

# Interações Medicamentosas na Anestesia Regional

Nilton Bezerra do Vale, TSA<sup>1</sup>

Vale NB - Drug Interactions in Regional Anesthesia

Key Words: INTERACTIONS: local anesthetics

Embora a função básica da injeção perineural dos anestésicos locais (AL) seja o controle do complexo excitação-condução por bloqueio de canais iônicos da membrana celular, sobredose ou injeção intravascular acidental pode levar à complicações sistêmicas com risco de vida, por depressão do sistema nervoso central (SNC) e do sistema cardiovascular (SCV)<sup>1-15</sup>. Os AL tipo amida mais usados - lidocaína e bupivacaína - provocam convulsão e depressão cardiorespiratória com susceptibilidade diferente: o nível sérico proconvulsivante da lidocaína e de 7-8 µg/ml e da bupivacaína 1,5 µg/ml, diferente do nível cardiotoxicidade: 27 µg/ml para lidocaína e 2-4 µg/kg para bupivacaína respectivamente. Além disso, a maior cardiotoxicidade da bupivacaína (bloqueio de canais de Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>) ao lado do bloqueio noradrenérgico vascular, pode exigir até o emprego de bypass cardiopulmonar para complementar o tratamento medicamentoso do grave colapso cardiovascular<sup>5,6,8,16-21</sup>. Os efeitos pretendidos - analgésico, miorelaxante, anticonvulsivante ou os colaterais - hipotensão, convulsão, disritmia - podem apresentar modificações relevantes em função de uma gama de fatores que podem estar didaticamente relacionados com as variáveis: médico - ambiente - drogas - paciente (Quadros I, II e III). Embora atualmente a indústria farmacêutica se apresente em pleno desenvolvimento, a terapêutica ainda resulta da relação dinâmica custo x benefício<sup>13,22,23</sup>. Doença crônica, uso de medicamentos, grau de ansiedade do paciente, analgesia incompleta, variação na intensidade do

estímulo nódico cirúrgico podem determinar o uso concomitante de vários fármacos no transoperatório, cujo sinergismo ou antagonismo pode balizar o uso de doses menores mas efetivas, objetivando aumentar ou diminuir os efeitos dos AL<sup>5,24-26</sup>.

## Quadro I - Fatores ligados ao ambiente Hospitalar x AL.

### 1. Infecção -

Ex.: Risco de contaminação

### 2. Temperatura -

Ex.: aquecimento (37 °C) encurta a latência por reduzir pKa.

### 3. Hora do Dia -

Ex.: maior potência vespertina

### 4. Técnica Anestésico-Cirúrgica -

Ex: Maior risco na raqui-anestesia hipobárica com bupivacaína; Maior nível plasmático no bloqueio intercostal

Segundo vários autores: 2, 3, 7, 25, 27-29, 30-32.

## Quadro II - Fatores relacionados à Farmacotécnica dos AL

### 1. Grupo Químico

Amino-amida - duração intermediária e prolongada

Bupivacaína - maior cardiotoxicidade

Prilocaína - metahemoglobinemia

Amino-éster - maior risco de hipersensibilidade

Benzocaína - uso tópico

Cloridrato - sal ácido mais estável por adição de HCl

Carbonato - sal menos estável por adição de CO<sub>2</sub>

### 2. Aditivos

2.1- Glicose : Hiperbaricidade intraespinhal

2.2- Anti-oxidante - bissulfito diminui o pH (menor difusibilidade)

2.3- Fungistático: metilparabem reduz pH (maior latência)

2.4- NaHCO<sub>3</sub> - menor latência por aumentar pH (< 7)

### 3. Associação de adjuvantes

3.1- Epinefrina - Aumenta a duração por redução da absorção

3.2- Clonidina - Sinergismo decorrente de seu efeito α2-agonista ou colinomimético e por redução do fluxo sanguíneo espinhal.

3.3- Opióides - Sinergismo espinhal na analgesia dos AL.

Segundo vários autores: 10, 26, 33-40.

1 Prof de Farmacologia da UFRN, Resp pelo CET-SBA de Natal

Correspondência para Nilton B do Vale  
Av Getúlio Vargas 550/201 - Petrópolis  
59012-360 Natal - RN

**Quadro III - Doenças Concomitantes e AL****1 - Alergia**

Amino-éster: risco de reações alérgicas em pacientes sensíveis ao metabolito PABA; frasco-ampola: alergenicidade do metil - parabênm em função do metabolito PABA.

**2 - Discrasia sangüínea**

Hemofilia contra-indica a anestesia espinhal.

**3 - Infecção local e sistêmica**

Risco de contaminação contra-indica o uso espinhal.

**4 - Deformidade da coluna e doença neurológica**

Spina bifida, escoliose severa, tumor cerebral, sífilis cerebral, esclerose múltipla, póliomielite, doença desmielinizante, hem - orragia e HIC contra-indicam a anestesia espinhal.

**5 - Distúrbios nutritivos e hidro-eletrolíticos**

Desnutrição e desidratação aumentam a atividade dos AL. A acidose, hipercalemia e hipotermia (maior pKa) aumentam a toxicidade dos AL.

**6. Diabetes mellitus**

Aumento segmentar do bloqueio nociceptivo e simpático em torno de 50%.

**7 - Nefropatia e hepatopatia**

Anemia, acidose, uremia e hipercalemia torna os nefropatas particularmente suscetíveis à intoxicação central e cardiovas - cular por AL. Cirrose aumenta a meia-vida dos AL.

**8 - Arteriosclerose e distúrbios cardiovasculares**

Insuficiência cardíaca e doenças valvulares descompensadas (estenose mitral e aórtica), anemia grave e choque contra - indicam a anestesia espinhal.

**9. Colinesterase Atípica**

Distúrbio genético (raro na raça negra e ausente na amarela) que eleva a toxicidade central dos AL tipo éster.

Segundo vários autores: 2, 7, 24, 25, 36, 41-50.

É cada vez mais intransferível e mandatário a necessidade de monitorização de efeitos diretamente relacionados aos AL e adjuvantes (cardiovasculares, nervosos) ou indiretos como os do bloqueio simpático do bloqueio espinhal. O uso de mais de uma droga na vigência do bloqueio implica em interações, cujo conhecimento farmacológico pode melhorar ou piorar a qualidade da analgesia ou miorelaxamento. Neste trabalho de revisão destinado principalmente aos iniciantes em anestesiologia, foram relacionadas as interações medicamentosas mais freqüentes.

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Na anestesia locoregional, a utilização de uma única droga passa a ser quase uma exceção, em função da necessidade de melhorar a qualidade da analgesia, controlar efeitos colaterais dos AL ou inerentes ao bloqueio, bem como estabelecer padrão de conforto e segurança ao paciente. Além disso, alguns pacientes fazem uso prévio de fármacos que potencialmente podem interagir com os AL, epinefrina, opióides e seus adjuvantes na vigência do bloqueio. A possibilidade de alteração do efeito final

das drogas usadas na anestesia regional já pode ser pesquisada na visita pré-anestésica. Há casos em que as interações são mais freqüentes, como no idoso que usa habitualmente 4 a 5 fármacos por dia ou no paciente vindo da UTI (em média mais de 10 fármacos por dia)<sup>22,51</sup>. Portanto, o conhecimento farmacocinético e farmacodinâmico da potencial interação droga x droga torna-se indispensável para a condução adequada de anestesia regional.

**I) INTERAÇÃO ANESTÉSICO LOCAL X DROGA****IA) Interações Farmacocinéticas**

Absorção<sup>7,13,34,40,52</sup>

Epinefrina - Desde 1903, a epinefrina (efeito  $\alpha$ ) aumenta a duração e diminui a toxicidade dos AL por reduzir sua absorção sistêmica. A hialuronidase encurta a latência da anestesia ocular por aumentar sua difusibilidade (quebra das ligações de ácido hialurônico no tecido conjuntivo. A adição de Na-HCO<sub>3</sub> eleva o pH da concentração anestésica, favorecendo a difusibilidade (menor latência).

Distribuição<sup>3,23,48,53-58</sup>

O diazepam (99% ligado) pode deslocar a bupivacaína (96% ligada) das proteínas plasmáticas, elevando o nível sérico da fração livre ativa, resultando em maior cardiotoxicidade. Este efeito é menos evidente com o midazolam e o flunitrazepam. A correção da acidose (oxigenação) durante a convulsão facilita a redistribuição da base anestésica para tecidos periféricos.

Metabolismo<sup>44,45,49,59-60,61</sup>

Cimetidina - Bloqueador H<sub>2</sub> é inibidor do metabolismo hepático dos AL tipo amino-amidas (citocromo P450), aumentando o nível sérico (maior disponibilidade). A rifampicina reduz a biodisponibilidade dos AL por ser indutor enzimático. A fisostigmina e prostigmina (anticolinesterásicos) aumentam a biodisponibilidade e toxicidade dos AL tipo éster. O propranolol e outros  $\beta$ -bloqueadores provocam menor depuração hepática dos AL tipo amida por redução de fluxo sangüíneo, aumentando a duração do efeito sistêmico.

Eliminação<sup>13,61</sup>

Na intoxicação por AL em lactente pode-se incrementar a excreção urinária dos AL (bases fracas) com a administração de vitamina C ou NH<sub>4</sub>Cl (acidificantes), para aumentar a fração polar hidrossolúvel.

## IB) Interações Farmacodinâmicas Imediatas

### IB.1 .Proporcionar Conforto e Controlar Complicações dos AL

- 1.1- Oxigênio - Primeiro antídoto da toxicidade central dos AL, embora não preventivo; no episódio convulsivo torna-se indispensável no controle da acidose respiratória que provoca o aprisionamento iônico da amida no cérebro<sup>19,48,55,56,62</sup>.
- 1.2- Agonista  $\alpha$ ,  $\alpha_2$  e  $\beta$  - Epinefrina, efedrina, metaraminol - controle do efeito vasodilatador e principalmente da cardiotoxicidade dos AL (aumento do AMPc). Clonidina - melhora a qualidade da analgesia, mas incrementa o risco de hipotensão ( $\alpha_2$ -agonista)<sup>16,33,34,37,38-40</sup>.
- 1.3- Atropina, glicopirrolato - Efeito antimuscarínico controla a bradicardia do bloqueio espinal. Experimentalmente a atropina protege contra a convulsão por AL<sup>3,62</sup>.
- 1.4- Opióides - Por via espinal melhora a qualidade e a duração da analgesia; elevam o risco de apnéia tardia, vômitos, e de retenção urinária; em doses elevadas por via EV podem provocar convulsão<sup>1,63-69</sup>.
- 1.5- Benzodiazepínico (BZD) - Midazolam, flunitrazepam e diazepam em doses efetivas inibem a convulsão por AL (bloqueio da amígdala e hipocampo) sem o risco de depressão cardiovascular dos barbituratos; em pequenas doses o diazepam aumenta a biodisponibilidade da bupivacaína (aumento da fração livre por deslocamento das proteínas plasmáticas), podendo elevar a toxicidade do AL. Flumazenil: Bloqueia a sedação e depressão respiratória dos BZD; não é capaz de reverter a depressão respiratória do midazolam quando associado ao fentanil. Experimentalmente aumenta a toxicidade da bupivacaína (camundongos), mas não a da lidocaína, por antagonismo do sítio BZD do receptor GABAA<sup>15,24,53,54,57,58,62,70,72-74</sup>.
- 1.6- Barbitúrico - tiopental - Primeiro anticonvulsivante a ser testado no controle da convulsão por AL; leva a apnéia e potencialmente a uma cardiodepressão<sup>13,75</sup>.
- 1.7- Droperidol + Fentanil - Associação utilizada na sedação de pacientes (analgesia + indiferença ambiental), potencialmente depressora da respiração<sup>24,76</sup>.
- 1.8- Cetamina - Usada para potencializar a analgesia no final do bloqueio regional. Provoca delírios, rigidez muscular, sialorréia; experi-

mentalmente, facilita a convulsão por AL<sup>62</sup>.

1.9- Bretilio - Simpaticomimético e anti-arrítmico usado no controle das arritmias cardíacas da bupivacaína<sup>7,19</sup>.

1.10- Cloreto de Cálcio - Experimentalmente protege da cardiotoxicidade dos AL<sup>10</sup>.

### IB.2 - Eventual Uso Transoperatório

2.1- NaCl, Mg<sup>++</sup>, Ca<sup>++</sup>, K<sup>+</sup>, gelatina, dextran - A reposição volêmica com cristalóides ou colóides tem efeito profilático protetor contra a vasoplegia do bloqueio simpático espinal; ao contrario do Ca<sup>++</sup> e do Na<sup>+</sup>, os cations K<sup>+</sup> e Mg<sup>++</sup> acentuam o efeito cardiodepressor dos AL. Experimentalmente, a solução hiperosmótica de NaCl (7,5%) - 2500 mOsm/L - reduz a toxicidade cardiovascular da bupivacaína; o sulfato de magnésio interfere no efeito convulsivante dos AL (bloqueio do complexo amígdala-hipocampo)<sup>6,10-13,15,17, 36,43,51,68,74,76,77</sup>.

2.2- Antibióticos aminoglicosídicos - Experimentalmente, a gentamicina aumenta a mortalidade da bupivacaína por interferência nos canais de cálcio<sup>78</sup>.

2.3- Anestésicos gerais - halotano, enflurano, propofol podem acentuar a cardiotoxicidade para um acidental nível sérico elevado da bupivacaína<sup>2,79</sup>.

2.4- Anti-emético - O bloqueio  $\alpha$  e a sedação do droperidol favorece à toxicidade central dos AL<sup>76</sup>.

2.5- Insulina - A hipoglicemia aumenta a cardiotoxicidade da bupivacaína<sup>80</sup>.

2.6- BNM (atracúrio) - Experimentalmente, o metabolito laudanosina apresenta propriedades convulsivantes (infusão prolongada): seu efeito antiglicina eventualmente seria sinérgico na intoxicação central por AL<sup>51</sup>.

2.7- Vasodilatadores (nitroglicerina, nitroprussiato, trimetafam, hidralazina) - Sinergismo com a hipotensão por bloqueio simpático espinal<sup>51</sup>.

2.8- Ocitocina - Efeito hipotensor musculotrópico que se adiciona à hipotensão espinal<sup>51,58</sup>.

2.9- Metilmetacrilato - O cimento ortopédico pode provocar quadro hipotensivo (hipersensibilidade) sinérgico ao bloqueio simpático espinal<sup>82</sup>.

2.10- Aminofilina - Sobre tudo no lactente, o antagonismo da purina pela xantina pode favorecer o episódio convulsivo de sobredosagem de AL<sup>51</sup>.

### IB.3.- Medicamentos de Uso Crônico

- 3.1- Bloqueador  $\beta_1$  - Acentua o efeito cardiodepressor do AL (bloqueio do adenilciclato e hipercalemia) além de aumentar sua biodisponibilidade (menor fluxo sanguíneo hepático). No entanto, não pode ser suspenso antes do bloqueio anestésico<sup>51</sup>.
- 3.2- Bloqueador  $\alpha_1$  (prazosin, fentolamina) - Acentuam o efeito hipotensor do bloqueio espinal<sup>42,83</sup>.
- 3.3- Agonista  $\alpha_2$  (clonidina, metildopa)- Acentuam o efeito hipotensor do AL no bloqueio espinal<sup>33,37,83</sup>.
- 3.4- Antagonistas de Canais de Cálcio - Verapamil: efeito cardiodepressor sinérgico com a ação cardíaca dos AL. Nifedipina: risco de acentuar a hipotensão provocada pelo bloqueio espinal<sup>8,17,84-87</sup>. A nimodipina, clonidina e a dobutamina associadas à atropina vem sendo testadas no tratamento de complicações da bupivacaína<sup>87,88</sup>.
- 3.5- Amiodarona - efeito cardíaco sinérgico ao efeito cardiodepressor da bupivacaína. A raquianestesia é preferível à peridural (menor massa)<sup>88,89</sup>.
- 3.6- IMAO - potencia os efeitos sistêmicos dos AL e depressores, como BZD, meperidina e barbituratos<sup>51</sup>.
- 3.7- Tocolítico - (IPA, ritodrina): efeito  $\beta_2$  potencia a hipotensão do bloqueio espinal (vasodilatação)<sup>51,58</sup>.
- 3.8- Anticoagulante - heparina e cumarínicos elevam o risco de hemorragia nos bloqueios espinais; o cumarínicos devem ser suspensos três dias antes da cirurgia<sup>46</sup>.
- 3.9- Anti-agregante - Salicilato (dose elevada) aumenta o risco de hemorragia nos bloqueios espinais. Os analgésicos-anti-inflamatórios não esteróides de ação prolongada (oxicanos, cetoprofeno) também exigem provas de coagulação próximos à normalidade para realização de bloqueio regional<sup>51,90</sup>.
- 3.10- Sulfato de Magnésio - sinergismo com o efeito hipotensor do bloqueio espinal. Anti-convulsivante<sup>76</sup>.
- 3.11- Anticonvulsivante - além dos barbituratos e BZD, a carbamazepina tem efeito protetor contra a ação convulsivante da cocaína<sup>74</sup>.
- 3.12- Antagonista  $H_2$  - a cimetidina aumenta a biodisponibilidade do AL por bloqueio da depuração hepática (citocromo P450)<sup>59</sup>.
- 3.13- Dantrolene - aumenta o miorelaxamento e a toxicidade por bloqueio da saída do cálcio do

retículo citoplasmático lateral e hipercalemia<sup>51</sup>.

- 3.14- Inseticidas organofosforados - absorção acidental do parathion por via cutânea, oral ou pulmonar ou na pulverização agrícola favorece a convulsão por AL<sup>60,62</sup>.
- 3.15- TTX - ingestão de peixe "baiacú" (gen Tetraodontiformis) favorece a intoxicação por AL (bloqueio do canal de sódio)<sup>4</sup>.

O controle de sinais vitais aliado à oximetria de pulso ( $SpO_2$ ) para controle da sedação, conhecimento de manobras de ressuscitação cardiopulmonar, do uso adequado de drogas e suas interações são medidas indispensáveis para a prevenção e tratamento da intoxicação dos AL, bem como para melhora do prognóstico hemodinâmico e cerebral nos acidentes da anestesia loco-regional<sup>3,7,14,24,63</sup>. Para controle da convulsão, além da oxigenação a 100% aliada a benzodiazepínicos estão sendo testados o  $Mg^{++}$ , carbamazepina e propofol<sup>55,71,74,76,91</sup>. Em relação ao difícil controle da cardiotoxicidade da bupivacaína, além da atropina e epinefrina estão sendo testados o uso da nimodipina e da associação atropina + clonidina + dobutamina<sup>16,62,87,88,92</sup>.

## II) VASOPRESSOR

Desde 1903 a epinefrina vem sendo utilizada para aumentar a duração e reduzir a toxicidade central dos AL por seu efeito ( $\alpha$ ) vasoconstrictor<sup>34</sup>. Alguns fatores clínicos devem ser valorizados (interações droga x doença) para redução da toxicidade da associação epinefrina + AL (Quadro IV).

### Quadro IV - Fatores Interferentes no uso da epinefrina

- |                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| <b>1. Idoso -</b>                    | Maior incidência de doenças cardiovasculares |
| <b>2. Cardiopatas -</b>              | Risco de taquiarritmias e isquemias          |
| <b>3. Hipertireóides -</b>           | Risco de taquiarritmias                      |
| <b>4. Feocromocitoma -</b>           | Risco de arritmias e crise hipertensiva      |
| <b>5. Lesão medular acima de T7-</b> | Risco de crise hipertensiva                  |
| <b>6. Depressão -</b>                | Uso de IMAO facilita efeito pressor          |
| <b>7. Vício - cocaína -</b>          | Potencia efeito vasopressor                  |
| <b>8. Eclâmpsia -</b>                | Efeito hipotensor $\alpha_1$ facilitado      |

Segundo vários autores: 3, 7, 13, 14, 42, 51.

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS COM VASOPRESSOR

1. IMAO - Aumento do efeito hipertensor da epinefrina pela tranilcipromina<sup>51,93</sup>.
2. Tricíclicos - Potenciação exagerada do efeito  $\alpha$  dos vasopressores (maior toxicidade)<sup>83</sup>.
3. Retratores Uterinos - Ergonovina (Ergotrate®) - aumenta efeito hipertensor alfa. Metilergonovina (Methergin®) - menor efeito hipertensor do que a ergonovina<sup>51,58</sup>.
4. Droperidol - O bloqueio  $\alpha$  intensifica efeito hipotensor  $\beta_2$  (efeito de Dale)<sup>83</sup>.
5. Metildopa - uso crônico eleva risco de efeito hipertensivo por estímulo ou droga  $\alpha$  adernérgica. Hipertensão do rebote pode ser controlada por opióides<sup>51,61</sup>.
6. Tocolítico - Uso agudo de  $\beta_2$  agonistas (IPA, ritodrina) apresenta sinergismo do efeito hipotensor do bloqueio espinal adicionado de vasodilatação da epinefrina ( $\beta_2$ )<sup>51,68</sup>.
7. Cálcio - Sais de cálcio são sinérgicos, elevando o risco de disritmia<sup>13,51</sup>.
8. Digital - Há sinergismo tóxico sobretudo na intoxicação digitalica (redução de  $K^+$ )<sup>51</sup>.
9. Dobutamina - reverte bradicardia da bupivacaína (agonista  $\beta_1$ )<sup>13</sup>.
10. Magnésio - potencializa efeito hipotensor ( $\beta_2$ )<sup>51</sup>.
11. Ocitocina - Potencializa o efeito simpaticomimético ( $\beta_2$ ) que se adiciona à hipotensão espinal<sup>51,81</sup>.
12. Agonistas  $\alpha_2$  (clonidina, metildopa, guanabenz) - suspensão abrupta provoca hipertensão e taquicardia de rebote<sup>51</sup>.
13.  $\beta$ -Bloqueadores - controlam taquicardia com menor influência no efeito  $\alpha$  hipertensor<sup>51</sup>.

## HIPNO-ANALGÉSICOS - OPIÁCEOS - OPIÓIDES

Na década de 70, o conhecimento dos receptores opióides permitiu o uso espinal dos agonistas para se conseguir melhorar a qualidade da analgesia dos AL (uso associado) e aumentar a duração da hipotalgesia espinal (uso isolado)<sup>38,66,68,69,94-96</sup>. O conhecimento de alguns fatores clinicamente intervenientes contribui para a otimização da analgesia e minimização de seus poucos e graves efeitos colaterais (Quadro V)<sup>66,72,95,99,100</sup>.

## Quadro V - Fatores Intervenientes no Uso de Opióides

### 1. Idade -

Crianças e idosos mais predispostos à depressão respiratória por razões neurológicas e farmacocinéticas.

### 2. Desequilíbrio ácido-básico -

A acidose fetal pode aumentar o risco de depressão neonatal pelo opiáceo (base) devido ao aumento da concentração plasmática. Ventilação com PPI pode aumentar a difusão cefálica da morfina no líquor devido ao aumento da pressão intratorácica.

### 3. Hipotermia -

A hipotermia deprime o metabolismo hepático da morfina.

### 4. Insuficiência Hepática e Renal -

Há aumento da meia-vida da morfina nos portadores de hepatite e cirrose. A insuficiência renal tem importância para a toxicidade da meperidina devido ao metabolito tóxico normeperidina.

### 5. Diabético descompensado -

Menor poder analgésico espinal da morfina<sup>91</sup>.

### 6. Vício em Opiáceo -

Elevada toxicidade no uso do antagonista naloxona por desencadear grave síndrome de abstinência (hiperatividade simpática).

Segundo vários autores: 22, 51, 61, 66,7 2, 97.

## III) INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS COM OPIÓIDES

### III A = Maior Efeito Final

- A1. IMAO - tranilcipromina: A meperidina é contraindicada em pacientes deprimidos sob tratamento com tranilcipromina que inibe seu metabolismo hepático (MAO). A síndrome tóxica caracteriza-se por: hiperpirexia, alterações hemodinâmicas, diaforese, acidose, convulsão, coma e morte<sup>45,51,66</sup>.
- A2. Tricíclicos: Em estudo duplamente encoberto, a desipramina aumentou e prolongou a analgesia pós-operatória da morfina em pacientes submetidos à extração dentária com anestesia local associada ao  $N_2O$ , possivelmente por aumento do tônus noradrenérgico e serotoninérgico<sup>98</sup>.
- A3. Anestésico Local (Amino-Amida): A associação de morfina com doses subanalgésicas de bupivacaína e cocaína melhora a qualidade da analgesia. No entanto, são sinérgicos quanto ao efeito convulsivante<sup>1,64,68,94</sup>.
- A4. Epinefrina: O efeito analgésico pela aplicação intratecal de epinefrina (efeito  $\alpha$ ) é conhecida desde o início do século<sup>40</sup>. A epinefrina ( $\alpha$ ) associada ao fentanil ( $\kappa$ ) na raquianestesia aumenta a duração do bloqueio e diminui a incidência de prurido<sup>95</sup>.

- A5. Clonidina: A administração espinhal de opiáceo e clonidina (agonista  $\alpha_2$ ) produz uma analgesia de melhor qualidade, reduz a frequência de repetição de doses, retardando o aparecimento de tolerância<sup>33,38,100</sup>.
- A6. BZD - Diazepam e midazolam aumentam efeitos sedativos, hipnóticos e hipotensores. Útil no controle da sintomatologia da síndrome de abstinência<sup>38,66</sup>.
- A7. Droperidol - aumenta efeito depressor<sup>51</sup>.
- A8. Antagonistas de canais de cálcio: antagonizam o desenvolvimento de tolerância à analgesia da morfina<sup>101</sup>.
- A9. Magnésio - potencializa efeito central<sup>51</sup>.
- A10. Cimetidina: potenciação dos opiáceos (maior risco de apnéia) por seu efeito inibidor enzimático no fígado (citocromo P450)<sup>59</sup>.
- A11. Bloqueador  $\beta$ - Maior nível sérico de morfina por redução do fluxo sanguíneo hepático (menor depuração)<sup>61</sup>.
- A12. Ritodrina - Tocolítico que aumenta a toxicidade da meperidina (disritmias e hipotensão), sobretudo em parturientes submetidas à magnesioterapia<sup>51</sup>.
- A13. Naloxona - Antagonista opiáceo que provoca sintomas abruptos de abstinência, como crise hipertensiva em pacientes dependentes de opiáceos<sup>51,66</sup>.
- A14. Anestésico Inalatório - potencia a analgesia<sup>66</sup>.
- A15. Anestésico Venoso - potencializa analgesia<sup>66</sup>.
- A16. Vecurônio - aumenta a bradicardia do fentanil e do alfentanil<sup>66</sup>.

#### IIIB = Menor Efeito Final

- B1. Naloxona. Nalorfina: Antagoniza a depressão respiratória e a analgesia dos opiáceos; em pequenas doses reverte o prurido sem abolir a analgesia do opiáceo. No entanto, podem precipitar uma grave síndrome de abstinência acompanhada por fulminante hipertensão (hiperatividade simpática) em pacientes viciados, cujo controle pode ser feito as expensas de clonidina ou benzodiazepínico<sup>51,66,102</sup>.
- B2. Clorprocaína - associada à morfina na anestesia espinhal pode haver retardo no início de efeito e diminuição na potência do opiáceo, pois o anestésico diminui o pH final da solução. A clorprocaína também diminuiu a analgesia do fentanil epidural, provavelmente devido à ação de seu metabólito no receptor mu ( $\mu$ ); o mesmo não ocorre com lidocaína<sup>103</sup>.

- B3. Barbitúricos - O pentobarbital bloqueia a analgesia supraespinhal da morfina através do receptor central GABAA<sup>104</sup>.
- B4. Frutose e Glicose - Embora açúcares aumentem os níveis intracerebrais de morfina, hiperglicemia pode atenuar os efeitos analgésicos dos opiáceos por mecanismo ainda desconhecido<sup>96</sup>.
- B5. Agonista parcial - Buprenorfina reduz analgesia da morfina e não antagoniza efeitos opióides em pacientes não dependentes (receptor kapa - k); aumenta o risco de depressão respiratória quando associado a BZD; não sendo antagonizado pela naloxona, exige prótese respiratória<sup>51</sup>.
- B6. A nalbufina (agonista-antagonista) produz analgesia-teto; pode precipitar síndrome de abstinência em viciados; efeitos analgésicos são aditivos a depressores do SNC<sup>51,66</sup>.

#### Vale NB - Interações Medicamentosas na Anestesia Regional

#### Unitermos: INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: anestésicos locais

#### REFERÊNCIAS

- Abouleish E, Rawal N, Shaw J, Lorenz T, Rashad N - Intrathecal morphine 0.2 mg versus epidural bupivacaine 0.125% or their combination: effects on parturients. *Anesthesiology*, 1991; 74: 711-716.
- Baraka A, Srouji N, Haroun S - Cardiovascular collapse following intercostal block with bupivacaine in a patient under general anaesthesia. *Mid East J Anaesthesiol*, 1983; 7: 229.
- Bromage PR - Epidural analgesia - Philadelphia W B Saunders, 1978.
- Cahalan MD, Almers W - Interactions between quaternary lidocaine, the sodium channel gates and tetrodotoxin. *Biophys J*, 1979; 27: 39-56.
- Clarkson CWE, Hondeghen LM - Mechanism for bupivacaine depression of cardiac conduction: fast block sodium channels during the action potential with slow recovery from block during diastole. *Anesthesiology*, 1985; 62: 339-405.
- Courtney KR, Kendig JJ - Bupivacaine is an effective potassium channel blocker in heart. *Biochim Biophys Acta*, 1988; 939: 163-166.
- Covino BG - Pharmacology and toxicity of local anesthetic agents. *Lectures in Anaesthesiology*. JSM Zorab, PM Weller, (eds) Blackwell Sci Publ, Oxford, 1986.
- Coyle DE, Sperelakis N - Bupivacaine and lidocaine blockade of calcium-mediated slow action potentials in guinea pig ventricular muscle. *J Pharmacol Exp Ther*, 1987; 242: 1001-1005.
- Hille B - The common mode of action of three agents that decrease the transient change in sodium permeability in nerves. *Nature*, 1966; 210: 1220-1222.
- Oliveira LF - Farmacologia dos Anestésicos Locais. *Rev Bras Anesthesiol*, 1978; 28: 763-792.

11. Reynolds F - Adverse effects of local anaesthetics. *Brit J Anaesth*, 19987; 59: 78-95.
12. Ritchie JM, Ritchie B, Greengard P - The active structure of local anesthetics. *J Pharmacol Exp Ther*, 1965; 150: 160-164.
13. Ritchie JM, Green NM - Local Anesthetics, em Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Ag Gilman, TW Rall, AS Nles, Taylor P - Perganaom Press, N York, 8th ed, 1990.
14. Scott DB, Lee A, Fagan D, Bowler G, Bloomfield P, Lundh R. - Acute toxicity of ropivacaine compared to bupivacaine. *Anesth Analg*, 1989; 69: 563-569.
15. Wagman IH, de Jong RH, Prince DA -Effects of lidocaine upon spontaneous and evoked activity within the limbic system. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1964; 17: 453.
16. Kasten GW, Martin ST - Sucessfull cardiovascular resuscitation after massive intravenous bupivacaine overdosage in anesthetised dogs. *Anesth Analg*, 1982; 61: 3.
17. Kendig JJ, Courtney KR - New modes of nerve block. *Anesthesiology*, 1991; 74: 207-208.
18. La Coussaye JE, Bassoul B, Albat B, Peray PA, Gagnol JP, Eledjan JJ, Sassine A - Experimental evidence in favor of role of intracellular actions of bupivacaine in myocardial depression. *Anesth Analg*, 1992; 74: 698-702.
19. Long WB, Rosenblum S, Grady IP - Sucessful resuscitation of bupivacaine-induced cardiac arrest using cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*, 1989; 69: 403-406.
20. Spedding M, Berg C - Antagonism of Ca<sup>++</sup> induced contractions of K<sup>+</sup>-despolarized smooth muscle by local anesthetics. *Eur J Pharmacol*, 1985; 108: 143-150.
21. Szocik JF, Gardner CA, Webb C - Inhibitory effects of bupivacaine and lidocaine on adrenergic neuroeffector junctions in rat tail artery. *Anesthesiology*, 1993; 78: 911-917.
22. Beers MH, Ouslander JG - Risk factors in geriatric drug prescribing. *Drugs*, 1989; 37: 105-112.
23. Torbiner ML, Yagiela JA, Mito RS - Effect of midazolam pretreatment on the intravenous toxicity of lidocaine with and without epinephrine in rats. *Anesth Analg*, 1989; 68: 744-9.
24. Caplan RA, Wrad RJ, Posner K et al - Unexpected cardiac arrest during spinal anesthesia. *Anesthesiology*, 1981; 68: 5-11.
25. Cascorbi HF - Problemas perianestésicos com drogas não anestésicas. *Rev Bras Anest*, 1982; 32: 71-77.
26. Moore DC - Local anesthetic drugs: tissue and systemic toxicity. *Acta Anaesthesiol Belgica*, 1982; 4: 283-300.
27. Bruguerolle B, Dupont M, Lebre G, Legre C - Bupivacaine chronokinetics in man after a peridural constant rate. *Ann Rev Chronopharmacol*, 1988; 5: 223-226.
28. Callesen T, Jarnvig I, Thage B, Krantz T, Christiansen - Influence of temperature of bupivacaine on spread of spinal analgesia. *Anaesthesia*, 1991; 46: 17-19.
29. Freysz M, Timour Q, Mazze RI et al - Potentiation of mild hypothermia of ventricular conduction disturbances and reentrant arrhythmias induced by bupivacaine in dogs. *Anesthesiology*, 1989; 70: 799-804.
30. Sanchez Y, Arthur R, Strichartz GP - Fundamental properties of local anesthetics. I. The dependence of lidocaine ionization and octanol : buffer partitioning on solvent and temperature. *Anesth Analg*, 1987; 66: 159-165.
31. Stienstra R, Gielen M, von Poorten F, Kroon JW - Spinal anesthesia with plain bupivacaine 0.5% : regression of sensory and motor blockade with different temperatures of the anesthetic solution. *Anesth Analg*, 1989; 69: 593-597.
32. Vale NB, Vale LFB - Variação circadiana das atividades convulsivante e anticonvulsivante das amidas anestésicas locais. *Rev Bras Anest*, 1986; 36: 353-362.
33. Bonnet F, Brun-Buisson V, Saada M, Boico O, Rostaing S, Touboul C - Dose-related prolongation of hyperbaric tetracaine spinal anesthesia by clonidine in humans. *Anesth Analg*, 1989; 8: 612-619.
34. Braun H - Über den einfluss der vitalität der gewebe auf die örtlichen und allgemeinen giftwirkungen localanesthetisierender mittel und über die Bedeutung des Adrenalins für die localanesthetie - *Arch f klin chir*, 1903; 69: 541-549.
35. Cousins MJ, Mather LE, Glynn CJ, Wilson PR, Grahan JR - Selective spinal analgesia. *Lancet*, 1979; 1: 1141-1142.
36. Englesson S, Grevsten J - The influence of acid-basic changes on central nervous system toxicity of local anesthetic agents. *Acta anaesthesiol Scand*, 1974; 18: 88.
37. Gordh Jr T, Hartvig JP, Gillberg PG, Post C - Interaction between noradrenergic and cholinergic mechanisms involved in spinal nociceptive processing. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1989; 33: 39-47.
38. Kitahata LM - Spinal analgesia with morphine and clonidine. *Anesth Analg*, 1989; 68: 191-193 (editorial).
39. Moore DC - The pH of local anesthetic solutions. *Anesth Analg*, 1981; 60: 833-834.
40. Weber H - Über anaesthetie durch adrenalin. *Verh Deut Ges Inn Med*, 1904; 21: 616-619.
41. Conklin KA, Ziadlou-Rad F - Bupivacaine cardiotoxicity in a pregnant patient with mitral valve prolapse. *Anesthesiology*, 1983; 58: 596.
42. Foex PS, Prys-Roberts C - Anaesthesia and the hypertensive patient. *Brit J Anaesth*, 1974; 46: 575-581.
43. Gould DB, Aldrete JA - Bupivacaine cardiotoxicity in a patient with renal failure. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1983; 27: 18.
44. Halkin H, Meffin P, Melmon KL, Rowland M - Influence of congestive heart failure on blood levels of lidocaine and its active monodethylated metabolite. *Clin Pharmacol Ther*, 1975; 17: 669.
45. Kalow K - Pharmacogenetics: heredity and response drugs. W B Saunders, Philadelphia, 1962.
46. Kelton JG - Heparin-induced thrombocytopenia. *Hemostasis*, 1986; 16: 173-186.
47. Leynadier F, Dry J - Les allergies aux anesthésiques locaux. *Inform Dentaire*, 1980; 64: 1540-1560.
48. Morishima HO, Covino BG - Toxicity and distribution of lidocaine in nonasphyxiated and asphyxiated baboon fetuses. *Anesthesiology*, 1981; 54: 182.
49. Smith AR, Hur D, Resano F - Grand mal seizure after chloroprocaine epidural anesthesia in a patient with plasma cholinesterase deficiency. *Anesth Analg*, 1987; 66: 677-678.
50. Stenson RE, Constantino RT, Harrison DC - Interrelationships of hepatic blood flow, cardiac output, and blood levels of lidocaine in man. *Circulation*, 1971; 43: 205-211.
51. Mueller RA, Lundberg DBA - Manual of drug interactions for anesthesiology. Churchill Livingstone, N York, 1988.
52. Lewis P, Hamilton RC, Loken JR, Maltby JR, Strunin L - Comparison of plain with pH-adjusted bupivacaine with hyaluronidase for peribulbar block. *Can J Anaesth*, 1992; 36: 555-558.
53. Ghonein MM, Pandya H - Plasma protein binding of bupivacaine and its interaction with other drugs in man. *Brit J Anaesth*, 1974; 46: 435.
54. Giaufre E, Bruguerolle F, Morrison-Lacombe C, Pousset-Rouviere B - The influence of diazepam on the plasma concentration of bupivacaine and lignocaine after caudal injection of a mixture of local anesthetics in children. *Brit J Clin Pharm*, 1988; 26: 116-118.
55. Moore DC, Bridenbaugh LD - Oxygen: the antidote for systemic toxic reactions from local anesthetic drugs. *JAMA*, 1960; 174: 842-847.
56. Munson ES, Pugno A, Wagman IH - Does oxygen protect against local anesthetic toxicity? *Anesth Analg*, 1972; 51: 422.
57. Thompson GA, Turner PA, Bridenbaugh PO, Stuebing RC, Denson DD - The influence of diazepam on the pharmacokinetics of intravenous and epidural bupivacaine in the Rhesus monkey. *Anesth Analg*, 1986; 65: 151-155.
58. Vatashky E, Aronson HB - Flunitrazepam protects mice against lidocaine and bupivacaine-induced convulsions. *Can Anaesth Soc J*, 1983; 30: 32-36.
59. Feely J, Wilkinson GR, MacAllister CB, Wood AJJ - Increased toxicity and reduced clearance of lidocaine by cimetidine. *Ann Int Med*, 1982; 99: 592.

60. Vale NB, Vale LFB - Drogas colinérgicas facilitam e antimuscarínicas diminuem toxicidade dos anestésicos locais. *Rev Bras Anest*, 1992; 42: CBA 153 supl.
61. Wood M - Pharmacokinetic drug interactions in anaesthetic practice. *Clin Pharmacokinet*, 1991; 21: 285-307.
62. Vale NB, Leite JR - Influência dos fármacos adjuvantes da anestesia locorregional na mortalidade pós-ictal da lidocaína, bupivacaína e pentilenotetrazol. *Rev Bras Anest*, 1986; 36: 11-20.
63. Bailey PL, Stanley TH - Farmacologia de Anestésicos Narcóticos Intravenosos, em Tratado de Anestesia, RD Miller - Ed Manole Ltda, vol I São Paulo, 1989.
64. Cousins MJ, Mather LE - Intrathecal and epidural administration of opioid. *Anesthesiology*, 1984; 236: 193-210.
65. Gangarosa LP, Ciarlone AE, Hung C - Alteration of lidocaine-induced convulsions by meperidine and nitrous oxide. *J Dent Res*, 1978; 57-752.
66. Jaffe JH, Martin WR - Opioid analgesics and antagonists, em *The Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics*. AG Gilman, TW Rall, AS Nies, P Taylor - Pergamon Press, N. York, 1990.
67. Kitahata LM, Kosaka Y, Taub A, Bonikos K, Hoffer M - Lamina specific suppression of dorsal horn unit activity by morphine sulphate. *Anesthesiology*, 1974; 41: 39-48.
68. Sierra V, Duttaroy A, Lufty K, Candido J, Billings B, Zito SW, Yoburn BC - Potentiation of opioid analgesia by cocaine - The role of spinal and supraspinal receptors. *Life Sci*, 1992: 291-297.
69. Wang JK, Nauss LA, Thomas JE - Pain relief by intratechally applied morphine in man. *Anesthesiology*, 1979; 50: 149-151.
70. Bruguerolle B, Emperaire N - Local anesthetics-induced toxicity may be modified by low doses of flumazenil. *Life Sci*, 1992; 50: 185-187.
71. de Jong RH, Heavner JE - Diazepam prevents local anesthetic seizures. *Anesthesiology*, 1971; 34: 523-531.
72. Gross JB, Weller RS, Conard P - Flumazenil antagonism of midazolam-induced ventilatory depression. *Anesthesiology*, 1991; 75: 179-185.
73. Yokoyama M, Effect of flumazenil on intravenous lidocaine-induced convulsions and anticonvulsant property of diazepam in rats. *Anesth Analg*, 1992; 75: 87-89.
74. Weiss SRB, Post RM, Costello M, Nutt DJ, Tandeciarz S - Carbamazepine retards the development of cocaine-kindled seizures but not sensitization to cocaine-induced hyperactivity. *Neuropharmacology*, 1990; 3: 273-281.
75. Tatum AL, Collins KI - Acute cocaine poisoning and its treatment in monkeys (*Macacus rhesus*). *Arch Int Med*, 1926; 38: 405-409.
76. Goodson JM, Moore PA - Life-threatening reactions after pedodontic sedation: an assessment of narcotic, local anesthetic and antiemetic drug interaction. *J Am Dent Assoc*, 1983; 107: 239.
77. Simonetti MPB, Moller RA, Covino BG - Hypertonic saline reverses bupivacaine-induced depression of rabbit purkinje fiber depolarization  $V_{max}$ . *Brazilian J Med Biol Res*, 1989; 22: 1393-1396.
78. Vale NB, Menezes AAL, Capriglione M - Toxicidade da bupivacaína in vivo: Aumento com a gentamicina e diminuição com NaCl a 7,5%. Estudo de camundongos. *Rev Bras Anest*, 1990; 40: 235-241.
79. Bertrix L, Timour RI, Mazze RI, Freysz M, Samii K, Faucon G - Adverse interaction between bupivacaine and halothane on ventricular contractile force and intraventricular conduction in the dog. *Anesth Analg*, 1991; 73: 434-440.
80. Lu GP, Batiller GM, Marx GF - Hypoglicemia enhances bupivacaine cardiotoxicity in rat. *Anesthesiology*, 1986; 65: 191.
81. Rall TW - Oxytocin, prostaglandins, ergot alkaloids and other drugs; tocolytic agents, em *Goodman and Gilman's The pharmacological basis of Therapeutics*. Gilman Ag, Rall TW, Nies AS, Taylor P - Pergamon Press, N. York, 1990.
82. Svartling N, Lehtinem AM, Tarkkanen L - The effect of anaesthesia on changes in blood pressure and plasma cortisol levels induced by cementation with methylmetacrylate. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1987; 31: 467-473.
83. Risch SC, Groom GP, Janowsky DS - Interfaces of psychopharmacology and cardiology. *J Clin Psychiat*, 1981; 42: 34-39.
84. Collier C - Verapamil and epidural bupivacaine. *Anaesth Intens Care*, 1985; 13: 101.
85. Edouard A, Froideaux R, Bordeaux A et al - Bupivacaine accentuates the cardiovascular depressant effect of verapamil in conscious dogs. *Eur J Anesthesiol*, 1987; 4: 249-259.
86. Edouard AR, Berdeaux A, Ahmad R - Cardiovascular interactions of local anesthetics and calcium entry blockers in conscious dogs. *Reg Anesth*, 1991; 16: 95-100.
87. Hyman SA, Kinney WW, Horn JL, Skelley CC, Kambam R - Nimodipine reduces the toxicity on intravenous bupivacaine in rats. *Anesth Analg*, 1992; 74: 851-855.
88. Kopacz DJ - Continuous spinal anaesthesia for abdominal surgery in a patient receiving amiodarone. *Can J Anaesth*, 1991; 38: 341-344.
89. Marcus FI - Drugs interactions with amiodarone. *Am Heart J*, 1983; 106: 924-929.
90. Connely CS, Panush RS - Should nonsteroidal anti-inflammatory drugs be stopped before elective surgery. *Arch Intern Med*, 1991; 151: 1963-1966.
91. Bishop D, Johnstone RE - Lidocaine toxicity treated with low-dose propofol. *Anesthesiology*, 1993; 78: 788-789.
92. Hale SL, Alker KJ, Rezkalla SH, Eisenhauer AC, Kloner RA - Nifedipine protects the heart from the acute deleterious effects of cocaine if administered before but not after cocaine. *Circulation*, 1991; 83: 1437-1443.
93. Goldberg LI - Monoaminoxidase inhibitors. Adverse reactions and possible mechanisms. *JAMA*, 1964; 190: 456.
94. Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW et al - Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature*, 1975; 258: 577-579.
95. Malinow AM, Mokriski BKL, Nomura MK, Kaufman MA, Snell JA, Sharp GD, Howard RA - Effect of epinephrine on intrathecal fentanyl analgesia in patient undergoing postpartum tubal ligation. *Anesthesiology*, 1990; 73: 381-385.
96. Pert CB, Snyder SH - Opiates receptor: its demonstration in nervous tissue. *Science*, 1973; 179: 1101-1104.
97. Brase DA, Ward CR, Bey PS, Dewey WL - Antagonism of the morphine-induced locomotor activation of mice by fructose: comparison with other opiates and sugars, and sugar effects on brain morphine. *Life Sci*, 1991; 49: 727-734.
98. Levine JD, Gordon NC, Smith R, McBryde R - Desipramine enhances opiate postoperative analgesia. *Pain*, 1986; 27: 45-49.
99. Baraka A, Haroun S - Grand mal seizure following fentanyl-lidocaine. *Anesthesiology*, 1985; 62: 206.
100. Horvath G, Szikszay M, Benedek G - Potentiated hypnotic action with a combination of fentanyl, a calcium channel blocker and an alpha2-agonist in rats. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1992; 36: 170-174.
101. Contreras EL, Amigo T, Amigo M - Calcium channel antagonists increase morphine-induced analgesia and antagonize morphine tolerance. *Eur J Pharmacol*, 1988; 148: 463.
102. Valverde O, Mico JA, Maldonado R, Gilbert-Rahola J - Changes in benzodiazepine-receptor activity modify morphine withdrawal syndrome in mice. *Drug and Alcohol Depend*, 1992; 30: 293-300.
103. Camann WR, Hartigan PM, Gilbertson LI, Johnson MD, Datta S - Chloroprocaine antagonism of epidural opioid analgesia: a receptor-specific phenomenon? *Anesthesiology*, 1990; 73: 860-863.
104. Ding XH, Ji XQ, Tsou K - Pentobarbital selectively blocks supraspinal morphine analgesia. Evidence for GABA<sub>A</sub> receptor involvement. *Pain*, 1990; 43: 371-376.