

COMUNICAÇÃO BREVE

Midríase não reativa após infusão de rocurônio em pacientes com COVID-19: uma série de casos

Flávia Assis Fernandes^a, João Paulo Jordão Pontes^{a,b*}, Celso Eduardo Rezende Borges^b, Erika Lopes Honorato^c, Sanzio Dupim Soares^d, Norma Sueli Pinheiro Módolo^e e Laís Helena Navarro e Lima^{e,f}

^a Department of Anaesthesiology, Complexo Hospitalar Santa Genoveva de Uberlândia, Minas Gerais, Brazil

^b Department of Anesthesiology, Uberlândia Medical Center, Minas Gerais, Brazil

^c Department of Neurology, Uberlândia Medical Center, Uberlândia, Minas Gerais, Brazil

^d Department of Intensive Care, Uberlândia Medical Center, Minas Gerais, Brazil

^e Department of Anesthesiology, Sao Paulo State University, UNESP, Botucatu, Brazil.

^f Department of Anesthesia and Perioperative Care, Queens University, Kingston, Canada.

Recebido em 18 de fevereiro de 2022; aceito em 28 de maio de 2022
Disponível online em 8 de junho de 2022.

Introdução

O uso rotineiro de bloqueadores neuromusculares (BNMs) em pacientes sob ventilação mecânica devido à síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) ainda causa debate. Embora a infusão de BNM melhore a oxigenação na SDRA moderadamente grave, seu efeito sobre a mortalidade é controverso, pois a maioria dos estudos avaliou infusões de apenas 48 horas e com cisatracúrio¹. Atualmente, 88% dos pacientes com SDRA relacionada à doença de coronavírus 2019 (COVID-19) sob ventilação mecânica precisam de uma infusão de BNM para otimizar a oxigenação e a ventilação. Em contraste, apenas 22% dos pacientes com “SDRA clássica” precisam de um BNM para o mesmo propósito.²

Os BNMs são moléculas polares hidrofílicas que normalmente não conseguem atravessar a barreira he-

matoencefálica (BHE).³ No entanto, os BNMs podem prejudicar a transmissão colinérgica no sistema nervoso central (SNC), produzindo disfunção autonômica, excitotoxicidade, convulsões e morte neuronal, quando a BHE torna-se permeável devido a condições patológicas.³ Assim, midríase tem sido relatada devido a infusões prolongadas de BNM em pacientes com BHE interrompida causada por inflamação sistêmica grave,⁴ e em pacientes com função BHE imatura.^{5,6} Causas de midríase incluem bloqueio do sistema nervoso parassimpático, hiperestimulação do sistema nervoso simpático, lesões vasculares cerebrais e morte encefálica.⁷

Pupilas dilatadas não reativas podem representar um importante sinal de alerta para complicações neurológicas, especialmente em pacientes ventilados mecanicamente inconscientes, quando um exame físico neurológico mais abrangente pode não ser possível. Após

* Autor correspondente.

E-mail: pontesjpj@gmail.com (J.P. Pontes).

obter o consentimento por escrito dos pacientes ou familiares dos pacientes para notificação e publicação, descrevemos três casos de pacientes COVID-19 ventilados mecanicamente com midríase que receberam infusão contínua de rocurônio para otimização dos parâmetros respiratórios.

Caso 1

Paciente do sexo feminino, 50 kg, 65 anos, previamente hipertensa, foi admitida em unidade de terapia intensiva (UTI) com insuficiência respiratória por COVID-19 e submetida à intubação orotraqueal após 17 dias dos sintomas. A paciente foi sedada com cetamina $0,2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$, fentanil $50 \text{ mcg}\cdot\text{h}^{-1}$ e midazolam $5 \text{ mg}\cdot\text{h}^{-1}$. Foi iniciada infusão contínua de rocurônio ($15 \text{ mg}\cdot\text{h}^{-1}$) por assincronia do ventilador após 1 semana de ventilação mecânica. Ela apresentou midríase fixa não respondendo à luz após 48 h de infusão de rocurônio. Os exames laboratoriais não evidenciaram alterações que pudessem justificar a alteração do padrão pupilar. Da mesma forma, não foram observadas alterações estruturais na tomografia computadorizada (TC) de crânio. Rocurônio foi descontinuado, levando à regressão completa do padrão pupilar 24 h após a descontinuação. A paciente recebeu alta hospitalar sem sequelas neurológicas 42 dias após o episódio de midríase fixa.

Caso 2

Paciente do sexo masculino, 69 kg, 71 anos, com histórico de hipertensão, diabetes e demência foi admitido em UTI com insuficiência respiratória por COVID-19 e intubado 12 dias após o início dos sintomas. Foi sedado com cetamina $0,2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$, propofol $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ e dexmedetomidina $0,5 \text{ mcg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$. Infusão contínua de rocurônio $20 \text{ mg}\cdot\text{h}^{-1}$ foi iniciada após 3 dias de intubação traqueal para melhorar a sincronia ventilatória. Midríase bilateral foi observada em 48 h. Os exames laboratoriais mostraram anemia, marcadores inflamatórios elevados e insuficiência renal aguda (creatinina sérica: $1,8 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$). Uma tomografia computadorizada de crânio urgente não mostrou alterações estruturais. Devido à suspeita de midríase induzida por rocurônio, a droga foi descontinuada. Em 12 h, observou-se padrão pupilar isocórico, médio e reativo. Embora o paciente tenha recuperado a consciência 1 semana após o episódio de midríase, ele morreu 9 dias depois devido a sepse causada por pneumonia bacteriana.

Caso 3

Paciente do sexo masculino, 49 anos, previamente hipertenso, de 95 kg, foi admitido em UTI com insuficiência respiratória por COVID-19 e intubado 10 dias após o início dos sintomas. O paciente estava em uso de cetamina $0,3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$, midazolam $5 \text{ mg}\cdot\text{h}^{-1}$, fentanil $2 \text{ mcg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ e rocurônio $25 \text{ mg}\cdot\text{h}^{-1}$ em infusão contínua. Anisocoria, seguida de midríase fixa de 7 mm, desenvolvida em 48 h após a infusão de rocurônio (Figura 1;



Figura 1 Pupilas anisocóricas após infusão contínua de rocurônio.

Vídeo Suplementar 1). Uma tomografia computadorizada da cabeça foi normal. Medidas clínicas para neuroproteção foram iniciadas. Clinicamente, o paciente apresentava insuficiência renal aguda não dialítica (creatinina sérica: $3,7 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$) sem distúrbios eletrolíticos. Portanto, suspeitava-se de midríase induzida por rocurônio. O padrão pupilar voltou ao normal após 36 h da interrupção da infusão de rocurônio. O paciente faleceu 5 dias após o episódio de midríase por sepse causada por pneumonia bacteriana.

Nos três casos, os pacientes receberam antibioticoterapia, dexametasona diária e tromboprolifaxia com doses terapêuticas de enoxaparina.

Discussão

Além de ser uma molécula hidrofílica, o rocurônio tem peso molecular de 610 Da, ultrapassando o limite de permeabilidade normal da BBB de 450 Da.⁶ No entanto, situações de perda de integridade da BBB podem facilitar o acesso do rocurônio ao SNC.⁸ COVID-19 está associada à liberação de uma tempestade de citocinas pró-inflamatórias, gerando inflamação sistêmica e aumento da permeabilidade endotelial. A proteína spike do SARS-CoV-2 pode desestabilizar o BBB, reduzindo a resistência à junção estreita e a expressão de metaloproteínas que, em última análise, facilitam a neuroinflamação e podem ser a explicação para as manifestações neurológicas após o COVID-19. manifestações com alta probabilidade de afetar a integridade da BHE, o que facilitaria os efeitos do rocurônio no SNC.

Episódios de midríase fixa já foram relatados em neonatos após altas doses de rocurônio,^{5,6} sugerindo a passagem da droga para o SNC devido à imaturidade da BHE. Midríase fixa também foi relatada em pacientes com SDRA submetidos à terapia de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) sob infusão contínua de rocurônio.⁴ Os NMBA podem atuar como antagonistas em diferentes receptores nicotínicos cerebrais, apesar da associação entre os efeitos excitatórios dos NMBA, como convulsões, devido à aumento do cálcio intracelular.³ Portanto, drogas com efeitos anticolinérgicos podem apresentar efeitos paradoxais no SNC, dependendo do agente, concentração e subtipo do respectivo receptor.⁸ O diâmetro pupilar em repouso

representa um equilíbrio entre os dois sistemas: estimulação do sistema simpático o sistema nervoso autônomo (SNS) dilata a pupila e a estimulação do sistema nervoso autônomo parassimpático (SNP) a contrai. Portanto, a ativação do SNS ou inibição do SNP causa midríase.⁷ Além disso, outros fatores, como administração local ou sistêmica de medicamentos, podem alterar o diâmetro pupilar.⁷ Em relação ao equilíbrio autonômico do reflexo pupilar, os NMBA's parecem inibir preferencialmente a transmissão colinérgica, causando midríase.^{4,6,8}

Na midríase fixa de início súbito em pacientes comatosos, o diagnóstico causador desse sinal deve ser prontamente investigado, pois geralmente é um sinal de risco de vida.⁷ Portanto, o edema do SNC, como edema cerebral, isquemia/infarto de tronco cerebral ou hemorragia, devem ser imediatamente reconhecidos e tratados. A trombose arterial e venosa é uma manifestação comum em pacientes com COVID-19, necessitando de profilaxia antitrombótica. No entanto, essa abordagem não é isenta de riscos, pois podem ocorrer complicações hemorrágicas, incluindo sangramento no SNC. Todos os pacientes deste relato foram imediatamente avaliados com TC de crânio para descartar causas estruturais passíveis de tratamento cirúrgico ou clínico. Além disso, causas como inibição farmacológica do SNP (ou seja, com atropina), atividade simpática excessiva (overdose de simpaticomiméticos ou altas doses de aminas vasoativas), hipotermia, overdose de barbitúricos e hipermagnesemia, entre outras causas, também devem ser descartadas. Os pacientes deste relato eram normotérmicos e não estavam em uso de aminas simpaticomiméticas vasoativas na apresentação da midríase. Além disso, eles não estavam recebendo drogas antimuscarínicas nem apresentavam distúrbios eletrolíticos. A infusão de cetamina tem sido associada a midríase responsiva à luz bilateral; no entanto, quando administrado em doses maiores do que nossos pacientes receberam e em bolus repetidos.¹⁰ Além disso, todos os nossos pacientes apresentavam um padrão fixo de midríase, o que difere do padrão de cetamina.

Em consonância com outros relatos de casos,^{4,5} a associação do tempo entre a suspensão do rocurônio e a recuperação do reflexo pupilar, além das evidências em experimentos com animais,³ indicam o efeito dessa droga no SNC. Adicionalmente, Langley et al.⁶ demonstraram reversão da midríase em neonatos submetidos à anestesia com rocurônio imediatamente após a infusão de sugamadex, agente específico de reversão desse BNM. Em todos os casos, os pacientes estavam em uso de altas doses de rocurônio em infusão contínua e tinham algum motivo de perda de integridade da BHE em comum.^{4,6} Outro ponto importante refere-se ao provavelmente maior nível plasmático de rocurônio nos pacientes 2 e 3 devido depuração de creatinina alterada. Curiosamente, relatos de casos semelhantes com outros BNMs não despolarizantes, como atracúrio e vecurônio,

sugerem um efeito midriático de “classe farmacológica” em pacientes com BHE prejudicada.⁸

Em resumo, um padrão pupilar midriático e hiporresponsivo está associado a mau prognóstico neurológico. Portanto, conhecer os medicamentos que podem interferir ou mesmo mimetizar a lesão neurológica é essencial para o manejo adequado do paciente crítico. Assim, a infusão contínua de rocurônio deve ser considerada como diagnóstico diferencial em um paciente que desenvolve midríase fixa bilateral simultânea ao uso generalizado de BNM devido à pandemia de COVID-19.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Materiais complementares

O material complementar associado a este artigo pode ser encontrado, na versão online, em doi:10.1016/j.bjane.2022.05.007.

Referências

1. Welhengama C, Hall A, Hunter JM. Neuromuscular blocking drugs in the critically ill. *BJA Educ.* 2021;21(7): 258-263.
2. Grasselli G, Cattaneo E, Florio G, et al. Mechanical ventilation parameters in critically ill COVID-19 patients: a scoping review. *Crit Care.* 2021; 25: 115.
3. Cardone C, Szenohradszky J, Yost S, Bickler PE. Activation of brain acetylcholine receptors by neuromuscular blocking drugs. A possible mechanism of neurotoxicity. *Anesthesiology.* 1994; 80: 1155-1161; discussion 29A.
4. He H, Yu Z, Zhang J, et al. Bilateral dilated nonreactive pupils secondary to rocuronium infusion in an ARDS patient treated with ECMO therapy: a case report. *Med (Baltim).* 2020; 99: e21819.
5. Joyce C, Greenwald BM, Han P. Bilateral dilated nonreactive pupils in a neonate after surgery. *A A Case Rep.* 2016; 6: 286-287.
6. Langley RJ, McFadzean J, McCormack J. The presumed central nervous system effects of rocuronium in a neonate and its reversal with sugammadex. *Paediatr Anaesth.* 2016; 26: 109-111.
7. Thomas PD. The differential diagnosis of fixed dilated pupils: a case report and review. *Crit Care Resusc.* 2000; 2: 34-37.
8. Schmidt JE, Tamburro RF, Hoffman GM. Dilated nonreactive pupils secondary to neuromuscular blockade. *Anesthesiology.* 2000; 92: 1476-1480.
9. Buzhdygan TP, DeOre BJ, Baldwin-Leclair A, et al. The SARS-CoV-2 spike protein alters barrier function in 2D static and 3D microfluidic in-vitro models of the human blood-brain barrier. *Neurobiol Dis.* 2020; 146: 105131.
10. Vide S, Costa CM, Gambus PL, Amorim PP. Effects of ketamine on pupillary reflex dilation: a case report. *A A Pract.* 2018; 10: 39-41.