



# REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Official Publication of the Brazilian Society of Anesthesiology  
www.sba.com.br/rba/index.asp



## CARTA AO EDITOR

### Precipitação em Gallipoli: Sugamadex/Amiodarona & Sugamadex/Dobutamina & Sugamadex/Protamina

Caro Editor,

Sugamadex é uma gama-ciclodextrina modificada<sup>1-3</sup>. As ciclodextrinas são oligossacarídeos cíclicos solúveis em água com um núcleo lipofílico. Sugamadex encontrou rapidamente um lugar no uso clínico como um reversor seletivo do bloqueio neuromuscular<sup>1-3</sup>. Sugamadex encapsula rapidamente os agentes bloqueadores neuromusculares esteroides, aumenta a quantidade desses agentes no plasma e separa esses bloqueadores dos receptores nicotínicos de acetilcolina<sup>1-3</sup>.

Além de seu uso com agentes bloqueadores neuromusculares esteroides, sabe-se que sugamadex interage com mais de 40 fármacos lipofílicos, esteroides e não esteroides, que incluem propofol, tiopental, fentanil, remifentanil, vancomicina, gentamicina, salbutamol, aminofilina, atropina, digoxina, efedrina, fentolamina, verapamil, cortisona e hidrocortisona<sup>4</sup>.

Pesquisa anterior mostra que, além dos relaxantes musculares esteroides, sugamadex forma precipitados com protamina<sup>5</sup>.

Não há dados clínicos sobre a formação de precipitados de sugamadex com outros medicamentos habitualmente usados na prática clínica. A hipótese deste estudo é investigar se as propriedades químicas e físicas de sugamadex contribuiriam para uma reação de precipitação com medicamentos comumente usados na prática clínica.

Com esse objetivo, apenas 0,1 mL contendo sugamadex 100 mg.mL<sup>-1</sup> foi misturado sobre uma lâmina de vidro com o mesmo volume de um fármaco e a presença ou ausência de precipitação foi determinada sob o microscópio. Os fármacos investigados são de uso comum na prática da anestesiologia e incluem: adrenalina (1 mg.mL<sup>-1</sup>), atropina (1 mg.mL<sup>-1</sup>), amiodarona (50 mg.mL<sup>-1</sup>), aminofilina (24 mg.mL<sup>-1</sup>), ornidazol (500 mg.3 mL<sup>-1</sup>), bupivacaína (5 mg.mL<sup>-1</sup>), cefazolina sódica (250 mg.mL<sup>-1</sup>), dexmedetomina (100 µg.mL<sup>-1</sup>), dobutamina (12,5 mg.mL<sup>-1</sup>), dopamina (8 mg.mL<sup>-1</sup>), efedrina (0,05 g.mL<sup>-1</sup>), esmolol (10 mg.mL<sup>-1</sup>), esomeprazol (40 mg.mL<sup>-1</sup>), etomidato (2 mg.mL<sup>-1</sup>), fentanil (50 µg.mL<sup>-1</sup>), flumazenil (0,1 mg.mL<sup>-1</sup>),

furosemda (10 mg.mL<sup>-1</sup>), gentamicina (40 mg.mL<sup>-1</sup>), gliceril trinitrato (5 mg.mL<sup>-1</sup>), heparina (1.000 IU.mL<sup>-1</sup>), hidrocortisona (250 mg.mL<sup>-1</sup>), insulina cristalizada (100 IU.mL<sup>-1</sup>), cálcio (gluconato de cálcio monohidratado 225 mg.10 mL<sup>-1</sup> + levulinato de cálcio dihidratado 572 mg.10 mL<sup>-1</sup>), cetamina (50 mg.mL<sup>-1</sup>), levobupivacaína (7,5 mg.mL<sup>-1</sup>), sulfato de magnésio (1,2 mEq.mL<sup>-1</sup>), metamizol sódico (0,5 g.mL<sup>-1</sup>), maleato de metil ergobasina (0,2 mg.mL<sup>-1</sup>), metoclopramida (5 mg.mL<sup>-1</sup>), metoprolol (1 mg.mL<sup>-1</sup>), morfina (0,01 g.mL<sup>-1</sup>), midazolam (5 mg.mL<sup>-1</sup>), n-acetilcisteína (100 mg.mL<sup>-1</sup>), naloxona (0,4 mg.mL<sup>-1</sup>), neostigmina (0,5 mg.mL<sup>-1</sup>), nitroprussiato (12 mg.mL<sup>-1</sup>), noradrenalina (1 mg.mL<sup>-1</sup>), ocitocina (5 IU.mL<sup>-1</sup>), paracetamol (10 mg.mL<sup>-1</sup>), tiopental sódico (25 mg.mL<sup>-1</sup>), petidina (50 mg.mL<sup>-1</sup>), feniramina (22,75 mg.mL<sup>-1</sup>), fenitoína (50 mg.mL<sup>-1</sup>), piracetam (1 g.5 mL<sup>-1</sup>), prednisolona (25 mg), prilocaína (20 mg.mL<sup>-1</sup>), propafenona (3,5 mg.mL<sup>-1</sup>), cloridrato de protamina (1.000 IU.mL<sup>-1</sup>), potássio (1 mEq.mL<sup>-1</sup>), remifentanil (5 mg.mL<sup>-1</sup>), axetil cefuroxima (125 mg.mL<sup>-1</sup>), ampicilina/sulbactam (200 mg.mL<sup>-1</sup>), succinilcolina (20 mg.mL<sup>-1</sup>), tenoxicam (10 mg.mL<sup>-1</sup>), teofilina (24 mg.mL<sup>-1</sup>), tramadol (50 mg.mL<sup>-1</sup>) e vitamina K (10 mg.mL<sup>-1</sup>). Uma escala de 0-4 foi usada para avaliar o teste, sendo 0 = sem precipitação e 4+ = forte precipitação.

Em poucos segundos, sugamadex (100 mg.mL<sup>-1</sup>) atingiu o escore de 4+ para precipitação com amiodarona (50 mg.mL<sup>-1</sup>), dobutamina (12,5 mg.mL<sup>-1</sup>) e cloridrato de protamina (1.000 IU.mL<sup>-1</sup>).

Há relatos sobre a incompatibilidade e precipitação de drogas anestésicas<sup>5-7</sup>. Tiopental, com pH básico, reage com relaxantes musculares ácidos, como suxametônio, mivacúrio, vecurônio e rocurônio e causa a precipitação<sup>8</sup>. Do mesmo modo, tiopental causa precipitação com anestésicos locais por causa de diferenças no pH<sup>9</sup>. Estudos experimentais anteriores mostraram que tiopental em reação com vários fármacos pode formar cristais de ácido por causa da precipitação, o que pode causar embolia pulmonar<sup>10</sup>. Sugamadex tem um pH de 7,5 e a reação de precipitação com protamina pode estar relacionada ao peso das moléculas iônicas<sup>1-5</sup>.

O nosso estudo mostra que sugamadex reage com amiodarona, dobutamina e protamina sob condições in vitro e causa precipitação. Salientamos que sugamadex não deve ser administrado por via intravenosa em concomitância com esses fármacos. Estudos futuros irão caracterizar sua reação de precipitação, o que parece ser apenas a ponta do iceberg. Além disso, os estudos futuros devem estar focados em investigar a compatibilidade de sugamadex com outros fármacos com o uso do dispositivo de cromatografia gasosa com espectrometria de massa. Nós acreditamos que os efeitos dessa precipitação na eficácia e circulação dos fármacos justificam pesquisas adicionais.

*\*Volkan Hancı, Médico, Professor*

*\*\*Hasan Ali Kiraz, Médico, Professor*

*\*\*Dilek Ömür, Médico, Professor*

*\*\*Serpil Ekin, Médico Assistente*

*\*\*Berna Uyan, Médico Assistente*

*\*\*\*Bulent Serhan Yurtlu, Médico, Professor*

*Departamento de Anestesiologia e Reanimação,*

*\* Dokuz Eylul University*

*(formerly Canakkale Onsekiz Mart University)*

*\*\* Canakkale Onsekiz Mart University*

*\*\*\* Dokuz Eylul University (formerly Bulent Ecevit*

*University), Turquia*

## Referências

1. Naguib M - Sugammadex: another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. *Anesth Analg*, 2007;104:575-581.
2. Brull SJ, Naguib M - Selective reversal of muscle relaxation in general anesthesia: focus on sugammadex. *Drug Des Devel Ther*, 2009;3:119-129.
3. Rex C, Bergner UA, Pühringer FK - Sugammadex: a selective relaxant-binding agent providing rapid reversal. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2010;23:461-465.
4. Zhang M-Q - Drug-specific cyclodextrins: the future of rapid neuromuscular block reversal? *Drugs Future*. 2003;28:347-354.
5. Alston TA - Precipitation of sugammadex by protamine. *J Clin Anesth*, 2011;23:593.
6. Smith RP, Jones M - Precipitation in Manchester: ketorolac/cyclizine. *Anaesthesia*, 2001;56:494-495.
7. Ackland G - Physical incompatibility between atracurium and intravenous diclofenac. *Anaesthesia*, 2001;56:294.
8. Khan S, Stannard N, Greijn J - Precipitation of thiopental with muscle relaxants: a potential hazard. *JRSM Short Rep*, 2011;2:58.
9. Waters JH, Rizzo VL, Ramanathan S - A re-evaluation of the ability of thiopental to identify cerebrospinal fluid in epidural catheter aspirate. *J Clin Anesth*, 1995;7:224-227.
10. Taniguchi T, Yamamoto K, Kobayashi T - Precipitate formed by thiopentone and vecuronium causes pulmonary embolism. *Can J Anaesth*, 1998;45:347-351.