

ARTIGO CIENTÍFICO

Influência da metilprednisolona no tempo de reversão do sugammadex: estudo clínico randomizado



Merve Hayriye Kocaoğlu ^{a,*}, Başak Ceyda Meço ^b, Menekşe Özçelik ^b e Yeşim Batislam ^b

^a Turkish Ministry of Health Ankara 29 Mayıs State Hospital, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Ankara, Turkey

^b Ankara University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Ankara, Turkey

Recebido em 16 de maio de 2019; aceito em 3 de janeiro de 2020

Disponível na Internet em 12 de maio de 2020

PALAVRAS-CHAVE

Sugammadex;
Rocurônio;
TOF;
Metilprednisolona;
Recuperação

Resumo

Justificativa e objetivos: Sugammadex é uma gama-ciclodextrina modificada que reverte os efeitos de agentes de bloqueio neuromuscular aminoesteroides. Da mesma forma, algumas moléculas esteroides, como toremifene, ácido fusídico e flucloxacilina, podem ser encapsulados pelo sugammadex. A metilprednisolona, esteroide sintético usado geralmente para a profilaxia de edema de vias aéreas, também pode ser encapsulada pelo sugammadex. O objetivo do estudo foi comparar os tempos de recuperação do sugammadex na reversão de bloqueio neuromuscular moderado induzido pelo rocurônio em pacientes em que foi administrado 1 mg.kg⁻¹ de metilprednisolona ou solução salina no período intraoperatório.

Método: Este estudo prospectivo, randomizado, controlado, unicêntrico incluiu 162 pacientes adultos (idades de 18-65, ASA I-II, IMC abaixo de 30 kg.m⁻², e não usando medicação esteroide) submetidos à anestesia geral para procedimento eletivo de otorrinolaringologia com propofol, remifentanil, rocurônio e sevoflurano. A monitorização neuromuscular foi realizada usando acelerômetro calibrado. O grupo controle (Grupo C) recebeu 5 mL de solução salina, enquanto o grupo metilprednisolona (Grupo M) recebeu 1 mg.kg⁻¹ de metilprednisolona em 5 mL de solução salina logo após a indução. Ao término da cirurgia, em relação à contagem do número de respostas à sequência de quatro estímulos (TOFc), dois pacientes mostraram recuperação espontânea e todos os pacientes receberam 2 mg.kg⁻¹ de sugammadex. A recuperação da razão T₄/T₁ (TOFr) para 0,9 foi registrada nos dois grupos, e o desfecho primário do estudo foi o tempo estimado de recuperação, momento em que a razão TOFr alcançou o valor de 0,9 (TOFr = 0.9).

Resultados: O tempo mediano para TOFr = 0,9 foi 130 s (29-330) para o Grupo C e 181s (100-420) para o Grupo M (*p* < 0,001). As diferenças entre os dois grupos foi estatisticamente significativa.

* Autor para correspondência.

E-mail: mervearal@yahoo.com (M.H. Kocaoğlu).

KEYWORDS

Sugammadex;
Rocuronium;
TOF;
Methylprednisolone;
Recovery

Conclusões: Pacientes que receberam 1 mg.kg⁻¹ de metilprednisolona no intraoperatório apresentaram tempo de recuperação mais prolongado após o uso de 2 mg.kg⁻¹ de sugammadex para reverter o bloqueio neuromuscular induzido pelo rocurônio.

© 2020 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/>).

Influence of methylprednisolone on the reversal time of sugammadex: a randomized clinical trial

Abstract

Background and objectives: Sugammadex is a modified gamma-cyclodextrin that reverses the effects of aminosteroidal neuromuscular blocking agents. Likewise, some steroid molecules, such as toremifene, fusidic acid, and flucloxacillin, can also be encapsulated by sugammadex. Methylprednisolone, which is a synthetic steroid used commonly for airway oedema prophylaxis, can also be encapsulated by sugammadex. The objective of this study was to compare the recovery times of sugammadex for reversing rocuronium-induced moderate neuromuscular blockade in those who received intraoperative 1 mg.kg⁻¹ methylprednisolone or saline.

Method: This single-centered, randomized, controlled, prospective study included 162 adult patients undergoing elective ear-nose-throat procedures (aged from 18-65, an ASA physical status I-II, a BMI less than 30 kg.m⁻², and not taking steroid drug medication) with propofol, remifentanyl, rocuronium and sevoflurane. Neuromuscular monitoring was performed using calibrated acceleromyography. The Control Group (Group C) received 5 mL of saline, while the Methylprednisolone Group (Group M) received 1 mg.kg⁻¹ of methylprednisolone in 5 mL of saline just after induction. After the completion of surgery, regarding the TOF count, two reappeared spontaneously and 2 mg.kg⁻¹ sugammadex was administered to all patients. Recovery of the TOF ratio to 0.9 was recorded for both groups, and the estimated recovery time to reach a TOF ratio (TOFr) of 0.9 was the primary outcome of the study.

Results: Median time to TOFr = 0.9 was for 130.00 s (range of 29-330) for Group C and 181.00 s (100-420) for Group M ($p < 0.001$). The differences between the two groups were statistically significant.

Conclusion: When using 2 mg.kg⁻¹ of sugammadex to reverse rocuronium-induced neuromuscular blockade in patients who received 1 mg.kg⁻¹ of intraoperative methylprednisolone, demonstrated delayed recovery times.

© 2020 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 uso de Bloqueador Neuromuscular (BNM) durante a cirurgia otimiza certas condições operatórias para o cirurgião, mas também tem o risco de bloqueio neuromuscular residual e complicações respiratórias após a extubação.¹⁻⁶ Sugammadex, que é uma gama-ciclodextrina modificada, recentemente tem sido usada como alternativa à reversão tradicional do bloqueio neuromuscular, e frequentemente é usada na prática anestésica de rotina devido à reversão rápida e confiável de qualquer grau de bloqueio neuromuscular.⁷⁻¹⁰ A molécula de ciclodextrina com núcleo interno lipofílico e superfície externa hidrofílica pode encapsular a molécula-alvo esteroide na razão de 1:1, tornando-a hidrossolúvel e facilitando a excreção urinária.^{7,11-13} O sugammadex encapsula seletivamente rocurônio e vecurônio, e apresenta maior especificidade para o rocurônio.¹⁴⁻¹⁸

A metilprednisolona é um esteroide sintético frequentemente usado na prática clínica como imunossupressor, e

também usado para prevenir edema e obstrução de vias aéreas após estimulação de via aérea,¹⁹ e náusea e vômitos no pós-operatório (NVPO);²⁰ reduzir dor no pós-operatório;²¹ e tratar edema cerebral.²¹⁻²⁷

Foram descritos dois tipos de interação entre o sugammadex e outros fármacos, especificamente encapsulamento e deslocamento. Em uma publicação na qual a interação entre diversas moléculas e o sugammadex foi estudada, foi relatado que ácido fusídico, toremifene e flucloxacilina interagem com o sugammadex, deslocando fármacos BNM aminoesteroides do sugammadex, e reduzindo sua eficácia.²⁸ Embora a via de interação entre o sugammadex e contraceptivos ou esteroides orais utilize captura, reduz as concentrações plasmáticas dos mesmos.^{11,18,28,29} A propriedade comum a todas essas moléculas é a estrutura esteroide.

Até onde temos conhecimento, entretanto, não existem estudos na literatura que demonstrem a interação entre a metilprednisolona e o sugammadex. A interação potencial pode reduzir a efetividade das duas drogas. Concentrações plasmáticas diminuídas de metilprednisolona podem causar

aumento na prevalência de NVPO e na dor pós-operatória, e reação das vias aéreas após a intubação traqueal. A efetividade reduzida do sugammadex pode prolongar o tempo para a reversão dos bloqueadores neuromusculares. Nossa hipótese foi de que a metilprednisolona pode interagir com o sugammadex e prolongar o tempo de reversão. Assim, o objetivo primário foi estimar o tempo necessário para recuperar a razão da sequência de quatro estímulos (TOFr) para 0,9; que é o momento em que se pode extubar a traqueia.

Método

Desenho do estudo e alocação de pacientes

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Institucional da *Ankara University* (Decisão do Comitê de Ética Institucional N° 16-627-13 em 11 de novembro de 2013) e o consentimento informado por escrito foi obtido de todos os participantes no estudo. O protocolo do estudo foi registrado no *clinicaltrials.gov* (NCT02025309, data: 24 de dezembro de 2013) antes da inclusão dos pacientes. O estudo foi conduzido em conformidade com a Declaração de Helsinki, com as diretrizes da Conferência Internacional de Harmonização e melhores práticas clínicas atuais.³⁰ Trata-se de estudo prospectivo, randomizado, controlado, unicêntrico, que avaliou 164 pacientes submetidos a procedimentos de otorrinolaringologia nas salas cirúrgicas do hospital da *Ankara University Faculty of Medicine* entre dezembro de 2013 e maio de 2014. O estudo foi descrito de acordo com as recomendações CONSORT.

O consentimento informado por escrito foi obtido de pacientes do departamento de otorrinolaringologia agendados para cirurgia eletiva. A idade dos participantes no estudo variou de 18-65 anos, a classificação ASA era I-II, o Índice de Massa Corpórea (IMC) abaixo de 30 kg.m⁻². Os participantes não apresentavam antecedente de uso de drogas esteroides. Os critérios de exclusão incluíram falta de consentimento, diagnóstico de doença neuromuscular, hepática ou renal, qualquer tipo de doença artrítica com limite de amplitude de movimento dos dedos da mão, dificuldade prevista de intubação traqueal, gravidez, amamentação, qualquer reação alérgica conhecida a drogas anestésicas usadas, uso de contraceptivos orais, e/ou ingestão de drogas com sabida interferência com rocurônio e sugammadex.

Randomização cega

Os pacientes foram divididos aleatoriamente em dois grupos por meio de lista de randomização gerada por computador e compuseram o Grupo Controle (Grupo C) e o Grupo Metilprednisolona (Grupo M). A sequência de alocação não foi revelada ao pesquisador responsável por incluir e avaliar os participantes, pelo uso de envelopes opacos, vedados e numerados em sequência. Um pesquisador cego para o estudo realizou toda rotina e monitoramento do TOF, administrou as drogas e coletou e registrou os dados. O processo cego foi garantido com o uso de seringas sem etiquetas de identificação, previamente preparadas e dispensadas pela farmácia do hospital.

Intervenções e monitoramento neuromuscular

Todos os pacientes receberam 0,5 mg de sulfato de atropina e 25 mg de meperidina IM, como medicação pré-anestésica. A monitorização de rotina foi realizada com ECG, oximetria de pulso (SpO₂), capnografia e medida de pressão arterial não-invasiva. A anestesia foi induzida por via intravenosa com 0,03 mg.kg⁻¹ de midazolam, 40 mg de lidocaína, 3 mg.kg⁻¹ de propofol e 1 µg.kg⁻¹ de remifentanil. Imediatamente após a indução o Grupo Controle (Grupo C) recebeu 5 mL de soro fisiológico IV e o Grupo M metilprednisolona IV na dose de 1 mg.kg⁻¹ dispensada em volume total de 5 mL de soro fisiológico.

Após a indução da anestesia, foi iniciado o monitoramento neuromuscular com um acelerômetro (TOF-Watch® SX; Organon Ireland Ltd, Dublin, Irlanda) para avaliar a função do músculo adutor do polegar. Um sensor piezoelétrico foi fixado sobre o polegar e dois eletrodos cutâneos foram fixados sobre o trajeto do nervo ulnar, proximal ao pulso. A estabilização e calibração foram realizadas em conformidade com as boas práticas de pesquisa clínica em estudos de farmacodinâmica de bloqueadores da junção neuromuscular.³⁰ Após indução da anestesia, a estimulação TOF (sequência de quatro estímulos) foi iniciada e repetida a cada 15 s por 3 minutos, seguida de estímulo tetânico de 50 Hz por 5s. Após esse passo, foi realizada calibração automática (modo CAL-2). O TOF-Watch® SX foi usado para determinar a corrente supramáxima e controlar a amplitude de resposta. Subsequentemente, o monitor foi calibrado. Após a estabilização, foi administrada dose de 0,6 mg.kg⁻¹ de rocurônio e realizada a intubação traqueal, após obtenção de adequado bloqueio neuromuscular (número de respostas à sequência de quatro estímulos igual a zero - TOFc = 0). A ventilação mecânica foi iniciada e a profundidade da anestesia foi mantida durante todo o procedimento com 1,3 MAC de sevoflurano em mistura 50% de óxido nítrico e oxigênio. Ventilação com pressão positiva intermitente foi ajustada para manter normocarbia. Para o contínuo e adequado bloqueio neuromuscular, 0,15 mg.kg⁻¹ de rocurônio foi administrado quando a contagem das respostas à sequência de quatro estímulos fosse igual a 2 (TOFc = 2). As sequências de quatro estímulos foram repetidas a cada 15 s até que a razão T4/T1 (TOFr) recuperasse o valor de 0,9 (TOFr = 0,9). Para monitoramento padronizado da sequência de quatro estímulos, o antebraço do paciente era colocado em posição supina durante todo o procedimento, e a temperatura cutânea da região do pulso mantida com o uso de sistema de aquecimento a ar forçado (Bair-Hugger, Arizant Healthcare Inc., EEUU). Tramadol foi administrado por via IV na dose de 1 mg.kg⁻¹ para analgesia pós-operatória.

Medidas de desfecho

Uma vez completado o procedimento cirúrgico, o vaporizador do sevoflurano foi ajustado para obter-se concentração expirada final de sevoflurano entre 0,8-1,0%. Como a contagem de respostas a TOF igual a 2 (TOFc = 2) reapareceu espontaneamente, todos os pacientes receberam dose única de 2 mg.kg⁻¹ IV de sugammadex. A traqueia foi extubada quando o número de respostas na sequência de quatro

estímulos chegou a 4 (TOFc = 4) e razão T4/T1 recuperou o valor de 0,9 (TOFr = 0,9).

Registramos para ambos os grupos o tempo para atingir TOFc = 0 após administração de rocurônio, o tempo total de anestesia, o tempo para atingir TOFc = 2 após a indução, e o tempo para atingir TOFr = 0,9.

Todos os parâmetros neuromusculares foram monitorados e compilados em computador durante todo o estudo. Pressão arterial não-invasiva, frequência cardíaca, SpO₂, frequência respiratória e ETCO₂ foram observados durante todo o procedimento, e quaisquer efeitos adversos também foram registrados durante a cirurgia e no pós-operatório por 2 horas.

Tamanho da amostra e análise estatística

A análise de poder *a priori* determinou o tamanho da amostra necessário para o apropriado poder da análise estatística. Os resultados de estudo piloto com 15 pacientes de cada grupo demonstrou que grupos com um mínimo de 78 pacientes apresentam poder de 80%, e, portanto, nosso estudo foi desenhado incluindo pelo menos 82 pacientes por grupo, com um total de 164 pacientes.

Ao considerarmos um alfa de 0,05 para os grupos com tamanho de amostra de 80 e 82, a média dos dois grupos de 131,2, e os respectivos desvios-padrão do parâmetro TOFr = 0,9; Grupo C, SD = 46,3 e Grupo M, SD = 54,5, o cálculo do poder da análise revelou-se próximo a 100%.

Os dados obtidos foram analisados usando SPSS para Windows versão 11.5. O objetivo primário foi estimar o tempo necessário para o TOFr voltar a 0,9.

As variáveis foram estudadas usando métodos analíticos (Kolmogorov-Smirnov com Correção de Significância Lilliefors) para determinar se apresentavam distribuição normal. O teste *U* Mann-Whitney foi usado caso as variáveis não apresentassem distribuição normal. O teste *t* para amostras independentes foi usado para avaliar idade e peso, e tempo de anestesia. O teste χ^2 foi usado para avaliar a condição física ASA e gênero. Medidas categóricas (número e porcentagens) e medidas contínuas (média e DP e, se necessário, mediana e mínima-máxima) foram avaliadas. Como os valores de TOF, IMC e altura não apresentaram distribuição normal, sendo que esses dados foram avaliados usando o teste *U* de Mann-Whitney. Análise de variância foi usada para avaliar medidas repetidas. O teste *U* Mann-Whitney foi usado para comparar os tempos para a obtenção de valores de TOFr = 0,9 nos dois grupos. Para avaliar a variação das medidas obtidas durante o intervalo de tempo, foi realizada análise de medidas repetidas. O nível de significância estatística foi 0,05 para todos os testes.

Resultados

Com base na análise de poder, um total de 164 pacientes elegíveis para o estudo foram alocados de forma aleatória para o Grupo Controle (Grupo C) ou para o Grupo Metilprednisolona (Grupo M). Dois pacientes do Grupo C foram excluídos do estudo porque o monitoramento intraoperatório de nervo foi considerado necessário durante cirurgia de tireoide, e por isso o bloqueio neuromuscular foi interrompido (fig. 1).

Os dados demográficos dos pacientes são apresentados na [tabela 1](#). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto a gênero, idade, altura, peso e IMC ($p > 0,05$).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto às medidas de tempo de anestesia ($p = 0,913$). O tempo mediano para alcançar o TOFc = 0 e o TOFc = 2 após a indução com rocurônio não apresentou diferença estatisticamente significativa entre o Grupo C e Grupo M ($p = 0,340$; $p = 0,397$), respectivamente ([tabela 2](#)).

O tempo mediano em segundos do momento da administração do sugammadex ao momento de TOFc = 4 e TOFr = 0,9 foi 130 s para o Grupo C, e 181 s para o Grupo M. Os tempos médios em segundos foram 131,16 e 192,98 para os Grupos C e M, respectivamente. Comparando os grupos quanto ao tempo necessário para atingir TOFr = 0,9; o grupo M registrou tempo significativamente mais longo ($p < 0,001$), como pode ser observado na [tabela 3](#).

Discussão

O presente estudo avaliou o tempo de reversão do BNM produzido pelo sugammadex em pacientes que receberam metilprednisolona ou solução salina. Os resultados do estudo revelaram que o tempo para a reversão do bloqueio neuromuscular induzido por rocurônio (tempo necessário para alcançar TOFr = 0,9) usando sugammadex foi maior, quando na indução da anestesia, 1 mg.kg⁻¹ de metilprednisolona foi administrado aos pacientes. Já foi demonstrado que toremifene, ácido fusídico e flucloxacilina deslocam o rocurônio e o vecurônio, e comprometem a eficácia do sugammadex.²⁸ Por outro lado, o sugammadex interage com contraceptivos orais através de mecanismo de captura. É importante observar que o sugammadex reduz as concentrações plasmáticas de contraceptivos hormonais quando estão presentes juntos no plasma. Se o mecanismo de ação do sugammadex é considerado como encapsulamento ou deslocamento de drogas esteroides, nossos resultados sugerem que a interação entre metilprednisolona e sugammadex possa ser similar.

Estudo empregando cultura de células *in-vitro* realizado por Rezonja et al. focalizando a interação entre sugammadex e dexametasona sugeriu que havia interação dose-dependente.^{29,31} O estudo demonstrou, *in vitro*, que doses crescentes de dexametasona desestabilizavam o efeito de reversão do sugammadex, em até 3 vezes. Em um outro estudo *in vitro* por Rezonja et al., a adição de sugammadex a células de tecido de medula óssea de ratos e em cultura de células musculares humanas, que haviam sido expostas cronicamente a dexametasona, aumentou o número de contrações, embora não tenha resultado em diferença estatisticamente significativa.³¹ Rezonja et al. também publicaram estudo com 60 indivíduos, que não apresentaram nenhuma interação clínica entre dexametasona e 200 mg de sugammadex na dose de 0,15 mg.kg⁻¹ de dexametasona.³² Apesar das moléculas esteroides sintéticas consideradas serem diferentes, nosso estudo empregou amostra maior com poder estatístico próximo de 100%.

Estudo retrospectivo de Buananno et al. demonstrou não haver interação clínica entre dexametasona e sugammadex.³³ Em um estudo prospectivo de Gulec et al. com 60 pacientes pediátricos submetidos a anestesia geral,

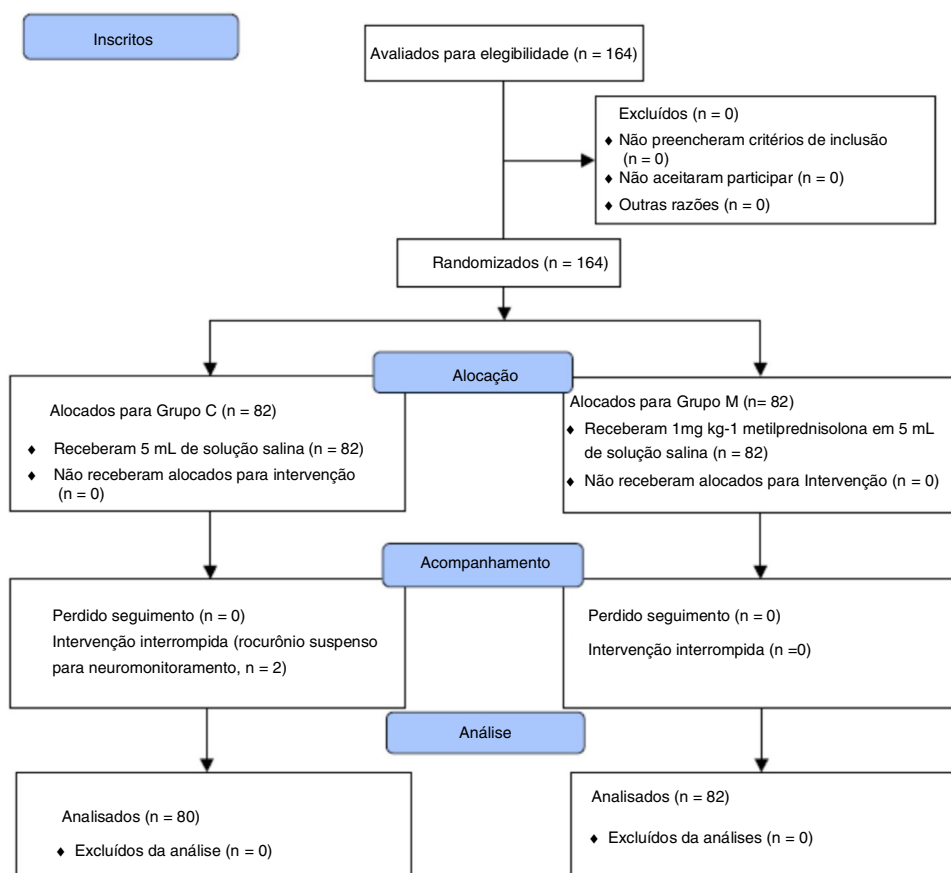


Figura 1 Fluxograma do estudo CONSORT.

Tabela 1 Dados demográficos dos grupos

	Grupo C (n = 80)	Grupo M (n = 82)	p
Gênero, n			
Mulheres	37	40	0,541 ^a
Homens	43	42	
Idade, anos	41,38 ± 13,27	40,33 ± 12,62	0,608 ^b
ASA			
I	63	66	0,784 ^a
II	17	16	
Altura (cm)	167 (146-183)	170,50 (151-186)	0,051 ^c
Peso (kg)	73,38 ± 11,38	74,88 ± 12,26	0,420 ^b
IMC (kg.m ⁻²)	26,00 (16-33)	26,00 (18-36)	0,752 ^c

Dados de idade e peso são apresentados como média±DP, dados de altura, IMC são apresentados como mediana (mín-máx). IMC, Índice de Massa Corpórea.

^a Teste χ^2 ; ^b Teste-t amostras independentes; ^c Teste U Mann-Whitney.

nenhuma diferença para atingir TOFr = 0,9 foi encontrada entre o grupo controle e o que recebeu 0,5 mg.kg⁻¹ de dexametasona.³⁴ Embora ambas tenham estrutura esteroide, o uso de metilprednisolona no nosso estudo pode explicar a diferença.

Por outro lado, a interação entre glicocorticoides e bloqueadores neuromusculares foi demonstrada.³⁵ Conforme demonstrado por Soltézs et al., a dexametasona encurtou a duração do bloqueio neuromuscular induzido por rocurônio quando administrada 2-3 horas antes da cirurgia.³⁶

Entretanto, um estudo recente por Geng et al. demonstrou que o uso de metilprednisolona (40 mg), seja no pré ou no intraoperatório, poderia encurtar a duração do bloqueio neuromuscular induzido pelo rocurônio.³⁷ Analogamente a esses resultados, o efeito do rocurônio no nosso estudo deveria ter sido reduzido no grupo em que foi administrada metilprednisolona. Ao contrário, nossos achados indicaram que o tempo de recuperação foi mais longo nesse grupo. A combinação desses dados fortalece a afirmação relacionada à interação entre sugammadex e metilprednisolona.

Tabela 2 Duração da anestesia, tempos cirúrgicos e tempo para alcançar TOFc = 0 e TOFc = 2

	Grupo C (n = 80)	Grupo M (n = 82)	p
Tempo de anestesia, min ^a	91 ± 12	89 ± 14	0,913 ^c
TOFc = 0, s ^b	196,50 (57-540)	180,50 (79-589)	0,340 ^d
TOFc = 2, min ^b	43 (20-84)	41 (14-82)	0,397 ^d

TOF, Trem de Quatro Estímulos; TOFc, Contagem de Trem de Quatro estímulos.

^a Dados apresentados como média±DP.

^b Dados são apresentados como mediana (mín-máx).

^c Teste *t* amostras independentes.

^d Teste *U* Mann-Whitney foi usado.

Tabela 3 Tempo para alcançar TOFr = 0,9 após administração de sugammadex

	Grupo C (n = 80)	Grupo M (n = 82)	p ^a
TOFr = 0,9 s	130,00 (29-330)	181,00 (100-420)	< 0,001

TOF, Trem de Quatro estímulos; TOFr, Razão de Trem de Quatro estímulos.

Dados apresentados como mediana (mín-máx).

^a Teste *U* Mann-Whitney.

No nosso estudo, demonstramos a presença de interação entre sugammadex e metilprednisolona. Não obstante que no nosso estudo tenha sido observada a interação estatisticamente significativa entre 1 mg.kg⁻¹ de metilprednisolona e 2 mg.kg⁻¹ de sugammadex, deve-se considerar que, quando doses mais altas de metilprednisolona são encontradas no plasma (p. ex., lesão inesperada de nervo, edema cerebral aguda, pacientes com uso crônico de medicação esteroide), a reversão do BNM com sugammadex pode ser mais extensa. Como demonstrado no estudo *in-vitro* de Rezonja et al., a interação é dose-dependente.²⁹ Com base nessa observação, quando dose mais alta de metilprednisolona é encontrada no plasma, um tempo de reversão mais prolongado pode ser observado. Até onde sabemos, este estudo é o primeiro na literatura a avaliar a interação entre metilprednisolona e sugammadex *in vivo*.

O nosso estudo apresenta algumas limitações. Não foi estudada a relação dose-resposta entre a metilprednisolona e sugammadex. Outra limitação do estudo foi a ausência de medidas de concentração plasmática das duas moléculas. Futuros estudos com o objetivo de investigar o mecanismo de ação entre essas moléculas devem incluir a medida dos níveis plasmáticos de cada droga.

Concluindo, nossos dados sugerem que 1 mg.kg⁻¹ de metilprednisolona diminui de maneira significativa a ação do sugammadex na prática clínica. Isso pode significar que o uso de alta dose intraoperatória de metilprednisolona pode levar a interações clinicamente significantes com sugammadex durante a reversão do BNM. Entretanto, deve-se observar que tanto o sugammadex quanto a metilprednisolona são agentes frequentemente utilizados que apresentam indicações críticas. Assim, mesmo encontrando-se interação entre as duas moléculas, é provável que continuem constituindo fármacos essenciais nessas situações.

Número de registro de estudo clínico

NCT02025309. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02025309>)

Financiamento

Apoio foi dado somente pelos departamentos e/ou instituições.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Fortier LP, McKeen D, Turner K, et al. The RECITE Study: A Canadian Prospective Multicenter Study of the Incidence and Severity of Residual Neuromuscular Blockade. *Anesth Analg.* 2015;121:366–72.
- Naguib M, Kopman AF, Ensor JE. Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarization: a meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2007;98:302–16.
- Grosse-Sundrup M, Henneman J, Sandberg W, 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.
- Berg H, Roed J, Viby-Mogensen J, et al. Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. A prospective, randomised, and blinded study of postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium and pancuronium. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1997;41:1095–103.
- Fuchs-Buder T, Nemes R, Schmartz D. Residual neuromuscular blockade: management and impact on postoperative outcome. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016;29:662–7.
- Murphy G, Szokol J, Marymont J, et al. Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesth Analg.* 2008;107:130–7.
- Bom A, Bradley M, Cameron K, et al. A novel concept of reversing neuromuscular block: chemical encapsulation of rocuronium bromide by a cyclodextrine-based synthetic host. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2002;41:266–70.
- Brueckmann B, Sasaki N, Grobara P, et al. Effects of sugammadex on incidence of postoperative residual neuromuscular blockade: a randomized, controlled study. *Br J Anaesth.* 2015;115:743–51.

9. Fuchs-Buder T, Meistelman C, Raft J, Sugammadex: clinical development and practical use. *Korean J Anesthesiol.* 2013;65:495–500.
10. Geldner G, Niskanen M, Laurila P, et al. A randomised controlled trial comparing sugammadex and neostigmine at different depths of neuromuscular blockade in patients undergoing laparoscopic surgery. *Anaesthesia.* 2012;67:991–8.
11. Zhang M. Drug-specific cyclodextrins: The future of rapid neuromuscular block reversal. *Drugs Futur.* 2003;28:347–54.
12. Akha A, Rosa J, Jahr J, et al. Sugammadex: cyclodextrines, development of selective binding agents, pharmacology, clinical development, and future directions. *Anesthesiol Clin.* 2010;28:691–708.
13. Peeters P, Passier P, Smeets J, et al. Sugammadex is cleared rapidly and primarily unchanged via renal excretion. *Biopharm Drug Dispos.* 2011;32:159–67.
14. Suy K, Morias K, Cammu G, et al. Effective reversal of moderate rocuronium- or vecuronium-induced neuromuscular block with sugammadex, a selective relaxant binding agent. *Anesthesiology.* 2007;106:283–8.
15. Abrishami A, Ho J, Wong J, et al. Sugammadex, a selective reversal medication for preventing postoperative residual neuromuscular blockade. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009. CD007362.
16. Karalapillai D, Kaufman M, Weinberg L, et al. Sugammadex. *Crit Care Resusc.* 2013;15:57–63.
17. Shields M, Giovanelli M, Mirakhor R, et al. Org 25969 (sugammadex), a selective relaxant binding agent for antagonism of prolonged rocuronium-induced neuromuscular block. *Br J Anaesth.* 2006;96:36–43.
18. Srivastava A, Hunter JM. Reversal of neuromuscular block. *Br J Anaesth.* 2009;103:115–29.
19. Ustun Y, Erdogan O, Esen E, et al. Comparison of the effects of 2 doses of methylprednisolone on pain, swelling, and trismus after third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003;96:535–9.
20. Höhne C. Postoperative nausea and vomiting in pediatric anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2014;27:303–8.
21. Romundstad L, Breivik H, Roald H, et al. Methylprednisolone reduces pain, emesis, and fatigue after breast augmentation surgery: a single-dose, randomized, parallel-group study with methylprednisolone 125 mg, parecoxib 40 mg, and placebo. *Anesth Analg.* 2006;102:418–25.
22. Roberts RJ, Welch SM, Devlin JW. Corticosteroids for prevention of postextubation laryngeal edema in adults. *Ann Pharmacother.* 2008;42:686–91.
23. Bagshaw SM, Delaney A, Farrell C, et al. Best evidence in critical care medicine. Steroids to prevent post-extubation airway obstruction in adult critically ill patients. *Can J Anesth.* 2008;55:382–5.
24. Pluijms WA, Mook WNKA, Van, Wittekamp BHJ, et al. Postextubation laryngeal edema and stridor resulting in respiratory failure in critically ill adult patients: updated review. *Crit Care.* 2015;19:1–9.
25. François B, Bellissant E, Gissot V, et al. 12-Hour pretreatment with methylprednisolone versus placebo for prevention of postextubation laryngeal oedema: a randomized double-blind trial. *Lancet.* 2007;369:1083–9.
26. Kaal E, Vecht C. The management of brain edema in brain tumors. *Curr Opin Oncol.* 2004;16:593–600.
27. Holte K, Kehlet H. Perioperative single-dose glucocorticoid administration: pathophysiologic effects and clinical implications. *J Am Coll Surg.* 2002;195:694–711.
28. Zwiers A, Van Den Heuvel M, Smeets J, et al. Assessment of the potential for displacement interactions with sugammadex: a pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling approach. *Clin Drug Investig.* 2011;31:101–11.
29. Rezonja K, Sostaric M, Vidmar G, et al. Dexamethasone produces dose-dependent inhibition of sugammadex reversal in in vitro innervated primary human muscle cells. *Anesth Analg.* 2014;118:755–63.
30. Fuchs-Buder T, Cladius C, Skovgaard L, et al. Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007;51:789–808.
31. Rezonja K, Lorenzon P, Mars T. Opposing effects of dexamethasone, agrin and sugammadex on functional innervation and constitutive secretion of IL-6 in in vitro innervated primary human muscle cells. *Neurosci Lett.* 2013;549:186–90.
32. Rezonja K, Mars T, Jerin A, et al. Dexamethasone does not diminish sugammadex reversal of neuromuscular block – clinical study in surgical patients undergoing general anesthesia. *BMC Anesthesiol.* 2016;16:1–10.
33. Buonanno P, Laiola A, Palumbo C, et al. Dexamethasone does not inhibit sugammadex reversal after rocuronium-induced neuromuscular block. *Anesth Analg.* 2016;122:1826–30.
34. Gulec E, Biricik E, Turkcan M, et al. The effect of intravenous dexamethasone on sugammadex reversal time in children undergoing adenotonsillectomy. *Anesth Analg.* 2016;122:1147–52.
35. Soltész S, Mencke T, Mey C, et al. Influence of a continuous prednisolone medication on the time course of neuromuscular block of atracurium in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Br J Anaesth.* 2008;100:798–802.
36. Soltész S, Fraisl P, Noé K, et al. Dexamethasone decreases the duration of rocuronium-induced neuromuscular block: a randomised controlled study. *Eur J Anaesthesiol.* 2014;31:417–22.
37. Geng W, Nie Y, Huang S. Effects of methylprednisolone on the duration of rocuronium-induced neuromuscular block. *Medicine (Baltimore).* 2017;96:1–5.