

Dose ED90 de Sugamadex para reverter o bloqueio neuromuscular com rocurônio em pacientes obesos

Sugammadex ED90 dose to reverse the rocuronium neuromuscular blockade in obese patients.

MAURO PRADO DA SILVA¹; CHRISTIANO MATSUI¹; DANIEL DONGIOU KIM¹; JOAQUIM EDSON VIEIRA²; CARLOS ALBERTO MALHEIROS¹; LIGIA ANDRADE SILVA TELLES MATHIAS¹.

R E S U M O

Objetivos: determinar a ED90 (dose mínima eficaz em 90% dos pacientes) de sugamadex para a reversão de bloqueio neuromuscular (BNM) moderado induzido pelo rocurônio em pacientes com obesidade grau III submetidos à cirurgia bariátrica. **Métodos:** estudo prospectivo com o método de projeção sequencial para cima e para baixo da moeda enviesada. As seguintes doses foram escolhidas: 2,0mg/kg⁻¹, 2,2mg/kg⁻¹, 2,4mg/kg⁻¹, 2,6mg/kg⁻¹, 2,8mg/kg⁻¹. A reversão completa de BNM induzido por rocurônio considerou uma relação T4/T1 $\geq 0,9$ na medida do TOF. Após a indução da anestesia geral e calibração do estimulador de nervo periférico e acelerômetro, rocurônio 0,6mg/kg⁻¹ foi injetado. Infusão contínua de propofol e remifentanil, e bolus intermitente de rocurônio foram injetados durante todo o procedimento. **Resultados:** trinta e um pacientes foram avaliados, 26 dos quais bem-sucedidos e cinco sem reversão completa do BNM moderado promovido pelo sugamadex. O tempo médio para completar reversão de BNM foi 213 segundos (172 a 300 segundos; mediana, 25-75%). O ED90 de sugamadex calculado pela regressão foi de 2,39mg/kg⁻¹ com um intervalo de confiança de 95% (2,27 a 2,46mg/kg⁻¹). **Conclusão:** o ED90 de sugamadex em pacientes com obesidade grau III ou superior foi 2,39mg/kg⁻¹.

Descritores: Obesidade. Ciclodextrinas. Relação Dose-Resposta a Droga.

INTRODUÇÃO

As alterações fisiopatológicas determinadas pela obesidade podem afetar a distribuição e eliminação de medicamentos^{1,2}. A maioria dos medicamentos com alta solubilidade lipídica tem volume de distribuição elevada³. Medidas de correção de peso para indicar o melhor esquema de administração de drogas em obesos foram propostas⁴⁻⁶. Um método simples e fácil de calcular o peso corporal ideal (PCI) considera altura em centímetros (cm) menos 100 para os homens e para as mulheres a altura em centímetros menos 110⁷.

Sugamadex, um agente de ligação seletiva que reverte o bloqueio neuromuscular (BNM) induzido pelo rocurônio pode distribuir-se rapidamente no fluido extracelular que deve ser, portanto, considerado como seu volume de distribuição (VD)⁸. Esta substância é utilizada em adultos de peso normal a 2mg/kg, a fim de promover a reversão de BNM moderada, mensurada pela sequencia de quatro estímulos (TOF) ($T4/T1 \geq 0,9$); a 4mg/kg para a reversão de BNM profundo; e a uma dose de 16mg/kg para reversão imediata do BNM induzido por rocurônio⁹⁻¹³.

Resultados em pacientes com obesidade grau III submetidos à cirurgia bariátrica laparoscópica sob BNM indicaram uma dose ótima de sugamadex a 2mg/kg com base em 140% do PCI para pacientes com bloqueio neuromuscular moderado¹⁴. No entanto, um estudo observacional prospectivo constatou que 23,4% dos pacientes necessitaram de uma segunda dose de sugamadex para reverter um BNM moderado em um intervalo de tempo de dois minutos, quando uma dose de 2mg/kg foi utilizada em comparação com o tempo de reversão entre não obesos¹⁵.

Existem métodos de avaliação sequencial para variáveis com resposta binária utilizados para a determinação da concentração ou dose associada ao ponto de 50% da curva de dose-resposta; o método *up-and-down* é comumente utilizado em pesquisas em anestesia¹⁶. Resumidamente, o primeiro paciente com uma resposta positiva à dose recebida irá indicar uma dose subsequente inicial inferior para o próximo paciente; se um paciente não apresenta uma resposta positiva, o próximo vai receber uma dose mais elevada. Este procedimento é repetido até o final do experimento determinado¹⁷.

Estudos anteriores sugeriram que a reversão do BNM em pacientes obesos mórbidos poderia ser alcan-

1 - Hospital Central da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia (ISCM), Serviço de Anestesiologia, São Paulo, SP, Brasil. 2 - Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Serviço de Anestesiologia, Departamento de Cirurgia, São Paulo, SP, Brasil.

Tabela 1. Dados antropométricos e tempos dos procedimentos (mediana, 25-75%).

	Sucesso (n=26)	Falhas (n=5)
Idade (anos)	42 (35-45)	45 (40-52)
Altura (m)	1,62 (1,55-1,73)	1,59 (1,59-1,67)
Peso (Kg)	126,5 (110-149)	130 (124-130)
IMC (kg/cm ²)	49,3 (44,3-52,0)	46,7 (46,6-51,4)
Tempo de cirurgia (min)	194,5 (158,5-223,7)	220 (203,0-225,0)
Tempo de anestesia (min)	240 (206-295)	300 (270-305)
Tempo para despertar (min)	10,5 (7,2-15,7)	12 (10,0-20,0)
Dose total de rocurônio (mg)	96 (84,2-117,8)	100 (79,2-119,4)
Dose total sugamadex (mg)	123,6 (108-160,8)	117,6 (107,8-136,8)

IMC: índice de massa corpórea.

çado com doses de 4mg/kg no bloqueio profundo considerando o peso corporal ideal, ou 2mg/kg, independentemente de se considerar peso corporal ideal ou real^{18,19}.

Este estudo tem como objetivo determinar a dose mínima eficaz de sugamadex em 90% dos pacientes obesos (ED90) necessária para completar a reversão do bloqueio neuromuscular moderado induzido pelo rocurônio usando o desenho *up-and-down* da moeda tendenciosa (DMT), em pacientes com obesidade grau III submetidos à cirurgia bariátrica. O tempo médio para reversão do BNM nestes pacientes com obesidade grau III ou maior também foi registrado.

MÉTODOS

Estudo prospectivo com o método sequencial *up-and-down* da moeda tendenciosa (desenho da moeda tendenciosa – DMT) para determinar a ED90 de pacientes com obesidade grau III ou maior, submetidos à cirurgia bariátrica, que receberam sugamadex para a reversão de bloqueio neuromuscular moderado induzido por rocurônio. Foram estudados pacientes operados no Hospital Central da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo no período de janeiro a outubro de 2013. A estimativa do tamanho da amostra considerou 20 pacientes para determinar a dose mínima eficaz¹⁸.

Os critérios de inclusão foram pacientes com mais de 18 e menos de 60 anos de idade, índice de massa corporal $\geq 40\text{kg/m}^2$, com indicação de cirurgia bariátrica e que assinaram o termo de consentimento informado.

Pacientes com história de doenças neuromusculares, uso de medicamentos que pudessem interferir com a transmissão neuromuscular, alergia a agentes bloqueadores neuromusculares da classe aminoesteróides, qualquer dificuldade antecipada na gestão das vias aéreas ou insuficiência renal, não foram incluídos.

As doses de sugamadex foram escolhidas de modo a atingir o quartil 0,9: 2,0mg/kg; 2,2mg/kg; 2,4mg/kg; 2,6mg/kg; 2,8mg/kg, e considerando também o PCI dos pacientes. O primeiro paciente do estudo recebeu a dose de 2,4mg/kg e, se houvesse uma resposta negativa, o próximo paciente seria considerado para receber uma próxima dose mais elevada de 2,6mg/kg. No entanto, no caso em que 2,4mg/kg produzisse uma resposta positiva, o próximo paciente seria randomizado com 10% de probabilidade para receber a próxima dose de 2,2mg/kg ou 90% de probabilidade de receber a mesma dose de 2,4mg/kg. Este procedimento foi subsequentemente repetido até o final do estudo¹⁷.

A reversão completa do BNM ocorreu quando o paciente teve uma relação TOF T4/T1 $\geq 0,9$ no prazo de oito minutos de infusão de sugamadex na dose estipulada. Em caso de falha, a mesma dose foi repetida até a completa reversão do bloqueio neuromuscular.

A técnica de anestesia incluiu desnitrogenação com 100% de oxigênio em posição de proclive, seguido de infusão intravenosa (IV) de fentanil de 5ug/kg de PCI e propofol 2mg/kg de peso corporal total. Logo após calibração do estimulador de nervos periféricos e acelerômetro, rocurônio IV na dose de 0,6mg/kg de PCI foi

Tabela 2. Dose de sugamadex e tempo para completar a reversão do bloqueio neuromuscular (mediana, percentis 25 a 75) (n = 31).

Dose (mg/kg)	Sucesso	Indivíduos estudados	Probabilidade observada	Probabilidade ajustada PAVA	Tempo para reversão (s)
2,20	0	3	0,0	0,0	-
2,40	23	25	0,92	0,92	213 (172-300)
2,60	3	3	1,0	1,0	150 (150-229)

PAVA: pooled-adjacent-violators algorithm.

injetado para BNM. A anestesia foi mantida com propofol 2 a 6 mg/kg/h para manter índice bispectral (BIS) 40 a 60, remifentanil 0,1 a 0,3 µg/kg/h e bolus intermitentes de rocurônio a 0,3µg/kg de PCI, ajustados ainda para manter um máximo de somente duas respostas, T1 e T2, em TOF. Os pacientes foram encaminhados para a unidade de recuperação pós-anestésica (SRPA) para uma estadia de não menos de seis horas em que a função neuromuscular foi clinicamente avaliada pela TOF, tanto na admissão como na alta da unidade.

Os pacientes foram monitorados com cardioscópio, oximetria de pulso, capnografia (em ventilação para manter $ETCO_2$ entre 35 a 40 mmHg), pressão arterial não invasiva, temperatura central (cobertor de ar quente forçado mantido na parte superior do corpo), BIS, TOF (eletrodos sobre a nervo ulnar e acelerômetro no polegar). A sequência de quatro estímulos foi monitorada de cinco em cinco minutos, após a calibração do monitor para cada paciente, e imediatamente após a infusão de sugamadex em intervalos de 15 segundos até ser observado $T4/T1 \geq 0,9$ (TOFWatch SX, OrganonLtd., Dublin, Irlanda).

O programa estatístico R versão 3.0.2 foi utilizado (R *Foundations for Statistical Computing*, Viena, Áustria), bem como, o pacote estatístico Sigma Stat para Windows versão 2.03 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). As funções de regressão isotônica utilizando algoritmo dos violadores adjacentes agrupados (*pooled-adjacent-violators algorithm*, PAVA) foram utilizadas para determinar o ED90 e *bootstrapping* para calcular o respectivo intervalo de confiança de 95% com o programa estatístico R¹⁷⁻¹⁹.

Este estudo teve a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e foi registrado no ClinicalTrials.gov com o número: NCT02568345.

RESULTADOS

A ED90 de sugamadex calculada por regressão isotônica foi de 2,39mg/kg com intervalo de confiança (IC) de 95% (2,27 a 2,46 mg/kg), calculada pelo método de *bootstrapping* com 9999 repetições da amostra. Não houve pacientes com bloqueio neuromuscular residual em qualquer um dos três momentos estudados após a reversão completa do BNM moderado com sugamadex.

Trinta e um pacientes completaram o estudo, 24 do sexo feminino (77%) e sete do sexo masculino (23%). Dados antropométricos e tempos de procedimentos (mediana, 25 a 75%) não diferiram entre os grupos (Tabela 1). Vinte e seis pacientes atingiram a completa reversão do bloqueio neuromuscular moderado com sugamadex (77% do sexo feminino), mas cinco pacientes não alcançaram (80% do sexo feminino), e o tempo para reversão foi menor com a dose mais elevada (Figura 1, Tabela 2).

DISCUSSÃO

Este estudo estabelece a dose eficaz ED90 de sugamadex em 2,39mg/kg (IC 95%: 2,27-2,46 mg/kg) para a reversão do bloqueio neuromuscular moderado induzido pelo rocurônio em pacientes obesos \geq grau III. O desenho

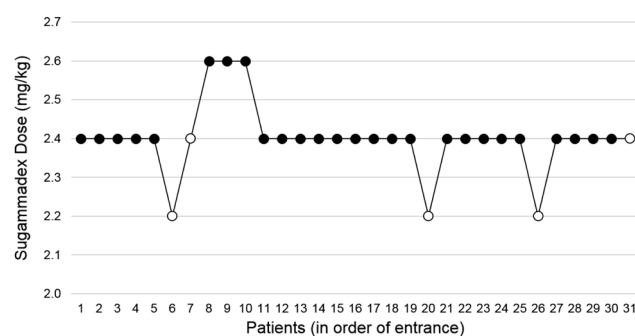


Figura 1. Sequência up-and-down da moeda tendenciosa para as doses administradas (n=31). Círculo vazio: falha em reverter bloqueio; círculo cheio: reversão completa do bloqueio.

da moeda tendenciosa (DMT) permitiu o uso de pequenas amostras, reduzindo o tempo de sua execução e também reduzindo o número de indivíduos testados com doses ineficazes, o que é interessante do ponto de vista ético.

No modelo clássico *up-and-down*, as doses testadas estão concentradas mais próximo do 0,5 quartil (ED50), mas a dose probabilística estimada com maior eficiência deve ser situada próxima ao quartil 0,9 (ED90)¹⁷. No entanto, a eficiência deste procedimento é contestada por alguns autores^{18,20}. A maioria dos estudos com esta abordagem em anestesiologia estuda entre 20-40 pacientes²¹⁻²⁹.

Recente estudo não apontou a dose total de rocurônio¹⁴, enquanto outras investigações apontam para uma média de 97,5mg de rocurônio para 120 minutos de duração da cirurgia¹⁵. O presente estudo observou indivíduos que com sucesso reverteram o bloqueio neuromuscular moderado depois de receber 100,8mg de rocurônio

para 194 minutos de duração da cirurgia. Uma variável adicional que poderia dificultar comparações relaciona-se à definição de peso corporal ideal, uma vez que o presente estudo não se embasou em tabelas esperadas para altura e peso³⁰. Ainda assim, os resultados deste estudo confirmam investigações recentes que sugerem doses de sugamadex num intervalo de 2-4mg/kg de peso corporal ideal^{18,19}.

Algumas limitações deste estudo referem-se à falta de investigação para a dose mínima eficaz em outras situações clinicamente relevantes como durante bloqueio neuromuscular superficial ou profundo nos indivíduos com obesidade \geq grau III. Estudos adicionais podem examinar essas variáveis.

Em conclusão, para obesos grau \geq III, a dose ED90 para sugamadex para reverter o bloqueio neuromuscular induzido pelo rocurônio foi 2,39mg/kg dentro de um tempo médio de infusão de 213 segundos.

ABSTRACT

Objective: to determine the ED90 (minimum effective dose in 90% of patients) of sugamadex for the reversal of rocuronium-induced moderate neuromuscular blockade (NMB) in patients with grade III obesity undergoing bariatric surgery. **Methods:** we conducted a prospective study with the biased coin up-and-down sequential design. We chosen the following doses: 2.0mg/Kg, 2.2mg/Kg, 2.4mg/Kg, 2.6mg/Kg, 2.8mg/Kg. The complete reversal of rocuronium-induced NMB considered a T4/T1 ratio ≥ 0.9 as measured by TOF. After induction of general anesthesia and calibration of the peripheral nerve stimulator and accelerometer, we injected rocuronium 0.6mg/kg. We administered propofol and remifentanyl by continuous infusion, and intermittent boluses of rocuronium throughout the procedure. **Results:** we evaluated 31 patients, of whom 26 had displayed successful reversal of the NMB with sugamadex, and failure in five. The mean time to complete moderate NMB reversal was 213 seconds (172-300, median 25-75%). The ED90 of sugamadex calculated by regression was 2.39mg/kg, with a 95% confidence interval of 2.27-2.46 mg/kg. **Conclusion:** the ED90 of sugamadex in patients with grade III obesity or higher was 2.39mg/kg.

Keywords: Dose-Response Relationship, Drug, Obesity, Cyclodextrins.

REFERÊNCIAS

1. Abernethy DR, Greenblatt DJ, Divoll M, Smith RB, Shader RI. The influence of obesity on the pharmacokinetics of oral alprazolam and triazolam. *Clin Pharmacokinet.* 1984;9(2):177-83.
2. Blouin RA, Kolpek JH, Mann HJ. Influence of obesity on drug disposition. *Clin Pharm.* 1987;6(9):706-14.
3. De Baerdemaeker LEC, Mortier EP, Struys MMRF. Pharmacokinetics in obese patients. *Contin Educ Anesth Crit Care Pain.* 2004;4(5):152-5.
4. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med.* 1987;317(17):1098.
5. Duffull SB, Dooley MJ, Green B, Poole SG, Kirkpatrick CM. A standard weight descriptor for dose adjustment in the obese patient. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(15):1167-78.
6. Janmahasatian S, Duffull SB, Ash S, Ward LC, Byrne NM, Green B. Quantification of lean bodyweight. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(10):1051-65.
7. Pai MP, Paloucek FP. The origin of the "ideal" body weight equations. *Ann Pharmacother.* 2000;34(9):1066-9.
8. Alvarez A, Brodsky JB, Lemmens HJM, Morton JM, editors. *Morbid Obesity: Peri-operative Management.* 2nd ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2010. p.100-10.
9. Epemolu O, Bom A, Hope F, Mason R. Reversal of neuromuscular blockade and simultaneous increase in plasma rocuronium concentration after the intravenous infusion of the novel reversal agent Org 25969. *Anesthesiology.* 2003;99(3):632-7; discussion 6A.

10. Sorgenfrei IF, Norrild K, Larsen PB, Stensballe J, Ostergaard D, Prins ME, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block by the selective relaxant binding agent sugammadex: a dose-finding and safety study. *Anesthesiology*. 2006;104(4):667-74.
 11. Nicholson WT, Sprung J, Jankowski CJ. Sugammadex: a novel agent for the reversal of neuromuscular blockade. *Pharmacotherapy*. 2007;27(8):1181-8.
 12. de Boer HD, Driessen JJ, Marcus MA, Kerckamp H, Heeringa M, Klimek M. Reversal of rocuronium-induced (1.2 mg/kg) profound neuromuscular block by sugammadex: a multicenter, dose-finding and safety study. *Anesthesiology*. 2007;107(2):239-44.
 13. Donati F. Sugammadex: a cyclodextrin to reverse neuromuscular blockade in anaesthesia. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9(8):1375-86.
 14. Van Lancker P, Dillemans B, Bogaert T, Mulier JP, De Kock M, Haspeslagh M. Ideal versus corrected body weight for dosage of sugammadex in morbidly obese patients. *Anaesthesia*. 2011;66(8):721-5.
 15. Llauradó S, Sabaté A, Ferreres E, Camprubí I, Cabrera A. Sugammadex ideal body weight dose adjusted by level of neuromuscular blockade in laparoscopic bariatric surgery. *Anesthesiology*. 2012;117(1):93-8.
 16. Dixon WJ, Mood AM. A method for obtaining and analyzing sensitivity data. *J Am Statist Assoc*. 1948;43(241):109-26.
 17. Pace NL, Stylianou MP. Advances in and limitations of up-and-down methodology: a précis of clinical use, study design, and dose estimation in anesthesia research. *Anesthesiology*. 2007;107(1):144-52.
 18. Sanfilippo M, Alessandri F, Wefki Abdelgawwad Shousha AA, Sabba A, Cutolo A. Sugammadex and ideal body weight in bariatric surgery. *Anesthesiol Res Pract*. 2013;2013:389782.
 19. Loupec T, Frasca D, Rousseau N, Faure JP, Mimoz O, Debaene B. Appropriate dosing of sugammadex to reverse deep rocuronium-induced neuromuscular blockade in morbidly obese patients. *Anaesthesia*. 2016;71(3):265-72.
 20. Stylianou M, Proscham M, Flournoy N. Estimating the probability of toxicity at the target dose following an up-and-down design. *Stat Med*. 2003;22(4):535-43.
 21. Stylianou M, Flournoy N. Dose finding using the biased coin up-and-down design and isotonic regression. *Biometrics*. 2002;58(1):171-7.
 22. Garrett-Mayer E. The continual reassessment method for dose-finding studies: a tutorial. *Clin Trials*. 2006;3(1):57-71.
 23. Hammer GB, Litalien C, Wellis V, Drover DR. Determination of the median effective concentration (EC50) of propofol during oesophagogastroduodenoscopy in children. *Paediatr Anaesth*. 2001;11(5):549-53.
 24. Kodaka M, Suzuki T, Maeyama A, Koyama K, Miyao H. Gender differences between predicted and measured propofol C (P50) for loss of consciousness. *J Clin Anesth*. 2006;18(7):486-9.
 25. Hennebry MC, Stocks GM, Belavadi P, Barnes J, Wray S, Columb MO, et al. Effect of i.v. phenylephrine or ephedrine on the ED50 of intrathecal bupivacaine with fentanyl for cesarean section. *Br J Anaesth*. 2009;102(6):806-11.
 26. George RB, McKeen D, Chaplin AC, McLeod L. Up-down determination of the ED(90) of oxytocin infusions for the prevention of postpartum uterine atony in parturients undergoing Cesarean delivery. *Can J Anaesth*. 2010;57(6):578-82.
 27. Renes SH, van Geffen GJ, Rettig HC, Gielen MJ, Scheffer GJ. Minimum effective volume of local anesthetic for shoulder analgesia by ultrasound-guided block at root C7 with assessment of pulmonary function. *Reg Anesth Pain Med*. 2010;35(6):529-34.
 28. Tran DQ, Dugani S, Correa JA, Dyachenko A, Alesnosy N, Finlayson RJ. Minimum effective volume of lidocaine for ultrasound-guided supraclavicular block. *Reg Anesth Pain Med*. 2011;36(5):466-9.
 29. Demirkaya M, Kelsaka E, Sarihasan B, Bek Y, Üstün E. The optimal dose of remifentanyl for acceptable intubating conditions during propofol induction without neuromuscular blockade. *J Clin Anesth*. 2012;24(5):392-7.
 30. 1983 metropolitan height and weight tables. *Stat Bull Metrop Life Found*. 1983;64(1):3-9.
- Recebido em: 22/09/2016
Aceito para publicação em: 11/10/2016
Conflito de interesse: nenhum.
Fonte de financiamento: nenhuma.
- Endereço para correspondência:**
Joaquim Edson Vieira
E-mail: joaquimev@usp.br / joaquim.vieira@fm.usp.br