

Interações Medicamentosas na Anestesia Venosa *

Nilton Bezerra do Vale, TSA¹

Vale NB - Drug Interactions in Intravenous Anesthesia

KEY WORDS - ANESTHETIC TECHNIQUES: General, venous; DRUG INTERACTION

A inexistência de anestésico venoso único efetivo na manutenção de um estado anestésico completo, sem recuperação prolongada e com mínimos efeitos colaterais, induz a utilização simultânea de vários fármacos associados. No sentido de garantir hipnose, amnésia, analgesia, estabilidade hemodinâmica e imobilidade do paciente oxigenado faz-se necessária a infusão contínua em taxa de 4 a 5 meias-vida ($t_{1/2}$) com associação de hipnótico, amnésico, analgésico e miorrelaxante. Assim, a segurança na anestesia venosa, que faz uso simultâneo de cinco ou mais drogas, depende de um sistema de infusão adequado, preferencialmente informatizado e também de monitorização adequada. Na anestesia venosa, o uso do oxigênio por via pulmonar e a infusão de agentes venosos resulta no aparecimento de interações sinérgicas de adição e/ou potenciação e antagônicas (competitivas ou fisiológicas), em função da concentração plasmática, volume de distribuição, depuração e posologia. Na associação medicamentosa, uma droga pode interagir e modificar a intensidade do efeito farmacológico da

outra e vice-versa, seja na fase farmacocinética, seja na farmacodinâmica. Na condução da anestesia venosa, o anesthesiologista lança mão também de outros fármacos, cuja diversidade é função direta da complexidade do estado clínico do paciente cirúrgico ou das intercorrências perioperatórias. Na realidade, as interações de anestésicos, adjuvantes e eventuais medicamentos utilizados previamente pelo paciente podem ocorrer desde a manipulação das ampolas e frasco-ampolas, passando pela injeção venosa em *bolus*, administração intermitente ou infusão contínua programada, apenas cessando após sua completa eliminação do organismo.

A visita pré-anestésica cuidadosa identificará medicamentos que potencialmente podem interagir no per e pós-operatório, sobretudo naqueles pacientes com estado físico acima de ASA II que se submetem mais comumente à terapêutica polivalente prescrita ou auto-medicada. Destaque em particular para idosos, cardiopatas, grávidas, doentes descompensados e, sobretudo, nos internados em UTI. As interações sinérgicas ou antagônicas devem ser avaliadas através da relação custo/benefício em função do paciente e da cirurgia programada. O anesthesiologista pode deliberadamente tirar vantagem da interação, como ocorre na descurarização desde a década de 40, em que o antimuscarínico faz profilaxia da sialorréia, bradicardia e broncoespasmo.

A manutenção ou suspensão de uma droga na pré-anestesia de paciente estado físico ASA II-IV poderá influenciar negativa ou positivamente no transcurso da anestesia. A atual tendência é manter a medicação pré-operatória, com exceção dos anticoagulantes, antes da rea-

* Trabalho realizado na Disciplina de Farmacologia e Anestesiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, RN
1 Professor de Farmacologia e Anestesiologia da UFRN

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

Apresentado em 20 de janeiro de 1997
Aceito para publicação em 11 de abril de 1997

© 1997, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

lização de bloqueios locorreionais ou por necessidade de acompanhamento ou ajuste posológico, como ocorre nos usuários crônicos de insulina e os corticosteróides. Torna-se pois imprescindível o prévio conhecimento do mecanismo de ação dos fármacos de uso simultâneo, bem como o controle de sua potencial toxicidade perioperatória. Assim, há aumento de risco anestesiológico por suspensão de droga no pré-operatório imediato, o que ocorre com a medicação anti-hipertensiva de atuação autônoma de uso diário, como os beta bloqueadores e a clonidina, que pode desencadear síndrome de hiperatividade simpática em menos de 24 horas, o que implica em graves repercussões hemodinâmicas perioperatórias para o paciente ¹. Também em pacientes tratados com benzodiazepínicos por períodos prolongados pode ser desencadeada síndrome aguda de abstinência, comparável àquela produzida pela naloxona nos consumidores crônicos de opióides, desde que no pós-operatório imediato seja tentada reversão da sedação gabaérgica do paciente, com flumazenil ².

Além disso, outros fatores que interfiram no efeito final do fármaco também devem estar sob controle do anestesiológico, para evitar um decurso caótico da técnica anestésica proposta. Assim, devem ser de seu conhecimento fatores intervenientes relacionados com o efeito final do anestésico e adjuvantes, como as condições do ambiente hospitalar (Quadro I) e do próprio paciente em função de aspectos fisiológicos e patológicos que sejam capazes de interferir na adequada condução do ato anestésico (Quadro II).

Esta revisão objetiva colocar o profissional a par das mais freqüentes interações na anestesia venosa para que possa otimizar o ato anestésico planejado ao maximizar os efeitos benéficos dos anestésicos e seus adjuvantes utilizados simultaneamente, bem como minimizar sua potencial toxicidade, garantindo sua segurança e conseqüente redução da morbimortalidade perioperatória.

Quadro I - Exemplos de Interação Droga e Ambiente

Temperatura	Hipertermia reduz potência do propofol Hipotermia aumenta a toxicidade do atracúrio
Hora do dia	Manhã - Menor potência dos hipnóticos Tarde - Maior potência do anestésico local Noite - Maior potência do curare
Poluição sonora na SO	- Piora qualidade da anestesia pela cetamina
Contaminação	- Assepsia é essencial no manuseio do propofol
Armazenamento	- Interfere na biovalidade de todos os psicofármacos
Data de vencimento	- Armazenamento prolongado interfere na eficácia
Segundo vários autores ³⁻²²	

Tipos de Interações:

As interações podem ser divididas em três categorias segundo a fase farmacológica determinante:

- A) Farmacêutica - Incompatibilidade física, química ou fisico-química entre dois ou mais fármacos, conservantes e diluentes. Assim, a incompatibilidade de ácido e base diluídos no mesmo recipiente pode ser utilizada na diferenciação do gotejamento pela agulha de raque (anestésico local ou líquor?) através da mistura com solução de tiopental sódico a 2,5% (pH 10,8) ⁵⁻¹⁰.
- B) Farmacocinética - Modificação das drogas em seu trânsito pelo organismo:
 1. Absorção - Seu controle é importante para evitar níveis séricos subterapêuticos ou tóxicos. Exemplo clássico: anestésico local e adrenalina 1:200.000 para reduzir absorção e aumentar a duração da analgesia ⁶⁻¹⁰.
 2. Distribuição - O deslocamento de sítios de ligações na albumina (drogas ácidas) e na α_1 -glicoproteína ácida (drogas básicas) tende a elevar a concentração sanguínea da droga deslocada, podendo

Quadro II - Exemplos de Interação Droga e Fisiopatologia

I) Interação Fisiológica

Idade

Prematuridade - Risco de fibroplasia retrolental com O₂ a 100%

Recém-nato - Maior sensibilidade à meperidina

Idoso - Maior sensibilidade ao diazepam

Sexo - Fêmea mais sensível ao benzodiazepínico

Raça - Oriental mais sensível ao benzodiazepínico

Obeso - Maior *ressaca* barbitúrica

II) Interação Droga x Doença

Farmacogenética

Apnéia prolongada - Provocada pela succinilcolina em paciente com colinesterase atípica

Hipertermia maligna - Desencadeada por succinilcolina

Porfíria - Agravada pelo tiopental

Síndrome da Membrana Hialina - Agravada pela atropina

Queimadura 3º grau - Risco de disritmias com succinilcolina

Insuficiência Hepática - Boa indicação para galamina

Insuficiência Renal - Pode ser agravada por enflurano e sevoflurano

Desnutrição - Potencializa o bloqueador neuromuscular

Choque - Contra-indica tiopental

Hipotireoidismo - Potencializa os opióides

Abuso de Drogas

Opiáceos - contra-indica naloxone

Benzodiazepínicos - contra-indica flumazenil

Cocaína - contra-indica halotano e cetamina

Dessincronose - Modificação no efeito de psicofármacos

Alergia - Evitar atracúrio

Coagulopatia - Evitar bloqueio espinhal

Segundo vários autores²⁻²²

modificar o efeito final esperado; assim, contrastes iodados podem aumentar a hipnose do tiopental por deslocamento da albumina (70% conjugado)^{6,7}.

3. Armazenamento - As substâncias lipossolúveis psicoativas tendem a se depositar nas gorduras periféricas de onde são redistribuídas, *a posteriori*, para o sistema nervoso central (SNC), provocando o fenômeno de *ressaca*, como ocorre com o tiopental ou sedação residual do diazepam³⁻¹¹.

4. Metabolismo - A indução enzimática ocorre lentamente (7-10 dias), ao contrário da inibição enzimática que aumenta de imediato a meia-vida das drogas afetadas. Exemplo recente de disritmias fatais ocorreu por aumento sérico do terfenadine (anti-H₁) cujo metabolismo foi

inibido pelo fungistático cetoconazole⁹.

5. Eliminação - Mudança no pH urinário afeta o grau de ionização dos ácidos e bases fracas com conseqüente interferência no final da resposta farmacológica. Administração venosa de NaHCO₃ no tratamento da intoxicação por fenobarbital (ácido) exemplifica a interação por aumentar sua excreção renal por aumento da fração hidrossolúvel⁶⁻⁸.

C) Farmacodinâmica: Alteração no local de ação da biofase de duas ou mais drogas usadas simultaneamente. Os efeitos adversos podem ser diminuídos com a tomada de medidas profiláticas apropriadas, se estas interações forem devidamente previstas.

Neste capítulo de revisão, apenas serão estudadas e analisadas com viés anestesiológico as interações Droga x Droga, isto é, entre os fármacos mais comumente utilizados na vigência do transoperatório da anestesia venosa: oxigênio, anestésicos venosos (hipnóticos, indutores, amnésicos e analgésicos), bloqueadores neuromusculares (BNM) e drogas adjuvantes.

I) Principais Interações com Agentes Venosos

Na anestesia venosa, os agentes venosos podem ser empregados como hipnóticos (tiopental, benzodiazepínico, etomidato e propofol), amnésicos (barbitúrico, benzodiazepínico, etomidato), analgésicos (opióides e cetamina) ou ainda como agentes pré-anestésicos para induzir hipnose, ansiólise, analgesia, para bloqueio de vômito e secreções. Na anestesia venosa, esses agentes estão combinados à inalação de O₂ 100% e ao bloqueador neuromuscular. Nas anestésias balanceadas, os agentes venosos estão combinados aos anestésicos inalatórios como o N₂O e/ou os halogenados⁴⁻²².

A) Fase Farmacêutica

Os agentes venosos apresentam grau variado de incompatibilidade para uso combinado por instabilidade para injeção ou infusão e por reduzir o prazo de validade, (Quadro III).

B) Fase Farmacocinética

As interações na absorção, distribuição, metabolismo e eliminação são importantes por interferirem diretamente com o efeito final esperado dos agentes anestésicos venosos. O aumento da fração livre, farmacologicamente

ativa, por deslocamento de proteínas plasmáticas, o incremento na meia-vida por falha na biotransformação ou depuração e a deficiência na eliminação podem provocar efeitos farmacológicos prolongados e inesperados (Quadro IV)⁴⁻²⁵.

C) Fase Farmacodinâmica

As associações medicamentosas sinérgicas ou antagônicas entre hipnótico-amnésico e analgésico empregados durante o ato anestésico são muito importantes e de maior complexidade. Seu controle peri-operatório favorecerá a diminuição de iatrogenias, pois a previsibilidade da maior parte das interações farmacodinâmicas pode melhorar a segurança e a qualidade da anestesia, como se observa nos quadros V (hipnóticos-indutores) e VI (analgésico-anestésico)³⁻⁵².

II) Interações de Bloqueadores Neuromusculares

A partir de 1942, o relaxamento muscular per-operatório pode ser incrementado pela associação de anestésico ao bloqueador neuromuscular (BNM). Atualmente, a succinilcolina é empregada preferencialmente somente para intubação traqueal rápida e controle agudo de laringoespasmos. No entanto, além do controle do tônus do músculo esquelético, os BNM adespolarizantes e a succinilcolina apresentam efeitos sistêmicos que podem interagir com outras drogas cardiovasculares. Os quadros VII e VIII esquematizam as interações mais importantes⁶³⁻⁵⁷.

A) Fase Farmacêutica

Estão mais relacionadas com diluição, mistura e os cuidados de armazenamento e de

Quadro III - Interações Farmacotécnicas

Droga + Interação		Farmacologia	Conseqüência
Propofol	calor	instabilidade	conservar em geladeira
	ringer	instabilidade	injetar puro ou diluído
Tiopental (pH 10,8)	anestésico local	precipitação	não misturar
	cetamina	precipitação	não misturar
Tiopental	succinilcolina	acelera hidrólise	inativação
Fentanil	oxigenador	adsorção ao plástico	< fração livre
Nitroglicerina	plástico	adsorção ao polivinil	< fração livre
Penicilina	plástico	adsorção	< bactericida
Oxigênio	graxa, óleo	risco de explosão	vedar com plástico, couro ou borracha
Heparina (ácido)	protamina (base)	neutralização	antidotismo

Segundo vários autores: ³⁻²²

Quadro IV - Interação Farmacocinéticas dos Agentes Venosos

Droga + Interação		Farmacologia	Conseqüência
A) Na Distribuição Plasmática			
Tiopental	contrastes iodados	aumento da fração livre de tiopental	< dose
Tiopental	sulfisoxazole (sulfa)	aumento da fração livre de tiopental	< dose
Diazepam	bupivacaína	aumento da fração livre de bupivacaína	preferir midazolam
Diazepam	heparina	aumento da fração livre de diazepam	< dose
Propofol	fentanil-alfentanil	aumento da fração livre de propofol	> depressão
Meperidina	bupivacaína	aumento da fração livre de bupivacaína	< dose
Fentanil	etomidato	aumento da fração livre de etomidato	> depressão
B) Na Biotransformação Hepática			
Diazepam	cigarro (nicotina)	indutor enzimático (< meia-vida)	> dose
Diazepam	cimetidine	bloqueio enzimático (cit. P-450) (> meia-vida)	< dose
Midazolam	eritromicina	bloqueio enzimático	> depressão SCV
Tiopental	ciclosporina	bloqueio enzimático	> hipnose
Opiáceo	cimetidine	bloqueio enzimático (> meia-vida)	< dose
Opiáceo	ciclosporina	bloqueio enzimático	> analgesia
Meperidina	IMAO	bloqueio enzimático: hipertensão, hipertermia, cianose	contra-indicar
Meperidina	rifampicina	indutor enzimático	> dose
Alfentanil	eritromicina	< metabolismo	>sedação > apnéia

Segundo vários autores: ³⁻²⁵

Quadro V - Interações Farmacodinâmicas dos Hipnóticos Venosos

Droga + Interação		Farmacologia	Conseqüência
Hipnótico	hipnótico	depressão do SNC	Sinergismo < dose 30-50%
Hipnótico	opióide	agonista GABA, μ , κ , δ	analgesia cirúrgica
Hipnótico	anti-histamínico	bloqueio H1	> hipnose
Hipnótico	propranolol	anti-hipertensivos	> sedação
Hipnótico	clonidina	anti-hipertensivos	> sedação
Hipnótico	prazosin	anti-hipertensivos	> sedação
Hipnótico	metildopa	anti-hipertensivos	> sedação
Tiopental (agudo)	halonegado	gabaérgico	< CAM
Tiopental	doxapram	antagonista - convulsivante	reverte depressão
Tiopental	álcool	agudo	potencializa a depressão
Tiopental	álcool	crônico	tolerância cruzada
Tiopental	nitroprussiato	vasodilatador	↑ hipotensão
Tiopental	O ₂	alcalose	bradipnéia
Tiopental	EDTA	quelação do Ca ⁺⁺	depressão cardíaca
Benzodiazepínico	flumazenil	antagonista	reverte depressão
Benzodiazepínico	cetamina	gabaérgico	bloqueio de pesadelo
Benzodiazepínico	aminofilina	bloqueio de PDE	<i>despertador</i>
Benzodiazepínico	halogenado	gabaérgico	< CAM (30%)
Benzodiazepínico	álcool	gabaérgico	> depressão SNC
Diazepam	atropina+prometazina	atropínicos	síndrome anticolinérgica
Diazepam (EV)	opióide	> vasodilatação	risco de hipotensão
Flumazenil	bupivacaína	anti-GABA	> toxicidade central
Droperidol	cetamina	bloqueador dopaminérgico	bloqueio de pesadelo
Droperidol	dopamina	bloqueio dopaminérgico	< diurese
Droperidol	adrenalina	agonista, α , β	↑ taquicardia
Droperidol	clorpromazina	antidopaminérgico	síndrome de Parkinson
Droperidol	metoclopramida	antidopaminérgico	reação extrapiramidal
Droperidol	1-dopa	antagonismo	agrava síndrome de Parkinson
Etomidato	lidocaína	bloqueio de canal de sódio	< dor à injeção
Etomidato	opiáceos	efeito bulbar	> náuseas e vômitos
Etomidato	benzodiazepínicos	GABAérgico	< mioclonias
Etomidato	fentanil	?	< mioclonias
Propofol	lidocaína	bloqueio de canal de Na ⁺	< dor à injeção
Propofol	morfina	-	antipruginoso
Propofol	bupivacaína	-	anticonvulsivante (rato)
Propofol	fentanil	efeito μ	< ventilação
Propofol	adrenalina	efeito β	> disritmogenicidade
Propofol	curare competitivo	sinergismo	> relaxamento

Segundo vários autores: ^{1-22,26-45}

Quadro VI - Interações Medicamentosas dos Analgésicos Venosos

Droga + Interação	Farmacologia	Conseqüência
A) OPIÓIDES		
Opióide	halogenado	analgesia
Opiáceo	naloxona	antagonista puro
Opiáceo	nalorfina	antagonista parcial
Opiáceo	nalbufina	agonista-antagonista
Opiáceo	clonidina (espinhal)	agonista α_2
Opiáceo	ciclosporina	?
Morfina	glicose	?
Fentanil	droperidol	bloqueio dopaminérgico
Fentanil	metoclopramida	bloqueio dopaminérgico
Fentanil	isoflurano	colinérgico
Fentanil	cloroimipramina	antidepressivo (NE e -5-Ht)
Fentanil	pentobarbital	hipnóticos (GABA A)
Fentanil	cocaína	a. local + adrenérgico
Fentanil	cloroprocaína (espinhal)	μ
Fentanil	adrenalina	efeito α espinhal
Fentanil	diazepam	vasodilatação + bradicardia hipotensão
Fentanil	tiopental	sinergismo
Alfentanil	midazolam	gabaérgico A
Alfentanil	pancurônio	simpaticomimético
Alfentanil	midazolam	GABAérgico A
Morfina	fluoxetina	?
Meperidina	tranilcipromine	IMAO
Meperidina	clorpromazina	sinergismo
Meperidina	anfetamina	sinergismo
B) CETAMINA		
Cetamina	diazepam	gabaérgico A
Cetamina	lítio	potencia depressão
Cetamina	aminofilina	taquicardia - convulsão
Cetamina	cocaína	efeito pressor
Cetamina	halotano	disritmias
Cetamina	tiopental	gabaérgico
Cetamina	dexmedetomidina	agonista α_2
Cetamina	curare competitivo	sinergismo
Cetamina	ciclosporina	estímulo límbico
Cetamina	metilergonovina	sistema límbico
Cetamina	metronidazol	sistema límbico
Cetamina	aciclovir	?
Cetamina	atropina	vagólise
Cetamina	metoclopramida	EEG hipsincronizado
Cetamina	amantadina	dopaminérgico
Cetamina	propranolol	bloqueio β
C) CLONIDINA		
Clonidina	halogenados	analgesia
Clonidina	antidepressivos	pré-sinapse
Clonidina	propranolol	bloqueio β
Clonidina	hipnóticos	gabaérgico
Clonidina	naloxone	simpaticomimético
Clonidina	talazolina	pré-sinapse

Segundo vários autores: 1,6,7,13,17,19,21,22,25,44, 46-52

Quadro VII - Interações Farmacotécnicas dos BNM

Droga + Interação		Farmacologia	Conseqüência
Atracúrio	calor	inativação	conservar em geladeira
Succinilcolina	água	hidrólise	usar em 24 horas
Succinilcolina	tiopental	> hidrólise	inativação

Segundo vários autores: ^{6,7,17,19,53-58}

Quadro VIII - Interações Farmacocinéticas dos BNM

Droga + Interação		Farmacologia	Conseqüência
Succinilcolina (SCh)	prostigmina	anticolinesterásico	> bloqueio motor
SCh	metoclopramida	< acetilcolinesterase	> bloqueio motor
SCh	ciclofosfamida	anticolinesterásico	> miorelaxamento
SCh	ecotiofato (colírio)	anticolinesterásico	> miorelaxamento
SCh	trimetafam	anticolinesterásico	> miorelaxamento
SCh	pesticida fosforado	anticolinesterásico	> miorelaxamento
SCh	procaína	substrato de esterase	> miorelaxamento
SCh	prostigmina	anticolinesterásico	> miorelaxamento
Galamina	ciclosporina	disfunção renal	contra-indicar
Galamina	diurético	> eliminação renal	< bloqueio motor
Alcurônio	diurético	> eliminação renal	< bloqueio motor

Segundo vários autores: ^{6,7,17,19,21,22,25,53-57}

conservação dos bloqueadores neuromusculares fora de geladeira (temperatura acima 4^o C).

B) Fase Farmacocinética

São mais importantes aquelas relacionadas com a biotransformação em função de sua baixa ligação às proteínas plasmáticas. A galamina (99%) e alcurônio (79%) apresentam elevada eliminação renal *in natura*.

C) Fase Farmacodinâmica

A duração e qualidade do miorelaxamento, bem como o aparecimento de efeitos colaterais decorrente do uso de bloqueadores neuromusculares na anestesia venosa, podem ser modificados em função de aparecimento de

interações pré, peri e pós-operatórias (Quadros IX e X). O processo de descurarização também não está isento de riscos para o paciente, em função de eventuais interações no sistema autonômico, (Quadro XI).

Considerações Finais

O capítulo interação *droga x droga* constitui um dos múltiplos fatores envolvidos no aparecimento do binômio dose-resposta dos fármacos administrados na anestesia venosa, seja de ação hipnótica, sedativa, amnésica, miorelaxante ou analgésica. O objetivo desta revisão foi apenas ajudar ao profissional controlar mais a probabilidade de ocorrência da interação medicamentosa perioperatória na vigência da anestesia venosa. Administração em *bolus* ou

Quadro IX - Interações Farmacodinâmicas da Succinilcolina (SCh)

	Droga + Interação	Farmacologia	Conseqüência
Sch	succinilcolina	despolarização	> miorelaxamento
Sch	curare	bloqueio nicotínico	bloqueio da fasciculação
Sch	↑ Mg ⁺⁺	< Ach na PM < Ca ⁺⁺	hipotensão-miorelaxamento
Sch	lítio	?	> bloqueio motor
Sch	↓ K ⁺	alcalose	> bloqueio motor
Sch	agonista β ₂	hipopotassemia	> bloqueio motor
Sch	digital	↓ K ⁺	disritmias
Sch	quinidina	↓ Na ⁺	> bloqueio motor
Sch	amiodarona	↓ K ⁺ ↓ Ca ⁺⁺	disritmias
Sch	propranolol	hiperpotassemia	disritmias
Sch	trianterene+amilorida	↑ K ⁺	disritmias
Sch	tiazídico+furosemide	↓ K ⁺	> bloqueio motor
Sch	dantrolene	< Ca ⁺⁺ (RSL)	< fasciculação
Sch	ocitocina	placa motora	> miorelaxamento
Sch	fentanil	opióide colinérgico	bradicardia

Segundo vários autores: 6,7,17,25,53-57

em sistema de infusão venosa por bombas exige o controle da magnitude do efeito esperado após a administração venosa de hipnóticos, indutores, analgésico e miorelaxantes. Suspensão ou não da droga usada previamente, ajuste de doses, monitorização perioperatória adequada e outras atitudes terapêuticas devem ser tomadas pelo anestesiológico, para salvaguardar a segurança do paciente. É evidente que as mais graves interações ocorrem entre drogas de estreito índice terapêutico, em pacientes clinicamente descompensados, sobretudo na presença de elevado nível sérico. No entanto, as interações *droga x doença*, de suma importância para o ato anestésico, não foram analisadas neste artigo por fugirem do objetivo proposto.

Um fácil acesso à listagem automatizada em computador, de todas as drogas (com os respectivos *nomes fantasia*) utilizadas pelo paciente cirúrgico, já na visita pré-anestésica, bem como de potenciais interações *droga x*

droga, pode diminuir a necessidade do profissional memorizar as interações já devidamente programadas. A listagem automatizada em programa de computador de potenciais interações entre os anestésicos venosos e seus adjuvantes, seja entre si ou com fármacos prescritos previamente pelo médico a seu paciente, seria pois de grande utilidade para o anestesiológico no transcurso do ato anestésico.

Finalmente, não resta dúvida que uma boa técnica anestésica alternativa aos halogenados e ao óxido nitroso está representada pela anestesia venosa total, com uso associado de sedativo-hipnóticos (midazolam, propofol, etomidato, cetamina, eltanolone), analgésicos (fentanil, alfentanil, sufentanil, remifentanil, cetamina) e miorelaxantes (vecurônio, atracúrio, mivacúrio, rocurônio). Faz-se pois necessário conhecer e ter sob controle farmacológico as eventuais interações trans e pós-operatórias.

Quadro X - Interações Farmacodinâmicas dos Bloqueadores Neuromusculares Adespolariantes (BNM)

	Droga + Interação	Farmacologia	Conseqüência
BNM	anestésico local	bloqueio de canal de Na ⁺⁺	> miorelaxamento
BNM	verapamil	bloqueio de Ca ⁺⁺	> miorelaxamento
BNM	dantrolene	bloqueio de Ca ⁺⁺ muscular	> miorelaxamento
BNM	quinidina	bloqueio de canal de Na ⁺	> miorelaxamento
BNM	toxina botulínica	< acetilcolina na PM	> miorelaxamento
BNM	hemicolíneo	< captação de colina	> miorelaxamento
BNM	antibióticos aminoglisídeos	< Ca ⁺⁺	> miorelaxamento
BNM	lincomicina	< Ca ⁺⁺	> miorelaxamento
BNM	polimixina	< Ca ⁺⁺	> miorelaxamento
BNM	tetraciclina	< Ca ⁺⁺	> miorelaxamento
BNM	MgSO ₄	antagoniza Ca ⁺⁺	> miorelaxamento
BNM	lítio	< Na ⁺	> miorelaxamento
BNM	baclofen	gabaérgico B	> miorelaxamento
BNM	benzodiazepínico	gabaérgico A	> miorelaxamento
BNM	cetamina	?	> miorelaxamento
BNM	trimetafam	antinicotínico	> miorelaxamento
BNM	anestésico halogenado	depressão SNC & PM	> miorelaxamento isoflurano > enflurano > halotano
BNM	↑ K ⁺	hiperpolarização	> bloqueio motor
BNM	propranolol	hiperkalemia	> bloqueio motor
BNM	EDTA	hipocalcemia	> bloqueio motor
BNM	opíáceo	efeito μ ₂	apnéia prolongada
BNM	aminofilina	<PDE <GMPc	antagonismo
BNM	difenilhidantoina	antagonismo(<miorelaxamento)	preferir atracúrio
BNM	carbamezepina	antagonismo	< miorelaxamento
BNM	hidrocortizona	agudo	> miorelaxamento
BNM	hidrocortizona	crônico	< miorelaxamento
Pancurônio	imipramina	adrenérgico	taquidisritmias
Pancurônio	nitroglicerina	-	> miorelaxamento
Pancurônio	digital	ação β ₁ + hipopotassemia	disritmias
Vecurônio	bupivacaína (espinhal)	bloqueio de Na ⁺⁺	> miorelaxamento
Vecurônio	fentanil	ação vagal	atropinizar
Vecurônio	metronidazol	-	> miorelaxamento
Vecurônio	colistina	inibe Ca ⁺⁺ pré-sínapse	> miorelaxamento
BNM	atropina + neostigmina	> acetilcolina	descurarização
BNM	4-aminopiridina	> liberação de ACh	descurarização

Segundo vários autores: ^{6,7,17,25,53-57}

Quadro XI - Interações na Fase de Descurarização

Droga + Interação		Farmacologia	Conseqüência
Prostigmina	hidrocortizona	antagoniza anticolinesterásico	preferir atracúrio
Prostigmina	amitriptilina	colinérgico	disritmias (ST)
Prostigmina	propranolol	efeito β e vagal	\uparrow bradicardia
Prostigmina	colistina	pré-sinapse	dificulta descurarização
Prostigmina	agonistas β_2	imipramina	adrenérgico

Segundo vários autores:^{6,7,17,25,53-57}

Vale NB - Interações Medicamentosas na Anestesia Venosa

UNITERMOS - INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA; TÉCNICAS ANESTÉSICAS: Geral, venosa

REFERÊNCIAS

- Foex PS, Prys-Roberts C - Anaesthesia and the hypertensive patient. *Br J Anaesth*, 1974;46: 575-581.
- Whitwam JG, Amrein R - Pharmacology of flumazenil. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1995;39:3-14.
- Clarke RS, Dundee JW, Garret RT et al - Adverse reactions of intravenous anesthetics; a survey of 100 reports. *Br J Anaesth*, 1975; 47:575.
- Graig CR - *Modern Pharmacology*, Boston, Little Brown, 1994; 3:105.
- De Hilgenberg JC - Inhalation and intravenous drugs in the elderly patient. *Seminars in Anesthesia*, 1986; 5:44.
- Grogono AW, Seltzer JL - A guide to drugs interactions in anaesthetic practice. *Drugs*, 1980;19:279-291.
- Halsey NJ - Drugs interactions in anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1987;59:112-123.
- Hansten FD - Interações importantes entre drogas, em: B G Katzung *Farmacologia Básica e Clínica*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1994;107:120.
- Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB et al - Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York, McGraw-Hill, 1995;3:43.
- Huff Jr BB - *Physician's desk reference*. N. Jersey, Medical Economics, Oradell, N Jersey, 1987;13-73.
- Jick H - Adverse drug reactions: the magnitude of the problem. *J Allergy Clin Immunol*, 1984;74:555-557.
- Kalow K - *Pharmacogenetics: Heredity and Response to drugs*. Philadelphia, W B Saunders, 1962;53.
- Koren G, Goresky G, Crean P et al - Pediatric fentanyl dosing based on pharmacokinetics during cardiac surgery. *Anesth Analg*, 1984; 63:577.
- McEvoy GK, McQuarrie GM - *American Hospital Formulary Service*. Bethesda, American Society of Hospital Pharmacists Inc, 1987.
- Moore DC, Bridenbaugh LD - Oxygen: the antidote for systemic toxic reactions from local anesthetic drugs. *JAMA*, 1960;174:842-847.
- Mueller RA, Lundberg DBA - *Manual of drug interactions for anesthesiology*. New York, Churchill-Livingstone, 1988;10-110.
- Rawlins MD - Drug interaction in anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1978;50:689.
- Risch SC, Groom GP, Janowsky DS - Interfaces of psychopharmacology and cardiology. *J Clin Psychiat*, 1981;42:34-39.
- Sear JW - Practical treatment recommendations for the safe use of anesthetics. *Drugs*, 1992;43:54-68.
- Smith NT, Miller RD, Corbascio AN - *Drugs interactions in anesthesia*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1981;7-97.
- Vale NB - Interações medicamentosas na anestesia regional. *Rev Bras Anesthesiol*, 1994;44:95-105.
- Vale NB - Interações dos anestésicos halogenados - *Rev Bras Anesthesiol*, 1994;44;187-194.
- Hughes MA, Jacobs JR, Glass PSA - Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthesia. *Anesthesiology*, 1992;76:334.
- Shafer SI, Stanski DR - Improving the clinical utility of anesthetic drug pharmacokinetics. *Anesthesiology*, 1992; 76:327.
- Wood M - Pharmacokinetic drugs interactions in anaesthetic practice. *Clin Pharmacokinet*, 1991; 21:285-307.
- Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK - *Clinical Anesthesia*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996; 243-518.
- Cascorbi HF - Problemas perianestésicos com drogas não anestésicas. *Rev Bras Anesthesiol*, 1982;32:71-77.
- Christensen LQ, Bonde J, Kapmann JP - Drugs interactions with inhalational anesthetics. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1993;37:231-244.
- Cullen BF, Miller MG - Drugs interactions and anesthesia: a review. *Anesth Analg*, 1979;58:413.
- Marcus FI - Drugs interactions with amiodarone. *Am Heart J*, 1983;106:924-929.
- Marshall BE, Longnecker DE - *General anesthetics*, em: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, AG Gilman, Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York, McGraw-Hill, 1996;307-330.
- Morgan GE, Mikhail MS - *Clinical Anesthesiology*. Appleton & Lange, Stamford, 1996.
- Mutch WAC, Thomson IR - Delivery systems for intravenous nitroglycerin. *Can Anaesth Soc J*, 1983; 30:98.

34. Nies AS, Spielberg SP - Principles of Therapeutics, in: G.Haddman, LE Limbird, PB Molinoff, RW Ruddon, AG Gilman: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Ed, New York, McGraw-Hill, 1995.
35. Peck CC - Understanding consequences of concurrent therapies. JAMA, 1993; 269:1550-1552.
36. Quasha AL, Eger EI II, Tinker JE - Determinations and applications of MAC. Anesthesiology, 1980; 53:315.
37. Vale NB, Leite JR - Influência dos fármacos adjuvantes da anestesia locorregional na mortalidade pos-ictal da lidocaína, bupivacaína e pentilenotetrazol. Rev Bras Anesthesiol, 1986; 36:11-20.
38. Bailey PL, Stanley TH - Farmacologia dos anestésicos venosos, em: Miller RD - Tratado de Anestesia. São Paulo, Editora Manole, 1989; 765-820.
39. De Roode A, Jelcic M, Bonke B et al - The effect of midazolam premedication on implicit memory activation during alfentani-nitrous oxide anaesthesia. Anaesthesia, 1995;3:191-194.
40. Ding XH, Ji XQ, Tsou K - Pentobarbital selectively blocks supraspinal morphine analgesia. Evidence for GABA a receptor involvement. Pain, 1990;73:1-2.
41. Heavner JE, Arthur J, Zou J et al - Comparison of propofol with thiopentone for treatment of bupivacaine-induced seizure in rats. Br J Anaesth, 1993;71:715-719.
42. Jakobsson J, Rane K - Anaesthesia for short outpatient procedures. A comparison between thiopentone and propofol in combination with fentanyl and alfentanyl. Acta Anaesthesiol Scand, 1995;39:503-507.
43. Tham CS, Khoo ST - Modulating effects of lignocaine on propofol. Anaesth Intens Care, 1995;23: 154-157.
44. Vinik HR, Bradley Jr EL, Kissin I - Midazolam-alfentanil synergism for anesthetic induction in patients. Anesth Analg, 1989;69:213.
45. Kissin I, Vinik HR, Castillo R et al - Alfentanil potentiates midazolam-induced unconsciousness in subanalgesic doses. Anesth Analg, 1990;71:65.
46. Baraka A, Haroun S - Grand mal seizures following fentanyl-lidocaine. Anesthesiology, 1985;62:206.
47. Grace D, Milligan KR, Morrow BJ et al - Co-administration of pethidine and clonidine - a spinal anaesthetic technique for total hip replacement. Br J Anaesth, 1994;73:628-633.
48. Jaffe JH, Martin WR - Opioid Analgesics and Antagonists, em: AG Gilman, TW Rall, AS Nies, P Taylor - The Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics, N York, Perganon Press, 1990;521:578.
49. Kitahata LM - Spinal analgesia with morphine and clonidine. Anesth Analg, 1989; 68:191-193.
50. Levänen J, Mäkelä M, Scheinin H - Dexmedetomidine premedication attenuates ketamine-induced cardiostimulatory effects and postanesthetic delirium. Anesthesiology, 1995; 82:1117-1125.
51. Levine JD, Gordon NC, Smith R et al - Desipramine enhances opiate posoperative analgesia. Pain, 1986; 27:45-49.
52. Oikonen M - Circulatory drugs modify the hemodynamic actions of alfentanil combined with vecuronium or pancuronium. Acta Anaesthesiol Belg, 1994;45:143-149.
53. Agoston S, Vandenbron RHG, Mark J et al - Clinical pharmacokinetics of neuromuscular blocking drugs. Clin Pharmacokinet, 1992;2:94-115.
54. De Ali HH, Savarese JJ - Monitoring of neuromuscular junction. Anesthesiology, 1976; 45:216.
55. Mirakhur RK - Newer neuromuscular blocking drugs - an overview. Drugs, 1992;44:182-189.
56. Ostegaard D, Engbaek J, Viby-Mogensen J - Adverse reactions and interactions of the neuromuscular blocking drugs. Med Toxicol Adverse Drug, 1989;4:351-358.
57. Taylor P - Agents acting at the neuromuscular junction and autonomic ganglia. em: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG - Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Ed, N York, McGraw-Hill, 1996; 179-198.