

Sugammadex: novos questionamentos sobre a reversão

O sugammadex, recentemente lançado no mercado brasileiro, é uma γ -ciclodextrina modificada que está apresentando resultados favoráveis no que tange à reversão do bloqueio motor, principalmente, a do rocurônio. Uma das grandes vantagens desse agente sobre a neostigmina é possibilitar a reversão do relaxamento quando o paciente ainda está profundamente curarizado. No entanto, empregando sugammadex nessa condição de profundo bloqueio, registra-se um fenômeno, até então, não observado: a recuperação do TOF (*train-of-four*) antes da plena recuperação de T1 (*single twitch*), com diferença de até cinco minutos entre estas duas formas de neuroestimulação¹. O conceito de recuperação satisfatória inclui apenas o retorno do TOF > 0,9, ou, como recentes recomendações, em torno de 1^{2,3}.

A monitoração da transmissão neuromuscular (TNM) se diferencia de outras empregadas em anestesia, como por exemplo, da oximetria de pulso, porque há necessidade de se interpretar os dados fornecidos pelo estimulador de nervos periféricos.

Para melhor compreensão, pode-se dividir os fenômenos da TNM em três partes distintas: os processos pré-sinápticos, os relacionados à fenda e à membrana basal e os pós-sinápticos ou musculares. No primeiro, o maior destaque recai sobre o motoneurônio α , onde podemos identificar os receptores nicotínicos ditos neuronais, além de canais de cálcio e potássio voltagem dependentes, estruturas fundamentais ao controle da entrada de cálcio para o neurônio⁴. Estes receptores possuem particularidades que os diferenciam dos denominados musculares, como a presença de apenas dois tipos de subunidades, as α -2-10 e a β -2-4, e a ausência da margem de segurança⁴⁻⁸. Esta última característica está relacionada, por um mecanismo de *feedback* positivo pela estimulação do receptor nicotínico do tipo α 3 β 2, à liberação adicional de acetilcolina na presença de estímulos de forte intensidade.

Quando o receptor neuronal é ocupado por um bloqueador neuromuscular (BNM) adespolarizante, o mecanismo de *feedback* positivo e a liberação adicional de acetilcolina não ocorrem, e, na presença de estímulo de forte intensidade, o músculo não mantém uma contração intensa, isto é, apresenta fadiga. Outros mecanismos além do bloqueio de receptores nicotínicos neuronais parecem estar envolvidos com o aparecimento de fadiga, conforme demonstrado em preparação músculo-nervo frênico; entre eles cita-se a ação facilitatória dos receptores muscarínicos tipo 1 (M1), e/ou a ação inibitória dos do tipo 2 (M2)⁹. Na monitoração clínica, esta fadiga é caracterizada por um TOF < 0,9^{2,10,11}.

Fisiologicamente, moléculas de acetilcolina que não foram destruídas na fenda sináptica pela acetilcolinesterase chegam ao receptor nicotínico muscular e o ocupam, deflagrando a abertura do poro central do receptor, representado pelas cadeias M2-M4, localizadas na porção transmembrânica do sarcolema^{4,8}. Por este poro entram para o meio intracelular moléculas de sódio hidratadas, com a geração de um potencial de ação. O potencial elétrico estimula receptores de sódio voltagem dependentes justapostos aos receptores nicotínicos musculares, que permitem então, entrada adicional de sódio, ampliando o potencial de ação. Esta despolarização da membrana libera moléculas de cálcio intracelular que deflagram a contração muscular. A contração muscular ou o mecanismo pós-sináptico é avaliada no monitor pela resposta ao estímulo isolado, o T1.

Na presença de um BNM adespolarizante que compete com a acetilcolina pelos sítios de ligação nos receptores nicotínicos musculares, há diminuição da contração muscular, representada por uma depressão de T1, uma vez que a ocupação ultrapasse a margem de segurança.

A succinilcolina, único representante dos BNM despolarizantes empregado na prática clínica, não tem afinidade pelos receptores nicotínicos neuronais em doses ditas convencionais, e, portanto no monitor não se evidencia fadiga. Ela ocupa os receptores pós-sinápticos e diminui ou abole a contração muscular, isto é, deprime ou anula T1.

A administração de doses elevadas de sugammadex para antagonizar bloqueios profundos, prontamente recupera o TOF, e, por conceito, “libera” os receptores nicotínicos neuronais do BNM esteroideal, mais especificamente do rocurônio. No entanto, ao contrário da neostigmina, não promove o restabelecimento de T1 na mesma proporção e velocidade, ou seja, os receptores musculares continuam bloqueados com o rocurônio. Se formos empregar o monitor da TNM, esta resposta segue o padrão de um bloqueio parcial da succinilcolina, ou seja, uma depressão de T1 com manutenção do TOF.

Após estas evidências, as perguntas que se fazem são: pode-se considerar “reversão completa” do BNM com depressão de T1 ainda presente? Por que a rápida diminuição de moléculas de rocurônio repercute primeiramente nos receptores neuronais, que justamente não apresentam margem de segurança? Que efeitos tem esta droga que, no monitor da TNM apresenta o mesmo padrão de um bloqueio parcial com succinilcolina? Qual a repercussão clínica desse padrão de reversão?

A TNM é um mecanismo complexo, que continua sem respostas definitivas. Muitas explicações têm sido obtidas com estudos em animais de laboratório, onde a manipulação ge-

nética, resultando em animais modificados, permite o entendimento de aspectos particulares dos nervos e dos músculos e sua ocupação por venenos ou xenobióticos. Quem sabe, com esse “novo” padrão de reversão após o uso de sugammadex, conceitos e mecanismos de ação dos BNM sobre a TNM, bem como os relacionados à reversão serão revistos em Anestesiologia?

Maria Cristina S Almeida, PhD
Universidade Federal de Santa Catarina

Giovani de Figueiredo Locks, MD, TSA
Hospital Universitário
Universidade Federal de Santa Catarina

REFERÊNCIAS /REFERENCES

1. Staals LM, Driessen JJ, Van Egmond J, De Boer HD, Klimek M, Flockton EA, Snoeck MM – Train-of-four ratio recovery often precedes twitch recovery when neuromuscular block is reversed by sugammadex. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2011;55:700-707.
2. Plaud B, Debaene B, Donati F, Marty J – Residual paralysis after emergence from anesthesia. *Anesthesiology*, 2010;112:1013-1022.
3. Capron F, Alla F, Hottier C, Meistelman C, Fuchs-Buder T – Can acceleromyography detect low levels of residual paralysis? A probability approach to detect a mechanomyographic train-of-four ratio of 0.9. *Anesthesiology*, 2004;100:1119-1124.
4. Naguib M, Flood P, McArdle JJ, Brenner HR – Advances in neurobiology of the neuromuscular junction: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology*, 2002;96:202-231.
5. Faria M, Oliveira L, Timoteo MA, Lobo MG, Correia-De-Sa P – Blockade of neuronal facilitatory nicotinic receptors containing alpha 3 beta 2 subunits contribute to tetanic fade in the rat isolated diaphragm. *Synapse*, 2003;49:77-88.
6. Jonsson M, Gurley D, Dabrowski M, Larsson O, Johnson EC, Eriksson LI – Distinct pharmacologic properties of neuromuscular blocking agents on human neuronal nicotinic acetylcholine receptors: a possible explanation for the train-of-four fade. *Anesthesiology*, 2006;105:521-533.
7. Changeux JP, Taly A – Nicotinic receptors, allosteric proteins and medicine. *Trends Mol Med*, 2008;14:93-102.
8. Unwin N – Refined structure of the nicotinic acetylcholine receptor at 4A resolution. *J Mol Biol*, 2005;346:967-989.
9. Bornia EC, Bando E, Machinski M, Jr., Pereira MW, Alves-Do-Prado W – Presynaptic M1, M2, and A1 receptors play roles in tetanic fade induced by pancuronium or cisatracurium. *J Anesth*, 2009;23:513-519.
10. Kopman AF – Undetected residual neuromuscular block has consequences. *Anesthesiology*, 2008;109:363-364.
11. Kopman AF, Eikermann M – Antagonism of non-depolarising neuromuscular block: current practice. *Anaesthesia*, 2009;64(Suppl1):22-30.