



# REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia  
[www.sba.com.br](http://www.sba.com.br)



## INFORMAÇÃO CLÍNICA

# Reversão do bloqueio neuromuscular com sugamadex em cinco receptores pediátricos de transplante cardíaco



Ricardo Vieira Carlos<sup>a</sup>, Marcelo Luis Abramides Torres<sup>a</sup> e Hans Donald de Boer<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas, São Paulo, SP, Brasil

<sup>b</sup> Martini General Hospital Groningen, Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Groningen, Holanda

Recebido em 27 de março de 2017; aceito em 16 de outubro de 2017

Disponível na Internet em 6 de janeiro de 2018

### PALAVRAS-CHAVE

Rocurônio;  
Sugammadex;  
Transplante cardíaco;  
Reversão do bloqueio neuromuscular

### KEYWORDS

Rocuronium;  
Sugammadex;  
Cardiac  
transplantation;  
Reversal of  
neuromuscular block

**Resumo** O transplante cardíaco é um procedimento frequente no tratamento da disfunção cardíaca em estágio final. Portanto, essa população de pacientes também será exposta com mais frequência a outros procedimentos cirúrgicos mais comuns após o transplante. Em sua avaliação, o anestesiologista deve ter em mente algumas questões específicas relacionadas à história de transplante cardíaco desses pacientes, tais como a reversão do bloqueio neuromuscular. Vários estudos relataram que os inibidores da colinesterase, como a neostigmina, podem produzir uma bradicardia dose-dependente que ameaça a vida em receptores de transplante cardíaco, enquanto um estudo relatou o uso seguro de neostigmina. A reversão do bloqueio neuromuscular com sugamadex é outra possibilidade, mas os dados na literatura são escassos. Descrevemos cinco casos nos quais a reversão bem-sucedida do bloqueio neuromuscular foi realizada com sugamadex em receptores pediátricos de transplante cardíaco sem deixar sequelas e discutimos a reversão do bloqueio neuromuscular nessa população de pacientes.

© 2018 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Reversal of neuromuscular block with sugammadex in five heart transplant pediatric recipients

**Abstract** Heart transplantation is a frequent procedure in the treatment of end-stage cardiac dysfunction. Therefore, these patient populations will also be more frequent exposed to other more common surgical procedures after their transplantation. Anesthesiologist should be aware in their assessment of these patients, especially regarding some specific issues related to

\* Autor para correspondência.

E-mail: [HD.de.Boer@mzh.nl](mailto:HD.de.Boer@mzh.nl) (H.D. de Boer).

patients with a history of heart transplantation, like reversal of neuromuscular block. Several reports described that cholinesterase inhibitors drugs, like neostigmine, may produce a dose-dependent life-threatening bradycardia in heart transplant recipients while other publication described the safe use of neostigmine. Reversal of neuromuscular block with sugammadex is another possibility, but limited data exists in literature. We describe five cases in which successful reversal of neuromuscular block was performed with sugammadex in heart transplant pediatric recipients without sequelae and discuss the reversal of neuromuscular block in this patient population.

© 2018 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introdução

O transplante cardíaco é um procedimento frequente no tratamento da disfunção cardíaca em estágio final. Portanto, essa população de pacientes também será mais frequentemente exposta a outros procedimentos cirúrgicos que são mais comuns após o transplante. Ao avaliar esses pacientes, o anestesista deve estar ciente de algumas questões específicas relacionadas a pacientes com história de transplante cardíaco. Uma dessas questões é a reversão do bloqueio neuromuscular (BNM).<sup>1</sup> A reversão do BNM para prevenir o bloqueio neuromuscular residual (BNMR) e as complicações pulmonares concomitantes são um desafio nos receptores de transplante cardíaco.<sup>1-4</sup> A reversão do BNM pode ser obtida com o uso de inibidores da colinesterase (em combinação com antagonistas muscarínicos) ou de sugamadex. A reversão com inibidores da colinesterase não tem apenas limitações devido ao seu mecanismo de ação (ineficaz contra níveis mais profundos de BNM), mas também por estar associada a efeitos colaterais colinérgicos indesejáveis. Embora um estudo retrospectivo recente não tenha relatado bradicardia grave, parada cardíaca ou óbito após a reversão com inibidores da colinesterase em receptores de transplante cardíaco, vários relatos descreveram que esses medicamentos podem produzir uma bradicardia dose-dependente que ameaça a vida em receptores de transplante cardíaco.<sup>5-9</sup> Há apenas dois relatos de caso que descrevem o uso de sugamadex nessa população de pacientes.<sup>10,11</sup> Descrevemos neste artigo cinco casos nos quais a reversão do BNM foi feita com sugamadex em receptores pediátricos de transplante cardíaco e discutimos a reversão do BNM nessa população de pacientes.

## Relato de caso

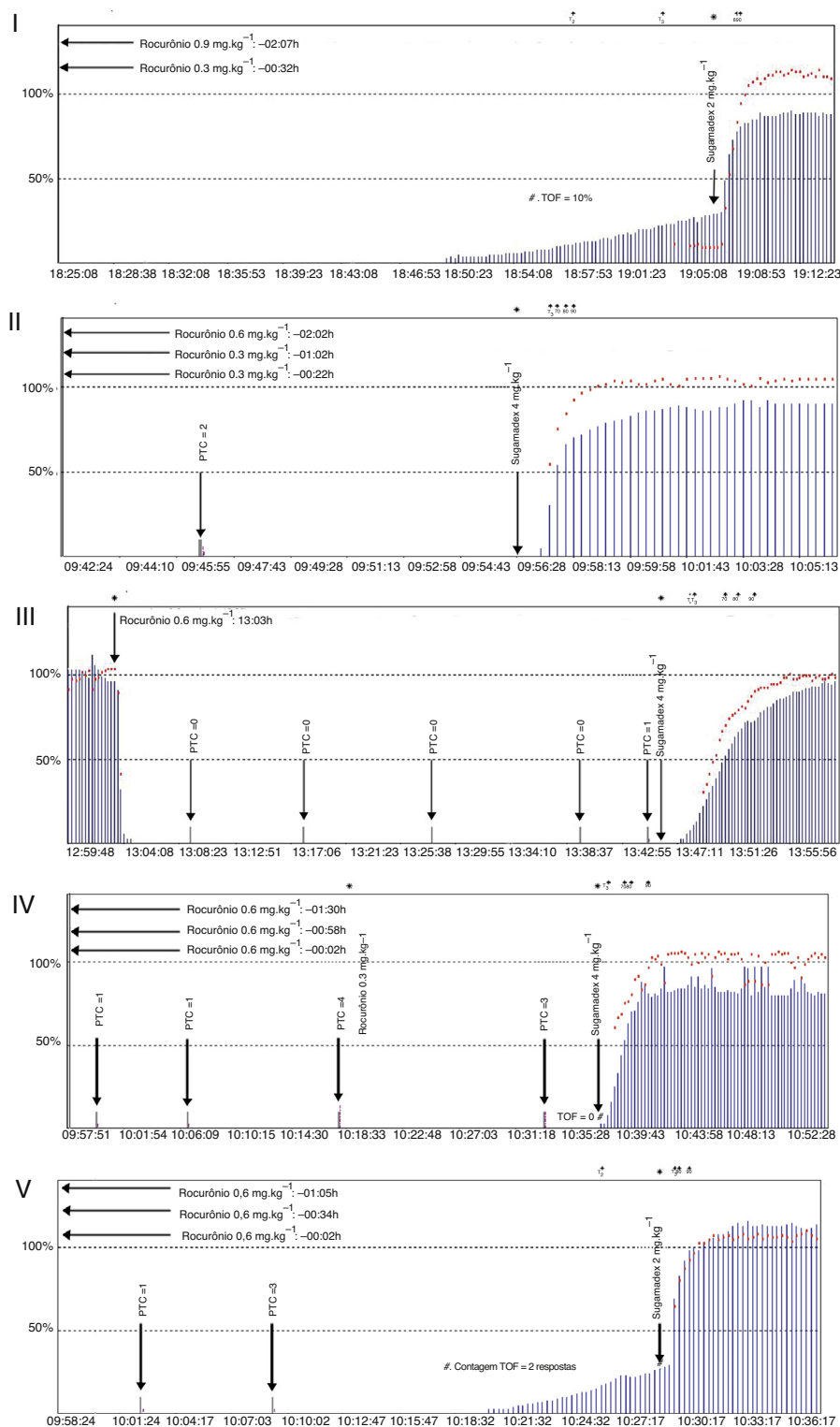
### Caso 1

Paciente do sexo feminino, 14 anos (47 kg), diagnosticada com colecistite para a qual a colecistectomia laparoscópica sob anestesia geral foi indicada. A paciente tinha história de cardiomiopatia hipertrófica desde os três meses de idade. Dois meses antes da colecistectomia laparoscópica, foi submetida a um transplante cardíaco bem-sucedido. Após a pré-oxigenação, a anestesia foi induzida com sevoflurano e fentanil (5 µg.kg<sup>-1</sup>). A intubação endotraqueal foi feita

em seguida e os pulmões foram ventilados com oxigênio e ar (proporção 2:3). A manutenção da anestesia foi contínua com propofol intravenoso (IV) e opioides IV. A seguir, a monitoração neuromuscular (NM) foi feita com o uso de TOF-Watch<sup>®</sup> SX (Schering-Plough Ireland Ltd., Dublin, Irlanda), mediu-se o efeito da estimulação do nervo ulnar sobre a atividade do músculo adutor do polegar. Após os procedimentos para a configuração, calibração e estabilização da monitoração NM, de acordo com as boas práticas de pesquisa clínica em estudos farmacodinâmicos de agentes BNM, rocurônio (0,9 mg.kg<sup>-1</sup>) foi administrado.<sup>12</sup> A monitoração NM foi contínua até a recuperação para uma razão-TOF (TOFR) de 0,9. Os dados foram registrados em um computador laptop com o programa de monitoração TOFMON 2.5 (NV Organon, Oss, Holanda). A variável de eficácia primária foi definida como o tempo desde o início da administração de sugamadex até a recuperação da TOFR para 0,9. Doses adicionais de rocurônio (0,3 mg.kg<sup>-1</sup>) foram administradas (dosagem total de 56,4 mg). No fim do procedimento, a monitoração NM mostrou o reaparecimento de T<sub>2</sub>, indicou BNM moderado. A reversão do BNM induzido por rocurônio foi feita com 2,0 mg.kg<sup>-1</sup> de sugamadex (94 mg), de acordo com a dose recomendada. Após um minuto (min) e 45 segundos (s), TOFR recuperou-se para 0,90 (fig. 1). Não foram observadas alterações clínicas relevantes em relação aos valores basais de pressão sanguínea, frequência cardíaca ou ECG após a dose de sugamadex. A traqueia foi extubada e a paciente estava completamente acordada na sala de recuperação pós-anestésica (SRPA). Não houve intercorrências durante a recuperação da paciente da anestesia e sinais de BNMR ou recurarização não foram observados. A cirurgia transcorreu sem incidentes.

### Caso 2

Paciente do sexo masculino, nove anos (26,1 kg), diagnosticado com colecistite para a qual a colecistectomia laparoscópica sob anestesia geral foi indicada. O paciente tinha história de câmaras ventriculares hipoplásicas e havia três anos fora submetido a transplante cardíaco bem-sucedido. O paciente foi planejado para cirurgia sob anestesia geral. A estratégia de anestesia, a monitoração NM e a variável primária foram idênticas às do Caso 1, com exceção da dose inicial de rocurônio, que nesse paciente foi de 0,6 mg.kg<sup>-1</sup> e doses repetidas de rocurônio de 0,3 mg.kg<sup>-1</sup> (dosagem total 31,3 mg). No fim do



**Figura 1** (I-V) Traçados de TOF-Watch SX da primeira altura da contração (linhas verticais azuis) e razão TOF (pontos vermelhos) e os diferentes tempos em que rocurônio e sugamadex foram administrados.

procedimento, a monitoração NM mostrou duas contagens pós-tetânicas (PTC), indicou BNM profundo. A reversão do BNM induzido por rocurônio foi feita com  $4,0 \text{ mg.kg}^{-1}$  de sugamadex ( $104,4 \text{ mg}$ ), de acordo com a dose recomendada. Após  $1 \text{ min}45 \text{ s}$ , TOFR recuperou-se para  $0,90$  (fig. 1-II). Não

foram observadas alterações clínicas relevantes em relação aos valores basais de pressão sanguínea, frequência cardíaca ou ECG após a dose de sugamadex. A traqueia foi extubada e o paciente estava completamente acordado na SRPA. Não houve intercorrências durante a recuperação do paciente

da anestesia e sinais de BNMR ou recurarização não foram observados. A cirurgia transcorreu sem incidentes.

### Caso 3

Paciente do sexo masculino, sete anos (13,1 kg), diagnosticado com linfoma gástrico para o qual a coleta de células-tronco foi planejada sob anestesia geral. O paciente tinha história de cardiomiopatia hipertrófica desde o primeiro ano de vida. Onze meses antes desse procedimento, fora submetido a um transplante cardíaco bem-sucedido.

A estratégia de anestesia, monitoração NM e variável primária foi idêntica à do Caso 2. A dose total administrada de rocurônio foi de 7,9 mg. No fim do procedimento, a monitoração NM mostrou 1 PTC, indicou BNM profundo. A reversão do BNM induzido por rocurônio foi feita com 4,0 mg.kg<sup>-1</sup> de sugamadex (52,4 mg), de acordo com a dose recomendada. Após 7min15s, TOFR recuperou-se para 0,90 (fig. 1-III). Não foram observadas alterações clínicas relevantes em relação aos valores basais de pressão arterial, frequência cardíaca e ECG após a dose de sugamadex. A traqueia foi extubada e o paciente estava completamente acordado na SRPA. Não houve intercorrências durante a recuperação do paciente da anestesia e sinais de BNMR ou recurarização não foram observados. A cirurgia transcorreu sem incidentes.

### Caso 4

Paciente do sexo masculino, 13 anos (39,8 kg), diagnosticado com colecistite para a qual colecistectomia laparoscópica sob anestesia geral foi indicada. O paciente tinha história de cardiomiopatia hipertrófica e fora submetido a um transplante cardíaco bem-sucedido quatro anos antes. A estratégia de anestesia, monitoração NM e variável primária foi idêntica à do Caso 2. A dose total administrada de rocurônio foi de 71,6 mg. No fim do procedimento, a monitoração NM mostrou 3 PTC, indicou BNM profundo. A reversão do BNM induzido por rocurônio foi feita com 4,0 mg.kg<sup>-1</sup> de sugamadex (159,2 mg), de acordo com a dose recomendada. Após 3min45s, TOFR recuperou-se para 0,90 (fig. 1-IV). Não foram observadas alterações clínicas relevantes em relação aos valores basais de pressão arterial, frequência cardíaca e ECG após a dose de sugamadex. A traqueia foi extubada e o paciente estava completamente acordado na SRPA. Não houve intercorrências durante a recuperação do paciente da anestesia e sinais de BNMR ou recurarização não foram observados. A cirurgia transcorreu sem incidentes.

### Caso 5

Paciente do sexo feminino, 2,5 anos (3,7 kg), diagnosticada com pneumoperitônio para o qual laparotomia exploratória sob anestesia geral foi indicada. A paciente tinha história de cardiomiopatia dilatada e fora submetida a um transplante cardíaco bem-sucedido 11 meses antes. A estratégia de anestesia, monitoração NM e variável primária foi idêntica à do Caso 2. A dose total administrada

de rocurônio foi de 20,5 mg. No fim do procedimento, o monitoramento de NM mostrou um reaparecimento de T2, indicou BNM moderado. A reversão do BNM induzido por rocurônio foi feita com 2,0 mg.kg<sup>-1</sup> sugamadex (22,8 mg), de acordo com a dose recomendada. Após dois minutos, TOFR recuperou-se para 0,90 (fig. 1-V). Não foram observadas alterações clínicas relevantes em relação aos valores basais de pressão arterial, frequência cardíaca e ECG após a dose de sugamadex. A traqueia foi extubada e a paciente estava completamente acordada na SRPA. Não houve intercorrências durante a recuperação da paciente da anestesia e sinais de BNMR ou recurarização não foram observados. A cirurgia transcorreu sem incidentes.

## Discussão

Todos os cinco pacientes pediátricos (2,5–14 anos) apresentaram um tempo médio de recuperação de TOFR para 0,9 em 255s e 112s para BNM profundo e BNM moderado, respectivamente. Os tempos de reversão estavam em conformidade com outras populações de pacientes. Não houve diferença em relação aos valores basais de frequência cardíaca, pressão arterial ou ECG após a administração de sugamadex. Além disso, nenhuma outra sequela, como hipersensibilidade, foi observada. A reversão do BNM com sugamadex em receptores de transplante cardíaco foi relatada em apenas um paciente pediátrico e dois pacientes adultos.<sup>10,11</sup> Esses pacientes apresentaram tempos de recuperação semelhantes. A reversão do BNM em receptores de transplante cardíaco pode ser obtida com o uso de inibidores da colinesterase ou sugamadex. A reversão com inibidores da colinesterase está associada à indução dose-dependente de bradicardia e assistolia em pacientes submetidos a um transplante cardíaco, tanto em pacientes transplantados recentes como remotos.<sup>6,9,13</sup> Contudo, em um recente estudo retrospectivo de 118 procedimentos anestésicos em receptores de transplante cardíaco, a segurança da reversão do BNM com inibidores da colinesterase não apresentou mortes ou parada cardíaca subsequente e a frequência cardíaca não diminuiu de forma estatisticamente significativa.<sup>5</sup> Sugamadex, ao contrário dos inibidores da colinesterase, reverte o bloqueio neuromuscular induzido por rocurônio de forma rápida e completa, sem os efeitos colaterais indesejáveis bem conhecidos associados ao uso de inibidores da colinesterase.<sup>1,4</sup> Essa propriedade foi explicada pelo mecanismo diferencial de ação porque, ao contrário dos inibidores da colinesterase, sugamadex não interfere em outros sistemas receptores, especialmente na transmissão colinérgica (colinesterase, receptores nicotínicos ou receptores muscarínicos).<sup>1</sup> Além disso, a administração de sugamadex, mesmo em altas doses, não influenciou os intervalos QTc e a pressão arterial e foi bem tolerada em pacientes com doença cardiovascular.<sup>14–16</sup> Portanto, para evitar os potenciais efeitos colaterais cardiovasculares associados à administração de inibidores colinérgicos em receptores de transplante cardíaco, sugamadex pode ser uma boa opção com as perspectivas de uma reversão rápida e completa do BNM, prevenção de BNMR e sem efeitos colaterais cardiovasculares.

## Ética

O Comitê de Ética de nossa instituição foi consultado para a aprovação da publicação dos dados. Como apenas os prontuários dos pacientes (como casos individuais) foram recuperados dos arquivos hospitalares e intervenções clínicas não foram feitas, a aprovação do Comitê de Ética não foi necessária.

## Conflitos de interesse

RVC e HDDB fizeram palestras sobre sugamadex patrocinadas pela empresa farmacêutica Merck Sharp & Dome. MLAT declarou não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. Miller's Anesthesia, Eight Edition 2015. Anesthesia for cardiac surgical procedures. Chapter 67, pp. 2007–295.
2. Arbous MS, Meursing AEE, van Kleef JW, et al. Impact of anesthesia management characteristics on severe morbidity and mortality. *Anesthesiology*. 2005;102:257–68.
3. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, et al. Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesth Analg*. 2008;107:130–7.
4. Grosse-Sundrup M, Henneman JP, Sandberg WS, et al. Intermediate acting non-depolarizing neuromuscular blocking agents and risk of postoperative respiratory complications: prospective propensity score matched cohort study. *BMJ*. 2012;345:e6329.
5. Barbara DW, Christensen JM, Mauermann WJ, et al. The safety of neuromuscular block reversal in patients with cardiac transplantation. *Transplantation*. 2016;100:2723–8.
6. Bertolizio G, Yuki K, Odegard K, et al. Cardiac arrest and neuromuscular blockade reversal agents in the transplanted heart. *J Cardiothorac Anesth*. 2013;27:1374–8.
7. Beebe DS, Shumway SJ, Maddock R. Sinus arrest after intravenous neostigmine in two heart transplant recipients. *Anesth Analg*. 1994;78:779–82.
8. Bjerke RJ, Mangione MP. Asystole after intravenous neostigmine in a heart transplant recipient. *Can J Anaesth*. 2001;48:305–7.
9. Sawasdiwipachai P, Laussen PC, McGowan FX, et al. Cardiac arrest after neuromuscular blockade reversal in heart transplant infant. *Anesthesiology*. 2007;107:663–5.
10. Gomez-Rios MA, Lopez LR. Use of combination of rocuronium and sugammadex in heart transplant recipients. *Anaesth Intensive Care*. 2012;40:903–4.
11. Tezcan B, Saylan A, Bolukbasi D, et al. Use of sugammadex in a heart transplant recipient: review of the unique physiology of the transplanted heart. *J Cardiothorac Anesth*. 2016;30:462–5.
12. Fuchs-Buder T, Claudius C, Skovgaard LT, et al. Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007;51:789–808.
13. Backman SB, Fox GS, Stein RD, et al. Neostigmine decreases heart rate in heart transplant patients. *Can J Anaesth*. 1996;43:373–8.
14. Dahl V, Pendeville PE, Hollmann MW, et al. Safety and efficacy of sugammadex for the reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in cardiac patients undergoing noncardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2009;26:874–84.
15. De Kam PJ, van Kuijk J, Prohn M, et al. Effects of sugammadex doses up to 32 mg/kg alone or in combination with rocuronium or vecuronium on QTc prolongation: a thorough study. *Clin Drug Investig*. 2010;30:599–611.
16. De Kam PJ, van Kuijk J, Smeets J, et al. Sugammadex is not associated with QT/QTc prolongation: methodology aspects of an intravenous moxifloxacin-controlled thorough QT study. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2012;50:595–604.