

Interações de Drogas e Anestesia. Parte II. Problemas Relacionados com Diversos Grupos Farmacológicos

E. Cremonesi, TSA[¶]

Cremonesi E – Drug interactions and anesthesia. Part II: Problems related to some therapeutic classes. Rev Bras Anest 1983; 33: 6: 469 - 480

There are evaluated the principal aspects of anesthetics interactions with anticonvulsants, antineoplastics, tricyclic antidepressants, monoaminoxidase inhibitors, lithium salts and L DOPA.

There was studied the main clinical aspects of diseases related to these drugs, their toxic effects and the anesthetic choice in these cases.

Key-Words: DRUG INTERACTIONS

Cremonesi E – Interações de drogas e anestesia. Parte II: Problemas relacionados com diversos grupos farmacológicos. Rev Bras Anest 1983; 33: 6: 469 - 480

São analisados vários aspectos das interações da anestesia com anticonvulsivantes, antidepressivos tricíclicos, inibidores da MAO, sais de lítio, L DOPA e antineoplásicos. Também são revistos os principais aspectos clínicos das doenças nas quais essas drogas são utilizadas, bem como seus efeitos tóxicos e a conduta anestésica nos doentes em uso desses medicamentos.

Unitermos: INTERAÇÕES DE DROGAS

QUANDO, na visita pré-anestésica de um doente, verificamos que ele está em uso de uma droga, cronicamente, devemos fazer uma investigação seqüencial de vários aspectos que tem importância na conduta anestésica^{1,3}.

1. Qual a indicação clínica da droga.
2. Que alterações orgânicas ou funcionais o fármaco determina.
3. Quais as manifestações clínicas conseqüentes à própria doença, de interesse para a anestesia.
4. Quais as interações da droga em questão com anestesia.
5. Quais os meios para prevermos o que pode acontecer com esse doente, durante a anestesia.
6. Qual a conduta anestésica mais indicada.
7. Quais os cuidados pré, per e pós-operatórios.
 - Suspende-se a droga? por quanto tempo?
 - Que anestésicos e técnicas empregar.
 - Qual o tratamento dos possíveis acidentes.

[¶] Diretor Técnico Serviço. Nível II. Divisão de Neurocirurgia Funcional do Instituto de Psiquiatria. FMUSP, São Paulo, SP

Correspondência para Eugesse Cremonesi
Rua Joaquim Pisa, 38
01528 - São Paulo, SP

Recebido em 1 de outubro de 1982
Aceito para publicação em 1 de novembro de 1982

© 1983, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Essa seqüência de investigação será utilizada nos capítulos seguintes que dizem respeito aos problemas anestésicos de pacientes sob ação de medicamentos de vários grupos farmacológicos.

1. ANTICONVULSIVANTES E ANESTESIA

A epilepsia é uma doença derivada de descargas paroxísticas e anormais de neurônios cerebrais em pacientes sensíveis, que pode ser desencadeada por vários processos patológicos de origem genética ou adquirida^{21,34}.

As convulsões, em sentido amplo, podem ser decorrentes de várias causas, como sintoma:

Epilepsia Idiopática

Convulsões por Drogas

Anestésicos inalatórios
Anestésicos locais
Analécticos. Álcool
Quetamina e
Anestésicos venosos
Neurolécticos
Venenos proteolíticos
Drogas diversas

Epilepsia Sintomática

Encefalopatias, Meningites
Hipertermia, Abscessos, Edema,
Trauma, Hemorragia, Hipoxia
Esclerose Múltipla, Hipoglicemia

Convulsões por Doenças

Tétano, Eclâmpsia

Interações Medicamentosas

Considerando-se a epilepsia como uma doença associada a crise convulsivas generalizadas ou menores, recorrentes, não associadas à encefalopatia progressiva, ela pode ser classificada³⁴ em:

Epilepsia Generalizada, que pode ser:

- Primária: pequeno e grande mal
- Secundária: desde crises uni-ictiais até crises do tipo Lennox-Gasteaut.

Epilepsia Focal: que pode ser:

- Parcial elementar.
- Parcial com crises complexas, entre as quais as psicomotoras.

Os problemas do epilético em relação à anestesia constituem-se em:

- Doentes com alterações psiquiátricas que o tornam, em geral, não cooperativos.

- Facilidade para convulsões.
- Uso crônico de drogas, podendo se desenvolver efeitos tóxicos e interações com outras substâncias.
- Estimulação de focos epilépticos por agentes empregados em anestesia.

As drogas utilizadas no controle das crises convulsivas variam de acordo com o tipo de epilepsia. As mais utilizadas em clínica, em nosso meio, estão assinaladas no QUADRO I.

Quadro I - Drogas Anticonvulsivantes Principais

Pequeno mal: Etossuximida (Zarotin); valproato de sódio (Depakene); clonazepam (Rivotril); clobazam (Urbanil, Frizium)

Epilepsias Focais: Definil-hidantoína (Epelin, Hidantal); fenobarbital (Gardenal); carbamazepina (Tegretol); primidona (Mysoline, Primidon)

Grande mal: Fenobarbital, difenil-hidantoína, valproato de sódio

Epilepsia Generalizada Secundária: Difenil-hidantoína, fenobarbital, carbamazepina, clonazepam ou clobazepam.

Estado de Mal Epiléptico: Difenil-hidantoína (15 mg kg⁻¹, 3 vezes ao dia, IV).

- Fenobarbital (7 mg kg⁻¹ em 2 a 3 vezes ao dia IV).
- Clonazepam (5 a 20 mg em infusão venosa de glicose a 5%)
- Clonazepam (1 - 2 mg IV) ou diazepam (10 - 20 mg IV).

Todas essas drogas induzem efeitos colaterais de gravidade maior ou menor. Esses efeitos colaterais podem ser decorrentes de vários mecanismos. Devemos lembrar que os anticonvulsivantes são utilizados em doses muito próximas às tóxicas, devendo haver um controle contínuo do doente, de preferência com dosagem dos níveis plasmáticos das drogas²¹.

a) Pelo uso crônico - Cronicamente podem surgir hipertrofia gengival, hirsutismo, acne, discrasias sangüíneas, osteomalacia, deficiência do ácido fólico.

b) Intolerância e Superdosagem - Os antiepilépticos são inativados por para-hidroxilação no fígado, sendo que somente 10% são eliminados "in natura". Quando há saturação dessas vias de inativação, pode ocorrer excesso de droga circulante e surgem efeitos tóxicos. Ao fazermos o exame físico de doente devemos procurar os sinais de intoxicação que consistem principalmente em sinais neurológicos (sonolência, tontura, confusão mental, coma, convulsões, ataxia, nistagmo, diplopia e disartria) e sinais gastrintestinais (náusea e vômito).

c) Por Hipersensibilidade - Eritemas cutâneos, doença do soro, alterações cutâneas diversas e síndrome de Steven-Johnson.

d) Por interações medicamentosas - As interações dos an-

ticonvulsivantes são numerosas e se desenvolvem por mecanismos diversos^{21,27,33,35,38,58}.

Os anticonvulsivantes sofrem processos de interações com outras drogas com facilidade, pelo seu nível plasmático elevado e grande intensidade de sua bio-transformação orgânica (cerca de 90% da quantidade total da droga)⁴².

As interações mais importantes são aquelas que determinam a elevação do nível plasmático dessas drogas. O agente mais estudado nesse aspecto é a definil-hidantoína, cujos os níveis plasmáticos são geralmente elevados, sendo as doses clínicas próximas às tóxicas, facilitando dessa maneira efeitos adversos por interações com outras drogas.

d. 1. - Efeitos nas vias de biotransformação hepática - Os anticonvulsivantes competem com numerosas drogas pelas mesmas enzimas hepáticas, podendo aumentar ou reduzir os seus efeitos por mecanismos diversos de indução e inibição enzimáticas.

Indução enzimática: Certos compostos, como o fenobarbital e a difenil-hidantoína, aumentam a atividade dos microsomas hepáticos, dessa maneira intensificando a biotransformação e diminuindo o efeito de numerosos compostos. Entre estes podem ser citados os antidepressivos tricíclicos, corticosteróides, inibidores da monoaminoxidase, anticoagulantes do tipo antivitamina K, clordiazepóxido, diazepínicos, griseofulvina, digiotoxina, glutetamida, hidrato de cloral, anestésicos gerais, quetamina, tiopental².

Com relação aos anestésicos inalatórios, o aumento de sua biotransformação, pela indução enzimática determinada pelos anticonvulsivantes, pode facilitar a toxicidade hepática, pela maior produção de metabólitos^{12,21,38,53}, além da maior produção de fluoretos inorgânicos³⁹. Esses agentes devem ser evitados na anestesia de doentes epilépticos.

Alguns compostos aumentam biotransformação dos anticonvulsivantes e podem dificultar o controle dos pacientes. Desses o mais importante são o álcool etílico e a carbamazepina que atuam como inibidores enzimáticos inespecíficos. O ácido fólico, que é cofator para a hidroxilação de várias substâncias pode ser usado em excesso, pelo metabolismo exagerado, levando à sua deficiência. O mesmo ocorre com o calciferol, (Vitamina D3), surgindo hipocalcemia e osteomalacia.

Inibição enzimática. Muitas substâncias competem com os anticonvulsivantes para o mesmo sistema enzimático. Dois fenômenos podem ocorrer: 1.º Inibição da biotransformação dos anticonvulsivantes, com aumento de seu nível plasmático e da possibilidade de desenvolvimento de toxicidade. Esse fato pode ocorrer com numerosas substâncias como clorpromazina, cloranfenicol, haloperidol, disulfiram, clordiazepóxido, nicotina, carbamazepina, anfetamina e derivados, dicumarínicos, sulfonamidas, fenotiazínicos, isoniazida, ácido aminosalicílico. Com relação aos anestésicos inalatórios já foram descritos casos de intoxicação aguda no pós-operatório imediato, em doentes sob uso crônico de difenil-hidantoína e que receberam halotano³³.

d. 2. - Inibição da Biotransformação de agentes diversos pelo uso associado de anticonvulsivantes. O uso de difi-

nil-hidantoína durante a anestesia de doentes leva a um retardo na recuperação da consciência, além de facilitar o aparecimento de hipotensão arterial e disritmias cardíacas (observação pessoal). O mecanismo dessa interação poderia ser outro, como por exemplo uma simples potencialização dos efeitos das duas drogas, ou alteração da sua ligação com proteínas plasmáticas.

d. 3. - Deslocamento de drogas de suas ligações com proteínas plasmáticas. Por esse mecanismo, pode haver aumento do efeito dos anticonvulsivantes, facilitando o aparecimento de intoxicação e dificultando o controle dos pacientes, como pode acontecer com aspirina e a fenilbutazona. Os anticonvulsivantes podem, por sua vez, deslocar outros compostos de suas ligações com proteínas plasmáticas aumentando assim a sua atividade⁵⁷. É o que acontece com os anestésicos locais, que podem ter seu efeito intensificado pelo uso prévio ou concomitante de anticonvulsivante.

Os agentes curarizantes podem ter seu efeito prolongado pelos anticonvulsivantes, por interferência com sua ligação com proteínas⁵⁷, mas também por outros mecanismos como somação de efeitos ao nível da junção mio-neural ou por modificação da taxa de GABA ou AMPc⁷.

d. 4. - Efeitos Mistos. Um grande número de interações dos anticonvulsivantes podem ser atribuídos a mecanismos múltiplos e não totalmente esclarecidos. É o que acontece com a interação fenobarbital-difenil-hidantoína, que resulta em efeitos controvertidos de acordo com o paciente. Pode haver elevação, redução ou não alteração dos níveis plasmáticos de difenil-hidantoína de acordo com variação individual.

O aumento do nível plasmático e possível intoxicação decorre de inibição enzimática e deslocamento das proteínas. A sua redução de indução enzimática ou modificação nos processos de farmacocinética, como a absorção⁴².

Por outro lado, os anticonvulsivantes podem reduzir os efeitos dos anticolinesterásicos, podendo ser usados mesmo no tratamento das intoxicações por essas drogas. Os hipnoanalgésicos são potencializados em seus efeitos pelos anticonvulsivantes, como também outros depressores do SNC. Os fenotiazepínicos, a reserpina e o tioxanteno reduzem o limiar de excitabilidade do SNC e podem facilitar o aparecimento de convulsões, exigindo um aumento na dosagem dessas drogas.

A associação de anticonvulsivantes com digoxina facilita o aparecimento de disritmias cardíacas e principalmente de bradicardia por ação direta no aparelho cardiovascular².

Por serem as drogas mais utilizadas em clínica, as interações das difenil hidantoínas estão resumidas no Quadro 2.

CONDUTA ANESTÉSICA

No preparo pré-anestésico do doente devemos fazer uma avaliação clínica para surpreendermos possíveis sinais de intoxicação por anticonvulsivantes. Se isso ocorrer a cirurgia deve ser protelada até a melhora dos sintomas, com controle dos níveis plasmáticos dos agentes.

Devem ser pesquisadas as drogas em uso pelo doente e suas possíveis interações conhecidas.

Redução do efeito de: anticoagulantes, clorpromazina, anticoncepcionais, antidepressivos tricíclicos, vitamina B12, fatores de coagulação vitamina K - dependentes, testosterona, estradiol, androsterona, dexametasona, doxiciclina.

Por indução enzimática podem reduzir a intensidade e duração de anestésicos e drogas que sofrem biotransformação.

Aumento do efeito de: anestésicos gerais, agentes curarizantes, anestésicos locais, barbitúricos, fenobarbital, digitálicos.

Reduzem o efeito das difenil-hidantoínas: fenobarbital, carbamazepina, benzodiazepínicos, álcool, ácido fólico.

Aumentam efeito das difenil-hidantoínas: anestésicos gerais, fenobarbital, isoniazida, inibidores da MAO, ácido amino-salicílico, cicloserina, anticoagulantes orais, disulfiram, cloranfenicol, metilfenidato, fenilbutazona, sulfonamidas, aspirina, anfetamina e derivados, fenotiazínicos, clordiazepóxido, diazepam.

Os anticonvulsivantes não devem ser suspensos, pois isso poderia agravar o estado do doente e propiciar o descontrole das convulsões.

A medicação pré-anestésica deve constar em sedativos do tipo dos benzodiazepínicos.

A anestesia deve ser baseada em anestésicos que não sofram bio-transformação, como o N₂O. Devem ser evitados os anestésicos halogenados pela possibilidade de aumento de metabólitos tóxicos e intoxicação hepática. Os mais perigosos são os que liberam ion fluoreto, como o enflurano e principalmente metoxiflurano.

Os agentes curarizantes podem ter ação potencializada pela difenil-hidantoína e possivelmente outros anticonvulsivantes, em uso crônico. Dessa maneira sua dose deve ser reduzida. A descurarização é dificultada pela interação dos anticonvulsivantes com os anticolinesterásicos. Cuidado especial deve ser tomado quando é usada dose adicional de difinil-hidantoína durante o ato anestésico, para controle de uma possível convulsão no período pós-operatório, pela possibilidade de intoxicação por essa droga, como hipotensão arterial e bradicardia e também pela potencialização da depressão do sistema nervoso central dos anestésicos.

Entretanto, em pacientes epiléticos, com uso crônico de difenil-hidantoína, habitualmente ocorre redução da intensidade e duração de agentes curarizantes e anestésicos venosos, por indução enzimática. (Observação pessoal).

2 - ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS E ANESTESIA

Os antidepressivos tricíclicos são utilizados em medicina para o tratamento de vários tipos de distúrbios psíquicos, particularmente na terapêutica das depressões. Também são empregados eventualmente no tratamento de síndromes dolorosas de origem psicogênica.

Os principais antidepressivos tricíclicos encontrados

no mercado são: imipramina (Trofanil), disipramina (Per trofan), amitriptilina (Triptanol), nortriptilina, protriptilina, doxepina (Sinequan, Doxepina) Clorimipramina (Anafranil), dibenzepina (Noveril), trimeprimina.

O mecanismo de ação desses compostos é por bloqueio de recaptção de neurotransmissores e drogas exógenas ao nível de terminação adrenérgica. Disso resulta uma hipersensibilização dos receptores às catecolaminas endógenas e simpatomiméticos de ação direta. Também são dotados de intensa atividade anticolinérgica, reduzindo o teor de acetilcolina ao nível do sistema nervoso central. Como bases fracas, podem alterar o pH, a absorção intestinal e excreção urinária de compostos diversos^{15,25,49}.

Seus efeitos de superdosagem correspondem a uma atividade anticolinérgica exagerada, com sialosquiose, taquicardia, retenção urinária, obstipação intestinal, visão borrada. Ao nível do aparelho cardiovascular além da taquicardia podem reduzir o nível de catecolaminas, ocorrendo insuficiência cardíaca congestiva, infarto do miocárdio, choque cardiogênico e parada cardíaca⁴⁴. Também possuem uma atividade bloqueadora vagal e cocaína-simile, (inibição da recaptção de catecolaminas nas terminações adrenais), o que pode sensibilizar o organismo às catecolaminas e simpatomiméticos. Podem surgir, por esses mecanismos, arritmias cardíacas, bloqueio cardíaco do tipo átrio-ventricular e intraventricular. Pode também ocorrer hipotensão ortostática^{6,50,64}.

Ao nível do sistema nervoso central pode surgir excitação exagerada, com delírio e alucinações, sendo que doses maiores levam a convulsões com hipertermia e apnéia^{4,6,50}. Também ocorrem ataxia, hipotermia, sedação e fenômenos pseudo-parkinsonianos. Todos os efeitos são mais graves em doentes idosos, que recebem a droga com mais frequência⁴.

Clinicamente, os efeitos esperados correspondem a uma melhora do estado emocional, com diminuição do estado depressivo. Ainda essas drogas são dotadas de atividade analgésica própria, sendo úteis no tratamento de certos tipos de dor.

As interações medicamentosas são numerosas tendo sido objeto de publicação frequentes^{1,2,9,12,26,27,35,37,49,51,53,54}.

Os antidepressivos tricíclicos possuem uma discreta atividade inibidora sobre as enzimas hepáticas, podendo prolongar o efeito de numerosas drogas.

Potencialização perigosa e fatal dos efeitos depressores pode ocorrer com sua associação com álcool etílico e diazepínicos. Potencializam de maneira perigosa os anticolinérgicos, podendo desencadear intoxicação do tipo atropínico, associados aos inibidores de MAO e à L - DOPA. Induzem também potencialização e tem seus sintomas de intoxicação agravados pelos barbitúricos, anti-histamínicos, catecolaminas, adrenérgicos, anticolinésterásicos, neuroléticos e hipnoanalgésicos. Aumentam a toxicidade dos anestésicos locais e dos vasoconstritores a eles associados^{8,49,53}. Agravam os efeitos cardíacos dos anestésicos inalatórios e drogas de ação simpatomimética. Potencializam a ação dos bloqueadores neuromusculares do tipo adespolarizante e antagonizam o efeito dos despolarizantes²⁰. Agravam a hipotensão arterial dos barbitúricos, elevam a pressão arterial e induzem hipertonia muscular quando associados a neuroléticos^{26,58}.

Antagonizam os efeitos de antiarrítmicos, anti-hipertensivos, colinérgicos e anticolinésterásicos.

Reduzem o limiar de excitabilidade do sistema nervoso central, podendo determinar convulsões isoladamente e reduzindo o efeito dos anticonvulsivantes. Estes deslocam os antidepressivos tricíclicos de suas ligações com as proteínas plasmáticas, com maior possibilidade de intoxicação.

Os bloqueadores β -adrenérgicos aumentam a atividade dos antidepressivos tricíclicos e os bloqueadores α -adrenérgicos reduzem a hipertermia por elas desencadeada.

O mesmo perigo de potencialização ou exacerbação de sintomas pode existir com certas drogas usadas em anestesia como quetamina, o pancurônio e a galamina²⁰.

CONDUTA ANESTÉSICA

Como medida geral devemos suspender a droga duas semanas antes da anestesia⁵³. Se isso não for possível deve ser evitado o uso de agentes com atividade simpatomimética no pré, per e pós-anestésico. O paciente deve ser monitorizado no sentido de serem observados os sinais de excitação do sistema nervoso central como movimentos anômalos, convulsões, midríase. Devem ser observadas a temperatura, a sudorese e as secreções. Particular atenção deve ser dada às variações de pressão arterial da frequência e do ritmo cardíacos.

Na medicação pré-anestésica devem ser evitadas os anticolinérgicos. Ela deve ser baseada em neuroléticos do tipo da clorpromazina, levomepromazina, e droperidol.

A intubação traqueal deve ser feita com auxílio de succinilcolina, lembrando que o efeito desta é reduzido em intensidade e duração.

Durante a anestesia deve ser preferido como relaxante neuromuscular a nor-toxiferina e d-tubocurarina²⁰. Os anestésicos mais indicados são os barbitúricos e hipnoanalgésicos em doses reduzidas e o N₂O²⁶. Os halogenados devem ser usados com cautela, quando necessários, pelo perigo de desencadeamento de disritmias cardíacas⁸. Existe o perigo de insuficiência cardíaca pela própria droga, pela idade avançada do doente, ou por associação com outros compostos^{51,27}.

A anestesia regional deve ser evitada, com exceção da raquianestesia subaracnóidea, pela possibilidade de intoxicação pelo anestésico local.

No tratamento de uma crise de intoxicação pelos antidepressivos tricíclicos, por superdosagem ou interação com outras drogas, algumas medidas devem ser tomadas:

- Prevenir a lesão cerebral por coma.
- Prevenir e tratar as convulsões com barbitúricos e oxiniterapia.
- Impedir ou tratar a hipertermia com analgésicos anti-térmicos e hipotermia.
- Manter ventilação eficiente, no caso de insuficiência respiratória.
- Controlar e manter a pressão arterial em níveis adequados pelo uso de bloqueadores α -adrenérgicos, no caso de hipertensão e de vasopressores em doses reduzidas na hipotensão arterial.
- Fazer hidratação parcimoniosa, uma vez que os pacientes retêm água por redução da diurese e sudorese,

podendo entrar facilmente em insuficiência cardíaca.

— A diurese forçada não é indicada pois a excreção renal dos antidepressivos tricíclicos, sob a forma livre, é muito reduzida.

No tratamento das intoxicações graves usa-se a fisostigmina, 4 mg iv, observando-se a melhora do estado de consciência. Mantém-se uma infusão venosa de 4 mg h⁻¹, interrompendo-se cada seis horas por 30 minutos para aliviar o estado de consciencial.

3 - INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE E ANESTESIA;

Os inibidores da monoaminoxidase (IMAO), são utilizados cada vez menos em terapêutica devido aos seus efeitos colaterais numerosos. São indicados no tratamento das depressões, manias e, ocasionalmente, de afecções coronarianas e hipertensão arterial. Os principais compostos são: derivados hidrazínicos: Iproniazida, isoniazida, nialamida (Niamide), isocarboxazida (Marplan, isoclozida, fenzelina (Nardil); e derivados não hidrazínicos: tranilcipromina (Parnat), pargilina (Eutonil).

A monoaminoxidase (MAO) é uma enzima mitocondrial presente nas terminações dos nervos simpáticos, fígado, rins e encéfalo. Sua principal função é a bio-transformação metabólica das aminas biogênicas como noradrenalina, 5-hidroxitriptamina e dopamina. Após a sua síntese, as catecolaminas são armazenadas nas terminações nervosas em grânulos adrenérgicos ou citoplasma celular. Com o impulso nervoso as catecolaminas são liberadas da fenda sináptica onde se ligam aos receptores, ou são recaptadas pela terminação ou inativadas pela catecolortometiltransferase. No citoplasma da terminação nervosa as catecolaminas são, em parte, inativadas por oxidação através da MAO, pela reação:



Quando a MAO é inativada por drogas inibidoras, existe um aumento de catecolaminas na terminação nervosa. Os IMAO causam uma inativação irreversível da MAO por formação de um complexo estável com a enzima⁴⁶.

A síntese e a liberação de catecolaminas não são interrompidas e aumenta seu teor no terminal. Os IMAO são eliminados pelos rins em 24 horas, mas a ativação da enzima permanece até que novo suprimento de MAO seja fornecido, o que leva cerca de duas semanas.

Além dessa ação principal, sobre a MAO, os IMAO possuem uma ação bloqueadora ganglionar. Desviam a cadeia de síntese de catecolaminas, formando um falso transmissor, a octapamina, que atua de maneira semelhante à noradrenalina, porém com efeito menos intenso. Diminuem a liberação de catecolaminas por uma ação bretilium-simil^{2,9,25,51}. Possuem ainda atividades químicas diversas, como aumento de teor de catecolaminas livres, prolongamento e potencialização de catecolaminas endógenas, aumento da sensibilidade dos receptores às catecolaminas, inibição não específica de enzimas, principalmente hepáticas^{2,9,58,59,63}.

Os efeitos orgânicos induzidos por essas drogas isoladamente podem decorrer desses vários mecanismos bioquímicos. Para o lado do sistema nervoso ventral ocorre

estimulação psíquica, melhora do humor e do comportamento, excitação e redução da sintomatologia da depressão, por aumento da concentração de 5-hidroxitriptamina, dopamina, adrenalina e nor-adrenalina. Para o lado do aparelho cardiovascular surge uma atividade simpática não adrenolítica, por inibição da biodegradação e dos mecanismos de liberação. Em níveis tóxicos ocorrem: estimulação exagerada do sistema nervoso central, com hiperexcitabilidade, hipertonia muscular, tremores, fasciculações, convulsões. Confusão mental, fotofobia, estupor, hiperreflexia e coma. Hipotensão arterial ortostática por mecanismos de vasodilatação, inibição da liberação de catecolaminas ou formação de um falso transmissor. Podem aparecer sinais de estimulação simpática excessiva, congestão facial, náusea, vômito, rigidez de nuca, taquicardia, bradicardia ou arritmias cardíacas. O óbito pode decorrer de parada respiratória, falência cardíaca ou hemorragia intracraniana. Pode ainda aparecer hepatite tóxica, edema periférico, anemia hemolítica, trombocitopenia e agranulocitose^{15,53}.

Mais importantes são as interações medicamentosas do IMAO que podem ser devidos a mecanismos variados^{2,9,37,38,42,46,51,58,59}.

1 - Inibição da biotransformação de drogas, por ação ao nível dos microsomas hepáticos, prolongando e intensificando o efeito de numerosos compostos: barbitúricos, cocaína, meperidina, hipoglicemiantes orais, psicotrópicos, anestésicos gerais, relaxantes musculares, anticolinérgicos, álcool etílico, anfetaminas e derivados, antihistamínicos, antimaláricos, cafeína, tranquilizantes, hidralazina.

2 - Deslocamento da ligação com proteínas plasmáticas: aumentando o efeito de anticoagulantes do tipo dos dicumarínicos.

3 - Acúmulo intracelular de catecolaminas nas terminações adrenérgicas centrais e periféricas, por diminuição da biodegradação e inibição do processo de recaptção. Desse modo as catecolaminas podem ser liberadas em excesso, pela associação com substâncias de ação direta ou indireta que atuam por depleção dos estoques intraneuronais. Esse fato leva a vários efeitos indesejáveis.

— Hipersensibilidade dos receptores adrenérgicos a drogas de ação indireta: alfametildopa, anfetaminas, efedrina, guanetidina, reserpina, metilfenidato, tiramina, cocaína, metaraminol, histamina, metildopa, e alimentos ricos em substâncias desse tipo como vinhos, queijos, chocolates, coalhada, café, soja.

— Hipersensibilidade menos intensa, aos adrenérgicos de ação direta: adrenalina, noradrenalina, dopamina.

4 - Aumento na taxa de catecolaminas no sistema nervoso central ou periférico, potencializando o efeito de: aminas biogênicas, hidrato de cloral, antidepressivos tricíclicos, álcool, alcalóides da Rauwolfia, anorexígenos, anticonvulsivantes, carbamazepina, guanetidina, alucinógenos, metilfenidato, anticolinérgicos.

5 - Bloqueio ganglionar - aumentando o efeito de bloqueadores como o trimetafano.

6 - Efeitos gerais de potencialização de simpatomiméticos alfa e beta, anestésicos gerais, antidiabéticos, cortico-

esteróides, curares, alucinógenos, insulina, citostáticos.

7 - Sinergismo farmacológico: antiparkinsonianos, dioxifenilamina, diuréticos doxapram, 5-hidroxitriptamina, hipotensores, niquetamida, procaína, propranolol.

Muitas dessas interações são graves e mesmo fatais, algumas de interesse durante a anestesia.

A interação dos IMAO com simpatomiméticos e drogas que liberam catecolaminas é grave pelo risco de crise hipertensiva que pode chegar à hemorragia intracraniana. Do mesmo modo pode haver desencadeamento ou agravamento de arritmias cardíacas. Os agentes de ação indireta dão interações mais graves e mais frequentes pela liberação maciça da catecolaminas. Os de ação direta possuem um efeito mais discreto, porém podem atuar pela hipersensibilização dos receptores de uma terminação desnervada farmacologicamente^{2,28,42,58,59}.

As interações IMAO-hipnoanalgésicos decorrem de mecanismos ainda não bem esclarecidos, porém de qualquer maneira múltiplos: elevação dos níveis de serotonina e catecolaminas no sistema nervoso central, potencialização farmacológica de efeitos, inibição enzimática no fígado. A sintomatologia é grave e fatal: hipo ou hipertensão arterial intensa, depressão respiratória, excitação psicomotora, cefaléia, delírio, midríase, sudorese, hipertermia, coma e morte.

A interação IMAO - succinilcolina ocorre por inibição enzimática da colinesterase, ocorrendo apnéia prolongada.

A interação IMAO - anestésicos inalatórios - determina potencialização da intensidade e duração dos efeitos depressores do sistema nervoso central e aparelho cardiovascular.

Conduta anestésica. As drogas inibidoras da MAO devem ser suspensas pelo menos três semanas antes da cirurgia, possibilitando dessa maneira um retorno da enzima aos níveis normais. Entretanto esse fato leva a uma recidiva da doença.

Na visita pré-anestésica devem ser investigadas todas as drogas em uso e suas possíveis interações já presentes.

A medicação pré-anestésica deve ser baseada em neuroléticos do tipo droperidol, clorpromazina, levomepromazina.

A redução da anestesia deve ser feita com dose reduzida de barbitúrico e succinilcolina. Na manutenção da anestesia devem ser evitadas todas as drogas que estimulam o sistema nervoso central. As doses e concentrações dos anestésicos devem ser reduzidas. Os hipnoanalgésicos e galamina são absolutamente contra indicados. Se for empregada a anestesia regional, devem ser abolidos os vasoconstritores.

Tratamento dos Acidentes - O tratamento deve ser sintomático, com drogas adequadas. A hipertensão arterial é reduzida por agentes bloqueadores α - adrenérgicos como o fentolamina e a clorpromazina, acrescidos ou não de vasodilatador de ação direta como o nitroprusiato de sódio. As disritmias cardíacas devem ser tratadas com bloqueadores β - adrenérgicos, empregados sempre após o α - adrenérgicos, para prevenir uma possível hipertensão por atividade α não compensada.

A hipotensão arterial é combatida com vasopressores de ação direta na musculatura lisa, como a angiotensina, ou simpatomiméticos de ação direta, em dose reduzida.

Na hipotermia deve ser empregado o resfriamento cutâneo.

Os acidentes da interação IMAO - hipnoanalgésicos devem ser tratados com hidrocortisona em altas doses, ventilação artificial, acidificação da urina para facilitar a excreção das drogas e terapia sintomática do coma. No caso de apnéia não devem ser utilizados antidotos específicos ou analécticos inespecíficos, porém ventilação artificial^{2,28,42,46,51,53,59}.

4 - SAIS DE LÍCIO E ANESTESIA

Os sais de lítio são utilizados na terapêutica da psicose maníacodepressiva e nas manias em geral, sob a forma de carbonato de lítio. Raramente são empregados no tratamento de outras doenças como alcoolismo, tireotoxicose e córea de Huntington^{15,51,53}.

O lítio é um cátion monovalente cujo papel fisiológico é desconhecido. É eliminado pelos rins em 95% da dose administrada, sendo a excreção completa em 10 a 14 dias. Sua meia vida plasmática é de 24 hs.^{3,53}.

O lítio atua em nível celular, substituindo o íon sódio de maneira imperfeita. Ele penetra na célula durante a despolarização mas não é bombeado para fora em velocidade suficiente (apenas 10% da velocidade do sódio). Dessa maneira ele se acumula dentro da célula, alterando os processos que dependem dos movimentos iônicos. O potencial da membrana diminui gradualmente até ocorrer potencial de ação. O influxo de lítio para dentro da célula diminui o potencial de repouso e retarda a repolarização. Pode haver também uma ação ao nível do sistema nervoso central onde o lítio inibe a liberação e aumenta a recaptção de noradrenalina, inibindo a liberação aumentando a recaptção e a síntese de serotonina^{3,15,47,53,56}.

Os efeitos colaterais do lítio se desenvolvem para o lado do sistema nervoso central, com sonolência, letargia, estupor, coma, fraqueza muscular, ataxia, tremores, visão borrada, linguagem pastosa e convulsões; alterações gastrointestinais como náusea, vômito e cardiovasculares, todas elas agravadas pela desidratação. As alterações eletrocardiográficas da intoxicação pelo lítio são bem conhecidas: onda T achatada, invertida e bifásica e irritabilidade cardíaca exagerada. Doses mais elevadas determinam o bloqueio cardíaco de 1.º, 2.º e 3.º grau, alargamento do QRS e condução aberrante^{3,31,56,62}.

A toxicidade do lítio é comum e decorrente de seu efeito cumulativo e lento. O nível terapêutico é de 0,8 a 1,4 mEq L⁻¹. Acima de 2 mEq L⁻¹ já é considerado tóxico. A dose clínica é de 250 mg, 3 vezes ao dia⁴⁷.

Muitos casos já foram descritos de **interação de lítio com drogas** utilizadas em anestesia. Uma súmula pode ser vista no Quadro III.

Algumas drogas reduzem o efeito terapêutico do lítio por aumento de sua excreção renal, reduzindo seu nível sanguíneo. É o caso do bicarbonato, xantinas, uréia, acetazolamida e fenotiazinas. Outros compostos podem intensificar a toxicidade do lítio, como a metildopa. O lítio intensifica as reações extrapiramidais das fenotiazinas e a ação do cálcio³⁸.

O carbonato de lítio, isoladamente, possui discreta atividade bloqueadora neuromuscular e prolonga a latência do bloqueio induzido pela succinilcolina e decametô-

Quadro I I I – Interações de Lítio

Drogas B	Mecanismos	Efeito
Succinilcolina Decametônio	Alterações na despolarização da membrana Inibição da colinesterase	Prolonga a duração do efeito de B.
Pancurônio D Tubocurarina	Alteração da repolarização da membrana	Aumenta a intensidade do efeito de B
Barbitúricos Diazepínicos	Alterações de Neurotransmissores do SNC	Prolongamento do efeito de B.
Anestésicos Locais	Alterações da repolarização da membrana. Inibição enzimática	Aumento de efeitos tóxicos e terapêuticos de B
Anestésicos Halogenados	Alterações cardíacas	Perigo de arritmias cardíacas
Cálcio	Alteração da repolarização da membrana	Aumento da atividade do cálcio
Bicarbonato xantinas, uréia, acetazolamida.	Redução do nível sérico de lítio	Redução da toxicidade do lítio
Fenotiazinas, Neuroléticos	Aumento da excreção de lítio Alterações dos neurotransmissores cerebrais	Redução da toxicidade do Li. Aumento das manifestações extrapiramidais de B.
Diuréticos	Depleção de Na ⁺ e K ⁺	Intoxicação pelo lítio.
Metil-Dopa	Alterações dos Neurotransmissores do SNC	Intoxicação pelo lítio.

nio. Potencializa a intensidade porém não a duração do efeito da galamina e da d-tubocurarina, não atuando sobre o pancurônio⁶². Prolonga também o tempo de latência para a ação de neostigmina. Esses efeitos devem ser decorrentes da interferência do lítio com fluxo de ions na junção mioneural, ou redução da síntese e liberação de acetilcolina^{10,11,29,31,62}.

O lítio prolonga o sono e a depressão dos anestésicos venosos como o tiopental, meto-hexital e diazepam³⁶. Talvez ele altere a condução do estímulo nervoso através do coração, facilitando o aparecimento de arritmias do tipo bloqueio atrio-ventricular, em associação com anestésicos halogenados e locais. Contudo tais interações ainda não foram descritas^{62,63}.

A avaliação do doente sob tratamento com lítio se faz pelo exame clínico que detecta sinais de intoxicação e pela dosagem plasmática do ion, a qual não deve ultrapassar 1,4 mEq L⁻¹.

A toxicidade do lítio é aumentada pela desidratação, restrição de sódio e diuréticos que depletam sódio e potássio. Ela é mais intensa em indivíduos idosos. O cátion pode ultrapassar a barreira placentária e intoxicar o feto.

O tratamento da intoxicação consiste na suspensão da droga, hidratação com solução salina, diurese osmótica, alcalinização da urina e suporte de manutenção das funções vitais. A hemodiálise pode ser usada em casos graves.

A conduta anestésica baseia-se em:

– Exame clínico pré-operatório visando detectar sinais de intoxicação.

- Monitorização do nível sanguíneo de lítio.
- Manutenção do equilíbrio hidreletrolítico.
- Avaliação da função cardíaca.
- Suspensão, se possível, do lítio 1 a 5 dias antes da anestesia.

A medicação pré-anestésica com sedativos do tipo dos diazepínicos deve ser abolida. Se necessário usam-se neuroléticos.

Durante a anestesia devem ser usadas doses reduzidas de pancurônio, evitando-se a succinilcolina e a d-tubocurarina. Devem ser evitados, na indução e manutenção da anestesia, barbitúricos e diazepínicos e qualquer droga que interfira com a junção mioneural e a condutibilidade cardíaca. Os anestésicos gerais halogenados podem ser usados, desde que seja feita monitorização cardíaca contínua^{3,31,53,62}.

5 - L-DOPA E ANESTESIA

A L-dopa é indicada principalmente no tratamento da doença de Parkinson. Essa patologia corresponde à lesão dos ganglios basais (corpo estriado, globo pálido, núcleo caudado e locus niger) onde predominam as vias dopaminérgicas, com nível elevado de dopamina. Nessa doença esse nível cai e o sistema nervoso extrapiramidal é liberado, ocorrendo rigidez muscular, acinesia e tremores¹⁸.

A droga é também indicada na doença de Wilson, coreia de Huntington, impotência sexual, metástases ósseas e comas hepático e traumático^{18,43}.

A dopamina não ultrapassa barreira sangüíneo-cerebral, não sendo portanto útil no tratamento da doença. Emprega-se então o seu precursor, a L-Dopa. A L-dopa é um metabolito intermediário da síntese de dopamina e da nor-adrenalina e precursor imediato da dopamina. A administração da L-Dopa inibe o mecanismo regulador essencial da síntese e de catecolaminas.

A transformação da L-Dopa em dopamina é feita pela dopamina-decarboxilase, cuja coenzima é a piridoxina ou vitamina B6.

Os metabolitos diretos da L-Dopa são a 3-metoxidopa, com propriedade ainda desconhecida e a dopamina que a seguir é transformada em noradrenalina e ácido homovanílico. Devido a um mecanismo de retroalimentação negativo existe redução da síntese de nor-adrenalina.

A dopamina substitui a noradrenalina em muitos lugares e porque é menos ativa sobre a pressão arterial, esta é reduzida^{23,43,51}.

Os efeitos que a L-Dopa determina no organismo são decorrentes de sua transformação em dopamina.

Efeitos cardiovasculares: ação α estimulante adrenérgica e efeitos positivos inotrópico, cronotrópico, batmotrópico. Quando esses efeitos são muito intensos e prejudiciais são combatidos por drogas bloqueadoras β adrenérgicas⁴⁰.

— Ação estimulante β adrenérgica nos vasos, com doses elevadas. O tratamento é com bloqueadores alfa-adrenérgicos.

— Ação vasodilatadora na circulação renal e esplâncnica com doses pequenas, por ação em receptores dopaminérgicos específicos.

— Hipotensão arterial, por diminuição da síntese de noradrenalina, e ação central da dopamina. É também decorrente de vasodilatação renal, inibição do sistema renina-aldosterona e aumento da excreção renal de sódio^{24,40,43,51}.

— Hipertensão arterial por estimulação α - adrenérgica, que é muito rara⁵.

— Arritmias cardíacas, com taquicardia paroxística atrial¹⁸.

— Insuficiência coronariana aguda, por inadaptação do débito cardíaco ao aumento do trabalho do coração induzido pela dopamina¹⁸.

Efeitos neurológicos: ocorrem movimentos anormais, por ativação dos receptores nor-adrenérgicos ou dopaminérgicos no striatum. O aparecimento desses movimentos dependem da dose: podem surgir acinesias, discinesias, distonias, coreo-atetoses, dispnéia, apnéia. O tratamento é com haloperidol¹⁸.

Alterações psíquicas: ocorrem insônia, pesadelos, ansiedade, depressão, idéias suicidas, confusão mental, alucinações, estimulação da libido, hipomania, paranóia. Esses fenômenos decorrem de alterações das aminas biogênicas cerebrais e são tratadas por neuroléticos.

Efeitos respiratório: a L-Dopa melhora a ventilação dos doentes parkinsonianos por redução da rigidez torácica, com aumento da complacência torácico-pulmonar.

Efeitos digestivos: surgem náuseas e vômitos, por estimulação dos quimiorreceptores da zona gatilho. Também podem aparecer anorexia e exacerbação de úlceras gastro-duodenais.

Efeitos hematológicos: podem aparecer anticorpos anti-eritrocitários com Coombs +, anemia hemolítica, hiperazotemia.

Efeitos renais: há retenção de urina e hiperalbuminúria.

Antagonismo: os inibidores da decarboxilase diminuem a transformação da L-Dopa em dopamina na periferia mas não no sistema nervoso central. Assim o efeito terapêutico permanece, sem os efeitos colaterais. A piridoxina aumenta a bio-transformação da L-Dopa em dopamina. Ambos são usados em associação com a L-Dopa, para aumentar o efeito terapêutico e diminuir os efeitos colaterais.

As manifestações clínicas da doença de Parkinson são de grande interesse por suas repercussões na anestesia. Ocorrem: anomalias respiratórias com rigidez torácica e redução da complacência tóraco-pulmonar, sialorreia, disfagia, anomalias posturais. Para o lado do psiquismo surge diminuição do estado vigília. Aparecem movimentos anormais, com rigidez muscular, tremores, acinesias, anorexia, vômitos, disartrias. Podem surgir problemas decorrentes do estado geral do doente, por idade avançada, arteriosclerose, hipertensão arterial, doença coronariana, doença pulmonar crônica obstrutiva, hipotensão arterial, ou pelo uso de drogas como antidepressivos tricíclicos, tranquilizantes, sedativos, anticolinérgicos, digitálicos e diuréticos^{18,30,45,51}.

As interações da L-Dopa com drogas diversas de interesse em anestesia podem ser vistas no Quadro IV.

Não existe um método específico para prevermos o que irá acontecer durante a anestesia, com paciente sob uso de L-Dopa.

A conduta anestésica: baseia-se nos seguintes requisitos:

— Preparo pré-operatório: a droga deve ser suspensa 4 a 12 horas antes da anestesia, pois tem uma vida média curta (cerca de 1 a 3 horas). A sua suspensão por maior tempo agrava a sintomatologia^{5,17,41,45}.

— A medicação pré-anestésica deve ser baseada em anticolinérgicos que diminuem a sialorreia e os efeitos da doença. Podem ser usadas drogas como a dietazina, que possuem esses efeitos mais intensamente. Sedativos devem ser usados com cautela, particularmente os diazepínicos^{43,51}. Os neuroléticos são desaconselhados, principalmente quando associados a hipnoanalérgicos, pela rigidez muscular que podem desencadear⁶¹.

— Como agentes anestésicos, são úteis os barbitúricos, Alfatesin® e N₂O. Não devem ser usados halogenados e ciclopropano, pela possibilidade de arritmias cardíacas^{5,17,18,24,32,51,53}.

A associação de neuroléticos e hipnoanalérgicos, na técnica de neuroleptanalgesia é contra-indicada, pela possibilidade de exarberação dos sintomas e possibilidade de rigidez muscular e torácica. Apesar desses fatos o Inoval® é empregado por nós e outros autores em doses reduzidas, como anestésico em cirurgia estereotáxica para tratamento da doença de Parkinson. Nessa eventualidade ele abole os movimentos anormais durante algum tempo (15 - 20 minutos), com recuperação total dos mesmos a seguir. Durante a cirurgia estereotáxica, o paciente não deve receber qualquer droga que iniba os movimentos por tempo

Quadro I V – Interações da L-Dopa

Anestésicos Halogenados	Hipotensão arterial. Alterações do ritmo cardíaco. Intensificação do efeito anestésico.
Pancurônio	Hipertensão arterial
Hipnoanalgésicos	Rigidez torácica.
Diazepínicos	Exacerbação da sintomatologia da doença
Neuroléticos (DHBP)	Exarcebação dos sintomas da doenças.
Fenotiazínicos	Antagonismo dos efeitos da L-Dopa. Aumento do efeito hipotensor da L-Dopa.
Haloperidol	Antagonismo dos efeitos da L-Dopa.
Galamina, Succinilcolina	Arritmias cardíacas.
Anticolinérgicos	Potencialização dos efeitos. Antagonismo da sintomatologia da doença.
Colinérgicos	Antagonismo dos efeitos. Sinergismo da sintomatologia da doença.
Simpatomiméticos Alfa	Potencialização da hipertensão arterial.
Simpatomiméticos Beta	Potencialização das arritmias cardíacas
Simpatomiméticos	Antagonismo dos efeitos da L-Dopa.
Reserpina, Alfametildopa	Antagonismo dos efeitos da L-Dopa.
Guanetidina	Potencialização dos efeitos da L-Dopa.
IMAO	Potencialização dos efeitos da L-Dopa.
Antidepressivos Tricíclicos	Perigo de arritmias cardíacas e hipotensão ortostática. Redução da depressão psíquica pela L-Dopa.
Inibidores da Decarboxilase	Diminuição da biotransformação periférica. Diminuição dos efeitos colaterais da L-Dopa.
Piridoxina	Aumento da biotransformação da L-Dopa

prolongado, uma vez que isso impede a realização da cirurgia.

Dos relaxantes musculares deve ser preferida a aloferina, uma vez que o pancurônio e a d-tubocurarina podem alterar a pressão arterial e a galamina e succinilcolina podem induzir disritmias cardíacas.

A anestesia regional apresenta o perigo de hipotensão arterial. Durante a anestesia os cuidados principais devem ser voltados para a hipoventilação, hipotensão arterial e aparecimento de disritmias cardíacas.

— No pós-operatório devemos tomar cuidado com estado de consciência, e a presença de reflexos de proteção, pois há perigo de regurgitação e aspiração pulmonar pela sialorréia excessiva.

Também deve-se tomar cuidado com a possibilidade de insuficiência respiratória (principalmente por rigidez muscular), alterações cardiovasculares, náuseas e vômitos.

A reposição da L-Dopa deve ser iniciada na tarde da operação (se ela for realizada pela manhã) ou na manhã (se a cirurgia for à tarde), com a mesma dose pré-ope-

ratória da droga. Se a suspensão for por mais de 24 horas a dose deve ser reduzida devido aos efeitos colaterais. Se a via digestiva não puder ser usada, administra-se Diparcol (125 - 250 mg IM) ou Artane (5 - 30 mg IM)^{17,18,24,41}.

6 - ANTINEOPLÁSICOS E ANESTESIA

Os agentes antineoplásicos são utilizados na terapêutica de:

- Hematopatias e afecções malignas retículo-endoteliais,
- Tumores malignos,
- Imuno-supressão (transplantes, collagenoses, glomerulopatias e outros).

Os efeitos tóxicos dessas drogas são as mais graves que podem ser encontrados em um medicamento, com intensidade variável de acordo com o produto.

Os sintomas mais freqüentes e menos graves são digestivos (náuseas e vômitos) que surgem na quase totalidade dos pacientes, halopecia e cefaléia que é sintoma habitual. Outros efeitos são mais graves, pondo em risco a vida do paciente^{9,22}.

Quadro V – Interações de Antineoplásicos com Anestesia

Mecanismo	Efeito
Inibição enzimática	Potencialização do sono e depressão de anestésicos e hipnoanalgésicos.
Redução da Colinesterase	Potencialização da ação despolarizante de acetilcolina e succinilcolina.
Interferência com ligação a proteínas plasmáticas	Potencialização da ação de anestésico e curares.
Hipercalcemia	Intensificação da ação da acetilcolina e succinilcolina.
Hipocalcemia	Potencialização da ação de agentes curarizantes adespolarizantes.
Efeitos Paralelos (Neuromiotóxicos)	Potencialização de agentes curarizantes, analgésicos, sedativos e antibióticos.
Ação colinérgica	Efeitos vagais intensificados.
Mielotoxicidade	Aumento da imunossupressão; perigo de infecções.

– Toxicidade da medula óssea, com leucopenia (que facilita a infecção) e trombocitopenia (que aumenta o risco de hemorragia).

– Toxicidade cardiovascular, particularmente efeitos colinérgicos que ocorrem com mostardas nitrogenadas e agente alquilizantes, com bradicardia, diarreia, miose, lacrimejamento, hipersialorréia, broncorréia, síncope vaginal²².

– Toxicidade do sistema nervoso central, com modificação na síntese e nível de neurotransmissores e outros efeitos mais graves¹⁹.

– Inibição enzimática ao nível dos microsomas hepáticos, podendo interferir com metabolismo e ação de numerosas drogas^{9,14,65}.

– Inibição da colinesterase, com redução dos níveis plasmáticos dessa enzima, resultando em potencialização da ação de vários compostos e finalizando com paralisia muscular progressiva, insuficiência respiratória e apnéia^{14,48,60,64,65,66}.

– Interferências com calcemia. Alguns compostos podem determinar hipercalcemia durante o tratamento de metástases ósseas de tumores, dessa maneira intensificando a ação despolarizante de acetilcolina e succinilcolina e modificando a relação Ca^{++}/Mg^{++} ¹⁴. Outros compostos pelo contrário, podem induzir hipocalcemia que reduz a ação despolarizante e a liberação de acetilcolina, potencializando assim curares não despolarizantes.

– Liberação da ligação de drogas por competição ao nível das proteínas plasmáticas como ocorre com o metotrexato⁹.

– Efeitos paralelos com neuropatias diversas como síndrome paraneoplásica⁹.

– Irritação do peritônio, por instilação intraoperatória dessas drogas e aumento de sua toxicidade, por absorção acelerada.

As manifestações clínicas das próprias doenças nas quais são indicados os antineoplásicos são graves e de importância para a anestesia como o mau estado geral, que chega à caquexia, susceptibilidade a infecções e à ação de drogas depressoras, anemia, agranulocitose, trombocitopenia, insuficiência hepática e renal, desequilíbrio hidroeletrolítico e muitas outras.

As interações dos antineoplásicos com anestesia são diversos^{2,4,9,13,52,55,60,64,66} e estão esquematizadas no Quadro V.

Além da interação com agentes específicos utilizados em anestesia, os antineoplásicos podem potencializar e interferir com a ação de outras drogas, por mecanismos diversos, já citados, com resultados perigosos. É o caso da interação com antibióticos, que pode levar a insuficiência respiratória grave, com a fenilbutazona, hidantoínas e antitiroideanos devido à mielotoxicidade. Com drogas diversas (aspirinas, sulfonamidas), por deslocamento de sua ligação com proteínas plasmáticas.

Não existem medidas específicas para prevermos o que vai ocorrer com o paciente em uso de antineoplásicos durante a anestesia.

Os cuidados pré-operatórios estão relacionados com o tratamento do estado geral do paciente e de possíveis complicações do uso dessas drogas já existentes, principalmente leucopenia e anemia.

Como conduta anestésica, devemos reduzir a dose de depressores na medicação pré-anestésica, por seu metabolismo ser prolongado pelo antineoplásico.

Os anestésicos devem ter sua dose e concentração reduzidas, bem como as dos relaxantes musculares. Se indicada a instilação intraperitonal de drogas, ela deve ser precedida pela administração, por essa via, de procaína, para reduzir a irritabilidade dessa membrana. Entretanto essa manobra é perigosa, pois pode intensificar o efeito

to de agentes curarizantes do tipo adespolarizantes. O mesmo perigo existe com a associação de antineoplásicos com antibióticos, por via intraperitoneal^{9,13,16,52,60,62}.

No período pós-anestésico os cuidados principais devem estar voltados para os desequilíbrios hidreletrolíticos e ácido-básicos, a facilidade para o aparecimento de infecções e, principalmente, a insuficiência respiratória grave.

Devem ser evitadas, durante e após a anestesia, drogas depressoras do sistema nervoso central relaxantes mus-

culares, do tipo dos benzodiazepínicos e antibióticos bem como anticoagulantes^{4,9,14,16,52}.

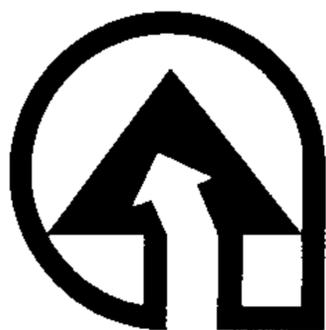
Na vigência de acidentes do tipo insuficiência respiratória, deve-se empregar apenas ventilação artificial. Episódios de hemorragia devem ser tratados com sangue total, principalmente fresco e concentrado de plaquetas^{9,16}.

Os antineoplásicos não devem ser suspensos antes da anestesia, pois além de seus efeitos serem prolongados, poderia haver prejuízo da evolução do doente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aquilonius S M, Hedatrand U – The use of physostigmine as an antidote in tricyclic anti-depressant intoxication. *Acta Anaesth Scand* 1970; 22: 40.
2. American Pharmaceutical Association. Evaluation of Drug Interactions.
3. Azen I, Turndorf H – Paroxysmal bundle branch block during nitrous oxide anesthesia in a patient on lithium carbonate. A case report. *Anesth Analg* 1977; 56: 868 - 870.
4. Ballin J C – Toxicity of tricyclic antidepressants. *JAMA* 1975; 231: 1369 - 1374.
5. Bevan O R, Monks P S, Calne D B – Cardiovascular reactions to anesthesia during treatment with levopoda. *Anesthesia* 1973; 28: 29 - 30.
6. Bismuth C, Bodin F, Pebay-Peroula F, Fregavulle J P – Intoxication par l'imipramine avec insuffisance cardiaque aiguë. *La Presse Medicale* 1968; 76: 2277 - 2278.
7. Blanc-Bimar M C, Jador G, Bruguerolle B, Valli M, Bouyard P – Modifications de la curarization après l'administration aiguë de Deux antiépileptiques. *Ann Anesth Franç* 1979; 8: 685 - 690.
8. Boakes A J – Vasoconstrictors in local anesthetics and tricyclic antidepressants. In *Drug Interactions*. D G Grahame-Smith Biological Council, Baltimore University Park Press 1977: 275 - 285.
9. Boissier J R, Tellement J P, Vourch G – Les Interferences Medicamenteuses en Anesthésie. *Repport du XX Congrès National D'Anesthésie e Reanimation*, Strasbourg, Mai 1970.
10. Borden H, Clarke M, Katz H – The use of pancuronium bromide in patients receiving lithium carbonate. *Anesthesiology* 1976; 44: 439 - 442.
11. Branisteanu D, Volle R – Modifications by lithium of transmitter release at the neuromuscular junction of the frog, *J Pharma Exp Ther* 1975; 194: 362 - 372.
12. Brown B R – Hepatic Microsomal enzyme induction. *Anesthesiology* 1973; 39: 178 - 187.
13. Cascorbi H F – Perianesthetic Problems with non anesthetic drugs. *Refreshers Courses in Anesthesiology* 1978; 6: 15 - 30.
14. Clement J O – Neuromuscular blockade by nitrogen mustard. *Anesthesiology* 1977; 47: 317 - 320.
15. Corbett C E – *Farmacodinâmica Rio de Janeiro, RJ - Guanabara-Koogan*, 1982 6.a Ed
16. Criveneanu T, Gurman – Insuffisance respiratori aiguë après administration per-operative intra-pértioneale de cytostatiques. *Ann Anesth Franç* 1966; 7: 501 - 507.
17. Desmonds J M, Duvaldestin P – Levodopa et anesthésie. *Cahiers D'Anesthésiologie*, 1974; 22: 721 - 732.
18. Dixneuf B – Anesthésie et réanimation chez le malade traité par la L-Dopa. *Anesth Analg Réan* 1975; 32: 662 - 683.
19. Donneli M, Rosso R, Garattini S – On the neurotoxic effects induced by alkylating agents, *J Pharmacol* 1966; 18: 1760 - 1779.
20. Edwards R P – Cardiac responses to imipramine and pancuronium during Anesthesia with halothane or enflurane. *Anesthesiology* 1979; 50: 421 - 432.
21. Evans D F N – Anesthesia and epileptic patient. A review. *Acta Anaesth Scand* 1981; 25: 34 - 45.
22. Gaveau T, Banzet P, Marneffe H, Viars P – Troubles cardiovasculaires au cours D'antimitotiques à fortes doses. *Anesth Ann Rean*. 1969; 26: 311 - 323.
23. Godwin-Austin R B, Tomlinson E B, Frears C C, Kok H W L – Effects of L-dopa on Parkinson Disease. *Lancet* 1969; 2: 165 - 168.
24. Golberg L I – Anesthetic management of patients treated with anti-hypertensive agents or L-Dopa. *Anesth Analg* 1972; 51: 625 - 632.
25. Goodman L S, Gilman A – *The pharmacological Basis of Therapeutics*. 5th Ed New York, Mac Millan, 1975.
26. Gurter R, Fondras J C – Um reveil retardé-rôle possible d'une interaction medicamenteuse entre barbituriques et un nouvek antidépresseur tricyclic. *Cahiers d'anesth*. 1981; 29: 977 - 984.
27. Hansten P D – Tricyclic antidepressants-drugs interactions. *Hosp Form Manag* 1969; 4: 25 - 27.
28. Herwitz D, Goldberg L I, Spoerdsma A – Increased blood pressure responses to dopamine and norepinephrine produced by monoamine oxidase inhibitors in man. *J Lab Clin Med* 1960; 56: 747 - 753.
29. Hill G E, Wong K C, Hodgers M R – Lithium Carbonate and neuromuscular blocking agents. *Anesthesiology* 1977; 46: 122 - 126.
30. Hunter K R, Stern G M, Laurence D R – Use of L-Dopa with othe drugs, *Lancet* 1970; 2 : 1283 - 1285.
31. Jephcott G, Keny R J – Lithium - an anesthetic risk. *Br J Anesth* 1974; 46: 389 -390.
32. Johnstone R R, Wite P F, Way W L, Miller R D – The effect of L-dopa on a halothane anesthetic requirements. *Anesth Analg* 1975; 54: 178 - 181.
33. Kalin J M, Kutt H – Acute diphenylhydantoin intoxication following halothane anethesia. *J Pediat* 1970; 96: 941 - 944.
34. Laidlaw J, Diechens A – *A Text book of Epilepsy*. Edinburg, London, New York, Churchill - Livingstone, 1976.
35. Loennecken S J, Shaffener O – Undesirable action of drug combinations *Anesth Scand Supp* 1970; 37: 124 - 129.
36. Mannistö P T, Saarnovaara L – Effects of lithium and rubidium on sleeping time caused by various intravenous anesthetic in the mouse. *Br J Anesth* 1976; 48: 185 - 189.
37. Martin R D, Alexander S F, Farage D J, Hassan W E – *Hazards of Medication Phyladelphia, Toronto J B Lippincott Co*, 1971.
38. Masci C B, Palma S M M, Maia E – Interação Medicamentosa em Psiquiatria: uma variante relevante para o médico. *Rev Bras Med (Psiquiatria)*. 1981; 3: 153 - 161.

39. Mazze R I, Calverley R K, Smith N T – Inorganic fluoride nephrotoxicity: prolonged enflurane and halothane anesthesia in volunteers. *Anesthesiology* 1977; 46: 265 - 271.
40. Mc Donald R H, Goldberg L I – Analyses of cardiovascular effects of dopamine in the dog. *J Pharmacol Exper Ther* 1963; 140: 60 - 81.
41. Mc Intere I M, Strange D L, Beavis J P – L-Dopa and general anesthesia. *Anesthesia* 1971; 26: 370 - 373.
42. Morselli P L, Cohen S N, Garattini S – *Drug Interactions*, New York Raven Press, 1974.
43. Ngai S H – Parkinsonism, L-Dopa and Anesthesia. *Anesthesiology* 1973; 37: 344 - 351.
44. Pearson J D, Jones E S, Gabbe D M – Cardiac arrest and arrhythmia due to self-poisoning with imipramide' *Anesthesia* 1969; 24: 69 - 71.
45. Pearson M J T, Bianchini J R – Metabolic studies and clinical observation during L-Dopa treatment of Parkinson's disease. *Brit Med* 1970; 1: 400 - 405.
46. Perks E R – Monoaminoxidase inhibitions. *Anesthesia* 1964; 19: 376 - 396.
47. Prien R F, Coffey E M, Klett J C – Serum Lithium Level and Clinical response in acute mania treated with lithium. *Br J Pyscn* 1972; 120: 409 - 421.
48. Priesching A, Seld A, Steinbeere K – Cyclophosphamide and pseudo-cholinesterase. *Clin Exper Studies Wien Klin Wsvh* 1967; 79: 238 - 133.
49. Raisfeld I H – Cardiovascular complications of antidepressant therapy interactions at the adrenergic neuron. *Amer Heart J* 1972; 83: 129 - 133.
50. Rosemberg D, Monnet P David L, Fauard C, Robin J Y – L'Intoxication par l'imipramide et ses dérivés en pediatrie. *La Presse Médicale* 1969; 77: 1383 - 1384.
51. Schwartz A J, Wolman H – Anesthetic considerations for patients on chronic drug therapy: L-Dopa, Monoaminoxidase inhibitors, Tricyclic antidepressants and Propanolol. *Refresher Courses in Anesthesiology* 1976; 4: 99 - 111.
52. Selvin B L – Cancer chemotherapy by regional perfusion: anaesthesia and physiology problems. *Surgery* 1965; 61: 941 - 974.
53. Smith N T, Miller R D, Corbascio A N – *Drug interations in Anesthesia*. Philadelphia, Lea, and Febiger, 1981.
54. Sprague D H, Wolf S – Enflurane seizures in patient taking amitriptyline. *Anesth Analg* 1982; 61: 67 - 68.
55. Standaert F G – Interactions among neuromuscular agents and other drugs. *Refresher Courses in Anesthesiology* 1978; 6: 111 - 124.
56. Tangedahi T N, Gan G T – Myocardial irritability associated with lithium therapy. *N Engl. J. Med* 1972; 287: 867 - 869.
57. The Boston Collaborative Surveillance Program Boston Mass Diphenyl Hydantoin side effects and serum albumin Levels. *Clin Pharmacol Therap* 1973; 14: 529 - 532.
58. Viars P – *Les Interférences Médicamenteuses* Paris, Librairie Aneste, 1973.
59. Viars P – Incompatibilités médicamenteuses en anesthésie. *Enc Méd Chir Paris, Maio* 1969; 36: 435 - 1 - 8.
60. Wang R I H, Ross C A – Prolonged apnea following succinylcholine in cancer patients receiving AB-132. *Anesthesiology* 1963; 24: 363 - 270.
61. Wiklund R A, Ngai S H – Rigidity and Pulmonary edema after Innovar in a patient on levodopa therapy. Report of a case. *Anesthesiology* 1971; 35: 545 - 547.
62. Wand B E, Farrel L, Wand J R – Lithium and neuromuscular transmission. *Anesth Analg* 1982; 61: 399 - 402.
63. Wilkning M, Reiller J, Lassaunière J M, Lépine J, Béal J L – *Thérapeutique pré-opératoires et anesthésie*. *Cahiers D'Anesthésie* 1981; 29: 237 - 243.
64. Williams R B, Silvester C – Cardiac complications of tricyclic antidepressant therapy. *Ann Intern Med* 1971; 74: 395 - 398.
65. Wolf H – Di hemmung des serum Cholinesterase druch Cyclophosphamid (Endoxam). *Klin, Wschr* 1965; 43: 819 - 825.
66. Zsigmond E K, Robin G – The effect of a series of cancer drugs on plasma cholinesterase activity. *Can Anesth Soc J* 1972; 19: 75 - 82.



XXXI CONGRESSO BRASILEIRO DE ANESTESIOLOGIA

Belo Horizonte, MG

Tema Oficial: Segurança em Anestesia

- 01 - A Prática da Anestesia e o Risco Profissional
- 02 - O Anestesiologista
- 03 - O Trabalho em Equipe - Fator de Segurança em Medicina
- 04 - MESA REDONDA: Avaliação Pré-Anestésica
- 05 - MESA REDONDA: O Estresse - Implicações em Anestesia
- 06 - MESA REDONDA: Anestesia no Paciente Alérgico
- 07 - MESA REDONDA: A Ventilação Artificial - Alterações Fisiológicas
- 08 - Controle das Trocas Gasosas com Ventiladores
- 09 - Aspectos Clínicos da Ventilação Controlada
- 10 - Princípios Físicos dos Ventiladores
- 11 - A Ventilação Controlada em Crianças
- 12 - Temperatura Ambiental - Suas Conseqüências em Anestesia
- 13 - A Criança em Situações Especiais - Enfoque Clínico-Anestésico
- 14 - Anestesia nas Hemoglobinopatias
- 15 - Anestesia e Sangue
- 16 - Análise Estatística das Complicações Anestésicas
- 17 - A Sala de Recuperação
- 18 - Segurança em Anestesia - Perspectivas
- 19 - Acesso aos Grandes Vasos
- 20 - Anestesia no Dependente de Drogas
- 21 - Anestesia Obstétrica - Quando usar Monitorização Invasiva
- 22 - Anestesia nos Procedimentos Otorrinolaringológicos de Urgência
- 23 - Anestesia no Choque Séptico
- 24 - Proteção Cerebral Operatória
- 25 - Procedimentos Anestésicos fora do Centro Cirúrgico

CURSOS

- 1 - CURSO DE "ANESTESIA PEDIÁTRICA"
- 2 - CURSO DE "EQUIPAMENTOS DE ANESTESIA"
- 3 - CURSO DE "DOR"
- 4 - CURSO DE "BLOQUEIOS ANESTÉSICOS"

28 de outubro a 03 de novembro de 1984
Local: Centro de Convenções de Minas Gerais
Minas Centro - Belo Horizonte, MG

XIX JORNADA SUL-BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Patrocínio: *DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGIA DA AMRIGS*

Apoio: *UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL*

Localidade: *CAXIAS DO SUL - RS*

Período: *28, 29 e 30 de abril/84*

Local das conferências: *ANFITEATRO DO SESI*

Secretaria: *Rua Garibaldi, 476 - 1.º andar*

95100 - CAXIAS DO SUL

Fone: (054) 221-7001

Precocemente estamos contatando com os colegas de todo o país, pois queremos que este evento não seja restrito ao sul, mas sim que o mesmo traga, dos mais distantes pontos do Brasil, os colegas dispostos a participarem do nosso programa científico, o qual está sendo preparado com todo o carinho pela nossa comissão científica, e de nosso também bem elaborado programa social para tornar a estada do colega em nossa cidade, o mais aprazível possível.

Caxias do Sul, cidade já bastante conhecida em nosso país devido a seus excelentes vinhos, um clima salutar, industriais de grande porte, de fácil acesso, distando somente 120 km da capital e ligada por rodovias asfaltadas, que propiciam a quem se dirige a ela via rodoviária, o raro prazer de apreciar a beleza da serra gaúcha, estará de braços abertos aguardando os colegas que nos distinguiem com sua honrosa visita.

Futuamente faremos novos contatos, sendo que no mesmo já teremos definido o programa que iremos desenvolver, bem como maiores detalhes a respeito de acomodações, inscrições e todas as informações necessárias ao colega.

Lembre-se, nós organizamos, porém o sucesso dependerá somente de você.

A Comissão Executiva

Notícias Regionais

Informamos a eleição da nova diretoria da SOCIEDADE DE ANESTESIOLOGIA DO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE para o período de Novembro de 1983 - Novembro de 1984:

- Presidente - Armando Aurélio Fernandes de Negreiros - TSA*
- Vice-Presidente - José Delfino da Silva Neto - TSA*
- Secretário - Maria José Campos*
- Tesoureiro - Gerson Dumaresq*
- Diretor Científico - João Bosco Barbalho C. Carvalho.*

Antecipadamente agradecemos a publicação.

Atenciosamente

*Armando A. F. Negreiros
Presidente
Rua Carlos Passos, 1797
59000 - Natal, RN*

211
"Color Coded" ou "Touch Coded"

Prezado Sr. Editor:

Tendo em vista o assunto abordado na "Carta ao Editor" pelo Dr. Gouveia M A. - "Color Coded" ou "Touch Coded" Rev Bras Anest, 1983; 33: 315 - 316, solicitamos a vossa gentileza na publicação desta.

1.º - Nos causou estranheza o fato do Dr. M. A. Gouveia não ter remetido para a revista fotografias de fluxômetros dos três fabricantes de equipamentos de anestesia da indústria nacional.

2.º - Nossa empresa há mais de dois anos colocou no mercado equipamentos a disposição dos usuários de conformidade com as Normas Técnicas Internacionais ISO/DISS 5358.

3.º - Acreditamos que as afirmações do Dr. M. A. Gouveia foram emitidas desconhecendo o que nossa indústria já vem fazendo em prol da normatização dos equipamentos utilizados na Anestesiologia.

4.º - Democraticamente solicitamos que esta seja publicada integra com mesmo espaço e destaque dado a correspondência publicada por V. Sa. nesta revista, bem como as fotos que a acompanham.

Saudações Cordiais

Nino Afonso Fortis
Narcosul-Ap. Cient. Ltda.
Caixa Postal 13121
90000 - Porto Alegre, RS

Prezado Senhor Editor:

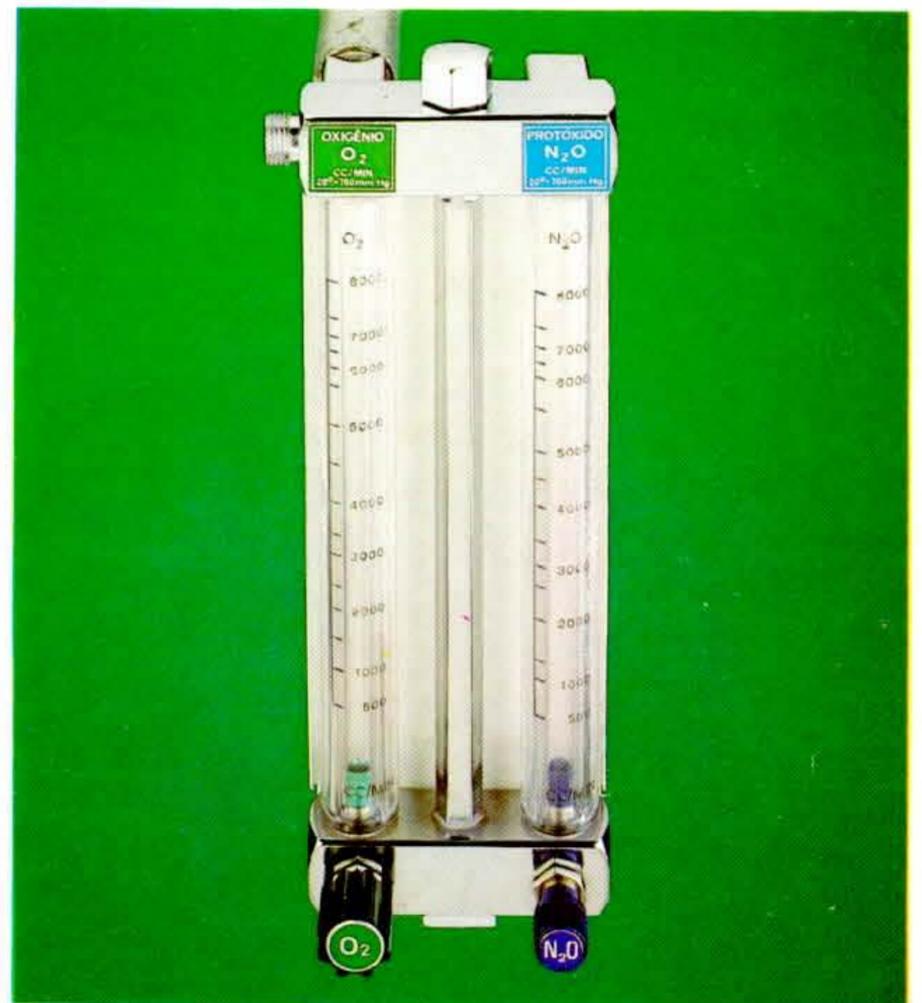
Em virtude da publicação da carta do Dr. Gouveia, M. A. - "Color Coded" ou "Touch Coded" na Rev Bras Anest - 1983; 33: 315 - 316, anexamos correspondência que gostaríamos de ver publicada com igual espaço, destaque e fotos, que talvez venham ajudar a esclarecer os leitores da Rev Bras Anest sobre os procedimentos de segurança adotados pela nossa indústria.

Como não é difícil a identificação dos produtos mostrados pelas fotos publicadas, e como somente os produtos de duas empresas foram mostrados, achamo-nos no direito de solicitar a V.Sa. a mesma atenção dispensada ao Dr. Gouveia.

Certos de vossa pronta atenção e providência, apresentamos nossos protestos de elevada consideração.

Atenciosamente

Nino Afonso Macedo Fortis
Narcosul-Ap. Cient. Ltda
Caixa Postal 13121
90000 - Porto Alegre, RS



Reconhecimento

Prezado Sr. Editor:

De volta do XXX Congresso Brasileiro de Anestesiologia (Fortaleza 16 - 21 x 83) quero levar a público minha satisfação ao ver que nossas indústrias de aparelhos de anestesia já se encontram devidamente padronizadas segundo normas da Comissão de Normas Técnicas da SBA, se adequando às exigências internacionais e correspondendo as expectativas do consumidor¹.

Cumprimento neste momento as indústrias OFTEC, TAKAOKA e NARCOSUL pela simultaneidade da padronização, não deixando dúvidas quanto a sua necessidade de adoção.

Sem mais para o momento, reitero meus protestos e estima e consideração.

Sinceramente

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gouveia M A - "Color Coded" ou "Touch Coded" - Carta ao Editor. Rev Bras Anest, 1983; 33: 315 - 316.

M. A. Gouveia, TSA
Visconde de Pirajá, 379/404
22410 - Rio de Janeiro, RJ