

UTILIZAÇÃO DO SUGAMADEX: DA EVIDÊNCIA À PRÁTICA CLÍNICA

USE OF SUGAMMADEX: FROM EVIDENCE TO CLINICAL PRACTICE

António Augusto¹, Fernando Torres², Hugo Vilela³, Isabel Fragata⁴, Lucindo Ormonde⁵, Manuela Vieira⁶, Pedro Amorim⁴, Simão Esteves⁴, Susana Vargas⁷

¹Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE

²Hospital Cuf Descobertas

³Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE – Hospital de Santa Maria

⁴Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE

⁵Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, EPE

⁶Centro Hospitalar do Porto, EPE – Hospital Geral de Santo António

⁷Hospital de S. João, EPE

RESUMO

O bloqueio neuromuscular (BNM) residual é um fenómeno frequente em doentes cirúrgicos após administração de relaxantes musculares. Está associado a um aumento da morbilidade e mortalidade pós-operatória devido às complicações clínicas dos eventos associados.

O sugamadex é um novo fármaco para reversão do BNM induzido por rocurónio ou vecurónio. Como primeiro agente selectivo de ligação aos relaxantes musculares, é promissor em termos de eficácia e perfil de segurança. Apresenta um perfil de eficácia e segurança significativamente diferente ao verificado actualmente com as opções farmacológicas disponíveis. É expectável um valor terapêutico acrescentado significativo sobre estas mesmas opções, com importantes alterações na prática clínica anestésica e cirúrgica, com ganhos para os doentes, para os médicos e para o próprio hospital.

Baseados na literatura e na experiência clínica, os autores partilham as suas reflexões relativas ao uso de sugamadex. Apresentam uma proposta para a sua utilização na prática clínica corrente, de acordo com as indicações do RCM, características dos doentes e situações clínicas específicas.

Palavras Chave: Sugamadex, bloqueio neuromuscular, reversão, relaxantes musculares.

ABSTRACT

Residual neuromuscular blockade is frequently found within surgical patients after administration of neuromuscular relaxants. Several clinical complications are associated with this blockade, leading to an increase of post-surgical morbidity and mortality.

Sugammadex is a new neuromuscular blockade reversal agent for rocuronium and vecuronium. As the first selective relaxant binding agent, it is promising in terms of efficacy and patients safety. Its safety and efficacy profile is significantly different from the currently available options. A significant added therapeutic value is expected over these options, with major changes in anesthetic and surgical practice with gains for patients, physicians and hospitals. Herewith, authors share their thoughts about the use of sugammadex, based on literature and clinical practice. They present a proposal for its use in daily practice, based on approved indications, patient characteristics and specific situations.

Keywords: sugammadex, neuromuscular blockade, reversal, neuromuscular relaxants.

O Bloqueio Neuromuscular (BNM) Residual é frequentemente descrito e resulta da reversão incompleta da acção dos relaxantes neuromusculares, em doentes submetidos a anestesia geral. A incidência deste fenómeno (TOF <0,7-0,9) está descrita entre valores que vão desde 16% a 88%.^{1,2,3} A evidência clínica tem demonstrado que sinais e sintomas consideráveis de BNM persistem até uma razão de TOF de 0,9.^{4,5}

As complicações pós-operatórias associadas ao BNM estão amplamente documentadas. Incluem a alteração dos reflexos protectores das vias aéreas com risco de aspiração, o estímulo ventilatório diminuído em resposta à hipoxemia, a disfunção faríngea, a hipoxemia, a diplopia e a fraqueza muscular - situações potencialmente relacionadas com morbilidade e mortalidade pós-operatórias.^{3,4,7}

O sugamadex surge como uma nova molécula e uma solução inovadora e promissora na redução da incidência do

BNM residual pós-operatório, quando induzido pelo rocurónio ou vecurónio.

O sugamadex é uma gamaciclodextrina modificada e o primeiro e único fármaco da classe dos agentes selectivos de ligação aos relaxantes. Actua sobretudo ao nível do plasma através do encapsulamento dos relaxantes neuromusculares aminosteróides rocurónio e vecurónio. É bem tolerado, isento de efeitos adversos associados aos inibidores da acetilcolinesterase, com a possibilidade de uma reversão imediata e completa, independentemente da profundidade do BNM, difícil de atingir com estes inibidores (ou mesmo impossível no BNM profundo). Contribuirá, deste modo, para uma optimização e maior segurança do processo anestésico.⁶

Existe ainda experiência limitada inerente à introdução recente de um produto inovador no mercado. Os autores, baseados na literatura disponível e na experiência de

utilização do fármaco, apontam várias vantagens provenientes do perfil de eficácia e segurança associados à utilização do sugamadex.

No cenário actual, em que se inicia a introdução do sugamadex nos hospitais públicos do país, foi considerado oportuno reflectir e discutir as situações em que a administração deste novo fármaco poderá ou deverá ser recomendada. Deste exercício resultou a elaboração de uma proposta para a utilização do sugamadex na reversão do BNM induzido pelo rocurónio ou vecurónio, com base na literatura disponível e nas indicações aprovadas no Resumo das Características do Medicamento (RCM).

PROPOSTA PARA A UTILIZAÇÃO DO SUGAMADEX NA REVERSÃO DO BLOQUEIO NEUROMUSCULAR INDUZIDO PELO ROCURÓNIO OU VECURÓNIO

Em situações de emergência, nomeadamente:

- a) Reversão imediata do BNM muito profundo em situações de intubação e/ou ventilação impossíveis;
- b) Episódio respiratório crítico pós-operatório, associado a suspeita ou evidência clínica e/ou instrumental de BNM residual.

Em situação de impossibilidade de reversão farmacológica do BNM com inibidores da acetilcolinesterase, nomeadamente no bloqueio profundo (ausência de resposta ao TOF).

Em situações consideradas de risco para a reversão farmacológica do BNM com inibidores da acetilcolinesterase, nomeadamente:

- a) Patologia cardiovascular:
 - doença cardíaca isquémica;
 - insuficiência cardíaca crónica;
 - arritmia.
- b) Patologia respiratória;
- c) Patologia neuromuscular.

Em intervenções/situações específicas:

- a) Obesidade mórbida;
- b) Que possam beneficiar de um BNM profundo mantido de curta duração:
 - broncoscopia rígida;
 - laparoscopia;
 - cirurgia de ambulatório;
 - cirurgia com pesquisa intra-operatória da função nervosa motora.

Em alternativa à prática clínica actual em doentes com bloqueio neuromuscular ligeiro a moderado (reaparecimento de T2), por vecurónio ou rocurónio.

Nota: Recomenda-se a monitorização do BNM e a utilização da dose de sugamadex adequada ao nível de bloqueio observado.

Tabela 1

O objectivo deste artigo é a partilha desta proposta. (tabela 1) A análise da informação disponível foi feita, tendo em consideração os seguintes pontos:

1. Indicações aprovadas em RCM;⁹
2. Grupos de risco: a tolerabilidade e eficácia do sugamadex foi demonstrada em ensaios clínicos numa diversidade de grupos de doentes, incluindo idosos, obesos, pediátricos e com patologia respiratória, cardiovascular ou renal;^{8,10-12}
3. Situações clínicas específicas;^{8,13-17}
4. Situações de emergência.^{8,18}

Com base nas conclusões do grupo, foi definida uma proposta de utilização do sugamadex que concilia a evidência científica e clínica disponível com a prática corrente anestésica. Esta proposta poderá constituir um documento orientador para uma boa prática na utilização do sugamadex.

Pela primeira vez existe a possibilidade de reverter rapidamente níveis moderados ou profundos de BNM induzidos pelo rocurónio ou pelo vecurónio. A administração de sugamadex é apropriada numa vasta gama de situações cirúrgicas incluindo intervenções de curta (incluindo cirurgia ambulatória), média ou longa duração, assim como numa diversidade de situações específicas de cada doente.

Considera-se que todas as partes integrantes do sistema de prestação de cuidados de saúde beneficiarão do uso adequado de sugamadex na reversão do BNM induzido por vecurónio ou rocurónio. A utilização de sugamadex apresenta um grande potencial em termos de redução de tempos de ocupação de salas operatórias, bem como de diminuição de possíveis complicações pós-operatórias com consequente redução de tempos de internamento e de custos. Esse potencial resulta não só de uma maior eficácia como também de um perfil de segurança acrescido, em virtude da possível redução da morbilidade e mortalidade associadas ao BNM residual e aos efeitos secundários dos inibidores da acetilcolinesterase.

Os autores consideram estar perante um fármaco inovador, que poderá oferecer benefícios únicos na reversão do BNM, com potencial para transformar o futuro da prática da anestesia geral.

Bibliografia

1. Naguib M, Kopman AF, Ensor JE. Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarization: a meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia* 2007;99:302-16.
2. Murphy GS. Residual neuromuscular blockade: incidence, assessment and relevance in the postoperative period. *Anaesthesia* 2006;72:97-109.
3. Claudius C, Gervey LH, Viby-Mogensen J. The undesirable effects of neuromuscular blocking drugs. *Anaesthesia* 2009;64(Suppl.1):10-21.
4. Murphy GS, et al. Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanaesthesia care unit. *Anesth Analg* 2008;107:130-7.
5. Kopman, AF. Neuromuscular monitoring: Old issues, new controversies. *Journal of Critical Care* 2009;24:11-20.
6. Berg M, et al. Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. A prospective, randomized, and blinded study of postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium and pancuronium. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:1098-103.
7. Murphy GS, et al. Residual paralysis at the time of tracheal extubation. *Anesth Analg* 2005;100:1640-5.
8. Yang LPH, Keam SJ. Sugamadex - A review of its use in anaesthetic practice. *Drugs* 2009;69(7):919-42.
9. RCM Bridion® <http://www.amea.europa.eu/humandocx/PDFs/EPAR/bridion/H-885-PI-pt.pdf>
10. Plaud B, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugamadex in pediatric and adult surgical patients. *Anesthesiology* 2009;110(2):284-94.
11. Dahl V, et al. Safety and efficacy of sugamadex for the reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in cardiac patients undergoing non-cardiac surgery. *Br J Anaesthesia* 2009;103(10):874-84.
12. Staelen LM, et al. Multicentre, parallel-group, comparative trial evaluating the efficacy and safety of sugamadex in patients with end-stage renal failure or normal renal function. *Br J Anaesth* 2008;101(4):492-7.
13. Jones RK, et al. Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugamadex: A randomized comparison with neostigmine. *Anesthesiology* 2008;109(5):816-24.
14. Khuntia-Brady KS, et al. Sugamadex provides faster reversal of vecuronium-induced neuromuscular blockade compared with neostigmine: A multicenter, randomized, controlled trial. *Anesth Analg* 2009; [Epub ahead of print] DOI: 10.1213/ane.0b013e3181ee8839
15. Lee C, et al. Reversal of profound neuromuscular block by sugamadex administered 3 minutes after rocuronium: A comparison with spontaneous recovery from succinylcholine. *Anesthesiology* 2009;110(8):1030-5.
16. Flackton EA, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with sugamadex is faster than reversal of cisatracurium-induced block with neostigmine. *Br J Anaesth* 2008;100:622-30.
17. Rex C, et al. Reversal of neuromuscular blockade by sugamadex after continuous infusion of rocuronium in patients randomized to sevoflurane or propofol maintenance anaesthesia. *Anesthesiology* 2009;111(1):30-5.
18. Mirakhur RK. Sugamadex in clinical practice. *Anaesthesia* 2009;64(Suppl.1):S5-S6.