

SUGAMADEx – Novos horizontes para a reversão do bloqueio neuromuscular

SUGAMMADEX – New horizons for the reversal of neuromuscular blockade

Roberta Bernardes Rodrigues¹, Izabela Fortes Lima², Joaquim Belquior Silva³

RESUMO

O sugamadex é uma droga nova e revolucionária desenvolvida como antagonista seletivo dos agentes bloqueadores neuromusculares (ABNM) esteroides (rocurônio > vecurônio >> pancurônio). O medicamento é uma γ -ciclodextrina modificada e hidrossolúvel que forma um composto estável com o ABNM na razão de 1:1. Ele se liga ao ABNM livre no plasma, criando um gradiente de concentração que desloca o ABNM dos receptores nicotínicos na junção neuromuscular, levando à reversão completa e duradoura do BNM. O sugamadex não se liga às proteínas ou a qualquer outro receptor no organismo, o que lhe confere ótimo perfil de tolerância. O sugamadex pode ser usado na reversão do BNM profundo, promovendo recuperação mais rápida em relação à succinilcolina. Seu emprego pode diminuir a necessidade de monitorização do BNM, a incidência de bloqueio residual e ainda evitar os efeitos adversos causados pelos anticolinesterásicos e anticolinérgicos. Entretanto, também há limitações em relação à utilização do sugamadex. Ele impede o uso dos ABNMs esteroides durante 24 horas, caso seja necessário novo BNM, e pode aumentar o risco do emprego desnecessário e indiscriminado dos ABNMs. Além disso, faltam dados da sua utilização em alguns grupos populacionais e de seu uso em larga escala. Por fim, deve-se considerar também o fator econômico, visto que se trata de uma droga nova e de valor ainda elevado no mercado

Palavras-chave: Bloqueio Neuromuscular; Bloqueadores Neuromusculares/farmacologia; gama-Ciclodextrinas/farmacologia; Economia Farmacêutica.

ABSTRACT

Sugammadex is a novel and unique compound designed as a selective antagonist of steroidal neuromuscular blocking agents (NMBA) (rocuronium>vecuronium>>pancuronium). The drug is a modified water-soluble γ -cyclodextrin that forms a stable complex at a 1:1 ratio with the NMBA. It combines with the NMBA creating a concentration gradient favoring the movement of the NMBA from the nicotine receptors of the neuromuscular junction leading to the complete and lasting reversal of the neuromuscular blockade (NMB). Sugammadex does not bind to plasma proteins or any other receptors system in the body what provides him a great tolerance profile. Sugammadex can be used in the reversal of deep neuromuscular blockade with a faster recovery time in relation to succinylcholine. Its use can diminish the necessity of monitoring of the NMB, the incidence of residual blockade and still prevent the adverse effects caused by the anticholinesterase and anticholinergic drugs. However, there are limitations regarding the use of Sugammadex. It hinders the use of the steroidal NMBA during 24 hours if a new NMB must be reestablished and it can increase the risk of unnecessary and indiscriminate use of the NMBA. Moreover, there is a lack of data regarding its use in some population groups and in large scale. Finally, the economic factor must be also considered, since it is a new drug with a still raised value in market.

¹Anestesiologista do Hospital das Clínicas de Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Hospital Life Center e Hospital Luxemburgo. Belo Horizonte, MG – Brasil.

²Anestesiologista do Hospital Life Center e Hospital Vila da Serra. Belo Horizonte, MG – Brasil.

³Anestesiologista do Hospital Luxemburgo. Coordenador do Serviço de Anestesiologia do HGIP-IPSEMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

Instituição:
Hospital Life Center
Belo Horizonte, MG – Brasil

Endereço para correspondência:
Roberta Bernardes Rodrigues
Rua Leopoldina 352/1302
Bairro: Santo Antônio
Cep: 30330-230
Belo Horizonte, MG - Brasil
Email: robertabr1@hotmail.com

Key words: Neuromuscular Blockade; Neuromuscular Blocking Agents/pharmacology; gamma-Cyclodextrins/pharmacology; Economics, Pharmaceutical.

INTRODUÇÃO

Desde a introdução do bloqueio neuromuscular (BNM) na prática clínica em 1942 por Griffith e Johnson, que sugeriram que a d-tubocurarina era droga segura para produzir relaxamento muscular, já se passaram sete décadas.^{1,2} Durante todo esse período, vários novos agentes bloqueadores neuromusculares (ABNM) foram desenvolvidos no intuito de superar seu antecessor, em busca do agente considerado "ideal", ou seja, que não apresentasse efeitos adversos, de rápido início de ação, curta duração, não cumulativo e com término de ação completo e definitivo.^{3,4} Entretanto, esse ideal ainda não foi alcançado. Daí a necessidade contínua de novas opções que tornem o bloqueio neuromuscular (BNM) previsível e seguro.

A reversão dos ABNMs adespolarizantes usualmente é feita por um inibidor da colinesterase (neostigmina, piridostigmina ou edrofônio) que, a partir da inibição dessa enzima, impede a degradação da acetilcolina (ACh), aumentando sua disponibilidade na fenda sináptica. Porém, esse aumento da ACh não ocorre de forma seletiva apenas nos receptores nicotínicos da JNM, mas há o aumento também em receptores nicotínicos de gânglios autonômicos e muscarínicos do sistema nervoso simpático e parassimpático. Isto provoca diversos efeitos colinérgicos indesejados, como bradicardia, náusea, vômitos, broncoespasmos, aumento de secreções brônquicas e câimbras abdominais. Para tentar diminuir esses efeitos, associa-se uma droga anticolinérgica (atropina ou glicopirrolato).^{1,5} Esses agentes antimuscarínicos também estão associados a efeitos adversos como midríase, boca seca, aumento da pressão intraocular, broncodilatação e taquicardia.⁶

Além disso, agentes anticolinesterásicos não são capazes de reverter BNM profundos. Eles possuem efeito-teto devido aos níveis limitados de ACh na JNM, podendo ocasionar reversão incompleta do bloqueio ou mesmo recurarização, visto que sua duração de ação pode ser mais curta do que a atividade do ABNM.^{1,2,5}

Bloqueadores de ação prolongada e, em baixo grau, de ação intermediária estão associados a BNM residual. Relatos de fraqueza pós-operatória, recuperação incompleta, efeitos ventilatórios indesejáveis (hipoxemia, alteração da resposta ventilatória hipóxica, disfunção faríngea, aumento do risco de aspi-

ração) e recuperação prolongada continuam surgindo.⁷⁻¹¹ Em geral, as taxas de incidência de bloqueio residual com pancurônio vão de 20 a 50% e com ABNM de ação intermediária (vecurônio, rocurônio e atracúrio) de 16% a mais de 50% (dependendo da definição considerada, se TOF>0,7 ou TOF>0,9, respectivamente).^{9,12,13}

Por essas razões há a necessidade clínica de uma droga com capacidade de reverter o BNM profundo com melhor perfil de segurança e tolerância.⁵

MONITORIZAÇÃO DO BLOQUEIO NEUROMUSCULAR

Devido à variabilidade da duração do BNM e sabendo-se que o exame clínico é inadequado para determinar seu grau de recuperação, seria importante a monitorização da profundidade do bloqueio em todos os pacientes.⁷

A monitorização é feita a partir do estímulo de um nervo motor periférico com um impulso elétrico externo (o estimulador de nervo periférico). Existem basicamente cinco padrões de estimulação, que são: TOF (sequência de quatro estímulos ou *train-of-four*), estimulação tetânica, PTC (contagem pós-tetânica), *double burst* (ou dupla salva de tétano) e contração simples.³ O TOF e o PTC são os dois padrões de estímulos usualmente empregados.^{1,14,15}

No TOF são aplicados quatro estímulos supramáximos em intervalos de 0,5 segundo pelo período de dois segundos (2Hz). Essa frequência é rápida o suficiente para causar depleção dos estoques de ACh e lenta o bastante para não levar à mobilização dos estoques. É então observado o número de respostas. O grau de fadiga é diretamente proporcional ao grau de bloqueio. Quando estão bloqueados 70-75% dos receptores nicotínicos de ACh, a quarta resposta (T4) é reduzida. As demais respostas são reduzidas quando ocupadas as respectivas porcentagens de receptores: T3 (80-85%), T2 (85-90%) e T1(90-98%). No entanto, mais precisão da profundidade do BNM é obtida pela razão da amplitude da quarta resposta (T4) para a da primeira (T1), ou seja, a relação TOF T4/T1 ou simplesmente relação TOF. Essa medida é feita por equipamentos especiais (mecanografia, eletromiografia e aceleromiografia).^{14,16}

O PTC baseia-se na potencialização pós-tetânica. Após alguns segundos do término de um estímulo te-

tânico (o que aumenta muito a quantidade de ACh livre na fenda sináptica), aplica-se o estímulo simples padronizado contínuo e conta-se o número de contrações musculares evocadas. Quanto menor esse número, mais intenso é o bloqueio. É preconizado estímulo simples de 1 Hz três segundos após o término do estímulo tetânico de 50 Hz por cinco segundos. A PTC é útil na vigência de bloqueio adespolarizante total profundo e uma resposta indica que, apesar de profundo, está próximo de ser detectável (< 100%).³

Relação TOF $\geq 0,9$ é considerada definição de recuperação do BNM pela maioria dos especialistas.

O SUGAMADEx

O sugamadex (anteriormente conhecido como ORG 25969) é o mais novo agente desenvolvido para reverter seletivamente o BNM como antagonista dos bloqueadores aminoesteroides (sendo sua seletividade decrescente: rocurônio > vecurônio >> pancurônio) - Figura 1.

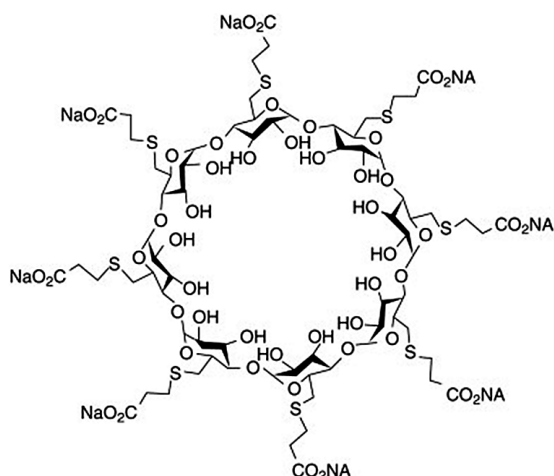


Figura 1 - Estrutura da γ -ciclodextrina sintética sugamadex. Fonte: Naguib M, Lien CA.¹

O medicamento é uma gama-ciclodextrina (SU refere-se a *sugar* - açúcar - e GAMADEx refere-se à gama-ciclodextrina) modificada e hidrossolúvel, que forma um composto estável na razão de 1:1 com a molécula do ABNM.² O sugamadex, portanto, age como uma droga carreadora inerte e não possui efeitos sobre a acetilcolinesterase ou sobre qualquer receptor do organismo.¹⁷⁻¹⁹

As ciclodextrinas são oligossacarídeos cíclicos hidrossolúveis com núcleo lipofílico. São bem conhecidas por sua habilidade de formar complexos de inclusão com várias moléculas, sendo usadas como ingredientes na indústria alimentícia (especialmente como portadores de sabor, vitaminas e outros).^{2,20} Sua estrutura tridimensional lembra um cone truncado e oco ou uma rosquinha com uma cavidade hidrofóbica e um exterior hidrofílico² (Figura 2).

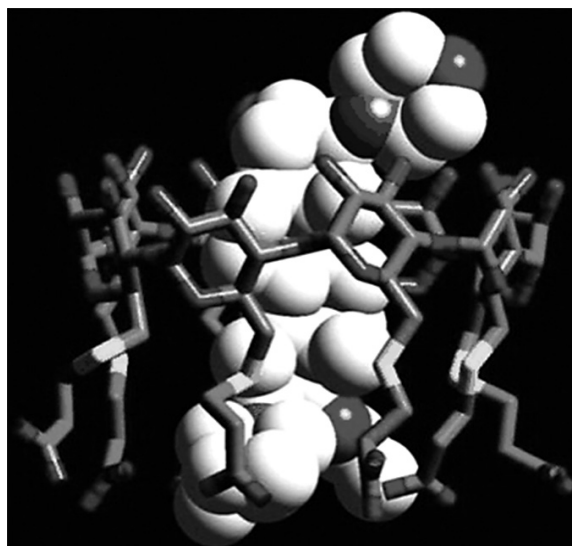


Figura 2 - Complexo rocurônio-sugamadex. Fonte: Naguib M, Lien CA.¹

FARMACODINÂMICA

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação do sugamadex é único.¹⁷ Ele liga-se seletiva e irreversivelmente ao rocurônio ou vecurônio livres no plasma, encapsulando a molécula do ABNM na proporção de 1:1. Esse sequestro reduz a quantidade de ABNM livre disponível, o que cria um gradiente favorecendo seu deslocamento do receptor nicotínico na JNM para o plasma, resultando na reversão do bloqueio.¹⁸⁻²² Esse deslocamento resulta no aumento da concentração total do ABNM no plasma (tanto livre quanto ligado ao sugamadex).^{19,21} O complexo hóstede-hospedeiro (rocurônio-sugamadex) é estável, inativo e não metabolizado, sendo excretado do organismo de acordo com as propriedades farmacocinéticas do sugamadex.²³

Reversão do bloqueio neuromuscular

O sugamadex reverte os ABNMs esteroides (rocurônio>vecurônio>>pancurônio), mas não os benzilisoquinolínicos (mivacúrio, atracúrio, cisatracúrio) ou succinilcolina.⁵ Em estudos, a droga foi efetiva de maneira dose-dependente em diferentes estágios de recuperação (intervalos de 0,1-16 mg/kg) na reversão imediata de 0,6 a 1,2 mg/kg de rocurônio e 0,1 mg/kg de vecurônio em pacientes cirúrgicos ou voluntários ASA I a III.^{15,18,19,24} A reversão do bloqueio induzido pelo rocurônio ocorreu com o sugamadex, independentemente da anestesia ter sido mantida com propofol ou sevoflurano.^{25,26}

O bloqueio residual ocorreu com doses de sugamadex mais baixas do que as recomendadas (<2 mg/kg) em alguns pacientes da fase II dos estudos de ajuste de dose.^{27,28}

Efeitos adversos

Não foi relatado efeito clinicamente importante do sugamadex na pressão arterial, frequência cardíaca, intervalo QT, frequência respiratória, temperatura corporal, peso, hematologia, função renal, função hepática, análises bioquímicas ou urinárias em voluntários saudáveis.^{5,17,23} Testes de segurança, toxicologia de dose repetida, potencial de genotoxicidade, toxicidade na reprodução, tolerância local ou compatibilidade alimentar não revelaram perigo específico do sugamadex em humanos.²³

A disgeusia (gosto metálico ou amargo) foi o efeito adverso mais comum, principalmente com doses acima de 32 mg/kg (o dobro da dose máxima recomendada).^{5,23} Após administração repetida de sugamadex, o equivalente a 48-480 vezes a dose clínica recomendada (4 mg/kg), houve retenção em dentes de ratos jovens (porém não de adultos).²³

A administração de toremifeno, ácido fusídico ou flucloxacilina pode afetar a eficácia do sugamadex. Pode haver atraso na reversão do bloqueio e recomenda-se aguardar seis horas de pós-operatório para administração de ácido fusídico ou flucloxacilina, se não for possível monitorizar a recorrência do bloqueio, especialmente nos primeiros 15 minutos.²³ A administração do sugamadex no mesmo dia de uma dose de contraceptivo oral combinado ou somente progestogênio equivale a uma dose perdida do contraceptivo (consultar na bula do mesmo para instruções relevantes à dose perdida).²³

FARMACOCINÉTICA

O sugamadex possui propriedades farmacocinéticas lineares no intervalo de dose de 1 a 16 mg/kg. O volume de distribuição no estado de equilíbrio é de 11 a 14 L (0,16-0,20 L/kg) e na fase terminal de 18 L (0,26 L/kg).²³ A droga na forma livre ou como complexo com o rocurônio não se liga às proteínas ou eritrócitos e também não sofre metabolismo.²³

A excreção renal da droga inalterada tem sido a única forma de eliminação observada do sugamadex.²³ De acordo com a maioria dos estudos, em pacientes saudáveis, a meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$) é de 1,8 hora.²³ A maior parte do sugamadex é excretada na urina nas primeiras oito horas e 90% em 24 horas.^{19,23} Sua depuração plasmática é de 84 a 138 mL/min em adultos com função renal normal.²³

A farmacocinética do rocurônio é alterada quando associado ao sugamadex proporcionalmente, ou seja, o complexo rocurônio-sugamadex obedece à farmacocinética do sugamadex e o rocurônio livre mantém suas propriedades.²³

Populações especiais

- *Nefropatas*: a eliminação do sugamadex e do complexo sugamadex-rocurônio foi significativamente atrasada em pacientes com dano renal grave (ClCr <30 mL/min) comparada à função renal normal (ClCr > 80 mL/min). No entanto, a eficácia do sugamadex não foi alterada e não houve recorrência do bloqueio. Sua eliminação por hemodiálise apresentou níveis inconsistentes. O uso de sugamadex em pacientes com dano renal grave não é recomendado.²³
- *Hepatopatas*: a via hepática não faz parte do metabolismo e excreção do sugamadex e seu uso não foi avaliado em hepatopatas. É aconselhada cautela para o uso nesses pacientes.²³
- *Idosos*: baseado na farmacocinética, os valores de sugamadex foram similares entre um paciente idoso (75 anos) e um adulto (40 anos), ambos com função renal normal.²³
- *Crianças*: os valores de *clearance*, volume de distribuição e meia-vida de eliminação aumentaram com a idade.²⁹ Atualmente, o sugamadex não é recomendado para menores de dois anos, devido à falta de dados nessa faixa etária.²³

- *Gestantes*: não há dados para uso em gestantes e é recomendada cautela. Não é esperado que dose única de sugamadex em mulheres que estão amamentando prejudique a criança.²³
- *Sexo, raça e peso corporal*: não foram encontradas diferenças clinicamente relevantes.²³

EFICÁCIA TERAPÊUTICA

Diversos trabalhos foram realizados nos últimos anos demonstrando que o sugamadex pode ser administrado para a reversão do BNM em vários momentos após a administração do rocurônio ou vecurônio em doses diversas (rocurônio de 0,6 – 1,2 mg/kg e vecurônio de 0,1 mg/kg), bem como sob diversos regimes de manutenção da anestesia (venosa ou inalatória).

Na maioria dos estudos foi considerado variável primária de eficácia o tempo da administração do sugamadex para alcançar TOF de 0,9. No estudo que analisou o uso da succinilcolina (em que a avaliação do TOF não é apropriada), esta variável foi o tempo da administração do ABNM até a recuperação espontânea (ou seja, 0,1 de T1). As variáveis secundárias incluíram o tempo para alcançar TOF de 0,8 e 0,7.

Alguns trabalhos randomizados, duplo-cego e multicêntricos demonstram que o sugamadex é significativamente mais rápido do que a neostigmina na reversão do bloqueio profundo e moderado. Em pesquisa realizada com pacientes ASA I a IV maiores de 18 anos, foi feita a reversão do bloqueio induzido pelo rocurônio após o aparecimento 1-2 PTC com 4 mg/kg de sugamadex (n=37) e com 70 mcg/kg de neostigmina mais 14 mcg/kg de glicopirrolato (n=37). O tempo médio para recuperação de TOF de 0,9 foi de 2,9 min no grupo do sugamadex contra 50,4 min no grupo neostigmina-glicopirrolato.³⁰ O tempo para atingir TOF de 0,9 após 0,6 mg/kg de rocurônio foi significativamente mais curto com 4 mg/kg de sugamadex (1,8 minuto) do que com 70 mcg/kg de neostigmine mais glicopirrolato (17,4 minutos) ou 1 mg/kg de edrofônio mais 10 mcg/kg de atropina (5,5 minutos). O mesmo foi observado para TOF de 0,8 e 0,7.³¹

Estudo randomizado, duplo-cego e multicêntrico comparando o uso do rocurônio/sugamadex com o cisatracúrio/neostigmine no BNM moderado (reaparecimento de T2) demonstrou que, no grupo rocurônio 0,6 mg/kg - sugamadex 2 mg/kg, a recuperação de TOF 0,9 é cinco vezes mais rápida que no grupo cisatracúrio 0,15 mg/kg- neostigmine 50 mcg/kg + glicopirrolato 10 mcg/kg.³² O mesmo foi constatado ao avaliar-se o TOF de 0,8 e 0,7.³²

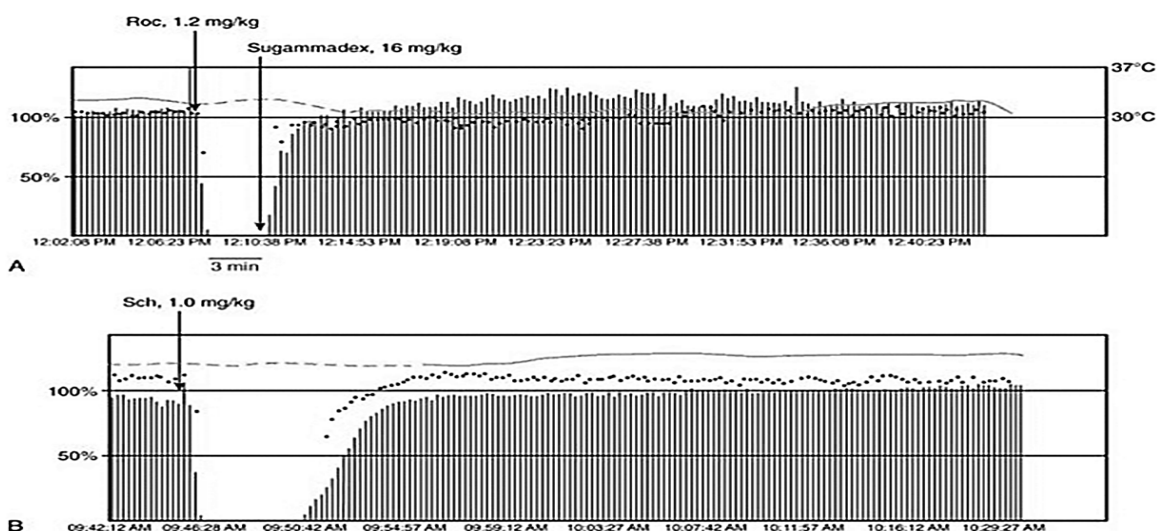


Figura 3 - A. Recuperação da intensidade de contração e da razão TOF após administração de 1,2 mg/kg de rocurônio, seguido de 16 mg/kg de sugamadex após três minutos. A recuperação de T1 de 90% e razão do TOF de 0,94 ocorreu em 110 segundos. O tempo decorrido entre a administração do rocurônio e a recuperação de 90% de T1 foi de quatro minutos e 47 segundos. B. Efeito da administração de 1,0 mg/kg de succinilcolina (Sch) com recuperação espontânea de 90% de T1 ocorreu após nove minutos e 23 segundos. Fonte: Naguib M.²

Segundo Lee *et al.*³³, em estudo randomizado, duplo-cego e multicêntrico, quando comparada a reversão do bloqueio profundo pelo sugamadex (dose de 16 mg/kg) três minutos após a administração de 1,2 mg/kg de rocurônio com a recuperação espontânea após 1,0 mg/kg de succinilcolina, o tempo necessário é de aproximadamente 2,5 minutos (ou seja, 40%), menor no grupo do rocurônio.

Outro autor relata, em trabalho randomizado e duplo-cego, que o sugamadex promove reversão do vecurônio mais rapidamente que o neostigmine. Nesse estudo foi utilizada dose de indução de 0,1 mg/kg de vecurônio. Os pacientes foram divididos em dois grupos: sugamadex 2 mg/kg ou neostigmine 50 mcg/kg mais glicopirrolato 10 mcg/kg. Ao final da cirurgia, no reaparecimento de T2 no TOF, o bloqueio foi revertido e o tempo para alcançar o TOF de 0,9 foi de 2,7 e 17,9 min, respectivamente. O mesmo foi observado para o TOF de 0,8 e de 0,7.³⁴

Estudos randomizados ressaltaram que, apesar do sevoflurano prolongar o efeito dos ABNMs, a recuperação do BNM com sugamadex independe do regime de manutenção da anestesia. Em um ensaio, os pacientes receberam 0,6 mg/kg de rocurônio na indução anestésica e a anestesia foi mantida aleatoriamente com propofol ou sevoflurano. Na aparição de T2 no TOF, foram administrados 2 mg/kg de sugamadex. Não houve diferença significativa entre os grupos para o tempo de recuperação das relações TOF de 0,7 (1,3 e 1,3 minutos, respectivamente), 0,8 (1,5 e 1,5 minutos) e 0,9 (1,8 e 1,8 minutos).²⁵ Em outro trabalho, o sugamadex em dose ≥ 4 mg/kg promoveu rápida reversão do BNM profundo induzido por rocurônio ou vecurônio em anestesia mantida com sevoflurano. Os pacientes (n=102) foram divididos em dois grupos: rocurônio 0,9 mcg/kg ou vecurônio 0,1 mcg/kg. Ao final da cirurgia, após 1-2 PTC, esses pacientes receberam as seguintes doses únicas de sugamadex: 0,5; 1,0; 2,0; 4,0 ou 8,0 mg/kg. O efeito dose-resposta para atingir TOF de 0,9 foi crescente, de acordo com a dose. No grupo rocurônio (0,5 mg/kg) 79,8 min; (4 mg/kg) 1,7 min (8,0 mg/kg) 1,1 min; e no grupo vecurônio (0,5 mg/kg) 68,4 min; (4 mg/kg) 3,3 min; (8 mg/kg) 1,7 min. Houve, ainda, BNM recorrente na monitorização em cinco pacientes sem repercussões clínicas (todos esses pacientes haviam recebido dose de sugamadex abaixo de 1 mg/kg).³⁵

Trabalho randomizado e duplo-cego salientou que o sugamadex permite a reversão do BNM moderado mais segura que o neostigmine, quando é feita

apenas uma avaliação visual do TOF. Nesse estudo 50 pacientes tiveram suas anestésias com rocurônio e foram monitorizados com o TOF, que só poderia ser avaliado visualmente pelo anestesista. Após as cirurgias, ao reaparecimento visual da segunda contração, foi administrado em um grupo sugamadex 2 mg/kg e em outro neostigmine 50 mcg/kg. A extubação baseava-se no aparecimento visual de quatro contrações à estimulação do nervo periférico e em achados clínicos. Após a extubação, o período de recuperação inseguro (até atingir um TOF de 0,9) foi medido nos dois grupos. A média no grupo sugamadex foi de 1,7 minuto (0,7-3,5) e no grupo neostigmine foi de 13,3 minutos (3,5-28,9). Os valores médios do TOF na detecção visual do quarto estímulo foram de 0,34 (0,0-0,56) no grupo neostigmine e 0,86 (0,64-1,04) no grupo sugamadex. Isto demonstra que existe um hiato entre a observação visual e o valor real do TOF e que esse hiato é menor com o uso do sugamadex.³⁶

Demonstrou-se que o sugamadex é um agente de reversão rápido, seguro e com tempos de recuperação similares para crianças, adolescente, adultos e para um pequeno grupo de menores de dois anos. O tempo médio para alcançar o TOF de 0,9 com 2 mg/kg de sugamadex foi de 0,6 min em bebês, 1,1-1,9 min em crianças, adolescentes a adultos, enquanto com o placebo foi de 19,6-29,5 min.²⁹

Em estudo comparando paciente com função renal normal e aqueles com dano grave, a eficácia do sugamadex foi semelhante na reversão do bloqueio. O tempo médio para alcançar TOF de 0,9 com 2 mg/kg de sugamadex foi de 1,6 min nos pacientes normais e 2,0 min nos nefropatas.³⁷

Recentemente, McDonnell *et al.*³⁸ publicaram um relato de caso no qual uma paciente de 33 anos, sem história prévia de alergias, que seria submetida à videolaparoscopia para investigação de infertilidade apresentou, durante a indução anestésica, reação anafilática grave ao rocurônio com colapso cardiovascular. Após 19 minutos de massagem cardíaca e cinco doses de adrenalina (totalizando 4 mg) sem sucesso, foram dados à paciente 500 mg de sugamadex (6,5 mg/kg) quatro minutos após a última dose de adrenalina, o que levou à recuperação do estado hemodinâmico em aproximadamente 45 segundos após o bolus de sugamadex. Apesar dos autores não terem encontrado causa clara para o ocorrido e de não haver evidência científica, o potencial uso do sugamadex no manejo do choque anafilático induzido por rocurônio merece ser citado.³⁸

TOLERÂNCIA

O sugamadex foi bem tolerado e a maioria dos efeitos adversos foram classificados como suaves e moderados.^{15,18,27,29,31} A disgeusia (gosto amargo ou metálico na boca) foi incomum nas doses recomendadas, mas foi o efeito adverso mais frequente em altas doses.⁵

Efeitos adversos com incidência acima de 2% e que ocorreram pelo menos duas vezes mais que no grupo placebo incluíram movimento, caretas ou chupar o tubo traqueal (8% vs 1,4% no placebo) e tosse (2,8% vs 1,4%), o que pode refletir reversão extremamente rápida do bloqueio. A consciência peroperatória foi incomum e a relação desse evento com o sugamadex é desconhecida.²³ O BNM residual ou recorrente foi incomum e quando ocorreu foi, na maioria, em indivíduos que receberam dose mais baixas que as recomendadas (< 2 mg/kg de sugamadex).²³ A frequência de reações alérgicas ou hipersensibilidade foi baixa (< 1%) e verificou-se principalmente com doses acima das recomendadas (> 16 mg/kg).²³ O sugamadex, em geral, foi bem tolerado por pacientes com doença cardíaca e pulmonar (incluindo asma, DPOC e bronquite).^{5,23}

DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO

Deve ser administrado em injeção endovenosa única em *bolus* e de forma rápida (em 10 segundos) sob supervisão de um anestesiológico.^{5,23} Recomenda-se o monitoramento apropriado do nível de BNM.⁵

As doses recomendadas de sugamadex são: 2 mg/kg com recuperação espontânea de pelo menos T2 no TOF, 4 mg/kg se a recuperação atingiu pelo menos 1 a 2 PTC ou 16 mg/kg para reversão imediata de bloqueio profundo.²³ Se for necessário recurarizar o paciente, deve-se aguardar 24 horas para o uso de ABNMs esteroidais ou optar por benzilisoquinolínicos.

O uso de sugamadex não é recomendado em pacientes com hipersensibilidade conhecida à droga ou quaisquer excipientes e nos portadores de insuficiência renal grave.^{5,23} O uso em recém-nascidos e bebês (< 2 anos), devido à falta de dados disponíveis, ainda não é recomendado.²³

A dose em pacientes obesos deve ser baseada no peso corporal ideal.²³ As doses para crianças e adolescentes (2-17 anos) deve ser a mesma do adulto, assim com para idosos.²³

DISCUSSÃO

Apesar de ter melhor perfil de tolerância em relação à succinilcolina, o rocurônio não é indicado como agente de primeira linha para uso em intubação de sequência rápida devido à sua ação duradoura.³⁹ O uso de sugamadex poderia, teoricamente, encurtar o período de ação do rocurônio², podendo ser usado para reverter rapidamente o seu efeito em uma situação “não intuba, não ventila”. Entretanto, devido a essa situação não poder ser estudada de forma ética, somente a experiência clínica do sugamadex poderá ajudar a indicar seu uso como um agente de reversão de emergência.² Ou seja, num futuro próximo poderia ser possível eliminar a succinilcolina da indução em sequência rápida.⁴⁰

O uso do sugamadex poderá diminuir a necessidade da monitorização de rotina do bloqueio neuromuscular, pois foi demonstrado que é possível detectar visualmente duas respostas ao TOF para a administração de 2 mg/kg da droga ou 1-2 respostas na PTC para administração de 4 mg/kg. Afinal, mesmo quando disponível, poucos anestesiológicos usam essa monitorização de rotina na prática.⁴¹

O uso do sugamadex diminui o risco de efeitos adversos associados aos anticolinesterásicos e anticolinérgicos atualmente utilizados. Além disso, nos estudos feitos até o momento, o sugamadex parece não ter efeitos hemodinâmicos e o bloqueio residual nas doses recomendadas é infrequente.⁵

Entre as limitações do sugamadex está a impossibilidade do uso de BNMs esteroides no caso de necessidade de recurarização dentro de 24 horas. Além disso, não exerce efeito sobre os ABNMs não esteroides.^{2,5}

Algumas questões têm sido levantadas por diversos autores, como o fato da facilidade de reversão poder levar ao uso desnecessário e indiscriminado de altas doses de ABNM, o que colocaria os pacientes em risco e esconderia níveis inadequados de anestesia e analgesia.^{5,40} No entanto, cabe a cada anestesiológico lembrar que os ABNMs devem ser usados, como qualquer outra droga, nas doses suficientes requeridas em cada situação. Esta nova droga pode melhorar a qualidade da anestesia, que muitas vezes é realizada com bloqueio insuficiente devido ao receio quanto às condições e atrasos no despertar.⁴¹

Conforme já foi feito em outros países, são necessárias análises farmacoeconômicas baseadas nos custos hospitalares e de aquisição do sugamadex no nosso país.^{2,5,42} A indústria farmacêutica é um dos res-

ponsáveis pela relutância das instituições em adotar novas drogas, pois estas chegam ao mercado com preço irreal.⁴³ A ampola de 200 mg de sugamadex é comercializada na Europa por € 78,00 (aproximadamente U\$ 100,00)⁴⁴ e no Brasil por R\$ 280,00. Esses valores fazem com que o sugamadex seja relegado a situações especiais como bloqueios residuais e emergências.^{2,43} Análise de custo-benefício é complexa, pois não pode ser reduzida simplesmente à avaliação do custo da droga e gastos com tempo de sala cirúrgica. A melhora de resultado para os pacientes deve ser levada em conta, o que torna essa análise pouco matemática.^{2,42}

Outros problemas relacionados ao uso do sugamadex ainda devem ser elucidados.^{41,45} Um deles refere-se à incidência de hipersensibilidade à droga, que só será verdadeiramente conhecida com o seu uso em larga escala. Quando a FDA emitiu a carta de “não aprovado” em agosto de 2008, baseou-se no potencial de reações alérgicas/hipersensibilidade, e não na falta de eficácia da droga.⁵ Outro problema refere-se aos grupos estudados até então, que não incluíram pacientes debilitados (ASA IV), com doenças neuromusculares (ex: miastenia grave), gestantes e bebês.¹⁷

Não há dúvidas de que o sugamadex é uma droga revolucionária cujo impacto na prática anestésica tem sido comparada por muitos ao surgimento do propofol.² Enfim, deve-se lembrar que a boa prática da anestesiologia jamais deve ser comprometida pela disponibilidade de excelentes drogas e antagonistas.^{40,41,45}

REFERÊNCIAS

- Naguib M, Lien CA. Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists. In: Miller RD. Miller's Anesthesia. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier; 2010. p. 859-911.
- Naguib M, Sugammadex: Another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. *Anesth Analg* 2007; 104:575-81.
- Braga AFA, Portério GMB. Bloqueadores neuromusculares e antagonistas. In: Cangiani LM, Posso IP, Portério GMB et al. Tratado de anestesiologia SAESP6ª ed. São Paulo: Atheneu; 2006. p. 535-57.
- Donati F, Bevan DR. Neuromuscular blocking agents. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. Clinical anesthesia. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 421-52.
- Yang LPH, Keam SJ. Sugamadex: uma revisão de seu uso na prática anestésica. *Drugs*. 2009; 69(7):919-42.
- Caldwell JE. Clinical limitations of acetylcholinesterase antagonists. *J Crit Care*. 2009 Mar; 24(1): 218.
- Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Franklin M, Avram MJ, Vender JS. Residual paralysis at the time of tracheal extubation. *Anesth Analg*. 2005; 100:1840-45.
- Kim KS, Lew SH, Cho HY, Cheong MA. Residual paralysis induced by either vecuronium or rocuronium after reversal with pyridostigmine. *Anesth Analg*. 2002; 95:1656-60.
- Debaene B, Plaud B, Dilly MP, Donati F. Residual paralysis in de PACU after a single intubating dose of nondespoliarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology*. 2003; 98:1042-8.
- Naguib M, Kopman AF, Ensor JE. Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarization: a meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2007; 98:302-16.
- Berg H, Roed J, Viby-Mogensen J, et al. Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. A prospective, randomised, and blinded study of postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium and pancuronium. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997; 41:1095-103.
- Hayes AH, Mirakhur RK, Breslin DS, Reid JE, McCourt KC. Postoperative residual block after intermediate-acting neuromuscular blocking drugs. *Anaesthesia*. 2001; 56:312-8.
- McCaul C, Tobin E, Boylan JF, McShane AJ. Atracurium is associated with postoperative residual curarization. *Br J Anaesth*. 2002; 89:766-9.
- Rodrigues RC. Monitorização da transmissão e do bloqueio neuromuscular. In: Cangiani LM, Posso IP, Portério GMB, et al. Tratado de anestesiologia SAESP6ª ed. São Paulo: Atheneu; 2006. p. 559-71.
- De Boer HD, Driessen JJ, Marcus MAE, et al. Reversal of rocuronium-induced (1.2 mg/kg) profound neuromuscular block by sugammadex: a multicenter, dose-finding and safety study. *Anesthesiology*. 2007 Aug; 107(2):239-44.
- Murphy GS, Szokol JW. Monitoring neuromuscular blockade. *Int Anesthesiol Clin*. 2004; 42:25-40.
- Miller RD. Sugammadex: an opportunity to change the practice of anesthesia? *Anesth Analg*. 2007 Mar; 104(3):477-8.
- Sparr HJ, Vermeij KM, Beaufort AM, et al. Early reversal of profound rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex in a randomized multicenter study: efficacy, safety, and pharmacokinetics. *Anesthesiology*. 2007 May; 106(5):935-43.
- Gijzenbergh F, Ramael S, Houwing N, et al. First human exposure of Org 25969, a novel agent to reverse the action of rocuronium bromide. *Anesthesiology*. 2005 Oct; 103(4):695-703.
- Munro IC, Newberne PM, Young VR, Bar A. Safety assessment of gamma-cyclodextrin. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2004; 39 (Suppl. 1):3-13.
- Epemolu O, Bom A, Hope F, et al. Reversal of neuromuscular blockade and simultaneous increase in plasma rocuronium concentration after the intravenous infusion of the novel reversal agent Org 25969. *Anesthesiology*. 2003 Sep; 99 (3):632-7.
- Sorgenfrei IF, Norrild K, Larsen PB, 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.
- European Medicines Agency. Bridion (sugammadex sodium) 100 mg/mL: summary of product characteristics [Cited 2011 Mar 15]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/enGB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000885/WC500052310.pdf.
- Pühringer FK, Rex C, Sielenkämper AW, et al. Reversal of profound, high-dose rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex at two different time points: an international,

- multicenter, randomized, dose-finding, safety assessor-blinded, phase II trial. *Anesthesiology*. 2008 Aug; 109(2):188-97.
25. Vanacker BF, Vermeyen KM, Struys MM, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with the novel drug sugammadex is equally effective under maintenance anesthesia with propofol or sevoflurane. *Anesth Analg*. 2007; 104:563-8.
 26. Wagner S, Pühringer FK, Spies C, et al. Sugammadex reverses neuromuscular blockade after continuous infusion of rocuronium in patients under sevoflurane or propofol maintenance anesthesia [abstract no. S218]. *Anesth Analg*. 2008 Mar; 106(Suppl. 3):S218.
 27. Groudine SB, Soto R, Lien C, et al. A randomized, dose finding, phase II study of the selective relaxant binding drug, sugammadex, capable of safely reversing profound rocuronium-induced neuromuscular block. *Anesth Analg*. 2007 Mar; 104(3):555-62.
 28. Suy K, Morias K, Cammu G, et al. Effective reversal of moderate rocuronium- or vecuronium-induced neuromuscular block with sugammadex, a selective relaxant binding agent. *Anesthesiology*. 2007 Feb; 106(2):283-8.
 29. Plaud B, Meretoja O, Hofmockel R, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex in pediatric and adult surgical patients. *Anesthesiology*. 2009 Feb; 110 (2):284-94.
 30. Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, et al. Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex: a randomized comparison with neostigmine. *Anesthesiology*. 2008 Nov; 109(5):816-24.
 31. Sacan O, White PF, Tufanogullari B, et al. Sugammadex reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade: a comparison with neostigmine-glycopyrrolate and edrophonium atropine. *Anesth Analg*. 2007 Mar; 104(3):569-74.
 32. Flockton EA, Mastronardi P, Hunter JM, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with sugammadex is faster than reversal of cisatracurium-induced block with neostigmine. *Br J Anaesth*. 2008 May; 100 (5): 622-30.
 33. Lee C, Jahr JS, Candiotti KA, et al. Reversal of profound neuromuscular block by sugammadex administered 3 minutes after rocuronium: a comparison with spontaneous recovery from succinylcholine. *Anesthesiology*. 2009 May; 110(5):1020-5.
 34. Khuenl-Brady KS, Wattwil M, Vanacker BF, et al. Sugammadex provides faster reversal of vecuronium-induced neuromuscular blockade compared with neostigmine: A multicenter, randomized, controlled trial. *Anesth Analg*. 2010 Jan; 110(1):64-73.
 35. Duvaldestin P, Kuizenga K, Saldien V, et al. A Randomized, dose-response study of sugammadex given for the reversal of deep rocuronium- or vecuronium-induced neuromuscular blockade under sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg*. 2010 Jan; 110(1):74-82.
 36. Illman HL, Laurila P, Antila H, Meretoja OA, Alahuhta S, Oikkola KT. The duration of residual neuromuscular block after administration of neostigmine or sugammadex at two visible twitches during train-of-four monitoring. *Anesth Analg*. 2011 Jan; 112(1):63-8.
 37. Staals LM, Snoeck MMJ, Driessen JJ, et al. 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.
 38. McDonnell NJ, Pavy TJG, Green LK, Platt PR. Sugammadex in the management of rocuronium-induced anaphylaxis. *Br J Anaesth*. 2011 Feb; 106(2): 199-201.
 39. Perry JJ, Lees JS, Sillberg VA, et al. Rocuronium versus succinylcholine for rapid sequence induction intubation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Apr 16; 16(2):CD002788.
 40. Hemmerling TM, Geldner G. Sugammadex: Good drugs do not replace good clinical practice. *Letter Anesth Analg*. 2007 Nov; 105(5):1506.