvo | Mecanismo |
|------------|--------------------------|---|--|
| Sugammadex | Ciclodextrina | Aminoesteroides: rocurônio e vecurônio | Encapsulamento químico restrito |
| Cisteína | Aminoácido | Novos benzilisoquinolínicos | Diminuição da afinidade por mudança conformacional |
| Calabation | Cucurbit(n)uril acíclico | Aminoesteroides e benzilisoquinolínicos | Encapsulamento químico amplo |

Fonte: adaptado de Heerdt PM.¹¹

A associação do CW002 – bloqueador de duração intermediária – e a cisteína carregam a possibilidade de extinção do bloqueio neuromuscular residual como complicação anestésica. Além disso, o calabadião tem amplo espectro de atuação, uma vez que reverte tanto o bloqueio neuromuscular proporcionado pelos aminoesteroides quanto pelos benzilisoquinolínicos. Esse conceito de reversão rápida do bloqueio neuromuscular, ainda que profundo, levanta um questionamento sobre a real necessidade do bloqueador de ultracurta duração, tão procurado pela indústria farmacêutica.

REFERÊNCIAS

- Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loun-dou A, et al. ACURASYS Study Investigators: Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2010; 363:1107-16.
- Martyn JAJ, Richtsfeld M. Succinylcholine-induced hyperkalemia in acquired pathologic states. *Anesthesiology*. 2006; 104:158-69.
- Muñoz MT, Garrido SI. Contraindications to succinylcholine in the intensive care unit. A prevalence study. *Med Intensiva*. 2015; 39(2):90-6.
- Gyermek L. Development of ultra short-acting muscle relaxant agents: history, research strategies, and challenges. *Med Res Rev*. 2005; 25:610-54.
- Herrerling TM, Le N. Brief review: neuromuscular monitoring: an update for clinician. *Can J Anesth*. 2007; 54: 58-72.
- Canet J, Gallart L, Gomar C, Paluzie G, Vallès J, Castillo J, et al. Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort. *Anesthesiology*. 2010; 113:1338-50.
- Murphy GS1, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS, et al. Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesth Analg*. 2008; 107(1):130-7.
- Heerd PM, Kang R. Cardiopulmonary effects of the novel neuromuscular blocking drug GW280 430A(AV430) in dogs. *Anesthesiology*. 2004; 100:846-51.
- Sunaga H1, Zhang Y, Savarese JJ, Emala CW. Gantacurium and CW002 do not potentiate muscarinic receptor-mediated airway smooth muscle constriction in guinea pigs. *Anesthesiology*. 2010; 112:8929.
- Lien CA. Development and potential clinical impact of ultra-short-acting neuromuscular blocking agents. *Br J Anaesth* 2011; 107(1):60-71.
- Heerd PM, Sunaga H, Savarese JJ. Novel neuromuscular blocking drugs and antagonists. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015; 28(4):403-10.
- Diaz LL, Zhang J, Heerd PM. Comparative pharmacodynamics of pancuronium, cisatracurium, and CW002 in rabbits. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2014; 53:283-9.
- Murrell MT, Malhotra JK, Sunaga H. Potency and preliminary pharmacodynamics of the novel neuromuscular blocking drug CW002 in humans during sevoflurane/nitrous oxide anesthesia. In: Conference paper ASA. 2013 oct 12-16. San Francisco: ASA; 2013.
- Owens JS, Heerd PM, Malhotra JK. Pharmacokinetics of CW002, a novel neuromuscular blocking agent in the initial cohorts of a phase 1 clinical trial. In: AAPS Annual Meeting. Santo Antonio Texas; AAPS; 2014.
- Zlotkin SH, Bryan MH, Anderson GH. Cysteine supplementation to cysteine-free intravenous feeding regimens in newborn infants. *Am J Clin Nutr*. 1981; 34:914-23.
- Kortsalioudaki C, Taylor RM, Cheeseman P, Bansal S, Mieli-Vergani G, Dhawan A. Safety and efficacy of N-acetylcysteine in children with nonacetaminophen-induced acute liver failure. *Liver Transpl*. 2008; 14:25-30.
- Hiroshi S, Jaideep K, Edward. Cysteine Reversal of the Novel Neuromuscular Blocking Drug CW002 in Dogs: pharmacodynamics, acute cardiovascular effects, and preliminary toxicology. *Anesthesiology*. 2010; 112:900-9.
- Sawamoto O, Hagiwara R, Kurisu K. L-cysteine-induced brain damage in adult rats. *Exp Toxicol Pathol*. 2004; 56:45-52.
- Janáky R, Varga V, Hermann A, Saransaari P, Oja SS. Mechanisms of L-cysteine neurotoxicity. *Neurochem Res*. 2000; 25:1397-405.
- Savarese JJ, McGilvra JD, Sunaga H, Belmont MR, Van Ornum SG, et al. Rapid Chemical Antagonism of Meeting Abstracts by L-Cysteine Adduction to and Inactivation of the Olefinic (Double-bonded) Isoquinolinium Diester Compounds Gantacurium (AV430A), CW 002, and CW 011. *Anesthesiology*. 2010; 113(1):58-73.
- McDonald CR, Tonkin D, Hewett P. Colonic perforation associated with neostigmine administration. *J Surg Case Rep*. 2013; 23(7). doi:10.1093/jscr/rjt040
- Tramer MR, Fuchs BT. Omitting antagonism of neuromuscular block: effect on postoperative nausea and vomiting and risk of residual paralysis. *Br J Anaesth*. 1999; 82(3):379-86.
- Lien CA. Development and potential clinical impact of ultra-short-acting neuromuscular blocking agents. *Br J Anaesth* 2011; 107(1):60-71.
- Brueckmann B, Sasaki N, Grobara P, Li MK, Woo T, de Bie J, et al. Effects of sugammadex on incidence of postoperative residual neuromuscular blockade: a randomized, controlled study. *Br J Anaesth*. 2015 Nov; 115(5):743-51. doi: 10.1093/bja/aev104
- Lee C, Jahr JS, Candiotti KA, Warriner B, Zornow MH, Naguib M. et al. Reversal of profound neuromuscular block by sugammadex administered three minutes after rocuronium: a comparison with spontaneous recovery from succinylcholine. *Anesthesiology*. 2009; 110:1020-5.
- Ma D, Zhang B, Hoffmann U, Sundrup MG, Eikermann M, Isaacs L. Acyclic cucurbit[n]uril-type molecular containers bind neuromuscular blocking agents in vitro and reverse neuromuscular block in vivo. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2012; 51:11358-62.
- Hoffmann U, Sundrup MG. Calabadião: A New Agent to Reverse the Effects of Benzylisoquinoline and Steroidal Neuromuscular-blocking Agents. *Anesthesiology*. 2013; 119:317-25.