



Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

Avaliação de Tecnologias em Saúde

Sumário das Evidências e Recomendação para a
Utilização de Sugamadex na Reversão de Bloqueio
Neuromuscular em Anestesia Geral

Porto Alegre, Fevereiro de 2012

Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências – Unimed Federação RS

Avaliação de Tecnologias em Saúde

Título: Sugamadex na reversão do bloqueio neuromuscular em anestesia geral.

Revisores e Consultores: Dra. Mariana V. Furtado, Dr. Luis E. Rohde, Dra. Carisi A. Polanczyk, Dr. Fernando H. Wolff, Dra. Michelle Lavinsky, Dr. Jonathas Stiff, Dr. Alexandre M. Pagnoncelli

Data da Revisão: Fevereiro -2012

Síntese da Avaliação

Objetivo: Revisar as indicações, a segurança e eficácia do Sugamadex na reversão do bloqueio neuromuscular em anestesia geral.

Introdução: O sugamadex é um agente de nova geração desenvolvido para reversão de bloqueios neuromusculares, tanto moderados quando profundos, induzidos por rocurônio ou vecurônio. Diferentemente dos inibidores da acetilcolinesterase, o sugamadex pode reverter bloqueios profundos, assim como promover a reversão imediata do bloqueio, sem a necessidade de espera de uma reversão parcial espontânea pelo paciente. Assim, de um modo geral, os potenciais benefícios para o uso de sugamadex incluem o aumento da segurança ao paciente, melhora das condições cirúrgicas e redução da incidência de bloqueios residuais na recuperação.

Sumário das evidências

- Recomendação da NIHR HTA programme (Inglaterra): Concluem em sua recomendação que o uso de sugamadex produz uma recuperação de bloqueios moderados com rocurônio e vecurônio mais rápida e previsível quando comparada a neostigmina, podendo ser uma opção mais custo-efetiva e factível na prática clínica. Entretanto, o benefício potencial de sugamadex em termos de maior segurança ao paciente, em comparação com outros agentes, ainda deve ser demonstrado.
- Revisões sistemáticas publicadas em 2010 e 2011 sugerem superioridade do Sugamadex em relação ao placebo e a neostigmina na reversão do bloqueio neuromuscular.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

1. Evidências de meta-análises e ensaios clínicos randomizados demonstram que, em pacientes submetidos a anestesia geral, o uso de Sugamadex para reversão de bloqueios neuromusculares moderados e profundos, induzidos por rocurônio e vecurônio, é eficaz e seguro. (Recomendação de Grau A)
2. Quando comparado à neostigmina, o Sugamadex mostrou ser mais rápido para reversão de bloqueios neuromusculares moderados e profundos, com perfil de segurança semelhante. (Recomendação de Grau A)
3. A administração de Sugamadex, em altas doses, 3 minutos após o rocurônio, demonstrou ser uma técnica para reversão imediata de bloqueio neuromuscular eficaz, com tempos de reversão mais rápidos quando comparado ao uso de succinilcolina. (Grau de Evidência A)
4. O potencial benefício de maior segurança, ou seja, menor incidência de eventos adversos e recorrência de bloqueio, não foi demonstrado nos estudos já publicados.

Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

Revisão da Literatura e Proposição da Recomendação

Dra. Mariana Vargas Furtado (mvargasfurtadol@gmail.com),

Dr. Fernando H. Wolff, Dra. Michelle Lavinsky e Dr. Jonathas Stiff

Consultores Metodológicos

Dr. Luis Eduardo Rohde

Dra. Carisi Anne Polanczyk

Coordenador

Dr. Alexandre Pagnoncelli (pagnon@terra.com.br)

Cronograma de Elaboração da Avaliação

Dezembro-11

Reunião do Colégio de Auditores: escolha do tópico para avaliação e perguntas a serem respondidas.

Dezembro-11

Início dos trabalhos de busca e avaliação da literatura.

Análise dos trabalhos encontrados e elaboração do plano inicial de trabalho.

Janeiro-12

Reunião da Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências para análise da literatura e criação da versão inicial da avaliação.

Elaboração do protocolo inicial da Avaliação.

Reunião da Câmara Técnica com Médico Especialista e Auditor para apresentação dos resultados e discussão.

Revisão do formato final da avaliação: Câmara Técnica, Médico Especialista e Auditor.

Fevereiro-12

Encaminhamento da versão inicial das Recomendações para os Médicos Auditores e Cooperados.

Apresentação do protocolo na reunião do Colégio de Auditores.

Encaminhamento e disponibilização da versão final para os Médicos Auditores e Médicos Cooperados.

MÉTODO DE REVISÃO DA LITERATURA

Estratégia de busca da literatura e resultados

1. Busca de avaliações e recomendações referentes à utilização de sugamadex na reversão do relaxamento muscular em anestesia geral, por entidades internacionais reconhecidas em avaliação de tecnologias em saúde:
 - National Institute for Clinical Excellence (NICE)
 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
 - National Guideline Clearinghouse (NGC)
2. Busca de revisões sistemáticas e metanálises (PUBMED, Cochrane e Sumsearch).
3. Busca de ensaios clínicos randomizados que não estejam contemplados nas avaliações ou metanálises identificadas anteriormente (PUBMED e Cochrane). Havendo metanálises e ensaios clínicos, apenas estes serão contemplados.
4. Na ausência de ensaios clínicos randomizados, busca e avaliação da melhor evidência disponível: estudos não-randomizados ou não-controlados (PUBMED).
5. Identificação e avaliação de protocolos já realizados por comissões nacionais e dentro das UNIMEDs de cada cidade ou região.

Foram considerados os estudos metodologicamente mais adequados a cada situação. Estudos pequenos já contemplados em revisões sistemáticas ou metanálises não foram posteriormente citados separadamente, a menos que justificado.

Descreve-se sumariamente a situação clínica e a questão a ser respondida, discutem-se os principais achados dos estudos mais relevantes e com base nestes achados seguem-se as recomendações específicas.

Para cada recomendação, será descrito o nível de evidência que suporta a recomendação.

Níveis de Evidência:

A Resultados derivados de múltiplos ensaios clínicos randomizados ou de metanálises ou revisões sistemáticas.

B Resultados derivados de um único ensaio clínico randomizado, pequenos ensaios clínicos de qualidade científica limitada, ou de estudos controlados não-randomizados.

C Recomendações baseadas em séries de casos ou diretrizes baseadas na opinião de especialistas.

1. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

O sugamadex é um agente de nova geração desenvolvido para reversão de bloqueios neuromusculares, tanto moderados quando profundos, induzidos por rocurônio ou vecurônio. Seu mecanismo de ação se estabelece pois sua molécula forma uma ligação estreita, seletiva e irreversível, na proporção de um para um, com o rocurônio ou vecurônio, formando complexos que encapsulam estas drogas, reduzindo suas concentrações na junção neuromuscular, ocasionando rapidamente o término do bloqueio. O sugamadex age, portanto, como uma droga carreadora inerte, não possuindo efeitos sobre a acetilcolinesterase ou sobre qualquer outro receptor do organismo.

Diferentemente dos inibidores da acetilcolinesterase, o sugamadex pode reverter bloqueios profundos, assim como promover a reversão imediata do bloqueio, sem a necessidade de espera de uma reversão parcial espontânea pelo paciente. Entretanto, é efetivo apenas na reversão do rocurônio e, em menor grau, do vecurônio.

O agente pode ser administrado em diferentes doses, dependendo do nível de bloqueio neuromuscular, conforme a Tabela 1. A administração de rocurônio e sugamadex em combinação pode fornecer um efeito de rápida reversão muito semelhante ao efeito da succinilcolina, mas com um perfil de segurança melhor, ou seja, menor chance de eventos adversos relacionados ao procedimento.

Assim, de um modo geral, os potenciais benefícios para o uso de sugamadex incluem o aumento da segurança ao paciente, melhora das condições cirúrgicas e redução da incidência de bloqueios residuais na recuperação.

Tabela 1. Doses de sugamadex recomendadas de acordo com a indicação clínica.

Indicação	Dose de sugamadex
Reversão de bloqueios moderados	2 mg/kg IV dose única
Reversão de bloqueios profundos	4 mg/kg IV dose única
Reversão imediata de bloqueio induzido por rocurônio	16 mg/kg IV administrados 3 minutos após a dose de rocurônio

2. CONDIÇÃO CLÍNICA

Antes do uso de bloqueadores neuromusculares, o relaxamento muscular adequado para o processo anestésico era alcançado apenas com anestesia intensa, o que conseqüentemente aumentava o risco de demora da reversão anestésica, levando a complicações cardíacas e respiratórias.

Assim, os bloqueadores neuromusculares passaram a ser utilizados em larga escala em anestesia geral. Estes agentes atuam promovendo o relaxamento das cordas vocais para a passagem do tubo endotraqueal e o adequado relaxamento dos músculos abdominais e diafragmáticos. Os bloqueadores neuromusculares podem ser classificados como despolarizantes, como a succinilcolina, ou não despolarizantes, como o rocurônio e vecurônio.

Quando agentes bloqueadores musculares são utilizados em anestesia geral, ao final do procedimento cirúrgico o paciente deve estar recuperado do bloqueio para que possa respirar espontaneamente e volte a apresentar os reflexos laringeos protetores, permitindo assim a remoção do tubo endotraqueal. A recuperação espontânea ocorre rapidamente com uso da succinilcolina, entretanto, quando agentes não despolarizantes são utilizados, a administração de drogas para reversão do bloqueio são geralmente necessárias para acelerar a recuperação e reduzir os riscos de complicações pós-operatórias decorrentes de bloqueio residual.

Os agentes de reversão normalmente utilizados são os inibidores da acetilcolinesterase, como a neostigmina e edrofônio. Para utilização destes medicamentos é necessário a administração concomitantes de antagonistas muscarínicos para compensar seus efeitos adversos colinérgicos, como bradicardia, hipotensão, broncoconstrição, náuseas e vômitos. Os inibidores da acetilcolinesterase, entretanto, não são efetivos em reverter bloqueios profundos e não podem ser utilizados para reversão imediata do bloqueio, ou seja, um período de reversão espontânea pelo paciente é necessário antes da sua administração. Além disso, a duração da ação do inibidor é geralmente menor do que o período de ação do bloqueador, o que pode ocasionar retorno ao bloqueio ou a permanência de um bloqueio residual. Outra consideração em relação à reversão de bloqueios neuromusculares é o fato de os efeitos dos agentes bloqueadores serem influenciados por diversos fatores, como a idade, comorbidades, peso e gênero dos pacientes.

Neste contexto, surgiram novos agentes de reversão, como o sugamadex, com o objetivo de reduzir o risco de complicações, como o bloqueio residual, e ampliar a utilização em casos em que os inibidores da acetilcolinesterase não podem ser utilizados como em bloqueios profundos e necessidade de rápida reversão.

3. RECOMENDAÇÃO QUANTO AO USO DE SUGAMADEX NA REVERSÃO DE BLOQUEIOS NEUROMUSCULARES EM ANESTESIA GERAL

Objetivo

Avaliar se há evidências de benefícios associados ao uso de sugamadex para reversão de bloqueio neuromuscular durante procedimentos de anestesia geral.

Resultados

Avaliações em tecnologias em saúde e recomendações nacionais e internacionais

- HTA - NIHR HTA programme (Inglaterra): Recomendação publicada em julho de 2010 e baseada em revisão sistemática - Sugamadex para reversão de relaxamento muscular em anestesia geral: uma revisão sistemática e avaliação econômica.
- Não foram encontradas outras recomendações de instituições nacionais e internacionais.

HTA (2010): Concluem em sua recomendação que o uso de sugamadex produz uma recuperação de bloqueios moderados com rocurônio e vecurônio mais rápida e previsível quando comparada a neostigmina, podendo ser uma opção mais custo-

efetiva e factível na prática clínica. Além disso, ressaltam que evidências suportam a facilidade de reversão de bloqueios profundos, característica não conseguida com outras combinações de drogas. Outra indicação seria a reversão rápida de bloqueios produzido por rocurônio com altas doses de sugamadex, o que não foi demonstrado com nenhum outro agente de reversão, podendo substituir o uso de succinilcolina para indução e reversão rápidas. O benefício potencial de sugamadex em termos de maior segurança ao paciente, em comparação com outros agentes, ainda deve ser demonstrado.

Resultados da busca da literatura: síntese dos estudos metodologicamente mais adequados

Revisões sistemáticas / Meta-análises			
ESTUDO	MATERIAL E MÉTODOS	DESFECHOS	RESULTADOS
<p>Abrishami, 2011 Revisão da Cochrane</p>	<p>Revisão sistemática / Meta-análise N = 18 ECR (7 estudos publicados integralmente, 11 publicados como resumos) População: 1321 pacientes ≥ 18 anos. O tamanho da amostra dos estudos variou de 27 a 173 pacientes com idade entre 18 e 85 anos. Intervenção: sugamadex comparado com placebo ou outras medicações para reversão de bloqueio neuromuscular em anestesia geral</p>	<p>Tempo para reversão do bloqueio Segurança</p>	<p>Foram encontrados 15 estudos avaliando a reversão de rocurônio, 4 de vecurônio (2 deles que avaliou também rocurônio) e 1 de pancurônio. <u>Comparação de sugamadex vs placebo</u>: 6 estudos com rocurônio. A metanálise dos resultados mostrou que diferentes doses de sugamadex, entre 0,5 a 4 mg/kg, foram em média 36,5 min a 44 min mais rápidas do que placebo na reversão do bloqueio. De modo geral, 2 a 4 mg/kg de sugamadex resultaram em um tempo médio de reversão de 3 min em todos os estudos, independente da dose de rocurônio utilizada para intubação ou manutenção. A comparação entre doses de 2 e 4 mg/kg de sugamadex não mostrou diferença em tempo de recuperação. <u>Comparação de sugamadex vs neostigmina</u>: 3 estudos com rocurônio Todos os estudos mostraram maior rapidez, de 5 a 17 vezes maior, do sugamadex na reversão do bloqueio quando comparados à neostigmina <u>Comparação de sugamadex vs recuperação espontânea após succinilcolina</u>: 1 estudo Sugamadex 16mg/kg foi mais rápido em reverter o bloqueio com rocurônio, quando comparado com reversão espontânea após administração de succinilcolina. <u>Reversão do bloqueio com vecurônio</u>: 4 estudos Sugamadex foi em média 76 a 94 min mais rápido do que placebo na reversão do bloqueio e de 16 a 60 min mais rápido do que a neostigmina. <u>Segurança do sugamadex comparado com placebo ou neostigmina</u>: 7 estudos Eventos adversos sérios ocorreram em 0,7% de todos os pacientes que receberam sugamadex, que incluíram prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma (3 casos), broncoespasmo (2 casos), hipotensão moderada (1 caso) e fibrilação atrial e insuficiência respiratória (1 caso). A metanálise dos resultados não mostrou diferença na ocorrência de eventos adversos entre sugamadex e placebo (RR 1,2 IC95% 0,61-2,37) e sugamadex e neostigmina (RR 0,98 IC95% 0,48-1,98)</p>

Comentários: Revisão realizada até agosto de 2008. Estudos incluídos: Amao 2007, Dahl 2007, Plaud 2007, Puhlinger 2007, Shields 2006, Sorgenfrei 2006, Duvaldestein 2007, Groudine 2007, De Boer 2007, Puhlinger 2008, Sparr 2007, Blodner 2007, Flockton 2008, Jones 2007, Lee 2007, Alvarez 2007 e Lemmens 2007.

Revisões Sistemáticas / Meta-análises			
ESTUDO	MATERIAL E MÉTODOS	DESFECHOS	RESULTADOS
Paton, 2010	Revisão sistemática / estudo de custo-efetividade N = 3 ECR População: pacientes submetidos à anestesia geral com bloqueio neuromuscular moderado (2 estudos) e profundo (1 estudo) Intervenções: sugamadex vs neostigmina na reversão de bloqueios neuromusculares moderados e profundos	Tempo de reversão do bloqueio Análise de custo: valor de tempo salvo com sugamadex, comparado à prática usual	Os 3 estudos incluídos mostraram que o sugamadex produz uma reversão mais rápida de bloqueios moderados e profundos em relação à neostigmina. A avaliação econômica indicou que as reduções no tempo de reversão do bloqueio associadas ao uso de sugamadex são custo-efetivas se forem alcançadas na sala cirúrgica (assumindo um custo por equipe de 44 £/minuto), mas não se forem alcançadas na sala de recuperação (assumindo um custo por equipe de 0,33 £/minuto). Concluem que são necessários mais estudos para avaliar os efeitos do sugamadex na segurança dos pacientes
Comentários: busca realizada até novembro de 2008 Estudos incluídos: Flockton 2008, Blobner 2007, Lemmens 2007.			

<p>Chambers, 2010 HTA</p>	<p>Revisão sistemática / Meta-análise N = 4 ECR com controle ativo, 9 ECR controlados com placebo e 5 estudos com populações especiais População: pacientes submetidos à bloqueio neuromuscular durante anestesia geral Intervenções: sugamadex vs placebo e sugamadex vs outra medicação ativa</p>	<p>Tempo para reversão do bloqueio Perfil de segurança: ocorrência de eventos adversos</p>	<p>Os estudos incluídos indicam que o sugamadex produz uma reversão mais rápida de bloqueios moderados e profundos do que placebo e neostigmina.</p> <p>Tempo médio de reversão de bloqueio moderado: Rocurônio + sugamadex: 1,3-1,7 min Rocurônio + placebo: 21-86 min Rocurônio + neostigmina: 17,6 min</p> <p>Tempo médio de reversão de bloqueio profundo: Rocurônio + sugamadex: 2,7 min Rocurônio + placebo: 3 a >90 min Rocurônio + neostigmina: 49 min</p> <p>Os resultados com vecurônio foram similares</p> <p>Reversão imediata: Rocurônio + 16mg/kg de sugamadex após 3 minutos: 4,2 min Succinilcolina + reversão espontânea: 7,1 min</p> <p>Em estudos de fase I-III (n=1926 pacientes tratados com sugamadex) a taxa de eventos adversos foram similares entre sugamadex comparados com neostigmina e placebo.</p> <p>Em análise de custo efetividade, a administração de sugamadex 2mg/kg e 4mg/kg mostrou ser custo-efetiva para a reversão de rotina de bloqueios moderados e profundos induzidos por rocurônio se as reduções nos tempos de reversão foram atingidas na sala cirúrgica, mas não se estas reduções atingirem a sala de recuperação.</p> <p>Em casos de reversão imediata, a custo efetividade do uso de rocurônio+sugamadex é muito sensível (dependente) do grau de risco de morbidade do paciente associado ao uso de succinilcolina, ou seja, não mostra ser custo-efetiva em pacientes em que o risco de morbidade associada ao uso de succinilcolina for baixo.</p>
-------------------------------	---	--	---

Ensaio Clínico Randomizado: sugamadex vs neostigmina			
ESTUDO	MATERIAL E MÉTODOS	DESFECHOS	RESULTADOS
Illman, 2011	<p>ECR</p> <p>N = 50 pacientes</p> <p>População: pacientes \geq 18 anos submetidos a cirurgia sob anestesia geral com bloqueio neuromuscular com rocurônio</p> <p>Intervenções: sugamadex 2mg/kg vs neostigmina 50 μg/kg</p>	<p>Tempo para reversão do bloqueio estimado por avaliação visual do anestesista e estimado por aparelho de monitorização por aceleromiografia (TOF-Watch®)</p> <p>Ocorrência de eventos adversos</p>	<p>O tempo para reversão do bloqueio pela avaliação visual foi mais rápido nos pacientes que receberam sugamadex em comparação com pacientes que receberam neostigmina:</p> <p>Média em minutos: 0,3 (0,0-1,0) nos pacientes com sugamadex vs 10,3 (1,3-26,0) nos pacientes com neostigmina ($p < 0,001$)</p> <p>O tempo para reversão do bloqueio pela monitorização foi mais rápido nos pacientes que receberam sugamadex em comparação com pacientes que receberam neostigmina:</p> <p>Média em minutos: 1,7 (0,7-5,7) nos pacientes com sugamadex vs 13,3 (3,5-28,9) nos pacientes com neostigmina ($p < 0,001$)</p> <p>A diferença de tempo entre a reversão por avaliação visual e a monitorização foi maior nos pacientes que receberam neostigmina do que nos pacientes com sugamadex, indicando um maior perfil de segurança do uso sugamadex</p>
Khuenl-Brady, 2010	<p>ECR multicêntrico</p> <p>N = 100 pacientes</p> <p>População: pacientes \geq 18 anos submetidos a cirurgia sob anestesia geral com bloqueio neuromuscular com vecurônio</p> <p>Intervenções: sugamadex 2mg/kg (51 pacientes) vs neostigmina 50 μg/kg (49 pacientes)</p>	<p>Tempo para reversão do bloqueio</p> <p>Ocorrência de eventos adversos</p>	<p>O tempo para reversão do bloqueio foi 6,6 mais rápido nos pacientes que receberam sugamadex em comparação com pacientes que receberam neostigmina:</p> <p>Mediana em minutos: 2,1 (1,2-64,2) nos pacientes com sugamadex vs 21,9 (2,9-76,2) nos pacientes com neostigmina ($p < 0,001$)</p> <p>Não foram registrados recorrência do bloqueio em ambos os grupos</p> <p>Não foram registrados eventos adversos graves em ambos os grupos</p> <p>Não houve diferença de eventos adversos relacionados a administração das drogas em estudo: 14,6% no grupo sugamadex vs 22,2% no grupo neostigmina</p>

<p>Blobner, 2010</p>	<p>ECR N = 98 pacientes População: pacientes ≥ 18 anos submetidos a cirurgia sob anestesia geral com bloqueio neuromuscular com rocurônio Intervenções: sugamadex 2mg/kg vs neostigmina 50 µg/kg</p>	<p>Tempo para reversão do bloqueio Ocorrência de eventos adversos</p>	<p>O tempo de reversão após uso de sugamadex foi menor quando comparado com a neostigmina: média geométrica de 1,5 min vs 18,6 min (P<0,0001). A predição da resposta do agente foi maior com sugamadex do que com neostigmina: 98% dos pacientes que receberam sugamadex vs 11% dos pacientes que receberam neostigmina apresentaram reversão em 5 minutos. Não foi observado eventos clínicos relacionados ao bloqueio neuromuscular nem a recorrência do bloqueio. Não houve diferença entre os grupos na ocorrência de eventos adversos graves: 2 com sugamadex vs 3 com neostigmina. Nenhum destes eventos foi relacionado às drogas em estudo.</p>
<p>Jones, 2008</p>	<p>ECR N = 74 pacientes População: pacientes ≥ 18 anos submetidos a cirurgia sob anestesia geral com bloqueio neuromuscular profundo com rocurônio Intervenções: sugamadex 4mg/kg vs neostigmina 70 µg/kg</p>	<p>Tempo para reversão do bloqueio Ocorrência de eventos adversos</p>	<p>O tempo para reversão do bloqueio foi mais rápido nos pacientes que receberam sugamadex em comparação com pacientes que receberam neostigmina: Mediana em minutos: 2,7 (1,2-16,1) nos pacientes com sugamadex vs 49 (13,3-145,7) nos pacientes com neostigmina (p<0,001) Não foram registrados recorrência do bloqueio nem eventos adversos em ambos os grupos Não houve diferença de eventos adversos relacionados a administração das drogas em estudo: 27% no grupo sugamadex vs 31,6% neostigmina</p>

Ensaio Clínico Randomizado: sugamadex vs placebo			
ESTUDO	MATERIAL E MÉTODOS	DESFECHOS	RESULTADOS
Pühringer, 2010	<p>ECR N = 93 pacientes População: pacientes ≥ 18 anos submetidos a cirurgia sob anestesia geral com bloqueio neuromuscular com rocurônio ou vecurônio</p> <p>Intervenções: rocurônio 0,9 mg/kg (46 pacientes) vs vecurônio 0,1 mg/kg (47 pacientes) e sugamadex 0,5 / 1,0 / 2 ou 4mg/kg vs placebo</p>	<p>Tempo para reversão do bloqueio</p> <p>Ocorrência de eventos adversos</p>	<p>Foi observada uma relação dose dependente (estatisticamente significativa) entre a média de tempo de reversão com o aumento da dose de sugamadex em ambos os grupos de bloqueadores neuromusculares:</p> <p><u>Rocurônio</u> Placebo: 96,3 min Sugamadex 0,5 mg/kg: 16,3 min Sugamadex 1 mg/kg: 4,6 min Sugamadex 2 mg/kg: 1,4 min Sugamadex 4 mg/kg: 1,5 min</p> <p><u>Vecurônio</u> Placebo: 79 min Sugamadex 0,5 mg/kg: 35,5 min Sugamadex 1 mg/kg: 5,1 min Sugamadex 2 mg/kg: 3,4 min Sugamadex 4 mg/kg: 3 min</p> <p>Não foram observados eventos adversos sérios</p> <p>7 pacientes apresentaram bloqueio recorrente: em 6 pacientes que receberam dose de 0,5 mg/kg de sugamadex e em 1 paciente que recebeu dose de 2 mg/kg</p>
Dahl, 2009	<p>ECR N = 116 pacientes População: pacientes com doença cardiovascular submetidos a cirurgia não cardíaca sob anestesia geral com bloqueio neuromuscular induzido por rocurônio</p> <p>Intervenções: sugamadex 2 ou 4mg/kg vs placebo</p>	<p>Ocorrência de eventos adversos</p> <p>Tempo para reversão do bloqueio</p>	<p>Não houve diferença entre os grupos em relação a alterações no intervalo QT do ECG: um caso em cada grupo de prolongamento do intervalo QT relacionados as drogas em estudo.</p> <p>A pressão arterial e frequência cardíaca diminuíram após início da anestesia em ambos os grupos em relação a medida basal e mantiveram-se estáveis. O grupo que recebeu sugamadex, em ambas as doses, apresentou pressões mais elevadas em relação ao placebo.</p> <p>Ambas as doses de sugamadex resultaram em reversão do bloqueio mais rápida quando comparada ao placebo.</p>

<p>Plaud, 2009</p>	<p>ECR N = 91 pacientes População: bebês (28 dias a 23 meses) n=8, crianças (2 a 11 anos) n=24, adolescentes (12 a 17 anos) n=31 e adultos (18 a 65 anos) n=28, submetidos a cirurgia sob anestesia geral com bloqueio neuromuscular com rocurônio Intervenções: sugamadex 0,5 / 1,0 /2 ou 4mg/kg vs placebo</p>	<p>Tempo para reversão do bloqueio Ocorrência de eventos adversos</p>	<p>Foi observado menor tempo para reversão do bloqueio com sugamadex, em todos os grupos, com relação dose-resposta: <u>Mediana tempo de reversão - bebês:</u> Placebo: 21 (13-29) min Sugamadex 0,5 mg/kg: 3,7 (3,3-4,2) min 1 mg/kg: 2,4 (1,9-2,9) min 2 mg/kg: 0,6 (0,6-0,6) min 4 mg/kg: 0,7 (0,7-0,7) min <u>Mediana tempo de reversão - crianças:</u> Placebo: 19 (8,4-31,8) min Sugamadex 0,5 mg/kg: 3,7 (2,4-10,9) min 1 mg/kg: 2,7 (1,9-9,6) min 2 mg/kg: 1,2 (0,9-1,6) min 4 mg/kg: 0,6 (0,6-4,4) min <u>Mediana tempo de reversão - adolescentes:</u> Placebo: 23,4 (6,8-41,7) min Sugamadex 0,5 mg/kg: 4,6 (1,9-43,5) min 1 mg/kg: 1,7 (1,5-2,5) min 2 mg/kg: 1,1 (0,7-5,2) min 4 mg/kg: 1,1 (1,0-2,0) min <u>Mediana tempo de reversão - adultos:</u> Placebo: 28,5 (19,6-44,0) min Sugamadex 0,5 mg/kg: 4,2 (2,3-4,8) min 1 mg/kg: 1,7 (1,2-2,0) min 2 mg/kg: 1,2 (0,9-1,6) min 4 mg/kg: 1,4 (1,0-2,0) min A ocorrência de eventos adversos relacionados à medicação do estudo foi relatada em 7 pacientes: não houve relação com a dose administrada. Ocorreram 4 eventos adversos graves: dor intensa (2 casos), retenção urinária, hipoestesia, sem diferença entre placebo e sugamadex. Não foi observada recorrência do bloqueio</p>
--------------------	---	--	---

Ensaio Clínico Randomizado: rocurônio + sugamadex vs succinilcolina - reversão rápida			
ESTUDO	MATERIAL E MÉTODOS	DESFECHOS	RESULTADOS
Lee, 2009	<p>ECR multicêntrico N = 110 pacientes População: pacientes ≥ 18 anos submetidos a cirurgia sob anestesia geral com bloqueio neuromuscular Intervenções: rocurônio 1,2 mg/kg + sugamadex 16mg/kg - após 3 min da administração do rocurônio (56 pacientes) vs succinilcolina 1 mg/kg (54 pacientes)</p>	<p>Tempo para reversão do bloqueio Ocorrência de eventos adversos</p>	<p>O tempo médio de reversão do bloqueio foi mais rápido nos pacientes que receberam rocurônio + sugamadex (6,2 min) quando comparado com succinilcolina (10,9 min), p< 0,001; diferença de -4,6 min (IC95% -5,5 a -3,8)</p> <p>Não foi observado recorrência do bloqueio em ambos os grupos.</p> <p>Não houve diferença entre os grupos na ocorrência de eventos adversos. Apenas 1 paciente no grupo da succinilcolina apresentou evento adverso grave, não relacionada à medicação.</p>

ECR = ensaio clínico randomizado; min = minutos; ECG = eletrocardiograma

4. INTERPRETAÇÃO E RECOMENDAÇÃO

1. Evidências de meta-análises e ensaios clínicos randomizados demonstram que em pacientes submetidos a anestesia geral o uso de sugamadex para reversão de bloqueios neuromusculares moderados e profundos, induzidos por rocurônio e vecurônio, é eficaz e seguro.

(Grau de Evidência A)

2. Quando comparado à neostigmina, o sugamadex mostrou ser mais rápido para reversão de bloqueios neuromusculares moderados e profundos, com perfil de segurança semelhante.

(Grau de Evidência A)

3. A administração de sugamadex em altas doses, 3 minutos após o rocurônio, demonstrou ser uma técnica para reversão imediata de bloqueio neuromuscular eficaz, com tempos de reversão mais rápidos quando comparado ao uso de succinilcolina.

(Grau de Evidência A)

4. O potencial benefício de maior segurança, ou seja, menor incidência de eventos adversos e recorrência de bloqueio, não foi demonstrado nos estudos já publicados.

Referências:

1. Rodrigues RB , Lima IF, Silva JB. Sugamadex – Novos horizontes para a reversão do bloqueio neuromuscular. *Rev Med Minas Gerais* 2011; 21(2 Supl 3): S63-S71.
2. Hemmerling TM, Zaouter C, Geldner G, Nauheimer D. Sugammadex - a short review and clinical recommendations for the cardiac anesthesiologist. *Annals of Cardiac Anaesthesia* 2010; 13: 206
3. Chambers D, Paulden M, Paton F, Heirs M, Duffy S, Craig D, et al. Sugammadex for the reversal of muscle relaxation in general anaesthesia: a systematic review and economic assessment. *Health Technol Assess* 2010;14(39).
4. Abrishami Amir, Ho Joyce, Wong Jean, Yin Ling, Chung Frances. Sugammadex, a selective reversal medication for preventing postoperative residual neuromuscular blockade. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: The Cochrane Library, Issue 12, Art. No. CD007362. DOI: 10.1002/14651858.CD007362.
5. Paton F, Paulden M, Chambers D, et al. Sugammadex compared with neostigmine/glycopyrrolate for routine reversal of neuromuscular block: a systematic review and economic evaluation. *British Journal of Anaesthesia* 2010;105 (5): 558–67.
6. Illman HL, Laurila P, Antila H, et al. The Duration of Residual Neuromuscular Block After Administration of Neostigmine or Sugammadex at Two Visible Twitches During Train-of-Four Monitoring. *Anesth Analg* 2011;112:63–8.
7. 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;110:64–73.
8. Blobner M, Eriksson LI, Scholz J, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex compared with neostigmine during sevoflurane anaesthesia: results of a randomised, controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2010;27:874-81.
9. Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, et.al. Reversal of Profound Rocuronium-induced Blockade with Sugammadex. A Randomized Comparison with Neostigmine. *Anesthesiology* 2008; 109:816 –24.
10. Pühringer FK, Gordon M, Demeyer I, et al. Sugammadex rapidly reverses moderate rocuronium- or vecuronium-induced neuromuscular block during sevoflurane anaesthesia: a dose–response relationship. *British Journal of Anaesthesia* 105 (5): 610–19 (2010).
11. Plaud B, Meretoja O, Hofmockel R, et al. Reversal of Rocuronium-induced Neuromuscular Blockade with Sugammadex in Pediatric and Adult Surgical Patients. *Anesthesiology* 2009; 110:284 –94
12. Lee C, Jahr SJ, Candiotti KA, 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