



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

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



ARTIGO CIENTÍFICO

Avaliação dos efeitos de sugamadex e dexmedetomidina intra-arterial: estudo experimental



Volkan Hancı^{a,*}, Şule Özbilgin^b, Seda Özbal^b, Gonca Kamacı^c, Hasan Ateş^d, Nilay Boztaş^a, Bekir Uğur Ergür^b, Ahmet Arıkanoglu^a, Osman Yılmaz^c e Bülent Serhan Yurtlu^a

^a Dokuz Eylül University, School of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, İnciraltı, İzmir, Turquia

^b Dokuz Eylül University, School of Medicine, Department of Histology and Embryology, İnciraltı, İzmir, Turquia

^c Dokuz Eylül University, School of Medicine, Department of Experienced Laboratory Animal Science, İnciraltı, İzmir, Turquia

^d Dokuz Eylül University, School of Medicine, Department of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery, İnciraltı, İzmir, Turquia

Recebido em 20 de dezembro de 2014; aceito em 30 de janeiro de 2015

Disponível na Internet em 16 de julho de 2016

PALAVRAS-CHAVE

Sugamadex;
Dexmedetomidina;
Intra-arterial;
Coelho;
Experimental

Resumo

Justificativa: A injeção intra-arterial de medicamentos pode causar isquemia aguda e grave e resultar em morbidade e mortalidade. Não há informações na literatura que avaliem os efeitos endoteliais arteriais de sugamadex e dexmedetomidina. A hipótese de nosso estudo foi que dexmedetomidina e sugamadex causariam alterações histológicas na estrutura endotelial arterial quando administrados por via intra-arterial.

Método: Os coelhos foram randomicamente divididos em quatro grupos: grupo controle (n = 7), sem intervenção; grupo cateter (n = 7), uma cânula foi inserida na artéria central da orelha e medicamentos não foram administrados; grupo sugamadex (n = 7), receberam 4 mg/kg de sugamadex na artéria central da orelha; grupo dexmedetomidina (n = 7), receberam 1 µg/kg de dexmedetomidina na artéria central da orelha. Após 72 horas, as orelhas foram amputadas e histologicamente examinadas.

Resultados: Não houve diferença significativa entre os grupos controle e cateter referente aos escores histológicos. Os escores do dano causado ao endotélio e à membrana e fibra elásticas, da hipertrofia do músculo liso e do aumento do tecido conjuntivo foram significativamente maiores nos grupos dexmedetomidina e sugamadex do que nos grupos controle e cateter (p < 0,05). Não houve diferença significativa entre os grupos dexmedetomidina e sugamadex nos escores histológicos.

* Autor para correspondência.

E-mail: vhanci@gmail.com (V. Hancı).

KEYWORDS

Sugammadex;
Dexmedetomidine;
Intra-arterial;
Rabbit;
Experimental

Conclusão: A administração de sugamadex e dexmedetomidina a coelhos por via intra-arterial causou danos arteriais histológicos. Para entender as alterações histológicas causadas por sugamadex e dexmedetomidina com mais clareza, estudos experimentais adicionais são necessários. © 2015 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/>).

Evaluation of the effects of intra-arterial sugammadex and dexmedetomidine: an experimental study**Abstract**

Background: Intra-arterial injection of medications may cause acute and severe ischemia and result in morbidity and mortality. There is no information in the literature evaluating the arterial endothelial effects of sugammadex and dexmedetomidine. The hypothesis of our study is that sugammadex and dexmedetomidine will cause histological changes in arterial endothelial structure when administered intra-arterially.

Methods: Rabbits were randomly divided into 4 groups. Group Control ($n=7$); no intervention performed. Group Catheter ($n=7$); a cannula inserted in the central artery of the ear, no medication was administered. Group Sugammadex ($n=7$); rabbits were given 4 mg/kg sugammadex into the central artery of the ear, and Group Dexmedetomidine ($n=7$); rabbits were given 1 μ g/kg dexmedetomidine into the central artery of the ear. After 72 h, the ears were amputated and histologically investigated.

Results: There was no significant difference found between the control and catheter groups in histological scores. The endothelial damage, elastic membrane and elastic fiber damage, smooth muscle hypertrophy and connective tissue increase scores in the dexmedetomidine and sugammadex groups were significantly higher than both the control and the catheter groups ($p<0.05$). There was no significant difference found between the dexmedetomidine and sugammadex groups in histological scores.

Conclusion: Administration of sugammadex and dexmedetomidine to rabbits by intra-arterial routes caused histological arterial damage. To understand the histological changes caused by sugammadex and dexmedetomidine more clearly, more experimental research is needed.

© 2015 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

A injeção intra-arterial de medicamentos pode causar isquemia aguda e grave e resultar em morbidade e mortalidade. A incidência de injeção intra-arterial e canulação varia de 1/3.440 a 1/56.000. Os medicamentos para sedação ou principalmente para anestesia geral são erroneamente administrados intra-arterialmente.^{1,2} A injeção intra-arterial de medicamentos pode causar isquemia aguda e grave. É difícil determinar a verdadeira incidência dessas situações raras.¹⁻³ Após a administração de medicamentos intravenosos por via intra-arterial, a isquemia local e anecrose do tecido podem se desenvolver na artéria. Os mecanismos fisiopatológicos resultantes da injeção de medicamento intra-arterial e o desenvolvimento de isquemia não são claros. Entre os mecanismos atribuídos estão a formação de cristais do medicamento em pequenas artérias, hemólise secundária e agregação plaquetária após a lesão da íntima, estase, trombose e citotoxicidade diretamente na artéria. O dano tecidual é essencialmente determinado pela estrutura química e quantidade do medicamento.¹⁻³

A patogênese da formação de necrose após a injeção de medicamento intra-arterial ainda não está clara.^{1,4}

O modelo de orelha de coelho é um método frequentemente usado para pesquisar o processo patológico de injeções intra-arteriais. A despeito da grande diferença entre as orelhas de coelho e de humanos, esse modelo é muito útil para observar a resposta do tecido aos medicamentos administrados por via intra-arterial.⁴

Sugamadex é um medicamento de uso recente na prática de anestesia. É um medicamento com a estrutura da ciclodextrina que se liga seletivamente à estrutura de aminoácidos não despolarizantes de relaxantes musculares como o rocurônio e anula seus efeitos. Apresenta alta seletividade, especialmente para rocurônio e vecurônio. Pode apresentar reações físico-químicas com diferentes medicamentos.⁵

Não há informações na literatura que avaliem os efeitos endoteliais arteriais de sugamadex e dexmedetomidina, dois medicamentos recentemente introduzidos na prática anestésica. Apenas um único relato de caso foi encontrado sobre a administração errônea de dexmedetomidina por via intra-arterial.⁶

A hipótese de nosso estudo foi que sugamadex e dexmedetomidina causariam alterações histológicas na estrutura arterial quando administrados por via intra-arterial. Para

testar essa hipótese, planejamos usar artérias de orelha de coelho para injetar intra-arterialmente sugamadex ($4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) e dexmedetomidina ($1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$) com o objetivo de pesquisar os efeitos histológicos.

Métodos

O estudo foi conduzido no laboratório de pesquisa com animais da Faculdade de Medicina da Dokuz Eylül University (DEUMF) depois de receber a permissão do Comitê de Ética da instituição (Data: 08/01/2014 - Número: 115/2013). A pesquisa usou 28 coelhos brancos da raça Nova Zelândia, adultos, machos, entre 2,5 e 3 kg. Os animais obtidos do Laboratório de Animais Experimentais da DEUMF foram alimentados com ração padrão para coelho e água. Os coelhos foram alojados em ambiente com temperatura controlada ($22\text{-}24^\circ\text{C}$), iluminado (12:12 h claro/escuro) antes do estudo. Durante a experiência, as diretrizes internacionais para o cuidado de animais de laboratório foram seguidas.

Com o uso de técnicas estéreis, os coelhos do grupo experimental receberam $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ de cetamina por via intraperitoneal. Como os animais podem apresentar respostas diferentes aos anestésicos, a profundidade da anestesia foi determinada por meio de monitoração dos reflexos oculopalpebrais.

Nosso estudo usou o modelo de orelha de coelho descrito por Kinmonth e Sheppard.⁷ Coelhos com anestesia suficiente receberam intervenção intra-arterial com uma cânula de 24 G. Os coelhos foram randomicamente alocados em quatro grupos:

Grupo controle ($n=7$): os coelhos desse grupo não receberam intervenção.

Grupo cateter ($n=7$): uma cânula foi inserida na artéria central da orelha, mas nenhum medicamento foi administrado.

Grupo sugamadex ($n=7$): os coelhos receberam $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ de sugamadex ($100 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$) na artéria central da orelha, administrados em *bolus* por 10 segundos (s), para um volume total de 2 mL.

Grupo dexmedetomidina ($n=7$): os coelhos receberam $1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ de dexmedetomidina ($100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) na artéria central da orelha, com a dose de carga administrada com uma bomba de infusão por 10 minutos (min), para um volume total de 2 mL.

Após 72 h, os coelhos em todos os grupos receberam $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ de cetamina por via intraperitoneal e, após a administração de anestesia, as orelhas foram amputadas e histologicamente examinadas.

Para o exame macroscópico das seções, especialmente para avaliar seção transversal arterial, amostras foram fixadas em formol tamponado a 10% e, em seguida, submersas em parafina. Subsequentemente, os blocos preparados de parafina foram seriadamente cortados a uma espessura de $4 \mu\text{m}$ com um micrótomo rotativo (Leica RM 2135, Leica Instruments, Nussloch, Alemanha). Esses cortes foram corados com hematoxilina e eosina e tricrômico de Masson.

Avaliação histomorfológica do tecido arterial

Para avaliar as imagens obtidas das seções, um método de análise de imagens com uma câmera de vídeo

computadorizada (UTHSC Imagem software). Todas as seções foram analisadas, apenas as seções com artefatos claros associados aos corantes foram excluídas da avaliação. Após a coloração, as seções foram examinadas sob microscópio de luz (Olympus BX-51, Tóquio, Japão) e as imagens foram avaliadas depois de transferidas para o computador com uma câmera de alta resolução (Olympus DP-71, Japão). Todas as seções foram fotografadas digitalmente.

Sob o microscópio de luz, as seções de tecido arterial do grupo de estudo foram avaliadas quanto à regularidade e integridade do endotélio arterial, regularidade da membrana elástica interna, do músculo liso subjacente e das fibras elásticas. Os grupos receberam pontuações semi-quantitativas para lesão endotelial, danos da membrana e fibras elásticas, hipertrofia do músculo liso e aumento de tecido conjuntivo. As pontuações foram: 0=nenhum dano; 1 = dano muito leve; 2 = dano leve; 3 = dano moderado; 4 = dano grave.⁸

Análise estatística

A análise estatística foi feita com o Programa Estatístico para Ciências Sociais versão 16.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para examinar a compatibilidade entre as variáveis avaliadas e a distribuição normal. O teste U de Mann-Whitney foi usado para a análise estatística. A estatística descritiva incluiu a média aritmética (mínimo-máximo). Um valor- $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Cortes transversais das artérias das orelhas de 28 coelhos brancos da raça Nova Zelândia foram analisados.

Depois que coelhos receberam a administração dos medicamentos em estudo por via intra-arterial, até o fim do período de avaliação de 72 h, isquemia e necrose macroscópicas não foram observadas nas orelhas dos coelhos que receberam sugamadex e dexmedetomidina.

Os tecidos arteriais das orelhas de todos os coelhos foram examinados histologicamente.

Observamos que o tecido arterial do grupo controle apresentou estrutura histológica normal. O endotélio arterial era regular e não havia interrupção da continuidade endotelial. A membrana elástica interna era regular e não havia irregularidade na organização do músculo liso subjacente e das fibras elásticas (figs. 1-3).

As amostras do grupo cateter apresentaram características semelhantes às do grupo controle (figs. 1-3).

Quando o grupo dexmedetomidina foi avaliado, áreas claras de danos teciduais foram observadas, em comparação com o grupo controle. Irregularidade endotelial, ruptura da integridade endotelial e hipertrofia endotelial localizada foram observadas. Houve irregularidade na membrana elástica interna e desorganização da regularidade do músculo liso subjacente e das fibras elásticas. Na túnica média, hipertrofia do músculo liso foi identificada. Quando esse grupo foi comparado com o grupo controle, um aumento de tecido conjuntivo foi observado (figs. 1-3).

Quando as amostras do grupo sugamadex foram avaliadas e comparadas com o grupo controle, irregularidades

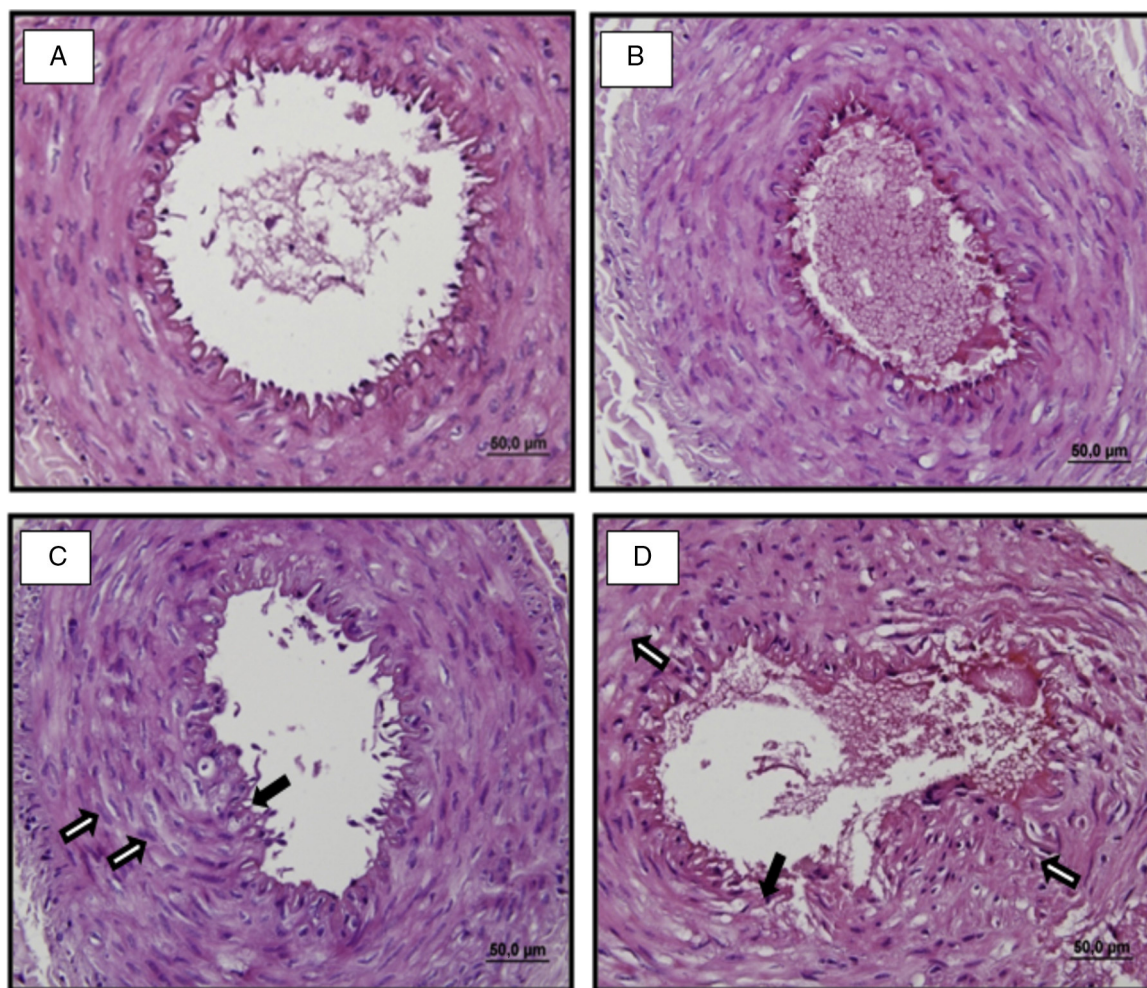


Figura 1 Imagens de microscopia de luz representativas de coloração HE em tecido vascular do grupo controle (A), grupo cateter (B), grupo de sugamadex (C) e grupo dexmedetomidina (D). (⇒) indicam hipertrofia do músculo liso e (↔) indica dano endotelial.

no endotélio e ruptura da integridade do endotélio foram observadas. O grupo sugamadex apresentou uma melhor preservação do tecido arterial em comparação com o grupo dexmedetomidina. Hipertrofia do endotélio não foi observada. Houve menos irregularidade da membrana elástica interna e desorganização do músculo liso subjacente e fibras elásticas e aumento do tecido conjuntivo em comparação com o grupo dexmedetomidina (figs. 1-3).

Quando os resultados da avaliação histológica dos grupos foram avaliados, não houve diferença significativa entre os grupos controle e cateter em relação às pontuações para lesão endotelial, danos da membrana elástica e fibras elásticas, hipertrofia do músculo liso e aumento de tecido conjuntivo ($p > 0,05$).

As pontuações para lesão endotelial, dano da membrana elástica e fibras elásticas, hipertrofia do músculo liso e aumento de tecido conjuntivo nos grupos dexmedetomidina e sugamadex foram significativamente maiores do que as dos grupos controle ($p < 0,05$) e cateter ($p < 0,05$).

Não houve diferença significativa entre os grupos dexmedetomidina e sugamadex em termos de pontuações para lesão endotelial, de membrana elástica e fibra elástica, hipertrofia da musculatura lisa e aumento de tecido

conjuntivo ($p > 0,05$). Os resultados da avaliação histológica dos grupos podem ser vistos na [tabela 1](#).

Discussão

Este estudo teve como objetivo pesquisar os efeitos histológicos da administração intra-arterial de sugamadex (4 mg.kg^{-1}) e dexmedetomidina ($1 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$) com orelhas de coelhos. Após a administração de dexmedetomidina e sugamadex observou-se que as pontuações para os danos histológicos causados no endotélio, na membrana elástica e nas fibras elásticas e para hipertrofia do músculo liso e aumento de tecido conjuntivo foram significativamente mais elevadas do que nos grupos controle e cateter. Além disso, não houve isquemia tecidual e necrose tecidual após a administração intra-arterial de dexmedetomidina e sugamadex.

Como resultado da administração errônea de medicamentos intra-arterialmente, complicações graves como destruição endotelial, necrose de tecidos, trombose e perda de extremidades podem ocorrer.^{1,2,9,10} A maioria dos casos de medicamento erroneamente administrado por via intra-arterial envolve agentes usados para anestesia e sedação.^{1,2}

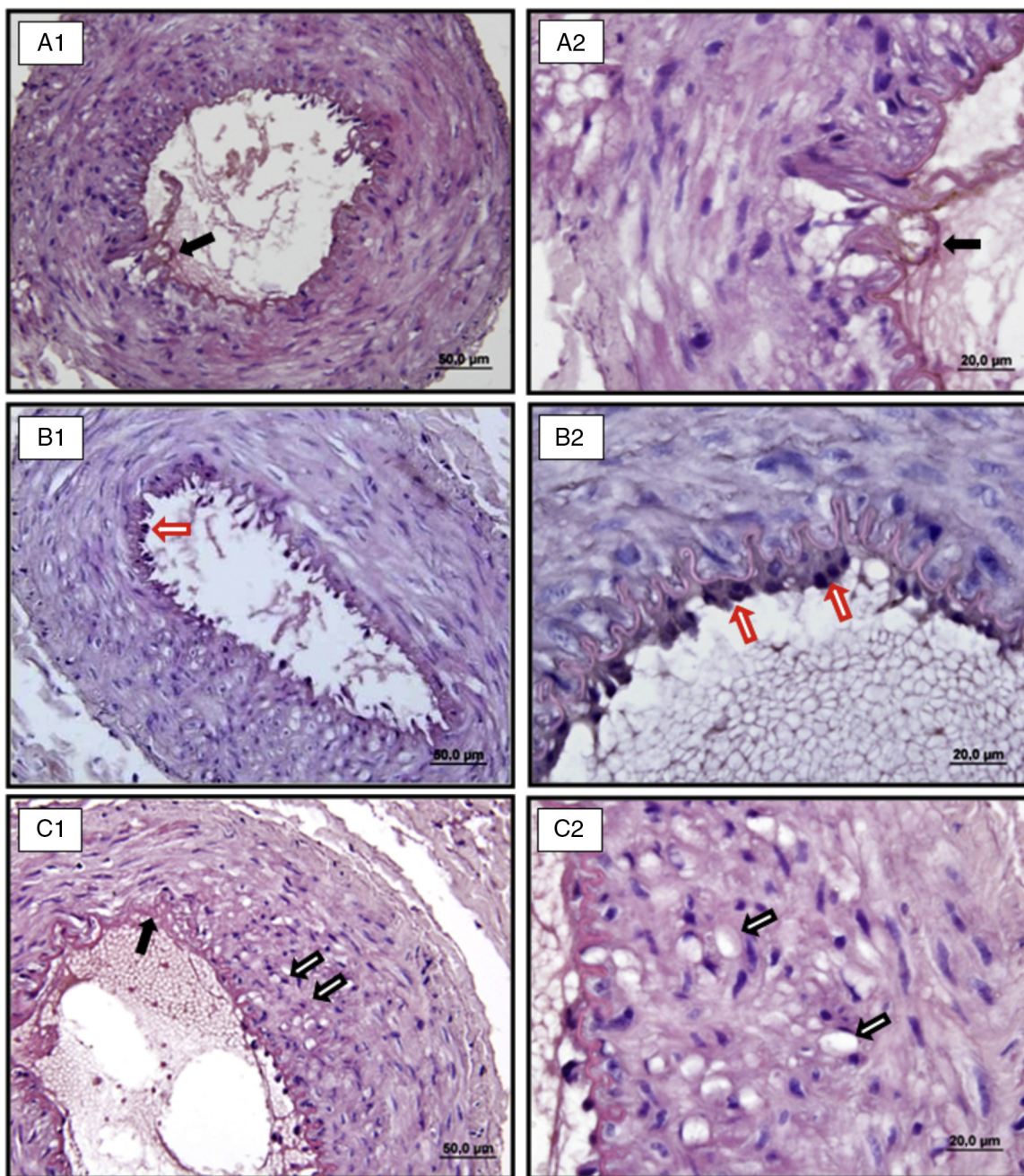


Figura 2 Imagens de microscopia de luz representativas de coloração HE (ampliação de 40× para A1-B1-C1 e de 100× para A2-B2-C2) em tecido vascular do grupo dexmedetomidina. (⇨) indicam hipertrofia do músculo liso, (⇨) indicam desordem na membrana elástica interna e (⇨) indicam hipertrofia endotelial.

Tabela 1 Avaliação histológica dos grupos de estudo [mediana (mínimo-máximo)]

Grupos	Dano endotelial	Danos à membrana elástica e fibras elásticas	Hipertrofia do músculo liso	Aumento de tecido conjuntivo
Grupo Controle ($n = 7$)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-0,0)
Grupo Cateter ($n = 7$)	0,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-1,0)
Grupo Dexmedetomidina ($n = 7$)	2,0 (2,0-3,0) ^{a,b}	2,0 (2,0-3,0) ^{a,b}	2,0 (2,0-3,0) ^{a,b}	2,0 (1,0-3,0) ^{a,b}
Grupo Sugamadex ($n = 7$)	2,0 (1,0-2,0) ^{a,b}	2,0 (1,0-2,0) ^{a,b}	2,0 (1,0-2,0) ^{a,b}	2,0 (1,0-2,0) ^{a,b}

^a $p < 0,05$, em comparação com o grupo controle, teste U de Mann-Whitney.

^b $p < 0,05$, em comparação com o grupo cateter, teste U de Mann-Whitney.

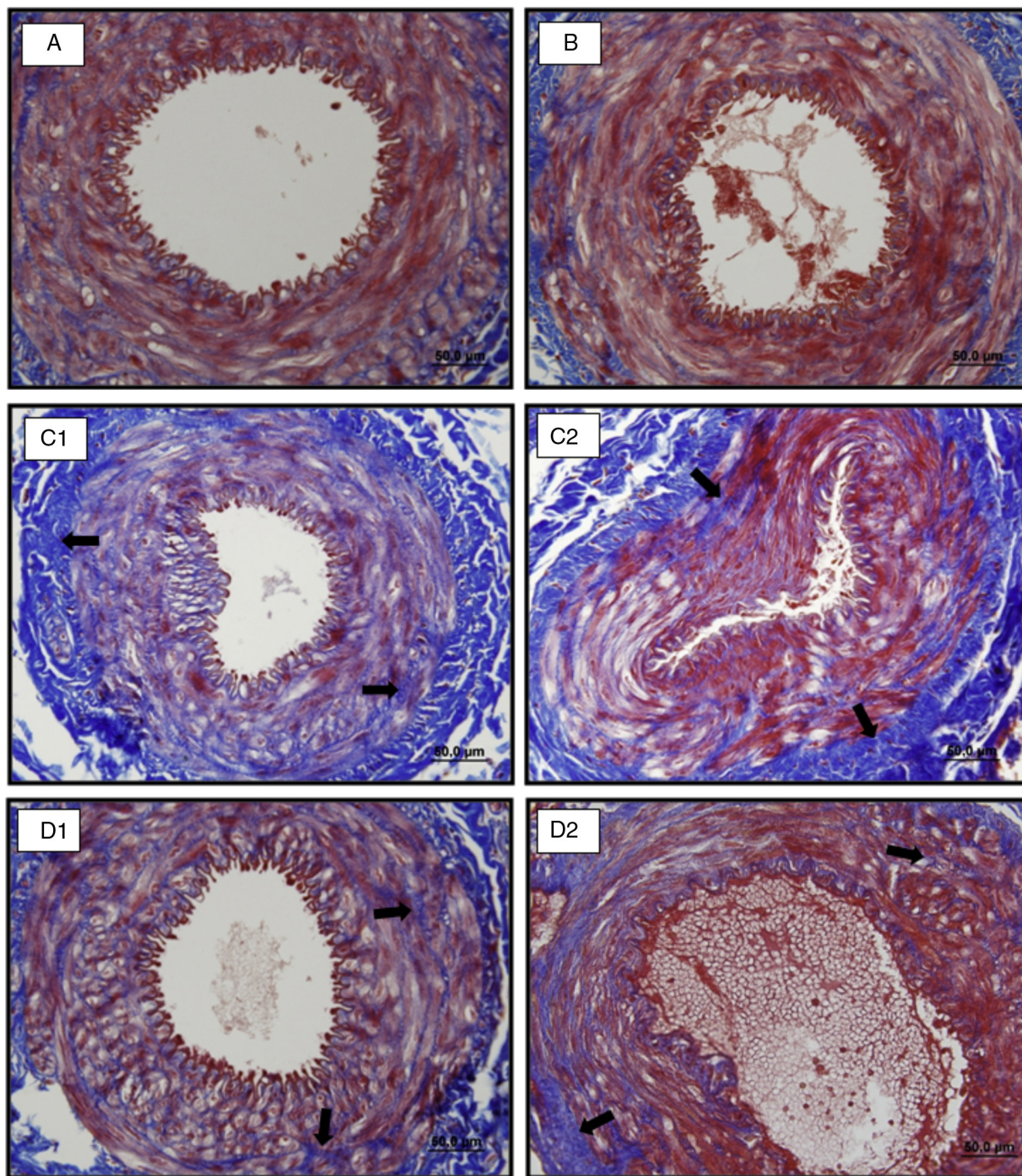


Figura 3 Imagens de microscopia de luz representativas de coloração tricrômica de Masson em tecido vascular do grupo controle (A), grupo cateter (B), grupo sugamadex (C) e grupo dexmedetomidina (D) (→) indicam aumento de tecido conjuntivo.

Vários estudos relataram que a incidência de inserção de cânula intra-arterial e de administração de medicamento intra-arterial na prática médica fica entre 1/56.000 e 1/3.440.^{2,10} Estudos conduzidos por D'Eramo et al.¹¹ relataram taxa de 2/57.575. Contudo, é difícil determinar a incidência correta de situações que são tão raras como essa.^{1,10} Porém, diante de uma situação tão indesejada como essa, a intervenção precoce é de grande importância, mas não há métodos bem descritos de tratamento para os pacientes.^{12,13}

Após a injeção intra-arterial, desconforto, irritação local e dor intensa distal do local da injeção são observados como os primeiros sintomas, normalmente dentro de segundos. A dor pode ser descrita como semelhante a um choque elétrico ou sensação de queimação na ponta dos dedos. Pouco tempo depois, o paciente pode se queixar de problemas sensoriais como formigamento, dormência e queimação. Alterações das funções motoras como espasmos musculares involuntários e fraqueza muscular e descobertas como vermelhidão e erupções cutâneas podem ser encontradas.^{1,2,10,14}

Ghouri et al.¹⁰ relataram sinais que podem ser considerados como causa de canulação intra-arterial, tais como sangue vermelho vivo que saía da cânula, movimento pulsátil da cânula, fluxo de sangue que voltava para o soro, embora a junção de fluido e cânula estivesse mais elevada, cânulas em áreas de alto risco onde artérias e veias são próximas, como na região antecubital, e aumento da pressão em cateter arterial previamente inserido na mesma extremidade. No entanto, em nosso caso de injeção de maleato de feniramina intra-arterial, o diagnóstico só foi possível após a gasometria e se a administração intra-arterial for suspeita, testes de confirmação da gasometria ou medições de pressão intravenosa devem ser feitos.¹

A fase mais importante do tratamento para injeção intra-arterial é providenciar a anticoagulação com heparina e trombolíticos locais o mais rapidamente possível para pacientes sem contraindicações.¹⁵ Uma parte importante do tratamento é a prevenção de vasoespasmos na artéria. A administração intra-arterial de anestésicos locais, como procaína e lidocaína, e de vasodilatadores, como a papaverina, é destinada a prevenir o vasoespasmos.^{1,2,10,15} A administração de bloqueio do nervo periférico é um método de tratamento intervencionista para injeção intra-arterial com o objetivo de reduzir ou evitar o vasoespasmos reflexo e a vasoconstrição prolongada, que fornecendo bloqueio simpático. Essa intervenção pode reduzir a dor, fornecer perfusão e reduzir o vasoespasmos e obter objetivos terapêuticos de forma eficiente. A administração contínua com o auxílio de um cateter aumenta os benefícios da técnica. Porém, os bloqueios de nervos periféricos podem não ser a primeira escolha de intervenção para alguns pacientes devido aos riscos associados.^{1,2,10,15}

Como estudos caso-controle em humanos de injeções de medicamentos por via intra-arterial não podem ser feitos, há poucas publicações sobre o tratamento em estudos experimentais e algoritmos de tratamento.¹⁶⁻¹⁸ O uso de modelo de orelhas de coelhos é uma boa opção para a investigação do processo patológico da injeção intra-arterial. Knill e Evans⁴ pesquisaram os efeitos intra-arteriais de tiopental, clorpromazina e anfetamina com o uso do modelo de orelhas de coelhos e descobriram que as doses de medicamentos que causam gangrena em humanos tiveram o mesmo efeito sobre as orelhas de coelhos. Como resultado, escolhemos usar o modelo de orelhas de coelhos neste estudo.

Embora o quadro clínico de injeções administradas por via intra-arterial esteja bem definido, os mecanismos fisiopatológicos subjacentes não são claros. Estudos mencionaram mecanismos como vasoconstrição moderada por norepinefrina, criação de agregação plaquetária e trombo intra-arterial associada ao medicamento ou cânula, inflamação endotelial, efeitos citotóxicos diretos, características lipofílicas do medicamento e características da osmolaridade do medicamento.^{1,2,10,15} O resultado comum desses estudos é que os medicamentos não causam isquemia pela mesma via, que o último ponto em comum na patogênese de todas as injeções intra-arteriais, independentemente da variedade dos mecanismos, é a trombose e como a trombose não é adequada para amplos estudos prospectivos em humanos, um entendimento claro da patogênese é necessário para o desenvolvimento de modelos de tratamento corretos.^{1,2,10,15}

Na literatura há muitos casos relatados de complicações graves observadas após a injeção intra-arterial de medicação. Relata-se a ocorrência de rabdomiólise como resultado da administração iatrogênica de agente anestésico local por via intra-arterial.¹⁹ No grupo benzodiazepina, após diazepam e temazepam, fasciotomia e amputação foram feitas devido à ocorrência de flebite, distúrbios vasculares e trombose arterial e venosa.²⁰⁻²³ Após a administração de fenitoína por via arterial, isquemia, necrose e morte foram relatadas,²⁴ enquanto após promazina, prometazina e clorpromazina do grupo fenotiazina, necrose e perda de extremidade foram relatadas.^{25,26} Após tiopental, um barbitúrico, endoarterite, vasoconstrição, trombose e necrose tecidual ocorreram.²⁷⁻³⁰ Desfechos semelhantes foram encontrados como resultado da administração de antibióticos por via arterial. Há casos de necrose e perda tecidual relatados para penicilina, cloxacilina e clindamicina, fármacos frequentemente usados na prática diária.³¹⁻³³ Apresentação clara de isquemia e gangrena foi relatada após a administração intra-arterial de atracúrio e tubocurarina, fármacos usados em anestesia como bloqueadores neuromusculares.^{34,35}

Além desses resultados catastróficos, uma progressão mais moderada após administrações intra-arteriais é encontrada. Diferentes resultados são relatados para diferentes preparações de paracetamol. Há o caso de uma criança de sete anos submetida à craniotomia para meduloblastoma que recebeu 350 mg de paracetamol na artéria radial por engano no período pós-operatório. O caso foi monitorado, embora assintomático, e no sétimo dia de pós-operatório uma ultrassonografia com doppler revelou pulsação normal da artéria radial. No entanto, há um caso de paciente com 42 anos, submetido à colecistectomia laparoscópica, que recebeu erroneamente 900 mg de paracetamol à base de álcool benzílico por via intra-arterial no fim da cirurgia para analgesia no pós-operatório e quando o paciente queixou-se de dor na mão direita na unidade de recuperação, pensou-se que a dor era possivelmente devida à injeção por engano na cânula inserida em artéria radial direita. Quarenta minutos mais tarde, como resultado de alterações de cor azul observadas em dois dedos que respondem à distribuição da artéria radial, o tratamento foi iniciado, mas mesmo com o tratamento os dedos afetados precisaram ser amputados. Como resultado, os autores relataram que os medicamentos preparados com conservantes como álcool benzílico insolúvel em água podem levar ao edema endotelial e disfunção endotelial capilar e causar vasoespasmos.³⁶

Complicações intra-arteriais de medicamentos insolúveis em água, como propofol, etomidato e diazepam,^{24,35-37} e medicamentos altamente alcalinos, como tiopental e fenitoína,^{24,27} são conhecidas há anos. Ao contrário desses fármacos, não há efeitos indesejados da injeção intra-arterial de medicamentos como atropina, succinilcolina, pancurônio, midazolam e fentanil.²⁴ Os efeitos colaterais de medicamentos como adenosina, combinações de neostigmina-atropina e neostigmina-glicopirrolato não foram relatados.^{38,39} Sabe-se que mais complicações são causadas por medicamentos solúveis ou permeáveis à membrana.⁴

Babacan et al.,³⁰ em um estudo que pesquisou os critérios histopatológicos dos efeitos intra-arteriais de tiopental

e propofol em coelhos, descobriram que a administração intra-arterial de tiopental a 2,5% pode ser responsável por alterações gangrenosas e embora esse efeito não tenha sido encontrado com propofol a 1%, os autores concluíram que poderia causar claro edema.

Embora haja muita informação na literatura sobre os efeitos intra-arteriais de muitos agentes usados em anestesia, os estudos sobre sugamadex e dexmedetomidina que entraram recentemente na aplicação clínica são muito limitados.

Sugamadex é uma molécula gama-ciclodextrina modificada de uso comercial recente. A estrutura molecular incomum de sugamadex encapsula o rocurônio, um bloqueador neuromuscular, remove-o da junção músculo-nervo, e sugamadex é usado seletivamente para uma rápida reversão do bloqueio neuromuscular. Ciclodextrinas são moléculas em forma de cone vazio truncado ou de anel com cavidade hidrofóbica e estrutura externa hidrofílica que contêm anéis de açúcar (unidades D-glucopiranoose) em uma estrutura tridimensional, frequentemente usadas em indústrias farmacêuticas e alimentícias para transformar agentes lipofóbicos em tipos lipofílicos. Os grupos hidroxila negativamente carregados tornam as moléculas solúveis em água. Os átomos de carbono em conjunto com as ligações alfa-1,4 proporcionam a cavidade lipofílica. Assim, a molécula solúvel em água circunda um núcleo lipofílico. Essa estrutura é de um tamanho adequado para encapsular medicamentos lipofílicos e aumentar a solubilidade em água. Interações termodinâmicas não covalentes podem formar complexos de inclusão. O tamanho da cavidade (0,8mm) é maior do que o de alfa, beta e gama-ciclodextrina. As interações termodinâmicas, de Van der Waals, hidrofóbicas e as de transferência de carga e hidrogênio contribuem para a formação de complexos de inclusão (complexos hospedeiro-hospedeiro). O complexo de inclusão é uma molécula lipofílica encapsulada. O frasco de sugamadex contém água para injeção preparada com ácido clorídrico e hidróxido de sódio para ajustar o pH.^{5,40}

Em nossa análise da literatura, não encontramos quaisquer dados clínicos ou experimentais relacionados aos efeitos intra-arteriais de sugamadex. Em nosso estudo, após a administração de 4 mg.kg⁻¹ de sugamadex por via intra-arterial, lesão endotelial, danos na membrana e fibras elásticas e hipertrofia do músculo liso foram observados. Além disso, as pontuações para o tecido conjuntivo foram significativamente maiores, em comparação com os grupos controle e cateter.

Dexmedetomidina, um receptor seletivo de receptores α -2 adrenérgicos, conquistou um lugar na prática de anestesia devido a seus efeitos sedativos, analgésicos e ansiolíticos, mas não causa depressão respiratória. Quando administrada em infusão contínua iv, fornece uma hemodinâmica estável previsível. Dexmedetomidina é amplamente usada em vários cenários, incluindo neuroanestesia, população de pacientes em tratamento intensivo, endoscopia digestiva e intubação com fibra óptica em paciente acordado.^{41,42} Encontramos um estudo de caso de administração intra-arterial de dexmedetomidina na literatura. Esse estudo de caso enfatizou que após a administração errada de dexmedetomidina na artéria radial não houve complicações isquêmicas.⁶ Em nosso estudo, embora isquemia e necrose teciduais tenham sido observadas após a administração intra-arterial de 1 μ g.kg⁻¹

de dexmedetomidina em infusão por 10 min, com o uso de artérias de orelhas de coelho, o exame histológico revelou que as pontuações para danos endoteliais, na membrana elástica e fibras elásticas, hipertrofia do músculo liso e aumento de tecido conjuntivo foram significativamente mais altas que nos grupos controle e cateter.

A limitação mais importante de nosso estudo é que usamos apenas uma única dose de sugamadex e de dexmedetomidina. Nosso estudo recebeu permissão do Comitê de Ética somente para doses únicas (4 mg.kg⁻¹ de sugamadex e 1 μ g.kg⁻¹ de dexmedetomidina). Estudos adicionais com o uso de doses diferentes são necessários para avaliar se sugamadex e dexmedetomidina causam danos relacionados à dose.

Em conclusão, a administração de sugamadex e dexmedetomidina, recém-introduzidos na prática de anestesia e com popularidade em ascensão, em coelhos por via intra-arterial causou danos arteriais histológicos. Para entender as alterações histológicas causadas por sugamadex e dexmedetomidina com mais clareza, estudos experimentais adicionais são necessários.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Hancı V, Yurtlu SB, Bilir S, et al. Successful treatment for intra-arterial injection of pheniramine: case report. *J Anesth Reanim.* 2009;7:40-3.
2. Sen S, Chini EN, Brown JM. Complications after unintentional intra-arterial injection of drugs: risks, outcomes and management strategies. *Mayo Clin Proc.* 2005;80:783-95.
3. Lake C, Beecroft CL. Extravasation injuries and accidental intra-arterial injection. *Crit Care Pain.* 2010;10:109-13.
4. Knill RL, Evans D. Pathogenesis of gangrene following intra-arterial injection of drugs: a new hypothesis. *Can Anaesth Soc J.* 1975;22:637-46.
5. Hancı V, Ali Kiraz H, Ömür D, et al. Precipitation in Gallipoli: sugammadex/amiodarone & sugammadex/dobutamine & sugammadex/protamine. *Rev Bras Anesthesiol.* 2013;63:163-4.
6. Ghatak T, Samanta S. Accidental intra-arterial dexmedetomidine injection in postoperative ward. *Anaesth Intensive Care.* 2013;41:431.
7. Kinmonth JB, Sheppard RC. Accidental injection of thiopentone into arteries: studies of pathology and treatment. *Br Med J.* 1959;2:914-9.
8. Schwartz RS, Huber KC, Murphy JG, et al. Restenosis and the proportional neointimal response to coronary artery injury: results in a porcine model. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19:267-74.
9. Mirzatooei F, Afshar A. Intravenous injection of diazepam to cubital vein can be complicated by accidental intra-arterial penetration and gangrene. *Arch Iran Med.* 2008;11:469-71.
10. Ghouri AF, Mading W, Prabaker K. Accidental intraarterial drug injections via intravascular catheters placed on the dorsum of the hand. *Anesth Analg.* 2002;95:487-9.
11. D'Eramo EM, Bookless SJ, Howard JB. Adverse events with outpatient anesthesia in Massachusetts. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61:793.
12. Topazian RG. Accidental intra-arterial injection: a hazard of intravenous medication. *J Am Dent Assoc.* 1970;81:410.

13. Keene JR, Buckley KM, Small S, et al. Accidental intra-arterial injection: a case report, new treatment modalities, and a review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;64:965–8.
14. Gori F, Moretti I, Mosca S, et al. Intra-arterial diazepam. Treatment and evaluation of a case. *Minerva Anesthesiol.* 1991;57:445.
15. Righini M, Angellillo-Scherrer A, Gueddi S, et al. Management of severe ischemia of the hand following intraarterial injection. *Thromb Haemost.* 2005;94:219–21.
16. Seak CK, Kooi XJ, Seak CJ. Acute hand ischemia after intra-arterial injection of meprobamate powder. *J Emerg Med.* 2012;43:468–71.
17. Zachary LS, Smith DJ, Hegggers JP, et al. The role of thromboxane in experimental inadvertent intra-arterial drug injections. *J Hand Surg.* 1987;12A:240–5.
18. Buckspan GS, Franklin JD, Novak GR, et al. Intraarterial drug injury: studies of etiology and potential treatment. *J Surg Res.* 1978;24:294–301.
19. Selimoglu O, Basaran M, Ugurlucan M, et al. Rhabdomyolysis following accidental intra-arterial injection of local anesthetic. *Angiology.* 2009;60:120–1.
20. Gould JD, Lingam S. Hazards of intra-arterial diazepam. *BMJ.* 1977;2:298–9.
21. Schneider S, Mace JW. Loss of limb following intravenous diazepam. *Pediatrics.* 1974;53:112–4.
22. Schulenburg CE, Robbs JV, Rubin J. Intra-arterial diazepam: a report of 2 cases. *S Afr Med J.* 1985;68:891–2.
23. Sivalingam P. Inadvertent cannulation of an aberrant radial artery and intra-arterial injection of midazolam [letter]. *Anaesth Intensive Care.* 1999;27:424–5.
24. Fikkers BG, Wuis EW, Wijnen MH, et al. Intraarterial injection of anesthetic drugs. *Anesth Analg.* 2006;103:792–4.
25. Hager DL, Wilson JN. Gangrene of the hand following intra-arterial injection. *Arch Surg.* 1967;94:86–9.
26. Hodges RJ. Gangrene of forearm after intra-muscular chlorpromazine. *BMJ.* 1959;2:918–9.
27. MacPherson RD, McLeod LJ, Grove AJ. Intra-arterial thiopentone is directly toxic to vascular endothelium. *Br J Anaesth.* 1991;67:546–52.
28. Angel MF, Amiss EC, Amiss LR, et al. Deleterious effect of urokinase used to treat experimental intra-arterial thiopental injection injuries. *Ann Plast Surg.* 1992;28:281–3.
29. Vangerven M, Delrue G, Brugman E, et al. A new therapeutic approach to accidental intra-arterial injection of thiopentone. *Br J Anaesth.* 1989;62:98–100.
30. Babacan A, Akçabay M, Uluoğlu O, et al. The histopathological comparison of the results of the intra-arterial injections of propofol and thiopentone in rabbits. *Mater Med Pol.* 1992;24:41–4.
31. Ozel A, Yavuz H, Erkul I. Gangrene after penicillin injection (a case report). *Turk J Pediatr.* 1995;37:67–71.
32. Aghoutane EM, Fezzazi R, Elhaouati R, et al. Fingers necrosis after an accidental intra-arterial injection of flucloxacillin: case report. *Chir Main.* 2011;30:120–2.
33. Lehavı A, Sandler A, Netzer A, et al. Vascular injury following accidental intra-arterial injection of clindamycin: adverse drug reaction report. *Minerva Anesthesiol.* 2011;77:468–9.
34. Fell JN. Intra-arterial injection of tubocurarine and thiopental. *BMJ.* 1953;1:95–6.
35. Kessell G, Barker I. Leg ischaemia in an infant following accidental intra arterial administration of atracurium treated with caudal anaesthesia. *Anaesthesia.* 1996;51:1154–6; MacPherson RD, Rasiah RL, McLeod LJ. Intraarterial propofol is not directly toxic to vascular endothelium. *Anesthesiology.* 1992;76:967–71.
36. Samanta S, Chakraborty N, Samanta S. Accidental intra-arterial injection of paracetamol. Different preparations, different results. *Eur J Anaesthesiol.* 2013;30:1–2; Brimacombe J, Gandini D, Bashford L. Transient decrease in arm blood flow following accidental intra-arterial injection of propofol into the left brachial artery. *Anaesth Intensive Care.* 1994;22:291–2.
37. Ohana E, Sheiner E, Gurman GM. Accidental intra-arterial injection of propofol. *Eur J Anaesthesiol.* 1999;16:569–70.
38. ter Schure JM, de Vries TW. Accidental intra-arterial injection of adenosine in a patient with supraventricular tachycardia. *Cardiol Young.* 2011;21:601.
39. Jain A, Sahni N, Banik S, et al. Accidental intraarterial injection of neostigmine with glycopyrrolate or atropine for reversal of residual neuromuscular blockade: a report of two cases. *Anesth Analg.* 2012;115:210–1.
40. Hancı V, Ozbilgin S, Boztaş N, et al. Evaluation of the effectiveness of sugammadex for teophylline/aminophylline intoxication: an experimental study. *Lat Am J Pharm.* 2014;33:1290–6.
41. Hancı V, Yurdakan G, Yurtlu S, et al. Protective effect of dexmedetomidine in a rat model of α -naphthylthiourea-induced acute lung injury. *J Surg Res.* 2012;178:424–30.
42. Hancı V, Erdogan G, Okyay RD, et al. Effects of fentanyl–lidocaine–propofol and dexmedetomidine–lidocaine–propofol on tracheal intubation without use of muscle relaxants. *Kaohsiung J Med Sci.* 2010;26:244–50.