



MARINHA DO BRASIL  
HOSPITAL NAVAL MARCÍLIO DIAS  
ESCOLA DE SAÚDE DA MARINHA  
DIVISÃO DE ENSINO SUPERIOR

ANDREI GUSTAVO KUZMA<sup>1</sup>

**O USO DE ADJUVANTES NA SOLUÇÃO DE ANESTÉSICO LOCAL EM  
BLOQUEIOS DE NERVOS PERIFÉRICOS**

**RESUMO**

Há décadas, a anestesia regional tem sido uma ferramenta extremamente valiosa para o manejo da dor no contexto perioperatório. Após avanços na tecnologia de ultrassom, o emprego de bloqueios de nervos periféricos se tornou ainda mais comum por proporcionar maior satisfação do paciente e da equipe assistente, diminuição do consumo de opioides e contribuir com a alta hospitalar precoce. A extensão da duração do bloqueio sensitivo se torna, então, uma ideia bastante atraente. Sendo assim, há uma demanda crescente para encontrar uma solução que garanta um prolongamento do bloqueio com o mínimo de efeitos adversos possíveis. A associação de adjuvantes na solução de anestésico local é uma estratégia fácil e de baixa complexidade. O presente estudo discorre sobre a eficiência e efeitos colaterais de algumas das opções farmacológicas mais comumente abordadas pela literatura.

**Keywords:** Adjuvantes; Anestesia Regional; Analgesia; Bloqueios periféricos; Efeitos adversos.

**ABSTRACT**

For decades, regional anesthesia has been an extremely valuable tool for perioperative pain management. After advances in ultrasound technology, the use of peripheral nerve blocks has become even more common, as it provides greater patient and assistant team satisfaction, reduces opioid consumption, and contributes to early discharges. So, the idea of extending the duration of the sensory block becomes a very attractive concept. Therefore, there is a growing demand to find a solution that guarantees both a prolonged blockade and the least possible adverse effects. The association of adjuvants in the local anesthetic solution is both an easy and a low-complexity strategy. The present study discusses the efficiency and side effects of some of the pharmacological options most commonly studied as adjuvants.

**Keywords:** Adjuvants; Regional Anesthesia; Analgesia; Peripheral nerve block; Adverse Effects.

**INTRODUÇÃO**

A anestesia regional permite uma reabilitação mais rápida, uma analgesia satisfatória com menos efeitos adversos e uma redução no tempo de internação

---

<sup>1</sup> Capitão-Tenente (Médico) Aperfeiçoando em Anestesiologia do C-Ap-CSM no Hospital Naval Marcílio Dias (HNMD).

hospitalar.<sup>1</sup> Após a impregnação perineural de um anestésico local (AL), ocorre bloqueio reversível dos canais de sódio e, com isso, uma inibição temporária dos estímulos nociceptivos. A condução do estímulo nociceptivo ocorre de modo binário, ou seja, pode estar apenas a) ativa ou; b) bloqueada. Sendo assim, a anestesia regional pode ser considerada a estratégia mais eficaz para garantir a analgesia.<sup>2</sup>

Esses benefícios podem ser observados de maneira ampla, em todos os tipos de cirurgia, em especial nas cirurgias de maior porte, com potencial de grande estímulo doloroso. Dependendo do anestésico local utilizado, a cobertura analgésica pode variar de até 12 a 16 horas.<sup>1</sup> Como a maioria das cirurgias acontece no período matutino e vespertino, espera-se que o efeito terapêutico dos anestésicos locais se encerre no período noturno, horário em que a maioria das enfermarias conta com uma equipe assistencial reduzida<sup>3</sup>.

Nesse sentido, ao aumentar a dose de anestésicos locais a fim de prolongar a analgesia, aumenta-se, também, o risco de toxicidade sistêmica.<sup>3</sup> Assim, elencam-se três principais variações na técnica de anestesia regional que podem ser usadas na prática clínica para prolongar o efeito analgésico.

A primeira alternativa consiste no bloqueio nervos periféricos (BNP) por uso de cateter com infusão contínua do AL.<sup>4</sup> Isso permite priorizar a manutenção do bloqueio sensitivo adequado com um bloqueio motor residual mínimo por permitir uma melhor titulação da dosagem de anestésicos locais. Porém, esta técnica possui algumas limitações que incluem tanto fatores organizacionais (como a falta de familiaridade da equipe de enfermagem), quanto logísticos (tal qual a indisponibilidade de bomba específica) relacionados ao atendimento e supervisão desse bloqueio, o que pode prejudicar a detecção de uma eventual falha de bloqueio, taxa que pode atingir até 50% dos casos<sup>3,4</sup>. Assim, o manejo inadequado

desta abordagem pode levar a complicações como toxicidade sistêmica do anestésico local, infecção local, irritação do nervo e aumento do risco de quedas<sup>3,4</sup>.

A segunda alternativa seria optar por uma formulação lipossomal do anestésico local<sup>5</sup> com uma maior duração de ação. Contudo, esse uso é limitado por questões de registro sanitário, disponibilidade e preço, razão pela qual não é um método de rotina utilizado para prolongar o BNP. A bupivacaína lipossomal não está registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) mas possui previsão de ser homologada e estar disponível para uso no mercado brasileiro até 2025<sup>6</sup>. Nos Estados Unidos da América, esta opção farmacológica para BNP já foi aprovada, mas para uma única técnica: bloqueio de plexo braquial (BPB) por via interescalênica<sup>5</sup>.

A terceira alternativa - escopo desta revisão bibliográfica - para prolongar o efeito dos bloqueios perineurais envolve o emprego de fármacos adjuvantes, via perineural ou sistêmica. Dentre as drogas adjuvantes a serem revisadas, serão abordados os corticosteroides, a adrenalina, o bicarbonato de sódio, a clonidina, a buprenorfina, o tramadol, o midazolam, o sulfato de magnésio, o verapamil e a dexmedetomidina. No entanto, o uso de adjuvantes também pode aumentar o risco de efeitos adversos, como necrose tecidual e lesão nervosa, além de efeitos sistêmicos não-desejados.<sup>7</sup> Sendo assim, como objetivo deste estudo, propõe-se conhecer os benefícios (grau de eficiência) e riscos (perfil de segurança) do uso de um adjuvante para possibilitar o seu emprego racional.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

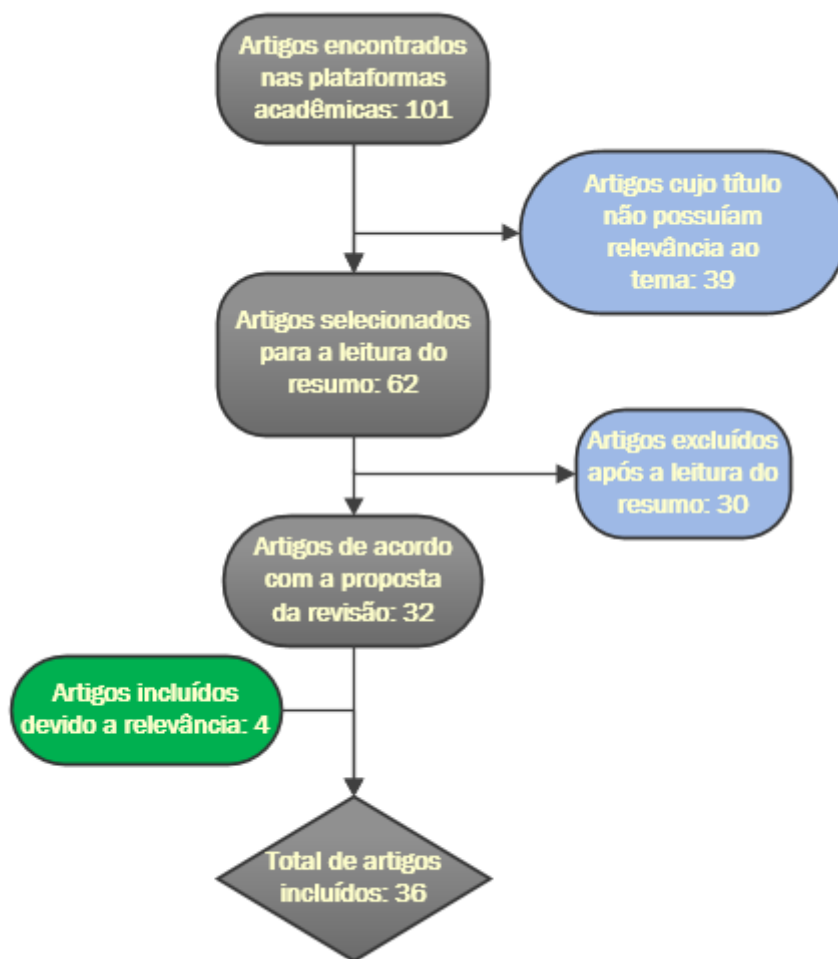
A aprovação do comitê de ética não foi necessária para esta revisão narrativa qualitativa, uma vez que este estudo não envolveu nenhuma intervenção clínica e/ou experimento com pacientes. Um revisor independente pesquisou alguns bancos de dados (Pubmed, Lilacs, Scielo e Google Scholar) em busca de publicações relacionadas ao uso de adjuvantes perineurais em bloqueios de nervos periféricos. Para isso, foram combinadas as seguintes palavras-chave, em inglês: “Adjuvants, Anesthesia” and/or “Anesthetics, Local” and/or “Nerve Block” and/or “Anesthesia”, “Conduction” and/or “Transient Neurologic Manifestations” and/or “Epinephrine” and/or “Corticosteroids” and/or “Dexamethasone” and/or “Alfa-agonists” and/or “Clonidine” and/or “Dexmedetomidine” and/or “Opioids” and/or “Buprenorfine” and/or “Magnesium Sulphate” and/or ‘Sodium Bicarbonate” and/or “Ketamine” and/or “Verapamil” and/or “Midazolam”. Inicialmente, foram empregados seguintes filtros disponibilizados pelas bases de dados: 1) Data de publicação dentro dos últimos 5 anos; 2) Espécie humana. Foram excluídos os artigos repetidos e os que tratavam do emprego intravenoso de adjuvantes. Nas pesquisas que retornaram poucos resultados, foram removidos os filtros. Após a análise do título e do abstract dos documentos encontrados, foram selecionados os artigos para revisão, de modo que não fossem incluídas as publicações de temática não correlata ao escopo dos objetivos desta análise narrativa.

## **RESULTADOS**

A partir da busca de artigos com as características citadas, foram selecionados 101 artigos para a leitura do título. Após análise do título e do resumo, apenas 32 artigos estavam de acordo com a proposta do trabalho, sendo que dentre

os excluídos, 60 abordavam o uso de adjuvantes em bloqueios de neuroeixo; 6 envolviam estudos realizados com o efeito dos adjuvantes na anestesia regional intra-venosa; e 3 por abordarem o tema de forma tangencial, *en passant*. Também foi consultada uma página da web de uma empresa farmacêutica local.

Figura 1 Fluxograma da seleção dos artigos



## DISCUSSÃO

Um dos métodos atuais para ampliar a duração da ação dos anestésicos locais é acrescentar drogas (adjuvantes) à solução de anestésico local. As referências utilizadas no presente estudo demonstram, de maneira inequívoca,

efeitos significativos no aumento do tempo de bloqueio com o uso de adjuvantes, conforme exposto na Tabela 1. Sendo assim, o presente trabalho propõe uma breve discussão do emprego dos adjuvantes com o objetivo de ressaltar benefícios e efeitos adversos para a anestesia clínica com base na literatura avaliada.

**TABELA 1** – Grau de eficiência dos adjuvantes

Referência	Número de pacientes	Solução	Tipo de Bloqueio / Cirurgia	Conclusões
8	203	Ropivacaína (três ensaios), lidocaína (um ensaio) e mepivacaína (um ensaio). Um estudo testou lidocaína e lidocaína CO <sub>2</sub> .  As doses de epinefrina variaram de 100 a 300 µg.	Bloqueio de n. ciático, n. femoral, n. poplíteo ou axilar	Quando adicionada a um AL usado para, há evidências de que aumenta por uma hora, em média, a duração da analgesia.
9	55	Perineural: Ropivacaína a 0,5% pura ou com adição simultânea de 10 mg dexametasona e 1 µg/kg de dexmedetomidina	Bloqueio intercostal / Cirurgia torácica - videassistida - <i>Pneumnectomia</i>	Aumentou a duração da analgesia e diminuição no consumo de opióides (fentanil) no pós-operatório.
10	97	Perineural: 20ml - 18ml de bupivacaína 0.25% com <u>dexametasona</u> 8mg	Bloqueio paravertebral torácico / Nefrectomia	Melhora a qualidade e a duração da analgesia e reduz o consumo de opióides (fentanil).
11	79	3 grupos: recebendo lidocaína	Bloqueio de plexo braquial (via	A duração do bloqueio sensitivo e

		isolada, lidocaína + <u>cetamina</u> 50 mg/kg ou lidocaína + <u>dexametasona</u> 8 mg/kg	axilar) / Cirurgias de mão e antebraço	motor axilar foi maior no grupo lidocaína + dexametasona do que no grupo lidocaína + cetamina. Não houve diferença quanto a latência.
12	71	Grupo B: recebeu 20 ml de bupivacaína 0,5% mais 2 ml de soro fisiológico; O Grupo F recebeu 20 ml de bupivacaína 0,5% mais <u>fentanil</u> 100 µg em 2 ml e o Grupo T recebeu 20 ml de bupivacaína 0,5% mais <u>tramadol</u> 100 mg em 2 ml.	BPB supraclavicular /	O tramadol como adjuvante da bupivacaína no BPB supraclavicular guiado por ultrassom, quando comparado à bupivacaína isoladamente ou com fentanil, apresenta um início mais curto do bloqueio sensitivo e motor e produz uma analgesia significativamente prolongada.
13	63	O grupo T (n = 21) recebeu 100 mg de tramadol + 0,25% de bupivacaína, o grupo F (n = 21) recebeu 50 µg de fentanil + 0,25% de bupivacaína e o grupo B (n = 21) recebeu 0,25% de bupivacaína.	Bloqueio de plexo braquial (via axilar) / Cirurgias de mão, punho e antebraço	A adição de tramadol ou fentanil à bupivacaína em bloqueio axilar acelera o início e prolonga sua duração. O tramadol é superior ao fentanil em termos de duração
	60	Perineural: <u>cetamina</u> (0,5 mg.kg <sup>-1</sup> ) mais a adição de 1 mL de solução de bupivacaína a 0,5%	Bloqueio de nervo infra-orbital / Cirurgia de lábio leporino	As crianças submetidas a cirurgias de correção de lábio leporino do grupo cetamina +

14		diluída até completar 2 mL da concentração a 0,25%, em cada lado		bupivacaína tiveram um bloqueio com analgesia mais eficaz, maior satisfação dos pais, menor agitação no pós-operatório e menor consumo de analgésicos.
15	50	Perineural: Ropivacaína 0,5% + bicarbonato de sódio 8,4% na proporção de 1:20	Bloqueio femoral, ciático anterior e cutâneo femoral lateral / Cirurgias de membros inferiores	Redução na latência
16	60	Perineural: 40 ml – 20ml de lidocaína a 1% acrescido de solução de bupivacaína a 0,25% com 2,5mg de verapamil (20ml)	Bloqueio de plexo braquial / Cirurgias de membros superiores	Aumento na duração do bloqueio.
17	60	Perineural: 30 ml - 28ml de levobupivacaína a 0,5% mais 5 mg de <u>verapamil</u> diluídos em 2 ml de solução salina normal	Bloqueio de plexo braquial (via supraclavicular) / Cirurgias de membros superiores	Redução da latência e maior duração do bloqueio sensitivo e motor. A primeira analgesia de resgate ocorreu mais tardiamente.

## Dexametasona

### Grau de eficiência



A dexametasona na dose de 4 mg administrada perineuralmente junto com a AL prolonga a ação dos anestésicos de curta e média duração em até 3 a 5 horas (média de 4 horas) e dos AL de ação prolongada em 7 a 9 horas (média de 8 horas)<sup>18</sup>. Há relato de que o aumento da dose de dexametasona não causa diferença significativa no efeito<sup>19</sup>. Além de prolongar a duração da analgesia, o uso de dexametasona encurta o tempo desde a injeção até o desenvolvimento de um bloqueio e, como observado em modelos animais, tem um efeito protetor nas células nervosas<sup>20</sup>. Porém, vale ressaltar que quando a dexametasona é adicionada à ropivacaína, o anestésico local pode vir a precipitar<sup>21</sup>. Por conta desse perigo em potencial para o paciente, esta combinação não deve ser usada na prática clínica. Essa reação, contudo, não foi observada com lidocaína e bupivacaína<sup>10</sup>.

#### **Perfil de risco:**

O polietilenoglicol (veículo) e o álcool benzílico (conservante) nas preparações de esteróides e o material particulado de esteróides no precipitado estão associados a incidências de efeitos adversos locais. Por isso, é fundamental a cautela e cuidado adequados na preparação da solução a ser injetada<sup>22</sup>.

Em relação aos possíveis efeitos clínicos sistêmicos, este corticoide pode acentuar vias metabólicas envolvidas com a obesidade central e o ganho de peso; contribuir com o aparecimento de edema em membros inferiores; aumentar o risco de sangramento; causar prejuízo no processo de cicatrização e, em pacientes com predisposição, intensificar quadros de acne.<sup>23</sup>

#### **Adrenalina**

### **Grau de eficiência**

Em relação aos outros fármacos elegíveis para adjuvância com AL nos BNP, a adrenalina possui um efeito mais modesto<sup>24</sup>.

Administrado perineuralmente como um dos adjuvantes mais utilizados na prática clínica, a adrenalina não tem ação na condução nervosa. Seu efeito vasoconstritor local está relacionado com a redução absorção do AL nos vasos sanguíneos, o que prolonga o tempo de contato do AL com as fibras nervosas. Além disso, limita a distribuição de AL para o compartimento central, reduzindo assim o risco de toxicidade sistêmica dos anestésicos locais.<sup>7</sup>

Usa-se frequentemente na dose de 2,5–5 µg mL<sup>-1</sup> da solução AL. O prolongamento do bloqueio após a deposição perineural de adrenalina varia de 33 a 100 minutos (média de 60 minutos).<sup>7</sup>

Sendo assim, o seu uso se justifica nos casos em que se queira melhorar perfil de segurança do AL e também por permitir a identificação de injeção intravascular não intencional de anestésico local.<sup>24</sup>

### **Perfil de risco**

Em modelos de animais diabéticos, a epinefrina diminuiu o fluxo sanguíneo endoneural e aumentou a neurotoxicidade, o que pede pelo seu emprego prudente em um contexto de neuropatia periférica diabética.<sup>24,29</sup> Em humanos, contudo, os benefícios e a incidência de efeitos adversos associados ao uso de epinefrina não estão claramente definidos.<sup>8</sup> Quando a epinefrina é usada para descartar injeção intravascular como “dose-teste”, deve-se atentar a um possível cenário de hipertensão e taquicardia em doses mais elevadas.<sup>8</sup>

## **Bicarbonato de Sódio**

### **Grau de eficiência**

Como adjuvante, o bicarbonato de sódio ( $\text{NaHCO}_3^-$ ) pode empregado para acelerar a instalação do bloqueio, sem prolongar o seu efeito.<sup>26</sup> Em teoria, o acréscimo de bicarbonato de sódio às preparações anestésicas locais permite com que se aumente o pH do anestésico, deixando-o mais próximo do seu pKa.<sup>27</sup> A solução alcalina resultante aumenta a disponibilidade da forma não ionizada do anestésico, que atravessa com mais eficiência as membranas lipídicas dos nervos periféricos até atingir o interior da célula nervosa, onde ocorre o seu processo de reionização e, por fim, o bloqueio reversível dos canais de sódio.<sup>27</sup> Alguns estudos relatam que, apesar da menor latência, o grau do bloqueio e a sua duração ambos tendem a ser menores na presença de  $\text{NaHCO}_3^-$ .<sup>15,26</sup>

### **Perfil de risco**

O efeito adverso mais comum do uso de  $\text{NaHCO}_3$  como adjuvante nos BNP é a precipitação de anestésico local na solução.<sup>15,26</sup> Para evitar isso, é recomendável limitar a dosagem do adjuvante de acordo com o anestésico local empregado. Quando associado à lidocaína, deve ser de 1 mL de  $\text{NaHCO}_3^-$  por 10 mL de AL; no caso de uso concomitante à bupivacaína – 0,1 mL de  $\text{NaHCO}_3^-$  em 10 mL de AL.<sup>15,26</sup>

## **Agonistas $\alpha_2$ -adrenérgicos (Clonidina, Dexmedetomidina)**

A clonidina e dexmedetomidina se diferenciam entre si por conta das suas diferentes afinidades aos receptores  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$ .<sup>7</sup>

A dexmedetomidina se caracteriza por uma seletividade 1600 vezes maior para os receptores  $\alpha$ -2 adrenérgicos em comparação com a sua ação nos receptores  $\alpha$ -1, o que, para efeitos práticos, a torna um agonista praticamente puro daquela subpopulação de receptores. A clonidina, por sua vez, tem uma seletividade aproximadamente 200 vezes maior nos receptores  $\alpha$ -2 adrenérgicos em relação aos receptores  $\alpha$ -1 adrenérgicos, isto é, cerca de 8 vezes menor que a dexmedetomidina.

Tanto os receptores  $\alpha$ -2 centrais quanto os periféricos são sítios de ligação dos agonistas  $\alpha$ -2 adrenérgicos, o que se relaciona tanto com o seu perfil terapêutico quanto com os seus possíveis efeitos adversos<sup>7,26</sup>.

## **Clonidina**

### **Grau de eficiência**

O cloridrato de clonidina é um agonista alfa-2 com propriedades vasoconstritoras, mas, ao contrário da epinefrina, sua capacidade de prolongar o bloqueio nervoso se deve à ação direta nos nervos periféricos. Dados recentes sugerem que esse prolongamento é mediado pela hiperpolarização dos canais catiônicos controlados por nucleotídeos cíclicos. Sabe-se que a clonidina estende a duração média do bloqueio em aproximadamente 2 horas, tendo um efeito melhor de prolongar o bloqueio do nervo quando associada anestésicos locais de ação intermediária, particularmente mepivacaína e lidocaína<sup>28</sup>.

Sabe-se, também, que a adição de clonidina à bupivacaína prolongou a duração do bloqueio supraclavicular em aproximadamente 200 minutos. Em contraste, quando comparada com 5 mcg.ml<sup>-1</sup> de epinefrina, o acréscimo de

clonidina ao AL não causou nenhuma diferença na duração do bloqueio quando adicionada à lidocaína para bloqueio do plexo cervical e resultou em maior concentração plasmática de lidocaína. Um terceiro estudo não detectou diferença na duração do bloqueio entre clonidina e midazolam quando combinados com bupivacaína mais lidocaína para bloqueio supraclavicular.<sup>28</sup>

No bloqueio do nervo ciático via poplítea, a clonidina em associação com a bupivacaína demonstrou prolongar o efeito do AL em aproximadamente 3 a 4 horas apenas quando, sem efeito similar quando associado à levobupivacaína. Outro estudo recente não mostrou nenhum benefício da adição de 150mcg de clonidina à ropivacaína para bloqueio axilar, enquanto outro demonstrou um início de ação notavelmente mais rápido e duração mais longa da analgesia com clonidina em altas doses (2mcg.kg-1).<sup>7,26,28</sup>

A clonidina na dose de 150 µg pode prolongar a duração da analgesia por até duas horas e meia.<sup>26,28</sup>

### **Perfil de risco**

Os efeitos colaterais hemodinâmicos, incluindo hipotensão, bradicardia e diminuição do nível de consciência tendem a ser dose-dependentes, com a recomendação de 0,5mcg.kg-1 de modo que não se ultrapasse a dose máxima recomendada, que é de 150mcg.<sup>28</sup>

Na administração perineural deste  $\alpha$ -2 agonista, os efeitos colaterais sistêmicos (hipotensão e bradicardia) são frequentes e de intensidade dose-dependente. Sendo assim, não está recomendado o seu uso como adjuvante até que estejam disponíveis evidências robustas que indiquem o melhor contexto para o

seu uso, tais como em relação a dosagem, a técnica de anestesia regional ou qual AL que melhor poderia ser associado a essa droga. <sup>7,26,28</sup>

A literatura é, contudo, conflitante. Demonstrou ausência de efeitos colaterais hemodinâmicos clinicamente significativos quando adicionado à bupivacaína para bloqueio supraclavicular. <sup>26</sup>

## **Dexmedetomidina**

### **Grau de eficiência**

A dexmedetomidina é um agonista do receptor  $\alpha$ -2 adrenérgico altamente seletivo, específico e potente que possui propriedades sedativas, ansiolíticas, analgésicas, anti-hipertensivas e simpatolíticas. Muitas pesquisas foram realizadas por seu efeito em BNP. <sup>7</sup>

Quando infiltrada perineuralmente, em associação com o AL em uma dose de 50-60  $\mu$ g, prolonga a duração da analgesia em 5 a 7 horas (média de 6 horas). Os efeitos neuroprotetores da dexmedetomidina perineural encontrados em modelos animais ainda não foram investigados em estudos clínicos com humanos<sup>7</sup>.

### **Perfil de risco**

Como possíveis efeitos adversos, pode ocorrer sedação excessiva, hipotensão e bradicardia. Quando associada à ropivacaína, a literatura demonstrou a possibilidade de aumentar a toxicidade do anestésico local.<sup>7</sup>

## **Opióides**

## **Grau de eficiência**

Nos estados inflamatórios sistêmicos, tais como o estresse cirúrgico, há um aumento da expressão de receptores opioides nas fibras nervosas periféricas e nas células de resposta imune. Nessa situação, é liberada uma quantidade significativa de opioides endógenos que tendem a mitigar a nocicepção induzida pela inflamação. A expressão máxima de receptores opióides e de liberação de opioides endógenos ocorre em cerca de 96 horas após a lesão.<sup>28,30</sup>

Sabendo-se disso, ao longo dos anos, inúmeros estudos foram realizados para avaliar os benefícios da oferta perineural de opioides como adjuvantes aos AL. Todavia, ainda não se sabe qual é o principal mecanismo responsável por seu efeito analgésico no contexto da administração perineural: se é resultado apenas de seu efeito nos receptores opioides periféricos ou se é de fato devido a um efeito central, ocorrendo após a redistribuição da droga para o compartimento central.<sup>30</sup> O efeito periférico puro do opióide, além da melhora da antinocicepção, também estaria associado à redução de muitos efeitos colaterais desse grupo de drogas. Caso contrário, caso seja comprovada uma influência amplamente central, a oferta perineural não se justificaria clinicamente.<sup>28</sup>

## **Perfil de risco**

Em comparação com a administração periférica de opioides, foram relatados os mesmos efeitos colaterais típicos da administração sistêmica – náuseas, vômitos e prurido.<sup>30</sup>

## **Buprenorfina**

### **Grau de eficiência**

A buprenorfina é um agonista parcial dos receptores  $\mu$ -opioides com a alta afinidade pelo receptor e alta lipofilicidade, o que garante uma fácil dispersão pela membrana neuronal. Além disso, possui uma atividade fraca nos receptores kappa. Aplicado perineuralmente em uma dose de 0,1–0,3 mg como um complemento ao AL, prolonga a duração da analgesia de 6,44 para 10,85 horas (média de 8,5 horas). Esse efeito não é observado no caso de um bloqueio com uso de AL “puro” perineural somado à administração sistêmica de buprenorfina, o que sugere um mecanismo exclusivo de ação periférica.<sup>7</sup>

### **Perfil de risco**

Acreditava-se até recentemente que a administração perineural de buprenorfina poderia ser um fator responsável por náuseas e vômitos no pós-operatório, porém estudos mais novos relataram que a buprenorfina perineural + AL ou em combinação com outros adjuvantes melhora a analgesia pós-operatória sem aumentar os efeitos colaterais.<sup>7</sup>

## **Tramadol**

### **Grau de eficiência**

O tramadol é um análogo sintético da codeína com efeitos noradrenérgicos, serotoninérgicos, agonistas opioides ( $\mu$ ) e periféricos do AL. Adição de 100 mg de tramadol a uma analgesia pós-operatória prolongada por BNP por 2 horas.<sup>37</sup>



A literatura demonstra que o tramadol possui um efeito adjuvante independente do seu efeito opioide, uma vez que o prolongamento do bloqueio não foi prejudicado ao se associar a naloxona, um antagonista opioide.<sup>28</sup> Em situações de o bloqueio de plexo braquial com AL, o bloqueio sensitivo e motor pode ser prolongado pela administração perineural de tramadol, porém não por seu uso sistêmico.<sup>28,30</sup>

### **Perfil de risco**

Os efeitos adversos típicos do tramadol em uso endovenoso ou intramuscular são cefaléia, náusea, vômito, tontura e sedação. Alguns estudos relatam que o uso de tramadol como adjuvante em bloqueios de plexo pode causar menos sintomas do que a administração intravenosa de tramadol.<sup>28,30</sup>

### **Cetamina**

#### **Grau de eficiência**

A cetamina é um antagonista do receptor NMDA com potencial de prolongar ligeiramente o bloqueio do nervo periférico.<sup>31</sup>

Quando comparado com o uso de dexametasona associado ao AL, a cetamina apresentou um resultado inferior em relação ao aumento a duração do bloqueio sensorial e motor axilar em pacientes candidatos à cirurgia de partes moles da mão e antebraço. No entanto, o efeito da dexametasona em prolongar a duração do bloqueio sensorial e motor axilar foi significativamente maior do que o efeito da cetamina.<sup>11</sup>

Um estudo constatou uma eficiência superior da cetamina como adjuvante. Em crianças submetidas a cirurgias de correção de lábio leporino, a associação de cetamina + bupivacaína proporcionou um bloqueio com analgesia mais eficaz, maior satisfação dos pais, menor agitação no pós-operatório e menor consumo de analgésicos, com a incidência de efeitos adversos similar ao grupo em que usou-se apenas o anestésico local.<sup>14</sup>

### **Perfil de risco**

Em grande parte da literatura, o uso de cetamina em bloqueios de nervos periféricos demonstrou estar associado a uma incidência bastante alta de efeitos adversos, como alucinações, sonolência, náuseas, sem qualquer aumento na duração do bloqueio.<sup>14</sup> Por esses motivos, a cetamina não é recomendada para uso indiscriminado em bloqueios de nervos periféricos.<sup>31</sup>

### **Sulfato de Magnésio**

#### **Grau de eficiência**

O sulfato de magnésio tem ação farmacológica como antagonista do receptor NMDA e inibidor do canal de cálcio voltagem-dependente. a literatura, está consolidado que seu uso reduz a necessidade de analgésicos pós-operatórios.<sup>25</sup>

O sulfato de magnésio pode ser usado como adjuvante dos anestésicos locais no bloqueio do plexo braquial interescalênico e supraclavicular, bloqueio axilar, bloqueio do nervo femoral e bloqueio do nervo poplíteo, de modo a prolongar o efeito analgésico sem efeitos adversos.<sup>7</sup>

Alguns estudos inter-espécie indicam a possibilidade de complicações neurológicas e dor no local da injeção dose-dependente, especialmente em doses superiores a 2-3 mg/kg.<sup>25</sup> Embora tenham sido relatadas alterações neurodegenerativas na administração intratecal de sulfato de magnésio na coluna de roedores, faltam evidências histológicas de lesão neuronal direta em modelos caninos, sugerindo assim um possível efeito espécie-específico em relação a possibilidade de lesão neurológica associada ao uso de sulfato de magnésio em bloqueios neuraxiais.<sup>25</sup> Como a literatura nesse sentido ainda é escassa de modo a refutar claramente um efeito de neurotoxicidade, não é plausível recomendar firmemente esse seu uso como adjuvante aos anestésicos locais.<sup>7,25</sup>

### **Perfil de risco**

A incidência de náuseas e o vômito aumentará significativamente quando a dose de magnésio sulfato excede 150 mg por peso corporal.

Além disso, avaliação prévia da função renal do paciente para garantir uma administração que minimize o risco de reações adversas, mais comuns em paciente nefropatas, como toxicidade por sulfato de magnésio, rubor facial, hipotensão, vasodilatação e sonolência.<sup>31</sup>

### **Midazolam**

#### **Grau de eficiência**

É um benzodiazepínico hidrossolúvel, atuando como agonista indireto do receptor do ácido gama-aminobutírico. O seu efeito adjuvante ocorre em decorrência de dois possíveis mecanismos. O primeiro, está relacionado a um efeito

direto por conta do aumento da concentração de cálcio intracelular. O segundo possível mecanismo envolve a ativação de uma proteína translocadora de 18kd conhecida como “receptor benzodiazepínico periférico”, um novo sítio farmacológico com potencial analgésico ainda a ser elucidado não só no contexto da anestesia regional para a dor aguda, mas também com potencial relevância para a dor neuropática crônica. Ainda inexistem evidências clinicamente significativas que justifiquem seu uso perineural em BNP com a intenção prolongar a duração da ação do AL.<sup>32,33</sup>

### **Perfil de risco**

Testado como adjuvante para anestesia raquidiana e peridural, não é aprovado para uso perineural devido à sua neurotoxicidade – principalmente por promover o aumento excessivo da disponibilidade intraneural de íons  $Ca^{2+}$ .<sup>32,33</sup>

### **Verapamil**

#### **Grau de eficiência**

O verapamil é um bloqueador de canal de cálcio que pode ser usado em adição à solução de lidocaína ou bupivacaína para o bloqueio de plexo braquial. Sua ação envolve a redução da permeabilidade neuronal ao íon cálcio, o que promove um prolongamento do bloqueio sensitivo. A literatura já identificou o potencial antinoceptivo do verapamil há mais de 20 anos<sup>34,35</sup>. Destaca-se sua eficiência como adjuvante quando adicionado à levobupivacaína ao promover de menor latência do bloqueio e analgesia prolongada no bloqueio do plexo braquial.<sup>16,17</sup>

Ademais, há indícios em modelos animais que sugerem que o verapamil pode reduzir a formação de tecido cicatricial perineural e promover o crescimento do axônio após o reparo do nervo periférico, o que demanda uma investigação mais aprofundada deste possível efeito adicional neurotrófico e neuroprotetor.<sup>36</sup>

### **Perfil de risco**

O verapamil mostrou-se superior a outros agentes em associação com anestésico local por ter menor potencial de efeitos adversos como sedação, bradicardia e hipotensão.<sup>7</sup>

## **CONCLUSÃO**

Drogas adjuvantes para bloqueios de nervos periféricos são uma estratégia eficaz para o controle da dor aguda no período pós-operatório. Os bloqueios de nervos periféricos podem ser realizados em diversos sítios, a critério da necessidade do sítio a ser operado - plexo braquial, plexo lombar, nervo femoral e nervo ciático. No entanto, a duração da ação de um BNP é limitada sem uma droga adjuvante. O emprego de drogas adjuvantes aos anestésicos locais para bloqueios de nervos periféricos, como alfa-2 agonistas, dexametasona, opioides, verapamil e midazolam pode prolongar a duração da analgesia e, simultaneamente, reduzir os efeitos adversos dose-dependentes de anestésicos locais. Existem efeitos adversos inerentes ao emprego de cada droga adjuvante que podem ter seus riscos de ocorrência reduzidos drasticamente ao se usar de bom-senso clínico aliado ao conhecimento dos efeitos farmacológicos dos medicamentos em questão.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- 1 J. E. Chelly, D. Ghisi, A. Fanelli, Continuous peripheral nerve blocks in acute pain management, *BJA: British Journal of Anaesthesia*, Volume 105, Issue suppl\_1, December 2010, Pages i86–i96, <https://doi.org/10.1093/bja/aeq322>
- 2 Teixeira PAP, Amaral LT, Almeida LRM, Protásio JCR, Oliveira Filho AM. Manejo da dor pós-operatória: uma revisão bibliográfica. *Rev Med Saude Brasilia* [Internet]. 2014;3(1):85-93. Disponível em: <https://portalrevistas.ucb.br/index.php/rmsbr/article/view/4580/3142>. Acesso em: 22 de out. de 2022.
- 3 Ilfeld BM. Continuous peripheral nerve blocks: a review of the published evidence. *Anesth Analg* 2011; 113: 904-925. doi: 10.1213/ANE.0b013e3182285e01.
- 4 Salinas FV. Location, location, location: continuous peripheral nerve blocks and stimulating catheters. *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28:79-82. doi: 10.1053/rapm.2003.50033.
- 5 Vandepitte C, Kuroda M, Witvrouw R, Anne L, Bellemans J, Corten K, Vanelderden P, Mesotten D, Leunen I, Heylen M, Van Boxstael S, Golebiewski M, Van de Velde M, Knezevic NN, Hadzic A. Addition of Liposome Bupivacaine to Bupivacaine HCl Versus Bupivacaine HCl Alone for Interscalene Brachial Plexus Block in Patients Having Major Shoulder Surgery. *Reg Anesth Pain Med*. 2017 May/Jun;42(3):334-341. doi: 10.1097/AAP.0000000000000560. PMID: 28157791.
- 6 Eurofarma. Eurofarma traz analgésico inovador de longa duração para a América Latina, 2021. Disponível em: <https://eurofarma.com.br/releases/eurofarma-traz-analgésico-inovador-de-longa-duracao-para-a-america-latina>> Acesso em: 09 de nov. de 2022.
- 7 Yang J, Zhang JW. Review of benefits and adverse effects of the most commonly used local anesthetic adjuvants in peripheral nerve blocks. *J Physiol Pharmacol*. 2022 Jun;73(3). doi: 10.26402/jpp.2022.3.02. Epub 2022 Oct 22. PMID: 36302530.
- 8 Tschopp C, Tramèr MR, Schneider A, Zaarour M, Elia N. Benefit and Harm of Adding Epinephrine to a Local Anesthetic for Neuraxial and Locoregional Anesthesia: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials With Trial Sequential Analyses.
- 9 Wang K, Wang LJ, Yang TJ, Mao QX, Wang Z, Chen LY. Dexmedetomidine combined with local anesthetics in thoracic paravertebral block: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Nov;97(46):e13164. doi: 10.1097/MD.00000000000013164. PMID: 30431589; PMCID: PMC6257417.
- 10 Tomar GS, Ganguly S, Cherian G. Effect of Perineural Dexamethasone With Bupivacaine in Single Space Paravertebral Block for Postoperative Analgesia in Elective Nephrectomy Cases: A Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Am J Ther*. 2017 Nov/Dec;24(6):e713-e717. doi: 10.1097/MJT.0000000000000405. PMID: 26938764.
- 11 Zaman B, Hojjati Ashrafi S, Seyed Siamdoust S, Hassani V, Mohamad Taheri S, Noorizad S. The Effect of Ketamine and Dexamethasone in

- Combination with Lidocaine on the Onset and Duration of Axillary Block in Hand and Forearm Soft Tissue Surgery. *Anesth Pain Med.* 2017 Oct 16;7(5):e15570. doi: 10.5812/aapm.15570. PMID: 29696115; PMCID: PMC5903223.
- 12 Ghazaly HF, Eldemrdash AM, Atito BE, Abdelrheem SS, Aly AAA. Fentanyl versus tramadol as an adjunct to bupivacaine in ultrasound-guided supraclavicular brachial plexus blockade: pros and cons. *Anaesth. pain intensive care* 2021;25(4):450–457. DOI: 10.35975/apic.v25i4.1565
  - 13 Allene MD, Alimawu AA, Abate SM, Alemnew EF. The effectiveness of adding tramadol versus fentanyl as an adjuvant to bupivacaine on brachial plexus block: A double blind, randomized controlled trial. *Int J Surg Open.* 2020;24:85–90. DOI: 1016/j.ijso.2020.04.006
  - 14 Abdel-Ghaffar HS, Abdel-Aziz NGE, Mostafa MF, Osman AK, Thabet NM. Cetamina como adjuvante de bupivacaína em bloqueio do nervo infraorbitário para analgesia após correção de lábio leporino [Ketamine as an adjunct to bupivacaine in infra-orbital nerve block analgesia after cleft lip repair]. *Braz J Anesthesiol.* 2018 May-Jun;68(3):266-273. doi: 10.1016/j.bjan.2018.01.007. Epub 2018 Mar 31. PMID: 29609881; PMCID: PMC9391890.
  - 15 Kosucu, M., Ulusoy, H., Erciyes, N., Topbaş, M., & Turhan, A.U. (2013). The Effects of Alkalinization of 0.5% Ropivacaine by Adding Sodium Bicarbonate on Block Onset, Ending Time and Quality, and Postoperative Analgesic Efficiency for Peripheral Nerve Block in Unilateral Extremity Surgery. *Turkiye Klinikleri Tip Bilimleri Dergisi*, 33, 326-333.
  - 16 Saleh, Ashraf. (2018). Verapamil as An Adjunct to Local Anaesthetic for Brachial Plexus Blocks. 71. 3473-3478. 10.12816/0047663.
  - 17 Routray SS, Mishra D, Routray D, Nanda K. Effect of Verapamil as an Adjuvant to Levobupivacaine in Supraclavicular Brachial Plexus Block. *Anesth Essays Res.* 2017 Jul-Sep;11(3):656-660. doi: 10.4103/aer.AER\_19\_17. PMID: 28928566; PMCID: PMC5594785.
  - 18 Knight JB, Schott NJ, Kentor ML, Williams BA. Neurotoxicity of common peripheral nerve block adjuvants. *Curr Opin in Anaesthesiol* 2015; 28: 598-604. doi: 10.1097/ACO.0000000000000222.
  - 19 Heesen M, Klimek M, Imberger G, Hoeks SE, Rossaint R, Straube S. Co-administration of dexamethasone with peripheral nerve block: intravenous vs perineural application: systematic review, meta-analysis, meta-regression and trial-sequential analysis . *Br J Anaesth* 2018; 120: 212-227. doi: 10.1016/j.bja.2017.11.062.
  - 20 Kirkham KR, Jacot-Guillarmod A, Albrecht E. Optimal dose of perineural dexamethasone to prolong analgesia after brachial plexus blockade: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2018; 126: 270-279. doi: 10.1213/ANE.0000000000002488.
  - 21 Ma R, Wang X, Lu C, et al. Dexamethasone attenuated bupivacaine-induced neuron injury *in vitro* through a threonine-serine protein kinase B-dependent mechanism. *Neuroscience* 2010; 5:67:329-342. doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.12.049.
  - 22 Kour L, Sharma G, Tantray SH. Evaluation of Addition of Sodium Bicarbonate to Dexamethasone and Ropivacaine in Supraclavicular Brachial Plexus Block for Upper Limb Orthopedic Procedures. *Anesth*

- Essays Res. 2021 Jan-Mar;15(1):26-31. doi: 10.4103/aer.aer\_45\_21. Epub 2021 Aug 30. PMID: 34667344; PMCID: PMC8462410.
- 23 Quesada-Bravo FJ, García-Carricondo AR, Espín-Gálvez F, Fernández-Sánchez C, Fernández-Ginés D, Requena-Mullor MDM, Alarcón-Rodríguez R. Comparative Study between the Combination of Dexamethasone and Bupivacaine for Third Molar Surgery Postoperative Pain: A Triple-Blind, Randomized Clinical Trial. *J Clin Med*. 2021 Oct 29;10(21):5081. doi: 10.3390/jcm10215081. PMID: 34768600; PMCID: PMC8584321.
- 24 Komatsu T, Takenami T, Nara Y, et al. Epinephrine administered with lidocaine solution does not worsen intrathecal lidocaine neurotoxicity in rats. *Reg Anesth Pain Med* 2013; 38: 140-144. doi: 10.1097/AAP.0b013e318279499d.
- 25 Do SH. Magnesium: a versatile drug for anesthesiologists. *Korean J Anesthesiol*. 2013 Jul;65(1):4-8. doi: 10.4097/kjae.2013.65.1.4. Epub 2013 Jul 19. PMID: 23904932; PMCID: PMC3726845. Neal JM, Barrington MJ, Fettiplace MR, et al. The third American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine practice advisory on local anesthetic systemic toxicity: executive summary 2017. *Reg Anesth Pain Med* 2018; 43: 113-123. doi: 10.1097/AAP.0000000000000720.
- 26 Brandis K. Alkalinisation of local anaesthetic solutions. *Aust Prescr* 2011;34:173-5. doi:10.18773/austprescr.2011.091.
- 27 Curatolo M, Petersen-Felix S, Scaramozzino P, Zbinden AM. Epidural fentanyl, adrenaline and clonidine as adjuvants to local anaesthetics for surgical analgesia: meta-analyses of analgesia and side-effects. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998;42:910-920.
- 28 *Anesth Analg*. 2018 Jul;127(1):228-239. doi: 10.1213/ANE.0000000000003417. PMID: 29782398.
- 29 Swain A, Nag DS, Sahu S, Samaddar DP. Adjuvants to local anesthetics: Current understanding and future trends. *World J Clin Cases*. 2017;5:307-23.
- 30 Bassant Mohamed Abdelhamid, Samuel Samy, Ahmed Abdalla, Ahmed Saad, Mohamed Ollaek & Abeer Ahmed (2021) Ketamine versus neostigmine as adjuvants to bupivacaine during ultrasound-guided serratus anterior plane block in modified radical mastectomy. A randomized controlled trial, *Egyptian Journal of Anaesthesia*, 37:1, 356-363, DOI: 10.1080/11101849.2021.1959257.
- 31 Prabhakar A, Lambert T, Kaye RJ, Gaignard SM, Ragusa J, Wheat S, Moll V, Cornett EM, Urman RD, Kaye AD. Adjuvants in clinical regional anesthesia practice: A comprehensive review. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2019 Dec;33(4):415-423. doi: 10.1016/j.bpa.2019.06.001. Epub 2019 Jul 2. Erratum in: *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2021 Dec;35(4):E3-E4. PMID: 31791560.
- 32 Edinoff AN, Houk GM, Patil S, Bangalore Siddaiah H, Kaye AJ, Iyengar PS, et al. Adjuvant Drugs for Peripheral Nerve Blocks: The Role of Alpha-2 Agonists, Dexamethasone, Midazolam, and Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs. *Anesth Pain Med*. 2021;11(3) doi: 10.5812/aapm.117197.



- 33 Yilmaz E, Hough KA, Gebhart GF, et al. Mechanisms underlying Midazolam-induced Peripheral Nerve Block and Neurotoxicity. *Reg Anesth Pain Med.* 2014 Nov-Dec;39(6):525–533.
- 34 Hasegawa AE, Zacny JP. The influence of three L-type calcium channel blockers on morphine effects in healthy volunteers. *Anesth Analg.* 1997;85:633–8.
- 35 Miranda HF, Bustamante D, Kramer V, Pelissier T, Saavedra H, Paeile C, et al. Antinociceptive effects of Ca<sup>2+</sup>channel blockers. *Eur J Pharmacol.* 1992;217:137–41.
- 36 Han AC, Deng JX, Huang QS, Zheng HY, Zhou P, Liu ZW, Chen ZB. Verapamil inhibits scar formation after peripheral nerve repair in vivo. *Neural Regen Res.* 2016 Mar;11(3):508-11. doi: 10.4103/1673-5374.179075. PMID: 27127494; PMCID: PMC4829020.
- 37 Shin HW, Ju BJ, Jang YK, You HS, Kang H, Park JY. Effect of tramadol as an adjuvant to local anesthetics for brachial plexus block: A systematic review and meta-analysis. *PloS One.*2017;12:e0184649.