



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



INFORMAÇÃO CLÍNICA

Bradicardia grave e assistolia associadas ao sugamadex: relato de caso



Catarina Oliveira *, Catarina Marques, Vânia Simões, Leina Spencer, Rita Poeira e Margarida Casteleira

Centro Hospitalar Lisboa Central, EPE, Lisboa, Portugal

Recebido em 1 de março de 2018; aceito em 20 de setembro de 2018
Disponível na Internet em 19 de outubro de 2018

PALAVRAS-CHAVE

Sugamadex;
Bradicardia grave;
Assistolia

KEYWORDS

Sugamadex;
Severe bradycardia;
Asystole

Resumo

Justificativa e objetivos: O sugamadex é uma gama ciclodextrina modificada, o primeiro agente seletivo para reversão do bloqueio neuromuscular induzido pelos relaxantes musculares não despolarizantes do tipo esteroide, com maior afinidade para o rocurônio. Neste artigo apresentamos um caso de bradicardia grave e assistolia após administração de sugamadex.

Relato do caso: Doente do sexo masculino, 54 anos, ASA II, com antecedentes pessoais de hipertensão, dislipidemia e obesidade, submetido à herniorrafia umbilical em regime de urgência sob anestesia geral balanceada. O relaxamento muscular intraoperatório foi mantido com rocurônio. No fim da cirurgia o doente mantinha bloqueio neuromuscular com duas respostas no TOF, pelo que foi administrado sugamadex 200 mg. Cerca de trinta segundos após a sua administração, o doente desenvolveu bradicardia acentuada (FC 30 bpm) seguida de período de assistolia.

Conclusões: A bradicardia e a assistolia documentadas foram atribuídas à administração do sugamadex. Este caso evidencia que, apesar de rara, a parada cardíaca é um efeito adverso possível desse fármaco e que o conhecimento dessa situação pode ser determinante para a evolução do doente.

© 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/>).

Severe bradycardia and asystole associated with sugammadex: case report

Abstract

Background and objectives: Sugammadex is a modified gamma-cyclodextrin, the first selective agent for reversal of neuromuscular blockade induced by steroidal non-depolarizing muscle relaxants, with greater affinity for rocuronium. In this article we present a case of severe bradycardia and asystole following sugammadex administration.

* Autor para correspondência.

E-mail: cat.ol.89@gmail.com (C. Oliveira).

Case report: A 54-year-old male patient, ASA II, with a history of hypertension, dyslipidemia and obesity, who underwent an emergency umbilical herniorrhaphy under balanced general anesthesia. Intraoperative muscle relaxation was maintained with rocuronium. At the end of the surgery, the patient maintained a neuromuscular block with two TOF responses, and sugamadex (200 mg) was administered. About thirty seconds after its administration, the patient developed marked bradycardia (HR 30 bpm) followed by asystole.

Conclusions: Documented bradycardia and asystole were attributed to the administration of sugamadex. This case shows that, although rare, cardiac arrest is a possible adverse effect of this drug, and that the knowledge of this situation can be determinant for the patient's evolution.

© 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 sugamadex é uma gama ciclodextrina modificada, o primeiro agente seletivo para reversão do bloqueio neuromuscular (BNM), inclusive o BNM profundo, induzido pelos relaxantes musculares não despolarizantes do tipo esteroide, com maior afinidade para o rocurônio. Através do encapsulamento plasmático desses relaxantes musculares, o sugamadex inibe a sua ligação aos receptores da acetilcolina na junção neuromuscular, reverte assim rapidamente o BNM.

A dose para reversão depende da profundidade do bloqueio, para o bloqueio moderado (duas respostas no TOF) 2 mg.kg⁻¹, para o bloqueio profundo ($\geq 1-2$ contagens pós-tetânicas) 4 mg.kg⁻¹ e 16 mg.kg⁻¹ para reversão imediata de resgate.

O sugamadex foi introduzido no mercado em 2008, na Europa.¹ Trata-se de um fármaco bem tolerado, com um perfil de eficácia e segurança demonstrado em diversos ensaios clínicos,² são raros os efeitos adversos cardíacos graves.

Neste artigo apresentamos um caso de bradicardia grave e assistolia após administração de sugamadex.

Relato de caso

Doente do sexo masculino, 54 anos (altura 1,75 m; peso real 96 kg; IMC 31,3 Kg.m⁻²; peso ajustado 83 Kg), estado físico classificado como ASA II, com o diagnóstico de hérnia umbilical encarcerada, proposto para herniorrafia umbilical em regime de urgência, com uma duração prevista de 60 minutos. Apresentava antecedentes pessoais de hipertensão controlada, dislipidemia e obesidade (IMC 31.3 Kg.m⁻²), medicado em ambulatório com rosuvastatina 10 mg e valsartana 80 mg+hidroclorotiazida 12,5 mg. Sem história de alergias medicamentosas, sem alterações nos exames complementares de diagnóstico pré-operatórios e sem previsibilidade de dificuldade na abordagem da via aérea. O doente foi transportado para a sala de operações e foi iniciada monitoração *standard* da ASA. Os sinais vitais pré-operatórios registraram: PA 157/93 mmHg; FC 60 bpm;

SpO₂ 97%. Foi ainda feita monitoração do índice bispectral (BIS) com um valor pré-indução anestésica de 98.

Foi feita indução em sequência rápida com fentanil 2 mcg.kg⁻¹, propofol 2 mg.kg⁻¹ e rocurônio 1,2 mg.kg⁻¹ de peso ajustado (100 mg), administrados por via endovenosa, e o doente foi intubado orotraquealmente sem intercorrências. A manutenção anestésica foi feita com desflurano a 6%, numa mistura de ar e O₂ a 45%. Os parâmetros ventilatórios foram regulados de modo a manter a normocapnia. Foi mantida monitoração do bloqueio neuromuscular por meio de aceleromiografia (TOF-Watch® -SX). Após a indução anestésica foram administrados 2 g de cefazolina, 40 mg de parecoxibe, 1 g de paracetamol e 2 g de metamilzol. Os sinais vitais mantiveram-se estáveis durante o procedimento, que teve duração inferior à prevista (duração da cirurgia 25 minutos; duração da anestesia 45 minutos). Ao longo do procedimento o traçado eletrocardiográfico manteve-se em ritmo sinusal com complexos QRS estreitos, sem alterações aparentes do segmento ST ou outros sinais de isquemia miocárdica. No fim da cirurgia os sinais vitais registraram uma PA 121/83 mmHg, FC 65 bpm, SpO₂ 95%; EtCO₂ 30 mmHg e BIS de 36 sob desflurano a 6%. Antes de iniciar a emergência anestésica o doente apresentava duas respostas no TOF, foi administrado sugamadex na dose de 2 mg.Kg⁻¹.peso⁻¹ real para reversão do bloqueio neuromuscular. Não foi administrado qualquer outro fármaco nem se verificou qualquer reação cutânea, hipotensão, sinal de alergia ou anafilaxia após administração do fármaco. Cerca de trinta segundos após essa administração o doente desenvolveu bradicardia súbita acentuada (FC 30 bpm), sem evidência na monitoração eletrocardiográfica de ondas P bloqueadas e sem alargamento dos complexos QRS. A bradicardia acentuada não reverteu com a administração de 1 mg de atropina e progrediu para assistolia. Foi desligado o desflurano e passou-se a sistema aberto com O₂ a 100%. Foram iniciadas manobras de suporte avançado de vida (SAV), após confirmação da assistolia, com recuperação espontânea dos sinais de vida após cerca de um minuto. As manobras foram suspensas e foi avaliado o ritmo cardíaco que se apresentava sinusal com uma FC de 63 bpm, o pulso carotídeo era palpável e a PA era de 121/71 mmHg.

Progridiu-se com a emergência anestésica e quando se verificou recuperação da ventilação espontânea o doente foi extubado e transferido para a Sala de Recuperação Pós-Anestésica, consciente, orientado e colaborante, onde se manteve em vigilância até ser dada alta para a enfermaria. O doente teve alta clínica para o domicílio 48 horas após a cirurgia, sem intercorrências registradas durante a internação.

Discussão

Os efeitos adversos associados ao sugamadex são raros e estão descritos como mais comuns vômitos, xerostomia, taquicardia, tonturas e hipotensão.¹

Após introdução do sugamadex no mercado foram descritas, ainda que pouco frequentes, reações de anafilaxia e choque anafilático com colapso cardiovascular, atribuídos nesse contexto à hipersensibilidade ao fármaco, e não a efeitos cardíacos adversos.³ No presente caso, a ausência de sinais de anafilaxia (rash cutâneo, urticária, sibilância ou aumento de pressão na via aérea) quando da instalação do quadro e a reversão espontânea permitiram-nos excluir a hipótese de choque anafilático.

Alterações da condução cardíaca também foram associadas à administração do sugamadex. Osaka et al. (2012) relataram um caso de bloqueio átrio-ventricular (BAV) do 2º grau Mobitz Tipo I após administração de sugamadex, numa doente de 21 anos sem doença associada, submetida a ressecção de *nevus* cutâneo.⁴

Saito et al. (2015) reportaram um caso de BAV do 3º grau transitório após administração de 200 mg de sugamadex numa doente de 64 anos, submetida a cirurgia abdominal, sem alterações no ECG pré-operatório ou distúrbios eletrolíticos.⁵ Infelizmente, no presente caso não se dispõe de registro eletrocardiográfico do evento intraoperatório, pois o monitor cardíaco usado não tinha capacidade de gravação. Por conseguinte, não foi possível identificar com precisão se a assistolia foi devida a perturbação da produção dos impulsos elétricos cardíacos ou a anomalia da sua condução. No entanto, a circunstância de se ter observado bradicardização rapidamente progressiva que evoluiu para assistolia sem observação de ondas P bloqueadas ou alargamento dos complexos QRS sugere que a explicação mais provável seja o compromisso da gênese dos impulsos elétricos com parada sinusal. Destaca-se que o doente não tinha história conhecida de disfunção do nó sinusal, que não estava previamente medicado com fármacos com ação cronotrópica negativa e que nenhum dos restantes fármacos administrados no procedimento tem ação inibitória no nó sinusal. De forma relevante, o evento ocorreu numa fase do procedimento em que não existiam manobras potencialmente estimuladoras de reflexos vagais.

Bilgi et al. (2014) descreveram também um caso de disfunção sinusal após a administração de sugamadex, com bradicardia resistente à atropina num doente de 56 anos submetido a ureterorenoscopia, sem doença associada ou história de toxicofilia e sem alterações na avaliação pré-operatória.⁶ Também nesse caso o evento ocorreu numa altura em que o doente mantinha profundidade anestésica compatível com anestesia geral e não fora alvo de qualquer intervenção anestésico-cirúrgica passível de vagotonia.

Mais recentemente, Shin et al. (2017) reportaram um caso de bradicardia profunda e hipotensão após administração de sugamadex, revertidas pela administração de 0,5 mg de atropina, numa doente de 46 anos, submetida a gastrectomia subtotal por neoplasia do estômago, sem outra doença associada exceto extrassístolia atrial frequente.⁷

King et al. (2017) reportaram um caso de bradicardia profunda imediatamente após a administração de sugamadex que reverteu após dose única de adrenalina (2 mcg.kg⁻¹), num doente de 10 anos, transplantado cardíaco, sem história de bradicardia ou arritmias, submetido a cateterização cardíaca e biópsia endomiocárdica.⁸ Nesse caso os autores referiram administração concomitante de dexmedetomidina, pelo que não puderam excluir que essa tenha tido influência na bradicardia documentada. No nosso caso não existiu relação temporal entre o evento e a administração de qualquer outro fármaco, pelo que admitimos ser improvável que a medicação previamente administrada tenha tido interferência no quadro apresentado.

Casos de parada cardíaca relacionados com o sugamadex foram ultimamente descritos no contexto de vasoespasm coronário. Hoshino et al. (2015) reportaram um caso de parada cardíaca repetitiva após administração de sugamadex, atribuída à ocorrência de vasoespasm coronário.⁹

Ko et al. (2016) reportaram um caso de disritmia seguida de parada cardíaca repetitiva em ritmo desfibrilável, dois minutos após a administração de 130 mg de sugamadex, num doente de 76 anos com angina variante, submetido a prostatectomia radical laparoscópica. Os autores admitiram vasoespasm coronário e atribuíram como possíveis causas a hipomagnesemia e a administração do sugamadex, sugeriram esse fármaco como causa mais provável dado o momento de administração.¹⁰

Em ambos os casos os autores excluíram a hipótese de anafilaxia como causa do vasoespasm e consequente parada cardíaca.

No presente caso também não foram documentados quaisquer sinais indicativos de isquemia ou anafilaxia, pelo que excluímos essas hipóteses como causa do evento, prevaleceu a relação temporal entre a administração do sugamadex e a parada cardíaca.

Diuréticos tiazídicos, como a hidroclorotiazida, são uma importante causa de hipopotassemia que pode levar a alterações da condução cardíaca, arritmias e parada cardíaca. Nesse caso o valor do potássio sérico pré-operatório era de 4,5 mmol.L⁻¹. Após o evento cardíaco, o ionograma manteve-se sem alterações, com um valor de potássio de 4,2 mmol.L⁻¹ na gasometria arterial, pelo que excluímos a hipopotassemia como causa da parada cardíaca.

Conclusões

O sugamadex tornou-se nos últimos anos uma escolha frequente na prática anestésica, cujo uso presume-se que continue a crescer. Este caso evidencia que, apesar de rara, a parada cardíaca é um efeito adverso possível do sugamadex, os doentes devem ser cuidadosamente monitorados relativamente a alterações hemodinâmicas durante e após a reversão do bloqueio neuromuscular e o conhecimento dessa situação pode ser determinante para a evolução do doente.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Kim Y. Sugammadex: watch out for new side effects. *Korean J Anesthesiol.* 2016;69:427–8.
2. McDonagh DL, Benedict PE, Kovac AL, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of sugammadex for the reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in elderly patients. *Anesthesiology.* 2011;114:318–29.
3. Takasawa T, Tomita Y, Yoshida N, et al. Three suspected cases of sugammadex-induced anaphylactic shock. *BMC Anesthesiol.* 2014;14:1–5.
4. Osaka Y, Shimada N, Satou M, et al. A case of atrioventricular block (Wenckebach type) induced by sugammadex. *J Anesth.* 2012;26:627–8.
5. Saito I, Osaka Y, Shimada M. Transient third-degree AV block following sugammadex. *J Anesth.* 2015;29:641.
6. Bilgi M, Demirhan A, Akkaya A, et al. Sugammadex associated persistent bradycardia. *Int J Med Sci Public Health.* 2014;3:372–4.
7. Shin H, Kim YR, Kim JA, et al. Profound bradycardia and hypotension after sugammadex administration. *J Clin Anesth Manag.* 2017;2, <http://dx.doi.org/10.16966/2470-9956.126>.
8. King A, Naguib A, Tobias JD. Bradycardia in a Pediatric Heart Transplant Recipient: Is It the Sugammadex? *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2017;22:378–81.
9. Hoshino K, Kato R, Nagasawa S, et al. A case of repetitive cardiac arrest due to coronary vasospasm after sugammadex administration. *Masui.* 2015;64:622–7.
10. Ko MJ, Kim YH, Kang E, et al. Cardiac arrest after sugammadex administration in a patient with variant angina. *Korean J Anesthesiol.* 2016;69:514–7.