

# Journal Pre-proof

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

Merve Hayriye Kocaoğlu Başak Ceyda Meço Menekşe Özçelik  
Yeşim Batislam



PII: S0034-7094(19)30296-X

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.bjan.2020.01.002>

Reference: BJAN 74341

To appear in: *Brazilian Journal of Anesthesiology*

Received Date: 16 May 2019

Accepted Date: 3 January 2020

Please cite this article as: Kocaoğlu MH, Meço BC, Özçelik M, Batislam Y, Influence of methylprednisolone on the reversal time of sugammadex: a randomized clinical trial, *Brazilian Journal of Anesthesiology* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.bjan.2020.01.002>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2020 Published by Elsevier.

## 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 esteróide 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 onde 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 Nº 16-627-13 em 11 de Novembro, 2013) e o consentimento informado por escrito foi obtido de todos os participantes no estudo. O protocolo do estudo foi registrado no [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (NCT02025309, data: Dezembro 24, 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<sup>-2</sup>. 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 através 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 através 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 realizado com ECG, oximetria de pulso (SpO<sub>2</sub>), capnografia e medida de pressão arterial não-invasiva. A anestesia foi induzida por via intravenosa com 0,03 mg.kg<sup>-1</sup> de midazolam, 40 mg de lidocaína, 3 mg.kg<sup>-1</sup> de propofol e 1 µg.kg<sup>-1</sup> 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<sup>-1</sup> dispensada em volume total de 5 mL de soro fisiológico.

Após a indução da anestesia foi iniciado o monitoramento neuromuscular

com um aceleromiógrafo (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 15s por 3 min, 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<sup>-1</sup> 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 nitroso e oxigênio. Ventilação com pressão positiva intermitente foi ajustada para manter normocarbia. Para o contínuo e adequado bloqueio neuromuscular, 0,15 mg.kg<sup>-1</sup> 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 15s 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<sup>-1</sup> 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<sup>-1</sup> 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, SpO<sub>2</sub>, frequência respiratória e ETCO<sub>2</sub> 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 ao 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  $\chi^2$  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, 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  $TOF_c = 4$  e  $TOFr = 0,9$  foi 130s para o Grupo C, e 181s 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  $1 \text{ mg.kg}^{-1}$  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 esteróides, 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  $0,15 \text{ mg.kg}^{-1}$  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, nenhuma diferença para atingir  $TOFr = 0,9$  foi encontrada entre o grupo controle e o que

recebeu 0,5 mg.kg<sup>-1</sup> 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.

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<sup>-1</sup> de metilprednisolona e 2 mg.kg<sup>-1</sup> 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<sup>-1</sup> 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 significativas 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**

Journal Pre-proof



**Tabela 1** Dados demográficos dos grupos

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

Dados de idade e peso são apresentados como média±DP, dados de altura, IMC são apresentados como mediana (min–max).

IMC, Índice de Massa Corpórea.

<sup>a</sup> Test  $\chi^2$ ; <sup>b</sup> Teste-t amostras independentes; <sup>c</sup> Teste U Mann-Whitney.

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

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

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

<sup>a</sup> Dados apresentados como média±DP.

<sup>b</sup> Dados são apresentados como mediana (min–max).

<sup>c</sup> Teste t amostras independentes.

<sup>d</sup> Teste U Mann-Whitney foi usado.

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

	<b>Grupo C</b> <b>(n = 80)</b>	<b>Grupo M</b> <b>(n = 82)</b>	<b>p<sup>a</sup></b>
<b>TOFr = 0,9 sec</b>	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 (min–max).

<sup>a</sup> Teste *U* Mann-Whitney.

Journal Pre-proof

**Figura 1** Diagrama de fluxo do estudo CONSORT.