

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM ANESTESIOLOGIA  
CENTRO DE ENSINO E TREINAMENTO HUCAM/UFES**

**IZABELLA FORATINI MERCIER**

**USO DE ADJUVANTES EM RAQUIANESTESIA: UMA REVISÃO NARRATIVA**

VITÓRIA  
2021

IZABELLA FORATINI MERCIER

**USO DE ADJUVANTES EM RAQUIANESTESIA: UMA REVISÃO NARRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Programa de Residência Médica em Anestesiologia da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) – Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM)/Centro de Ensino e Treinamento SBA HUCAM/UFES

Orientador: Prof. Dr. Antônio Roberto Carraretto.

VITÓRIA

2021

**IZABELLA FORATINI MERCIER**

**USO DE ADJUVANTES EM RAQUIANESTESIA: UMA REVISÃO NARRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Programa de Residência Médica em Anestesiologia da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) – Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM)/Centro de Ensino e Treinamento SBA HUCAM/UFES.

Aprovada em \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

**COMISSÃO EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Antônio Roberto Carraretto - UFES  
Orientador

---

Prof. Dr. Erick Freitas Curi – UFES

---

Profa. Dra. Sigmar Áurea Cabral Pereira - UFES

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus pela saúde e coragem para superar os desafios encontrados durante o meu caminho, à minha família por todo apoio e suporte desde os meus primeiros passos até o momento presente. Aos meus professores e orientadores que conheci durante os três anos de programa de residência médica, pela paciência e por me transmitirem seus conhecimentos teórico-práticos. Ao doutor Antônio Roberto Carraretto pela orientação na execução deste trabalho, e pelos ensinamentos conduzidos desde a época de acadêmica de medicina na Universidade Federal do Espírito Santo. Aos meus amigos pela compreensão nos momentos de ausência e pelo companheirismo nos momentos de alegria. Agradeço também, a toda equipe multidisciplinar do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes pela paciência, auxílio e por tanto me ensinarem.

## RESUMO

A raquianestesia é uma técnica anestésica utilizada desde o final do século XIX com a intenção de promover bloqueio anestésico sobre o sítio cirúrgico. Além da evolução dos anestésicos locais, foram associados fármacos que possibilitam uma melhora da qualidade do bloqueio e prolongam a analgesia pós-operatória. Os opioides, sobretudo a morfina e o fentanil, foram os primeiros fármacos empregados, sendo, ainda, os mais populares no uso clínico. Apesar disso, há uma gama de classe medicamentosa que já foi administrada no espaço subaracnóideo que também permitiu melhora na qualidade da raquianestesia e prolongou analgesia pós-operatória. O médico anestesiológico deve conhecer as propriedades dos adjuvantes intratecais e estar preparado para reconhecer seus eventos adversos. Além disso, a segurança destes fármacos quanto à toxicidade no neuroeixo deve ser considerada antes do seu uso clínico.

**Palavras-chave:** Raquianestesia. Adjuvantes. Anestésico. Analgesia pós-operatória. Injeções espinhais. Opioides. Vasoconstritores. Alfa-2 agonistas. Midazolam. Neostigmine. Cetamina. Sulfato de Magnésio.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Cronologia dos principais anestésicos locais espinhais.....	9
Tabela 2 -	Comparação do perfil lipofílico e hidrofílico dos opioides.....	13

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção das publicações utilizadas como referências.....	11
Figura 2 - Infográfico – Principais fármacos aditivos no bloqueio subaracnoideo .....	25

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASA	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
BSA	Bloqueio subaracnóideo
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CO <sub>2</sub>	Gás carbônico
GABA	Ácido gama-aminobutírico
Kg	Quilograma
LCR	Líquido cefalorraquidiano
Mcg	Micrograma
Mg	Miligrama
NMDA	N-metil-D-aspartato



## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>8</b>
<b>2 METODOLOGIA</b> .....	<b>10</b>
<b>3 RESULTADOS</b> .....	<b>11</b>
<b>4 DISCUSSÃO</b> .....	<b>12</b>
<b>2.1 OPIOIDES</b> .....	<b>12</b>
<b>2.1.1 Aspectos gerais</b> .....	<b>12</b>
<b>2.1.2 Opioides intratecais utilizados</b> .....	<b>13</b>
<b>2.1.3 Efeitos colaterais:</b> .....	<b>17</b>
<b>2.2 VASOCONSTRITORES</b> .....	<b>19</b>
<b>2.3 ALFA-2 AGONISTAS</b> .....	<b>19</b>
<b>2.3.1 Clonidina:</b> .....	<b>20</b>
<b>2.3.2 Dexmedetomidina:</b> .....	<b>21</b>
<b>2.4 OUTROS FÁRMACOS</b> .....	<b>22</b>
<b>2.4.1 Midazolam:</b> .....	<b>22</b>
<b>2.4.2 Neostigmine:</b> .....	<b>23</b>
<b>2.4.3 Cetamina:</b> .....	<b>24</b>
<b>2.4.4 Sulfato de magnésio:</b> .....	<b>24</b>
<b>3 CONCLUSÃO</b> .....	<b>26</b>
REFERÊNCIAS.....	27

## 1 INTRODUÇÃO

A administração de fármacos no espaço subaracnóideo iniciou-se no século XIX, em 16 de agosto 1898, quando o cirurgião alemão August Karl Bier introduziu 3 mL de cocaína a 0,5% em um paciente de 34 anos, submetido a ressecção de tumoração tuberculosa em joelho esquerdo<sup>1</sup>.

Poucos anos antes, em 1894, o neurologista americano James Leonard Corning promoveu o mesmo ato anestésico em seus experimentos, após ter administrado solução de cocaína com auxílio de uma agulha “entre os processos espinhosos dorsais inferiores” de um cão, ocasionando perda de coordenação e de sensibilidade dolorosa à estimulação elétrica<sup>2</sup>.

Somente no século XX, a raquianestesia foi sistematizada pelo cirurgião francês Theodore Tuffier que divulgou no V Congresso Europeu de Cirurgia 63 procedimentos realizados sob bloqueio subaracnóideo (BSA), descrevendo as suas técnicas e fundamentos<sup>3</sup>.

Em 1903, foi associada pela primeira vez a adrenalina ao anestésico local pelo cirurgião alemão Heinrich Braun, reduzindo a absorção sistêmica e prolongando o efeito anestésico<sup>4</sup>, e em 1907 foi adicionada glicose a 5% ao anestésico local pelo cirurgião inglês Arthur Barker, melhorando estabilidade e previsão topográfica anestesiada<sup>5</sup>.

Deste então, o BSA foi amplamente aderido, por ser uma técnica anestésica simples, eficaz, de baixo custo e baixa toxicidade, e continuou sendo estudado e otimizado pelos médicos anesthesiologistas.

A ação dos anestésicos locais nas fibras nervosas se dá pelo bloqueio reversível dos canais de sódio voltagem-dependentes, sendo a cocaína a primeira solução isolada, em 1860, seguida pela síntese de diversos outros anestésicos locais (tabela 1).

Tabela 1 - Cronologia dos principais anestésicos locais espinhais

<b>Anestésico local</b>	<b>Ano de introdução/síntese</b>	<b>Origem</b>
Cocaína	1860	Albert Niemann – químico alemão
Procaína	1905	Alfred Einhorn – químico alemão
Lidocaína	1943	Nils Löfgren- químico sueco
Bupivacaína	1957	Ekenstam – químico sueco
Ropivacaína	1987	Bengt Akerman – químico sueco

Fonte: Extraído e adaptado de IMBELLONI, L. E. (2001)<sup>6</sup>.

Após a evolução do anestésico local, outros fármacos foram associados como adjuvantes ao BSA com a finalidade de melhorar a qualidade do bloqueio, prolongar a analgesia e reduzir a dose de anestésico local, assim como suas repercussões hemodinâmicas.

A presente revisão tem por objetivo reunir a literatura científica acerca do uso de adjuvantes em raquianestesia, os efeitos encontrados de acordo com a classe medicamentosa, a dose utilizada, suas vantagens e desvantagens, focando principalmente nos fármacos mais comumente utilizados na prática clínica.

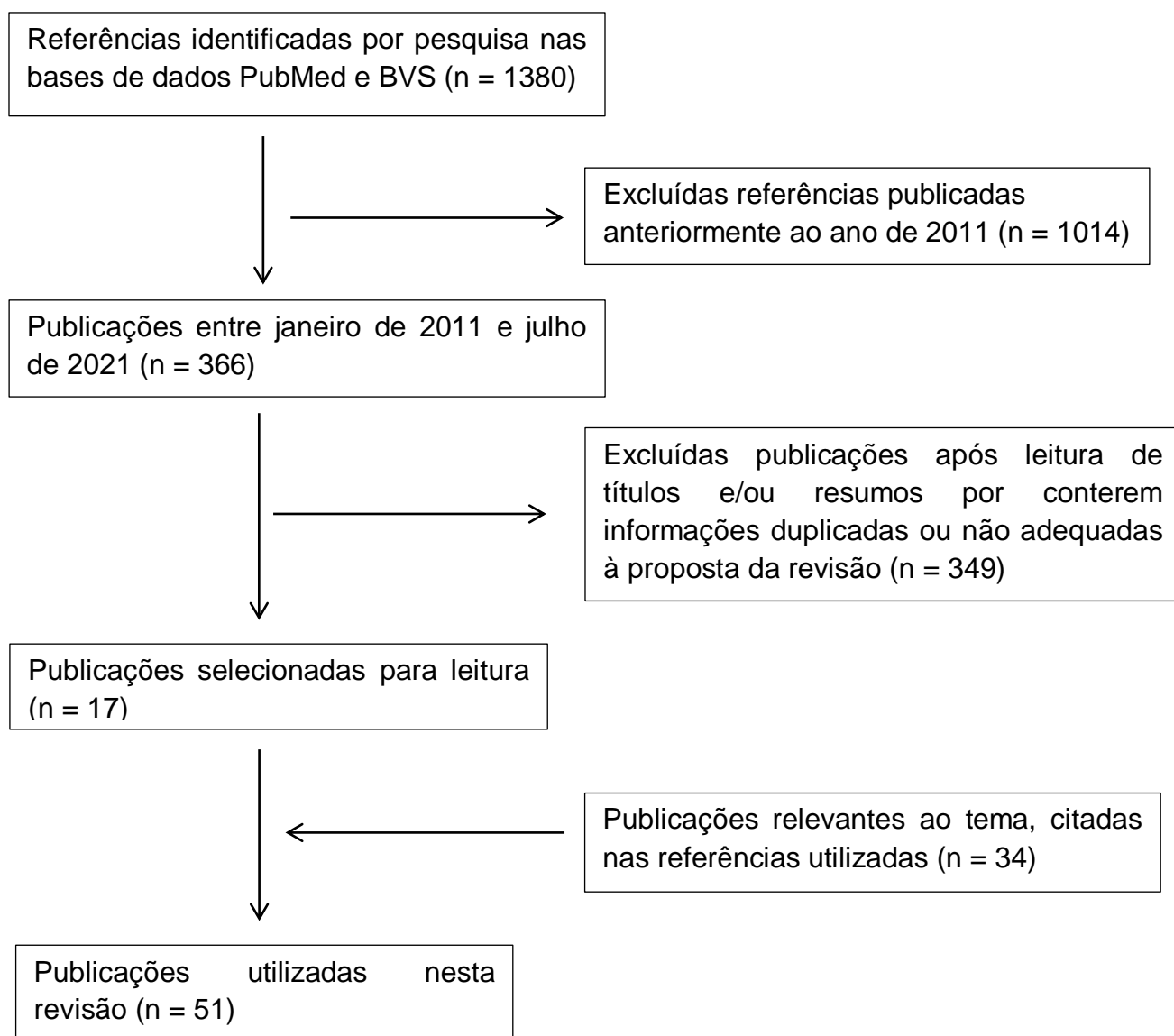
## **2 METODOLOGIA**

Foi realizada uma pesquisa na base de dados de duas plataformas, PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Os descritores DeCS/MeSH utilizando diferentes associações foram: anestesia espinhal, injeção espinhal, bloqueio espinhal, raquianestesia, opioides, neostigmine, clonidina intratecal, dexmedetomidina, cetamina, sulfato de magnésio, adjuvantes intratecais.

### 3 RESULTADOS

Foram encontradas 1380 publicações no total, das quais 366 foram publicadas de janeiro de 2011 a julho de 2021. Após leitura dos títulos e resumos, foram selecionadas as publicações que melhor se enquadram ao tema, das quais 17 foram empregadas como base para a confecção desta revisão. Além disso, foram incluídas outras 34 publicações e utilizados 4 livros-texto, especialmente no que diz respeito à história da raquianestesia e farmacologia dos fármacos adjuvantes.

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção das publicações utilizadas como referências



Fonte: Elaborado pela autora (2021).

## **4 DISCUSSÃO**

O bloqueio simpático causado pela administração intratecal de anestésico local cursa com vasodilatação arterial, reduzindo a resistência vascular periférica, além de venodilatação, que pode evoluir com queda do retorno venoso e do débito cardíaco. O bloqueio das fibras simpáticas cardioaceleradoras, caso o nível de T2 a T4 seja atingido, pode evoluir para bradicardia. A depender da extensão do BSA e características do paciente e da administração do anestésico, as repercussões hemodinâmicas podem levar desde hipotensão arterial até parada cardiorrespiratória<sup>7</sup>.

Com a finalidade de melhorar a qualidade do BSA, prolongando a duração analgésica e reduzindo a dose de anestésico local, portanto, atenuando os eventos hemodinâmicos indesejados, foram associados diversos fármacos adjuvantes.

É importante salientar que a introdução de fármacos ao neuroeixo confere risco inerente de lesão às estruturas nervosas, devido a neurotoxicidade dos componentes antioxidantes, conservantes e excipientes farmacêuticos. Dos opioides, morfina, fentanil e sufentanil apresentam evidências científicas suficientes que comprovam a segurança de seu uso em raquianestesia, nas formulações específicas para este fim. O mesmo é verdadeiro para clonidina, adrenalina, cetamina e neostigmine, desde que em formulações livres de conservantes. Quanto ao midazolam, os dados sobre neurotoxicidade são controversos<sup>8</sup>.

### **2.1 OPIOIDES**

#### **2.1.1 Aspectos gerais**

O uso de opioides no espaço intratecal surgiu no contexto de tratamento de dor em pacientes portadores de neoplasia em 1979<sup>9</sup>. Apesar do primeiro experimento não ter apresentado casuística suficiente para assegurar a efetividade de morfina no neuroeixo no paciente com dor oncológica, foi sugerida a sua administração para analgesia obstétrica e pós-operatória. A partir de então, foi estudada a sua adjuvância em raquianestesia, no manejo da analgesia intra e pós-operatória.

Os opioides se ligam à substância gelatinosa de Rolando e nas lâminas II e V do corno dorsal da medula, com ação sobre as fibras A $\delta$  e C, ativando receptores opioides específicos  $\mu$ ,  $\delta$  ou  $\kappa$  situados na substância cinzenta do corno posterior da medula. Tais receptores opioides estão acoplados a proteína G, que, quando inibidos, reduzem influxo de cálcio pré-sináptico, inibem a enzima adenilato ciclase e aumentam influxo pós-sináptico de potássio. Isso culmina em inibição da liberação do impulso e hiperpolarização celular. Essa ação ocasiona redução da transmissão excitatória por queda da liberação de glutamato e substância P<sup>10</sup>.

Os opioides utilizados no neuroeixo apresentam densidade levemente hipobárica (tabela 2), e, portanto, sua associação a anestésicos locais não irá alterar a baricidade da solução. Quando associado a bupivacaína hiperbárica, a solução anestésica continuará hiperbárica. Quando associado a bupivacaína isobárica, a solução final continuará com comportamento hipobárico a 37 °C.

Do ponto de vista clínico, a característica mais relevante do uso de opioides no neuroeixo é o grau de lipossolubilidade. A tabela 2 compara as propriedades de dois dos mais utilizados fármacos opioides no BSA.

**Tabela 2 - Comparação do perfil lipofílico e hidrofílico dos opioides**

<b>Fármaco</b>	<b>Fentanil – lipofílico</b>	<b>Morfina – hidrofílica</b>
Início de ação	Rápido (10 – 20 minutos)	Lento (30 – 60 minutos)
Dispersão cefálica	Mínima	Significante
Duração de ação	Curta (4 – 6 horas)	Prolongada (18 – 24 horas)
Tempo de depressão respiratória	0 – 1 hora	Até 24 horas

Fonte: Extraído e adaptado de COSGRAVE D.; SHANAHAN E.; CONLON N. (2017)<sup>11</sup>.

## **2.1.2 Opioides intratecais utilizados**

### **2.1.2.1 Morfina:**

A morfina é um opioide hidrofílico, característica esta que resulta em lenta penetração no tecido neural além de lenta eliminação. Isso confere as suas características de maior latência de instalação de efeito analgésico e duração de ação prolongada, de até 24 horas<sup>12</sup>. É mais comumente utilizada nas doses de 50 a 100 mcg.

A hidrossolubilidade da morfina favorece maior dispersão cefálica, e, portanto, pode ocasionar redução da resposta do centro respiratório ao CO<sub>2</sub>. Desta forma, deve-se atentar para maior chance de depressão respiratória tardia<sup>8</sup>. Por esse motivo, a morfina intratecal é contraindicada em procedimentos ambulatoriais. Outros efeitos esperados são pruridos e vômitos, também relacionados a maior dispersão rostral deste fármaco hidrofílico<sup>13</sup>. Tais eventos indesejáveis relacionados ao uso de morfina são dose-dependentes<sup>14</sup>.

Devido às diferentes características quanto ao período de instalação e duração analgésica, foi estudado o uso de morfina associado a fentanil no BSA, com a intenção de reunir a menor latência do fentanil à melhor analgesia da morfina. Porém o tempo de início do bloqueio sensitivo não é significativamente diferente quando se associam os dois opioides ao anestésico local, além de não haver vantagem quanto à qualidade do bloqueio no período intraoperatório<sup>12</sup>.

#### **2.1.2.2 Fentanil:**

O fentanil é um opioide lipofílico, utilizado nas doses entre 10 e 25 mcg, com rápido início de ação e baixa tendência a dispersão rostral, portanto apresenta menor risco de depressão respiratória no pós-operatório. Quanto menor a sua dose, menor o seu efeito sobre o músculo detrusor da bexiga e do tônus esfíncteriano, evitando retenção urinária<sup>15</sup>.

Estudos evidenciam que o uso de fentanil associado à bupivacaína prolonga a duração do bloqueio e aumenta o nível de bloqueio sensitivo, sem atrasar a recuperação do bloqueio motor<sup>16,17</sup>. Por tais características, é o opioide de escolha quando se pensa em recuperação precoce para procedimentos ambulatoriais que não exijam analgesia intensa e prolongada<sup>11</sup>.

#### **2.1.2.3 Sufentanil:**

O sufentanil é utilizado nas doses de 2,5 a 10 mcg, e, assim como o fentanil, é um opioide lipossolúvel. A lipossolubilidade confere ao sufentanil espinhal uma baixa latência, de 5 a 10 minutos<sup>18</sup>. Comparado ao fentanil, tem duração analgésica mais prolongada, de até 7 horas<sup>17</sup>, e prolonga o bloqueio motor<sup>19</sup>.



Devido à característica de baixa latência e alta potência, o sufentanil é um opioide amplamente utilizado em analgesia de parto, inclusive como fármaco único na dose de 5 a 10 mcg, porém a adição de menores doses como 2,5 a 5 mcg, associado a baixas doses de bupivacaína hiperbárica determina maior duração e melhor qualidade analgésica<sup>20</sup>.

#### **2.1.2.4 Meperidina:**

A meperidina é um opioide de média lipossolubilidade, cuja administração intratecal foi estudada nas décadas de 80 e 90, tendo sido evidenciado efeito anestésico local, além de analgesia prolongada quando utilizado na dose de 1 mg/kg, com início de bloqueio sensitivo em aproximadamente 6 minutos. Após administração intratecal, também foi observada rápida absorção sistêmica, de aproximadamente 2 minutos, pela reabsorção pelas vilosidades aracnoides<sup>21</sup>.

Apesar da reabsorção sistêmica, a concentração plasmática mantinha-se em faixas sub-analgésicas. Foi concluído que seu efeito analgésico prolongado, com relatos de até 48 horas de analgesia, era devido a ligação aos receptores opioides na medula espinhal<sup>21</sup>.

A sua solução a 5% apresentava característica hiperbárica, sem necessidade de adição de solução glicosada. Estudos da década de 90 evidenciaram que, após sua administração intratecal os pacientes apresentavam sonolência com fácil despertar aos chamados, náuseas e vômitos pós-operatórios e prurido. Entretanto, comparado à lidocaína a 5%, apresentou menor incidência de hipotensão e menor bloqueio motor, além de analgesia prolongada, sendo considerada uma solução satisfatória em raquianestesia, sobretudo em cesáreas e cirurgias proctológicas orificiais<sup>22</sup>.

Uma meta-análise de 2017 evidenciou que o uso de baixas doses de meperidina (0,05 a 0,5 mg/kg) associada ao anestésico local permitiu adequada analgesia com menor ocorrência de náuseas e vômitos, além de prevenir a ocorrência de tremores<sup>23</sup>. Atualmente, a meperidina não é utilizada com frequência, devido perfil neurotóxico desconhecido<sup>24</sup>.

### **2.1.2.5 Hidromorfona:**

A hidromorfona é um opioide semi-sintético que, apesar de lipofílico, apresentou propriedades similares à morfina intratecal, sendo utilizada como fármaco alternativo. A dosagem de 50 a 100 mcg produz analgesia e efeitos colaterais similares à morfina intratecal na dose de 100 a 200 mcg. Em modelos animais, não apresentou neurotoxicidade<sup>8,25</sup>. Por não haver dados consistentes a respeito de toxicidade em humanos e por promover analgesia semelhante à morfina, é um fármaco pouco utilizado.

### **2.1.2.6 Diamorfina:**

A diamorfina é um opioide composto da heroína, é utilizada nas doses de 300 a 400 mcg, com uso clínico permitido apenas no Reino Unido. Este fármaco é um pró-fármaco lipossolúvel, que possibilita rápido início de ação como fentanil. Apesar da lipossolubilidade, sua duração parece ser maior do que a do fentanil ou do sufentanil, visto que no corno posterior da medula espinhal, é convertida em morfina e 6-monoacetil morfina. Associado ao prolongamento da ação analgésica, encontra-se o risco de depressão respiratória pós-operatória como o apresentado pela morfina intratecal<sup>8,24</sup>.

### **2.1.2.7 Nalbufina:**

A nalbufina é um opioide sintético com efeito  $\kappa$  agonista e  $\mu$  antagonista, resultando em analgesia pela ligação aos receptores  $\kappa$  espinhais e supra-espinhais, sem apresentar efeitos indesejáveis do agonismo aos receptores  $\mu$ , como o prurido<sup>26</sup>. Estudo publicado este ano demonstrou que o uso de 0,8 mg de nalbufina como adjuvante intratecal prolongou duração do bloqueio sensitivo, comparável ao fentanil como adjuvante, sem aumentar efeitos colaterais. Além disso, foi evidenciada a vantagem de prolongar a analgesia pós-operatória<sup>27</sup>. Até então, não há dados na literatura que sugiram neurotoxicidade associado ao uso de nalbufina intratecal.

### **2.1.2.8 Metadona:**

A metadona é um agonista opioide altamente lipossolúvel e potente, de meia-vida prolongada, em torno de 24 h. Foi utilizada por via intratecal em poucos estudos, no tratamento de dor neoplásica e dor pós-operatória, com relatos de administrações

totais diárias de 5 a 60 mg<sup>28,29</sup>. Entretanto, faltam publicações que experimentem melhor o seu uso em raquianestesia e quanto a possível efeito neurotóxico.

#### **2.1.2.9 Tramadol:**

Tramadol é um fármaco pró-opioide de mecanismo de ação diferente dos demais, por apresentar agonismo em receptor opioide  $\mu$ , e inibir a recaptação de noradrenalina e serotonina. Estudos evidenciam que o uso de tramadol como adjuvante em raquianestesia prolonga efeito analgésico, em doses utilizadas de 10 a 25 mg<sup>30,31</sup> e, comparado ao fentanil intratecal, apresenta menor ocorrência de tremores perioperatórios<sup>30</sup>. Apesar de não haver relato de neurotoxicidade associado ao seu uso intratecal em estudos com animais, ainda há preocupação quanto à sua aplicação direta em tecido nervoso humano, e mais estudos serão necessários para a segurança de seu uso na rotina anestesiológica.

#### **2.1.3 Efeitos colaterais:**

Assim como o uso de opioides por via endovenosa, os opioides no neuroeixo apresentam efeitos colaterais indesejados, tais como: prurido, náuseas, vômitos, retenção urinária e depressão respiratória.

##### **2.1.3.1 Prurido:**

O mecanismo responsável pelo prurido induzido por opioides intratecais parece estar relacionado à ativação dos receptores  $\mu$  na medula espinhal e no núcleo trigeminal, sendo mais comum o prurido na região superior do tórax, face e região cervical. Outro mecanismo que parece estar relacionado ao prurido é a ativação de receptores serotoninérgicos no corno dorsal da medula<sup>32</sup>.

A nalbufina é um analgésico agonista de receptores  $\kappa$  e antagonista parcial de receptores  $\mu$ . Desta forma, pela propriedade antagonista de receptores  $\mu$ , ela pode ser utilizada como tratamento do prurido<sup>32</sup>.

O droperidol é um neuroléptico antidopaminérgico, com atividade também em receptores adrenérgicos alfa-1 e alfa-2, serotoninérgico 5HT-2, histaminérgicos H-1 e receptores opioides  $\mu$ . O mecanismo associado à atenuação do prurido pelo

droperidol ainda não está bem definido, embora ensaios clínicos evidenciem seu efeito antipruriginoso<sup>32,33</sup>.

O propofol é um fármaco hipnótico que interage com o sistema neurotransmissor inibitório do ácido gama-aminobutírico. Em doses sub-hipnóticas, apresenta propriedades antipruriginosas, ansiolíticas e antieméticas<sup>33</sup>.

Ondansetrona é um antagonista de receptor 5-HT<sub>3</sub>, utilizado na profilaxia de náuseas e vômitos, e também estudado na profilaxia e tratamento do prurido induzido pelos opioides intratecais. Porém, foi evidenciado efeito inferior ao da nalbufina e droperidol<sup>32</sup>.

Por não apresentar origem histaminérgica, não há vantagem na utilização de anti-histamínicos no tratamento do prurido induzido por opioides intratecais.

#### **2.1.3.2 Náuseas e vômitos:**

Os opioides apresentam atividade emetogênica por estimulação direta à zona quimiorreceptora de gatilho na área postrema, localizada na extremidade caudal do 4º ventrículo. A incidência deste efeito colateral é maior com opioides hidrossolúveis por maior dispersão rostral. A profilaxia e/ou tratamento pode ser realizada com agentes anticolinérgicos muscarínicos como escopolamina, antiserotoninérgicos como ondansetrona e antidopaminérgicos como droperidol<sup>34</sup>.

#### **2.1.3.3 Retenção urinária:**

O uso de opioides provoca redução da contratilidade da musculatura detrusora da bexiga, dificultando a micção espontânea<sup>11</sup>.

#### **2.1.3.4 Depressão respiratória:**

A depressão respiratória é a complicação dose-dependente mais temida. A analgesia precede a sedação que precede a depressão respiratória, a qual pode ter difícil detecção por não monitorização do CO<sub>2</sub> expirado. É mais observada em fármacos hidrofílicos, que reduzem a resposta do centro respiratório ao aumento do CO<sub>2</sub><sup>11</sup>. A depressão respiratória pode ser revertida com naloxone, e o paciente deve ser monitorizado no pós-operatório por no mínimo 24 horas.

## 2.2 VASOCONSTRITORES

A adrenalina também é descrita como adjuvante em raquianestesia, e o mecanismo pelo qual este fármaco melhora o bloqueio anestésico é de reduzir a reabsorção sistêmica de anestésico local, mediada pela vasoconstrição causada pelo alfa-1 agonismo. A adrenalina melhora o efeito, sobretudo, de anestésicos de curta duração, como a lidocaína<sup>35</sup>.

A adição de 0,1 a 0,5 mg de adrenalina prolonga tanto bloqueio sensitivo quanto motor, sendo este efeito dose-dependente, sem afetar a latência e altura de bloqueio<sup>17</sup>.

Sem a adição de anestésicos locais, a adrenalina isolada não oferece benefício analgésico intratecal.

Seus efeitos colaterais incluem taquicardia e hipertensão. Também foram descritos na literatura sintomas vagos semelhantes à gripe, como mialgia, artralgia, congestão nasal<sup>17,36</sup>.

## 2.3 ALFA-2 AGONISTAS

Os fármacos alfa-2 agonistas atuam em receptores pré e pós-sinápticos no corno posterior da medula espinhal. A ativação pré-sináptica reduz a liberação de neurotransmissores catecolaminérgicos, e a ativação pós-sináptica promove hiperpolarização e redução da transmissão sináptica, sobretudo com efeito sobre fibras C não mielinizadas, responsáveis pela condução de estímulos dolorosos, térmicos e nociceptivos<sup>10,17</sup>.

A ação nos lócus cerúleos na ponte, responsável pela vigilância, ocasiona efeitos sedativos. Esse efeito é dose-dependente, e inicia aproximadamente 20 a 30 minutos após a administração de clonidina intratecal<sup>37</sup>.

A vantagem sobre os opioides intratecais é o prolongamento da analgesia sem provocar os indesejáveis efeitos de prurido, náuseas, vômitos, retenção urinária e depressão respiratória. Entretanto, podem-se observar como possíveis efeitos colaterais aumento da incidência de hipotensão arterial, bradicardia e sonolência.

### 2.3.1 Clonidina:

Clonidina é um fármaco agonista alfa-2 adrenérgico, previamente desenvolvido como agente anti-hipertensivo. Na década de 80, foi introduzido em anestesia devido seus efeitos sedativos e analgésicos. Ao ativar receptores alfa-2 adrenérgicos pré-sináptico, ela participa de um feedback negativo sobre a liberação de noradrenalina, potencializando ação parassimpática. Tal mecanismo explica a queda da frequência cardíaca e da pressão arterial<sup>10</sup>.

A dose de clonidina intratecal ainda é um assunto controverso, utilizada na ampla faixa de 15 a 150 mcg. Para tanto, estudos são realizados comparando diferentes doses de clonidina, associado a diferentes doses de anestésico local, administrado em diferentes perfis de pacientes.

Kaabachi *et al.* (2007), promoveram estudo em pacientes adolescentes, utilizando a dose de 1 mcg/kg de clonidina, associado a bupivacaína, observando bloqueio sensitivo prolongado por 30 minutos, bloqueio motor por 60 minutos e analgesia por mais 120 minutos, quando comparados ao grupo controle (anestésico local puro)<sup>38</sup>. Estudo prévio do mesmo autor evidenciou que o uso de 2 mcg/kg de clonidina, em população adolescente, provocou aumento de incidência de hipotensão arterial e bradicardia<sup>38,39</sup>.

Uma metanálise e revisão sistemática de 2017 concluiu a presença do efeito de dose-resposta do uso de clonidina intratecal em cirurgias cesarianas. Foi avaliada a duração do efeito analgésico e bloqueio sensitivo e motor. Menores doses, definidas entre 15 – 49 mcg, apresentam duração média analgésica de aproximadamente 176 minutos, e doses maiores, definidas entre 76 – 150 mcg apresentam duração média analgésica de 258 minutos. Duração média do bloqueio motor aumentou de 14,2 minutos com doses baixas para 120 minutos com doses altas<sup>37</sup>.

Essa metanálise foi realizada no contexto de bloqueio anestésico apenas para cesáreas, e não evidenciou a presença de hipotensão arterial como efeito dose-dependente<sup>37</sup>.

Em relação à população idosa, os efeitos hemodinâmicos podem ser mais pronunciados. Um estudo de 2014 com pacientes acima de 60 anos, submetidos a

cirurgias ortopédicas de membros inferiores, evidenciou que o uso de até 15 e 30 mcg de clonidina no BSA pode ser realizado com segurança, aumentando efeito analgésico e tempo de bloqueio sensitivo e motor, sem o advento da hipotensão arterial, quando comparado a apenas anestésico local. Entretanto, esse estudo foi realizado apenas com pacientes de estado físico ASA I e ASA II (*American Society of Anesthesiologists*), não se podendo afirmar a respeito de dose adequada de clonidina intratecal para pacientes em demais estados físicos ASA. Além disso, o estudo utilizou uma dose baixa de bupivacaína hiperbárica (9 mg), para procedimentos ortopédicos dos membros inferiores<sup>40</sup>.

Quando avaliou o efeito da clonidina em bloqueio subaracnóideo alto, associado a 17,5 mg de bupivacaína hiperbárica em pacientes de 18 a 60 anos, estado físico ASA I, outro estudo evidenciou que doses de 45 e 75 mcg de clonidina prolongaram analgesia e bloqueios sensitivo e motor. Entretanto, a dose de 75 mcg aumentou significativamente a incidência de hipotensão arterial perioperatória<sup>41</sup>.

### **2.3.2 Dexmedetomidina:**

A dexmedetomidina é um fármaco alfa-2 agonista, com afinidade a esse receptor 8 vezes maior do que a clonidina. Seu uso na prática anestésica confere aos pacientes efeitos sedativo, ansiolítico e analgésico, além de apresentar propriedades simpatomolíticas. A dexmedetomidina não cursa com depressão respiratória<sup>42</sup>.

Desde a década de 90, estudos em animais evidenciam ação antinociceptiva do uso intratecal de 3 a 10 mcg de dexmedetomidina. Este efeito é dose-dependente<sup>43</sup>.

Kanazi *et al.* (2006), promoveram um estudo com 60 pacientes entre 60 e 80 anos, estados físicos ASA I a III submetidos a ressecção transuretral de próstata. Foi comparado a qualidade do bloqueio anestésico utilizando 12 mg de bupivacaína hiperbárica (grupo controle) e 12 mg de bupivacaína hiperbárica associada a 3 mcg de dexmedetomidina ou 30 mcg de clonidina. O uso dos fármacos alfa-2 agonistas aumentou significativamente o tempo de bloqueio sensitivo e motor e a duração de analgesia pós-operatória. Seus efeitos foram considerados equipotentes e não apresentaram aumento na incidência de eventos hemodinâmicos indesejáveis tais como hipotensão arterial ou bradicardia<sup>44</sup>.

Quanto à segurança de sua administração, foi comprovado que doses até 10 mcg de dexmedetomidina não representam aumento na incidência de eventos adversos como depressão respiratória, náuseas, vômitos, hipotensão arterial e bradicardia.

Até o presente momento, em curto prazo o uso deste fármaco não apresentou comportamento neurotóxico, porém faltam estudos para concluir seu desempenho em longo prazo<sup>45</sup>. Outra limitação para o seu amplo uso na prática anestésica é o alto custo quando comparado aos adjuvantes utilizados rotineiramente.

## **2.4 OUTROS FÁRMACOS**

### **2.4.1 Midazolam:**

Em 1982, foi publicado na revista *The Lancet* um estudo sobre a utilização, pela primeira vez, do benzodiazepínico midazolam por via intratecal em cães, que observou redução da resposta simpática após estimulação de nervo tibial, concluindo uma ação na via nociceptiva na medula espinhal<sup>46</sup>.

Midazolam suprime excitabilidade sensorial e motora dos neurônios espinais atuando sobre os receptores do ácido gama-aminobutírico (GABA). No neuroeixo, associado aos anestésicos locais, parece prolongar duração do bloqueio sensitivo e a analgesia pós-operatória. Alguns estudos sugerem que o midazolam intratecal está envolvido na liberação de opioides endógenos, portanto apresentando potencialização antinociceptiva semelhantes à morfina<sup>47,48</sup>.

As doses usualmente utilizadas nos estudos são de 1 a 2 mg. Doses inferiores a 1 mg aparentam não exercer influência sobre analgesia<sup>49</sup>. Estudo utilizando 100 pacientes entre 18 e 60 anos, de estados físicos ASA I e II demonstrou que o tempo de bloqueio sensitivo prolongou a média de 90,8 minutos com uso de 15 mg de bupivacaína hiperbárica para 115,8 minutos com uso de 15 mg de bupivacaína hiperbárica associada a 2 mg de midazolam sem conservante. Essa diferença foi estatisticamente significativa. Entretanto, não houve prolongamento do bloqueio motor<sup>48</sup>.



Em doses maiores, tipicamente três ou mais vezes do que a dose necessária para produzir analgesia, o midazolam parece interferir na duração do bloqueio motor<sup>25</sup>.

Estudo realizado em cesáreas de pacientes ASA I demonstrou que o uso de 2 mg de midazolam intratecal não apresentou efeito adverso materno-fetal. A associação de 7,5 mg de bupivacaína hiperbárica a 2 mg de midazolam obteve qualidade e analgesia comparável a 11 mg de bupivacaína hiperbárica isolada, com a vantagem significativa de menor hipotensão arterial e necessidade do uso de vasopressores. Diferente da apresentação endovenosa, sua utilização no espaço subaracnóideo não promove sedação ou depressão respiratória<sup>50</sup>.

Estudos em ratos na década de 90 inferiram a possibilidade de lesão tecidual e vascular em neuroeixo com o uso de midazolam, mesmo em composição livre de conservantes<sup>51</sup>. Apesar dos trabalhos iniciais aventarem perfil neurotóxico, estudos mais recentes em humanos demonstram segurança no uso de midazolam livre de conservantes<sup>25</sup>.

#### **2.4.2 Neostigmine:**

Neostigmine é um agente inibidor da enzima acetilcolinesterase e, portanto, inibe a degradação de acetilcolina endógena. A acetilcolina apresenta propriedades analgésicas intrínsecas, e foi encontrada em concentração elevada no líquido cefalorraquidiano (LCR) após estimulação algica periférica. O aumento da acetilcolina liberada de fibras simpáticas pré-ganglionares podem neutralizar as ações simpátolíticas dos anestésicos locais ou alfa-2 agonistas, reduzindo grau de hipotensão arterial<sup>52</sup>. Além disso, indiretamente, o aumento de acetilcolina provoca aumento da síntese local de óxido nítrico<sup>53</sup>.

A neostigmine tem características hidrofílicas e, portanto, apresenta dispersão cefálica, que seria responsável pelos efeitos adversos de náuseas e vômitos de difícil tratamento, em uma relação dose-dependente. Doses excedendo 100 mcg estão associadas a tais efeitos, além de fraqueza em extremidades inferiores<sup>17</sup>. Sedação, prurido e depressão respiratória não foram observados como correlacionados ao uso deste fármaco.

Estudos da década de 90 demonstraram que doses superiores a 150 mcg seriam necessárias para produzir efeito analgésico<sup>54</sup>. Entretanto, doses menores são o suficiente para melhorar duração analgésica quando associadas a opioides e alfa-2 agonistas, explicando um possível sinergismo com outros fármacos<sup>17</sup>.

Devido à forte presença dos efeitos colaterais supracitados, doses superiores a 25 mcg são desencorajadas, porém o uso clínico de neostigmine intratecal carece de mais estudos a respeito de suas vantagens<sup>8</sup>.

### **2.4.3 Cetamina:**

A cetamina é um fármaco envolvido na via anti-nociceptiva por meio do antagonismo não competitivo de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). A adição de cetamina em doses de 0,05 a 0,1 mg/kg associado a bupivacaína parece acelerar o tempo de instalação do bloqueio sensitivo e motor, porém estudos acerca de seu efeito analgésico ainda são controversos.

Estudos relatam que não prolonga a duração analgésica e não altera o consumo de analgésicos no período pós-operatório<sup>17</sup>.

Doses superiores a 25 mg provocam efeitos colaterais significativos, sem apresentar melhora na qualidade do bloqueio subaracnóideo. Os efeitos colaterais descritos na literatura são: sedação, nistagmo, tontura, náuseas, vômitos e distúrbios psicomiméticos<sup>6,17</sup>.

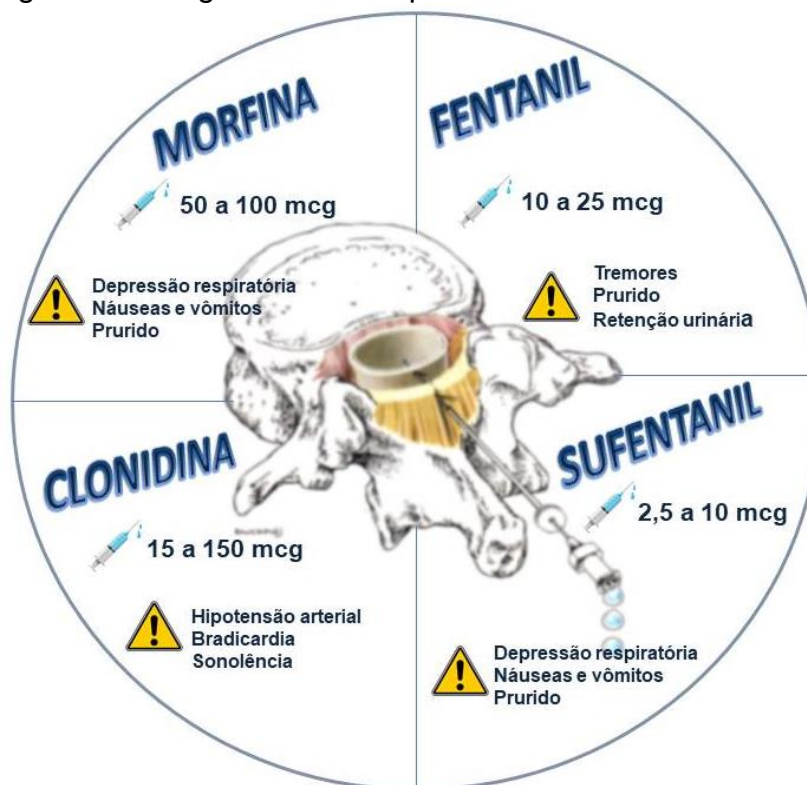
### **2.4.4 Sulfato de magnésio:**

Magnésio é um fármaco antagonista não competitivo de receptores NMDA, e, assim como a cetamina, sua propriedade antinociceptiva está relacionada ao bloqueio destes receptores presentes no corno posterior da medula espinhal<sup>17</sup>.

Estudos em humanos utilizando doses de 50 a 100 mg associado a anestésico local intratecal evidenciaram atraso na reversão do bloqueio sensitivo e motor. Além disso, é observado aumento da qualidade analgésica intra e pós-operatória, reduzindo consumo de morfina no pós-operatório.

O prolongamento do tempo de bloqueio motor é um fator impeditivo para sua utilização ambulatorial. Apesar disso, não foi observada ocorrência de efeitos colaterais como depressão respiratória, prurido, náuseas, vômitos e instabilidade hemodinâmica. Não foi documentado até o presente momento lesão tecidual nervosa causada por administração intratecal de magnésio, porém mais estudos são necessários para assegurar esta informação<sup>55</sup>.

Figura 2 – Infográfico – Principais fármacos aditivos no BSA



Fonte: Elaborado pela autora (2021).

### 3 CONCLUSÃO

A administração de fármacos adjuvantes no espaço intratecal é de suma importância para a melhora da qualidade anestésica intraoperatória e analgésica pós-operatória. Fármacos de distintas classes medicamentosas já foram administrados e testados no bloqueio subaracnóideo, embora o uso de opioides seja o mais popular.

Até o presente momento, morfina, fentanil, sufentanil e clonidina são os fármacos administrados de forma segura na rotina anestésica, os quais comprovadamente não apresentam papel neurotóxico, e possibilitam prolongamento analgésico e redução da dose de anestésico local. Tratando-se de procedimento cirúrgico que requeira analgesia prolongada, preconiza-se utilização de 50 a 100 mcg de morfina intratecal. Em procedimentos de caráter ambulatorial, pode-se utilizar 10 a 25 mcg de fentanil ou 2,5 a 10 mcg de sufentanil, promovendo analgesia de até 6 a 7 horas, respectivamente. Clonidina na dose de 15 a 150 mcg demonstra prolongamento de bloqueio anestésico sensitivo e motor. Apesar da ampla faixa posológica recomendada na literatura, 15 a 45 mcg são suficientes para prolongar a analgesia, e a dose deve ser escolhida de acordo com faixa etária e comorbidades do paciente.

O médico anesthesiologista deve conhecer o efeito analgésico e as propriedades dos adjuvantes intratecais e estar preparado para reconhecer seus eventos adversos. Além disso, a segurança destes fármacos e a comprovação acerca do perfil neurotóxico devem ser consideradas antes do seu uso clínico.

## REFERÊNCIAS

- 1 - BIER, A. Versuche über Cocainisierung des Rückenmarkes. **Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie**. v. 51, p. 361-369, 1899.
- 2 - CORNING, J. L. Spinal Anaesthesia and Local Medication of the Cord. **NY Med J.**, v. 42, p. 483-485, 1895.
- 3 - TUFFIER, T. L'analgésie Chirurgicale par Voie Rachidienne (injections sous-arachnoïdiennes de cocaïne): Technique, résultats, indications. **L'Oeuvre Medico-Chirurgical**, n. 24, p. 855-898, 1901.
- 4 - BRAUN, H. Über den Einfluß der Vitalität der Gewebe auf die örtlichen und allgemeinen Giftwirkungen localanästhesirender Mittel und über die Bedeutung des Adrenalins auf die Localanästhesie. **Arch. Klin. Chir.** v. 69, p.541-591, 1903.
- 5 - BARKER, A. E. A Report on Clinical Experiences with Spinal Analgesia in 100 Cases, and Some Reflections on the Procedure. **Br Med J.**, v. 1, n. 2412, p. 665-674, 1907.
- 6 - IMBELLONI, L. E. Tratado de Anestesia Raquidiana. Curitiba: L. E. Imbelloni, p. 75-96, 2001.
- 7 - BROWN, D. L. *et al.* Regional Anesthesia and Local Anesthetic-Induced Systemic Toxicity: Seizure Frequency and Accompanying Cardiovascular Changes. **Anesth Analg**, v. 81, n. 2, p. 321-328, 1995.
- 8 - SCHUG, S. A. *et al.* Neuraxial Drug Administration: A Review of Treatment Options for Anaesthesia and Analgesia. **CNS drugs**, v. 20, n. 11, p. 917-933, 2006.
- 9 - WANG, J. F.; NAUSS, L. A.; THOMAS, J. E. Pain Relief by Intrathecally Applied Morphine in Man. **Anesthesiology**, v. 23, n. 6, p. 384, 1979.
- 10 - MANICA, J. T. (Org). **Anestesiologia**. 4. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, p.760-776, 2018.
- 11- COSGRAVE D.; SHANAHAN E.; CONLON N. Intrathecal Opioids. **WFSA**. Anaesthesia Tutorial of the Week, Tutorial 347, p. 1-6, 2017.
- 12 - KARAMAN, S. *et al.* The effects of morphine and fentanyl alone or in combination added to intrathecal bupivacaine in spinal anesthesia for cesarean section. **Agri**, v. 23, n. 2, p. 57-63, 2011.
- 13 - COHEN, S. P.; DRAGOVICH, A. Intrathecal Analgesia. **Anesthesiol Clin**, v. 25, n. 4, p. 863-882, 2007.

- 14 - GEHLING, M.; TRYBA, M. Risks and side-effects of intrathecal morphine combined with spinal anaesthesia: a meta-analysis. **Anaesthesia**, v. 64, n. 6, p. 643-651, 2009.
- 15 - CANGIANI, L. M. *et al.* Tratado de Anestesiologia, 8. ed. São Paulo: Atheneu, v. 1, p. 1687 – 1724, 2017.
- 16 - BIRNBACH, D. J. *et al.* Intrathecal Fentanyl, Sufentanil, or Placebo Combined with Hyperbaric Mepivacaine 2% for Parturients Undergoing Elective Cesarean Delivery. **Anesth Analg**, v. 96, n. 3, p. 852-858, 2003.
- 17 - STAIKOU, C.; PARASKEVA, A. The effects of intrathecal and systemic adjuvants on subarachnoid block. **Minerva Anesthesiol**, v. 80, n. 1, p. 96-112, 2013.
- 18 - DOURADO, A. D. *et al.* Associação de sufentanil a dose reduzida de bupivacaína hiperbárica em raquianestesia para cesariana: ensaio clínico randomizado. **Rev Bras Anesthesiol**, v. 66, p. 622-627, 2016.
- 19 - HASSANI, V. *et al.* Bupivacaine-Sufentanil Versus Bupivacaine-Fentanyl in Spinal Anesthesia of Patients Undergoing Lower Extremity Surgery. **Anesth Pain Med**, v. 4, n. 2, 2014.
- 20 - YAMAGUCHI, E. T. *et al.* Sufentanil Subaracnóideo Associado à Bupivacaína Hiperbárica para Analgesia de Parto: É Possível Reduzir a Dose do Opióide? **Rev Bras Anesthesiol**, v. 54, p. 145-152, 2004.
- 21 - NAGUIB, M.; FAMEWO, C. E.; ABSOOD, A. Pharmacokinetics of meperidine in spinal anaesthesia. **Can Anaesth Soc J**, v. 33, n. 2, p. 162, 1986.
- 22 - KAFLE, S. K. Intrathecal meperidine for elective caesarean section: a comparison with lidocaine. **Can J Anaesth**, v. 40, n. 8, p. 718-721, 1993.
- 23 - LIN, Y. C. *et al.* Preventing shivering with adjuvant low dose intrathecal meperidine: A meta-analysis of randomized controlled trials with trial sequential analysis. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 1-14, 2017.
- 24 - MILLER, R. D., (Ed.). Miller Anesthesia. 8. ed. Estados Unidos: Elsevier Saunders, v. 1, cap. 56, 2018.
- 25 - RATHMELL, J. P.; LAIR, T. R.; NAUMAN, B. The role of intrathecal drugs in the treatment of acute pain. **Anesth Analg**, v. 101, n. 5S, p. S30-S43, 2005.
- 26 - CHETTY, D. K. *et al.* Comparison of intrathecal nalbuphine hydrochloride and clonidine hydrochloride as an adjuvant to hyperbaric bupivacaine in abdominal hysterectomy. **Anesthesia, essays and researches**, v. 12, n. 2, p. 402, 2018.
- 27 - BINDRA, T. K.; KUMAR, P.; JINDAL, G. Postoperative Analgesia with Intrathecal Nalbuphine versus Intrathecal Fentanyl in Cesarean Section: A Double-Blind Randomized Comparative Study. **Anesth Essays Res**, v. 12, n. 2, p. 561, 2018.

- 28 - BARBOSA, J. O.; GARCIA, M. A; GARCIA, J. B. Revisiting methadone: pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical indication. **Rev Dor**, v. 16, p. 60-66, 2015.
- 29 - HASSENBUSCH, S. J. *et al.* Polyanalgesic Consensus Conference 2003: an update on the management of pain by intraspinal drug delivery—report of an expert panel. **J Pain Symptom Manag**, v. 27, n. 6, p. 540-563, 2004.
- 30 - SUBEDI, A. *et al.* Analgesic effects of intrathecal tramadol in patients undergoing caesarean section: a randomised, double-blind study. **Int J Obstet Anesth**, v. 22, n. 4, p. 316-321, 2013.
- 31 - AFOLAYAN, J. M. *et al.* Intrathecal tramadol versus intrathecal fentanyl for visceral pain control during bupivacaine subarachnoid block for open appendicectomy. **Niger J Clin Pract**, v. 17, n. 3, p. 324-330, 2014.
- 32 - KOLM, A. *et al.* Profilaxia do Prurido Causado pela Administração Subaracnóidea de Sufentanil: Efeitos do Droperidol, da Nalbufina, do Ondansetron e da Combinação Deles. **Rev Bras Anesthesiol**, v. 56, p. 28-33, 2006.
- 33 - HORTA, M. L. *et al.* Study of the prophylactic effect of droperidol, alizapride, propofol and promethazine on spinal morphine-induced pruritus. **Br J Anaesth**, v. 96, n. 6, p. 796-800, 2006.
- 34 - CARVALHO, W. A.; VIANNA, P. T.; BRAZ, J. R. Náuseas e Vômitos em Anestesia: Fisiopatologia e Rratamento. **Rev Bras Anesthesiol**, v. 49, n. 1, p. 65-79, 2020.
- 35 - LUNDBLAD, M.; LÖNNQVIST, P. Adjunct analgesic drugs to local anaesthetics for neuroaxial blocks in children. **Curr Opin Anesthesiol**, v. 29, n. 5, p. 626-631, 2016.
- 36 - SMITH, K. N.; KOPACZ, D. J.; MCDONALD, S. B. Spinal 2-chloroprocaine: a dose-ranging study and the effect of added epinephrine. **Anesth Analg**, v. 98, n. 1, p. 81-88, 2004.
- 37 - CRESPO, S.; DANGELSER, G.; HALLER, G. Intrathecal clonidine as an adjuvant for neuraxial anaesthesia during caesarean delivery: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. **Int J Obstet Anesth**, v. 32, p. 64-76, 2017.
- 38 - KAABACHI, O. *et al.* Clonidine 1 µg/kg is a safe and effective adjuvant to plain bupivacaine in spinal anesthesia in adolescents. **Anesth Analg**, v. 105, n. 2, p. 516-519, 2007.
- 39 - KAABACHI, O. *et al.* La Spinal anesthesia in children: Comparative study of hyperbaric bupivacaine with or without clonidine. **Ann Fr Anesth Reanim**. v.21, n.8, p.617-21, 2002.

- 40 - AGARWAL, D. *et al.* Clonidine as an adjuvant to hyperbaric bupivacaine for spinal anesthesia in elderly patients undergoing lower limb orthopedic surgeries. **Saudi J Anaesth**, v. 8, n. 1, p. 143, 2014.
- 41 - BRAZ, J. R. *et al.* Efeitos da Associação da Clonidina à Bupivacaína Hiperbárica na Anestesia Subaracnóidea Alta. **Rev Bras Anesthesiol**, v. 53, n. 5, p. 561-572, 2003.
- 42 - NGUYEN, V. *et al.* Alpha-2 Agonists. **Anesthesiology Clin**, v. 35, n. 2, p. 233-245, 2017.
- 43 - FISHER, B. *et al.* Antinociceptive properties of intrathecal dexmedetomidine in rats. **Eur J Pharmacol**, v. 192, n. 2, p. 221-225, 1991.
- 44 - KANAZI, G. E. *et al.* Effect of low-dose dexmedetomidine or clonidine on the characteristics of bupivacaine spinal block. **Acta Anaesthesiol Scand**, v. 50, n. 2, p. 222-227, 2006.
- 45 - SUN, S. *et al.* Comparison of dexmedetomidine and fentanyl as local anesthetic adjuvants in spinal anesthesia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Drug Des Devel Ther**, v. 11, p. 3413, 2017.
- 46 - NIV, D.; WHITWAM, J. G.; LOH, L. Depression of nociceptive sympathetic reflexes by the intrathecal administration of midazolam. **Br J Anaesth**, v. 55, n. 6, p. 541-547, 1983.
- 47 - GOODCHILD, C. S. *et al.* Antinociception by intrathecal midazolam involves endogenous neurotransmitters acting at spinal cord delta opioid receptors. **Br J Anaesth**, v. 77, n. 6, p. 758-763, 1996.
- 48 - BOUSSOFARA, M. *et al.* Effects of intrathecal midazolam on postoperative analgesia when added to a bupivacaine-clonidine mixture. **Reg Anesth Pain Med**, v. 31, n. 6, p. 501-505, 2006.
- 49 - PROCHAZKA, J.; HEJCL, A.; PROCHAZKOVA, L. Intrathecal midazolam as supplementary analgesia for chronic lumbar pain--15 years' experience. **Pain Med**, v. 12, n. 9, p. 1309-1315, 2011.
- 50 - SANWAL, M. K. *et al.* Bupivacaine sparing effect of intrathecal midazolam in sub-arachnoid block for cesarean section. **J Obstet Anaesth Crit Care**, v. 3, n. 1, p. 27, 2013.
- 51 - ERDINE, S. *et al.* Neurotoxicity of midazolam in the rabbit. **Pain**, v. 80, n. 1-2, p. 419-423, 1999.
- 52 - EISENACH, J. C. *et al.* Cerebrospinal fluid norepinephrine and acetylcholine concentrations during acute pain. **Anesth Analg**, v. 82, n. 3, p. 621-626, 1996.



- 53 - XU, Z.; TONG, C.; EISENACH, J. C. Acetylcholine stimulates the release of nitric oxide from rat spinal cord. **Anesthesiology**, v. 85, n. 1, p. 107-111, 1996.
- 54 - HOOD, D. D.; EISENACH, J. C.; TUTTLE, R. Phase I safety assessment of intrathecal neostigmine methylsulfate in humans. **Anesthesiology**, v. 82, n. 2, p. 331-343, 1995.
- 55 - RAMIREZ, J. P.; TRUJILLO, S. G.; ALCANTARILLA, C. Intrathecal magnesium as analgesic adjuvant for spinal anaesthesia: a meta-analysis of randomized trials. **Minerva Anesthesiol**, v. 79, p. 667-678, 2013.