

CASO CLÍNICO

Rocurónio: Um Caso de Duração de Ação Invulgar

Rocuronium, Long Last Forever?

Inês Portela^{1*}, Miguel Jacob¹, Catarina Monteiro¹, Paula Silva¹, Ana Lares¹

Afiliação

¹Serviço de Anestesiologia, Centro Hospitalar Universitário do Algarve, Algarve, Portugal.

Palavras-chave

Bloqueio Neuromuscular; Fármacos Neuromusculares não Despolarizantes; Idoso; Laparoscopia; Rocurónio

Keywords

Aged; Laparoscopy; Neuromuscular Blockade; Neuromuscular Nondepolarizing Agents; Rocuronium

RESUMO

A elevada variabilidade de duração de ação dos relaxantes neuromusculares não-despolarizantes é já conhecida e contribui para a considerável incidência de bloqueio neuromuscular residual com as suas múltiplas consequências deletérias. Reportamos um caso de duração invulgarmente longa de bloqueio num doente idoso, sem antecedentes pessoais relevantes, durante cirurgia laparoscópica ilustrando a relevância de monitorização neuromuscular objetiva para uma recuperação adequada e segura dos doentes, discutindo os fatores que podem potenciar a duração de ação do rocurónio.

ABSTRACT

It is known there is a wide variability in duration of action of nondepolarizing muscle relaxants which contributes to the considerable incidence of residual neuromuscular blockade and its multiple deleterious consequences for the patient. We report a case of an elderly otherwise healthy male patient with an unusually long-lasting neuromuscular blockade during laparoscopic surgery, illustrating the relevance of objective neuromuscular monitoring in an adequate and safe patient recovery and discussing factors that can potentiate rocuronium bromide duration of action.

INTRODUÇÃO

O bloqueio neuromuscular (BNM) é comum em muitos procedimentos da prática anestésico-cirúrgica atual e a seleção do fármaco depende de vários fatores. Os principais objetivos são a otimização das condições de intubação na indução e de ventilação durante a manutenção da anestesia, bem como proporcionar as melhores condições cirúrgicas para os procedimentos.¹

Diversos estudos na literatura demonstram a grande variabilidade da duração de ação dos fármacos bloqueadores neuromusculares, em particular do rocurónio, incidindo sobre os fatores contribuintes.

Reportamos um caso de BNM de duração prolongada durante uma cirurgia laparoscópica.

CASO CLÍNICO

Um doente do sexo masculino, com 80 anos de idade (peso 60 kg, altura 164 cm, ASA II) foi proposto para ressecção anterior do reto laparoscópica por um adenocarcinoma do reto baixo (T4 N0 M0). Os antecedentes pessoais incluíam quimio e radioterapia, que completou 78 dias antes da cirurgia, e uma carga tabágica de 30 UMA. Negava medicação regular no domicílio e atos anestésico-cirúrgicos prévios.

A investigação laboratorial pré-operatória, incluindo hemograma completo, função renal (creatinina sérica 0,8 mg/dL; taxa de filtração glomerular estimada pela fórmula da Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) 84,4 mL/min/1,73 m²) e hepática (*international normalized ratio* - INR 1,0; albumina 4,0 g/dL), bem como o eletrocardiograma (ECG) e a radiografia de tórax não apresentavam alterações de relevo.

Quando o doente foi transferido para a sala operatória foi monitorizado com ECG de três derivações, oximetria de pulso, pressão arterial (PA) não invasiva, *bispectral index*[™] (BIS[™]) e *train-of-four* (TOF) (M-NMT *MechanoSensor*[™]) no nervo cubital. Nesta altura o doente foi pré-medocado com 3 mg de midazolam e, após pré-oxigenação, a anestesia geral

Autor Correspondente/Corresponding Author:

Inês Portela

Morada: Serviço de Anestesiologia, Centro Hospitalar Universitário do Algarve, R. Leão Penedo, 8000-386 Faro, Portugal.

E-mail: inesportela@gmail.com

foi induzida com 150 µg de fentanil, 150 mg de propofol e 50 mg rocurónio (0,83 mg/kg). Após cerca de 50 segundos, com 0 contagens TOF (TOFc) procedeu-se a laringoscopia direta e intubação orotraqueal com um tubo número 7.5. Por visualização de movimento das cordas vocais aquando da laringoscopia e apresentação de um pico hipertensivo (176/86 mmHg) foram administradas doses adicionais de 20 mg rocurónio (0,33 mg/kg) e 100 µg fentanil.

O doente foi posicionado em litotomia com um braço ao longo do corpo e o outro em abdução.

A anestesia foi mantida com sevoflurano 1,0% - 1,2% numa mistura de 45% de O₂ e ar e perfusão de remifentanil (0,15 µg/kg/min) com manutenção de BIS entre 38-46. Não foram administradas doses adicionais de rocurónio no decorrer da cirurgia. Como analgesia foram administrados 40 mg parecoxib, 1000 mg paracetamol e 2000 mg metamizol. Foi realizado aquecimento com recurso a um aquecedor de ar quente. Cerca de duas horas após o início da cirurgia obteve-se uma gasimetria arterial que revelou acidose respiratória (pH 7,261, pCO₂ 57,1 mmHg, pO₂ 155 mmHg, HCO₃⁻ 22,7) com consequente tentativa de optimização através da alteração dos parâmetros ventilatórios.

O procedimento cirúrgico durou 253 minutos, no fim do qual se suspendeu a administração de sevoflurano e remifentanil. Nesta altura verificaram-se 0 respostas no TOF (e 0 contagens pós-tetânicas). Após cerca de 8 minutos, com um TOFc 1, foram administrados 200 mg de sugamadex (3,3 mg/kg) e o doente foi extubado com um TOF *ratio* >0,9, sem intercorrências. O período na Unidade de Cuidados Pós-Anestésicos decorreu sem intercorrências e o doente foi transferido para o internamento cerca de 1 hora depois.

DISCUSSÃO

O BNM residual é uma das complicações mais temidas associadas à utilização dos fármacos do BNM e contribui para um aumento da morbimortalidade por complicações respiratórias. Mesmo com a utilização de monitorização a sua incidência é variável de acordo com os estudos. Em Portugal, em 2013, foi estimada em 26%² e, em 2018, foram publicadas pela Sociedade Portuguesa de Anestesiologia as Recomendações de Gestão do Bloqueio Neuromuscular decorrentes da evidência atual que definem orientações na utilização clínica destes fármacos.

A utilização de fármacos de duração intermédia, monitorização quantitativa do BNM e a reversão com fármacos como o sugamadex são algumas medidas que podem contribuir para a diminuição dos números reportados. A duração de acção do rocurónio é variável, sendo o tempo mediano estimado de duração clínica do rocurónio durante anestesia com opióide/protóxido de azoto/oxigénio num adulto com idade superior a 65 anos, após uma dose de indução de 0,6 mg/kg é de 46 (22-73) minutos e após 1,2 mg/

kg é de 94 (64-138) minutos,³ no entanto, estão relatados casos de duração de ação mais longa.^{4,5} No nosso caso, administrámos uma dose total de 1,16 mg/kg antes do início da cirurgia que teve uma duração de 253 minutos.

A grande variabilidade descrita depende de fatores relacionados com o doente (idade, alterações fisiológicas, temperatura, acidose), a coadministração de fármacos, o tipo de intervenção cirúrgica e a monitorização do bloqueio neuromuscular.

Demonstrou-se em estudos sobre a duração de ação do rocurónio na população idosa que existe uma grande variabilidade interpessoal nesta faixa etária e que esta é superior em relação às mais jovens.⁶

As alterações fisiológicas decorrentes do envelhecimento, nomeadamente as que condicionam alterações na farmacocinética como a diminuição da percentagem de água corporal e a substituição da massa magra por massa gorda que resultam numa menor necessidade de fármacos, bem como a diminuição de proteínas plasmáticas que originam uma maior fracção livre de fármacos e outras alterações da metabolização e eliminação podem justificar esta diferença. No caso descrito, na avaliação pré-operatória laboratorial, o doente apresentava um valor de albumina dentro da referência com uma função hepática normal (principal órgão de eliminação do rocurónio⁷) e uma função renal ligeiramente diminuída (estadio 2), que não parece determinar alterações da farmacocinética do fármaco. No entanto, tratando-se de um doente idoso, os outros fatores referidos poderão ter contribuído para a duração aqui descrita.

Relativamente à acidose respiratória verificada em gasimetria arterial durante o procedimento, e corrigida após optimização dos parâmetros ventilatórios, pode ter influenciado o resultado verificado.

A descida da temperatura do doente durante a cirurgia tem também efeito sobre a duração de ação dos relaxantes musculares por alteração da distribuição, metabolismo e excreção contribuindo para o seu prolongamento.

Outros fármacos administrados durante o ato anestésico podem interagir com o bloqueador neuromuscular potenciando a sua duração.⁷

A utilização de sevoflurano⁸ está descrita como tendo algum efeito potenciador da duração do rocurónio, tal como os opióides, a referir o fentanil e remifentanil, apesar de o último, pelas suas características farmacocinéticas, apresentar uma semivida muito curta. O midazolam po-derá estar associado a um maior prolongamento em relação a outros bloqueadores⁹ mas não parece ter influência sobre o rocurónio.¹⁰

Em estudos que incidiram especificamente sobre a relação entre o tipo de cirurgia (laparoscopia *versus* laparotomia)^{11,12} e a duração de ação do rocurónio foi demonstrado que esta seria superior durante a laparoscopia. O aumento da pressão intra-abdominal provocada pelo pneumoperitoneu

influencia o *uptake* do fármaco para eliminação, resultando em acumulação. A monitorização é utilizada para facilitar a percepção do *timing* ideal para intubação e extubação, providenciar medição objectiva de relaxamento durante a cirurgia, titular a dose de fármaco BNM segundo a resposta individual para administrar a dose mínima necessária e, em última análise, prevenir BNM residual. Por este motivo, está recomendada a utilização da monitorização quantitativa sempre que estes fármacos são utilizados.

Para o nosso doente uma dose de 1,16 mg/kg de rocurónio permitiu as condições ideais sem necessidade de doses suplementares, mantendo-se TOFc 0 durante a intervenção, correspondendo a um bloqueio neuromuscular profundo, defendido por alguns autores como vantajoso para a abordagem cirúrgica em particular.¹³ Apesar de se ter procedido a aquecimento com um aquecedor de ar quente na região do tórax e membros superiores, coloca-se a questão de se haveria algum erro de leitura pelo aparelho relacionado com eventual baixa temperatura periférica^{14,15} (não registada durante o ato anestésico) e que isto, além de potenciar a duração do BNM, poderia resultar em falsos valores de TOFc. No entanto, tendo em conta que, clinicamente, o doente não apresentava quaisquer sinais de recuperação do BNM decidiu-se ainda assim orientar a administração farmacológica pela monitorização.

Cerca de 8 minutos após descontinuação de fármacos de manutenção o TOFc era 1, possivelmente por suspensão da ação de fármacos que estavam a atuar sinergicamente com o relaxante, altura em que se decidiu pela administração de sugamadex numa dose de ± 4 mg/kg.

A explicação mais provável para a longa duração do efeito no nosso doente é uma conjugação de múltiplos fatores incluindo a idade, o tipo de cirurgia e a co-administração de fármacos. No entanto, a forma como decorreu o bloqueio não corresponde inteiramente aos pressupostos das recomendações atualmente existentes e os vários elementos presentes preditores de uma duração de ação prolongada do fármaco poderiam ter determinado uma modificação na abordagem inicial do BNM.

CONCLUSÃO

O caso aqui apresentado destaca a importância de se considerar sempre a elevada variabilidade na resposta a fármacos do BNM e respetivos fatores contribuintes, principalmente tendo em conta que os doentes que se apresentam no bloco operatório são cada vez mais idosos e com mais comorbilidades. Assim, a nossa prática deve ser sempre dirigida ao doente que nos é proposto e torna-se assim fundamental a adesão à evidência e recomendações existentes, por forma a prevenir fenómenos como o descrito, para garantir a segurança do doente sem, no entanto, descurar a avaliação clínica que fazemos com os diversos dados que nos são disponibilizados.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e revisão por pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and peer review: Not commissioned; externally peer reviewed.

Submissão: 08 de dezembro, 2018 | Aceitação: 24 de maio, 2019

Received: 08th of December, 2018 | Accepted: 24th of May, 2019

REFERÊNCIAS

1. Esteves S, Roxo A, Resendes H, Pereira L, Fernandes N, Borges S, et al. Recomendações Portuguesas para a Gestão do Bloqueio Neuromuscular - 2017. *Rev Soc Port Anestesiol*. 2018;25:4-29.
2. Esteves S, Martins M, Barros F, Canas M, Vítor P, Seabra M, et al. Incidence of postoperative residual neuromuscular blockade in the post anesthesia care unit: an observational multicentre study in Portugal. *Eur J Anesthesiol*. 2013;30:243-9. doi: 10.1097/EJA.0b013e32835dccc7.
3. Rocuronium Bromide Injection [package insert]. Lake Zurich: Fresenius Kabi; 2015.
4. Soares M, Esteves S. Significantly prolonged neuromuscular blockade after a single dose of rocuronium. *Eur J Anaesthesiol* 2016; 33: 693-4. doi: 10.1097/EJA.0000000000000468.
5. Claudius C, Karacan H, Viby-Mogensen J. Prolonged residual paralysis after a single intubating dose of rocuronium. *Br J Anaesth*. 2007;99:514-7.
6. Arain SR, Kern S, Ficke DJ, Ebert TJ. Variability of duration of action of neuromuscular-blocking drugs in elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005;49:312-5.
7. Naguib M, Lien C, Meistelman C. Pharmacology of Neuromuscular Blocking Drugs. In: *Miller's Anesthesia*. 8th ed. Amsterdam: Elsevier; 2014. p. 958-94.
8. Xue FS, Liao X, Tong SY, Liu JH, An G, Luo LK. Dose-response and time-course of the effect of rocuronium bromide during sevoflurane anaesthesia. *Anaesthesia*. 1998;53:25-30.
9. Driessen JJ, Crul JF, Vree TB, van Egmond J, Booij LH. Benzodiazepines and neuromuscular blocking drugs in patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1986;30:642-6.
10. Hepağuşlar H, Oztekin S, Mavioğlu O, Tuncali B, Elar Z. The effect of midazolam pre-medication on rocuronium-induced neuromuscular blockade. *J Int Med Res*. 2002;30:318-21.
11. Wang T, Huang S, Geng G. Comparison of the duration of neuromuscular blockade following a single bolus dose of rocuronium during laparoscopic gynaecological surgery vs conventional open surgery. *Anaesthesia*. 2014;69:854-9. doi: 10.1111/anae.12707.
12. Liu Y, Cao W, Liu Y, Wang Y, Lang R, Yue Y, Wu A. Changes in duration of action of rocuronium following decrease in hepatic blood flow during pneumoperitoneum for laparoscopic gynaecological surgery. *BMC Anesthesiol*. 2017; 17: 45. doi: 10.1186/s12871-017-0335-1.
13. Bruintjes MH, van Helden EV, Braat AE, Dahan A, Scheffer GJ, van Laarhoven CJ, Warlé MC. Deep neuromuscular block to optimize surgical space conditions during laparoscopic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2017;118:834-42. doi: 10.1093/bja/aex116.
14. Eriksson LI, Lennmarken C, Jensen E, Viby-Mogensen J. Twitch tension and train-of-four ratio during prolonged neuromuscular monitoring at different peripheral temperatures. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1991; 35: 247-52.
15. Padmaja D, Mantha S. Monitoring of neuromuscular junction. *Indian J Anaesth*. 2002; 46: 279-88.