

Efeitos Locais dos Anestésicos Locais‡

M. A. Gouveia, TSA¶

Gouveia M A – Local effects of local anesthetic drugs. A review. Rev Bras Anest, 1984; 34: 4: 257 - 263

Besides blocking impulses on nervous fibers, local anesthetics exert their actions on tissues which they are deposited upon. Local effects are the chemical characteristics of the drug and it varies according to where it is deposited. Dose, volume or concentration determines the degree of action or its toxicity, besides quality of effect.

Local anesthetics are produced in solutions for clinical use and demand qualities not oftenly found in the drug itself. To improve final pH for the sake of stocking the solutions, acidic salts such as sodium bisulfite, that also preserves the life of commercially added epinephrine may be used.

Multi dose vials must be protected against contamination. Methylparaben is added to these solutions as a preservative.

Potassium chloride, hyaluronidase or sodium bicarbonate do not seem to be a good choice to reduce onset time. Carbon dioxide solutions, for the high cost, are not of practical use. Non invasive physical methods, such as tapping the infiltrated site, might be more acceptable.

Intermittent injections of local anesthetic to keep continuous analgesia lead the environment to tissue acidosis and reduces its efficacy. Its indication must be carefully considered.

Finally, one shall always be aware of the potential chemical contamination of anesthetic equipment prepared in hospitals by non medical personnel that might produce severe neurologic damage.

Key - Words: ANESTHETICS: local; PHARMACOLOGY; PRESERVATIVES

OS anestésicos locais são substâncias que produzem alterações transitórias nas membranas dos nervos periféricos, bloqueando a progressão da onda de despolarização por interferência no fluxo de sódio e potássio. Essa interferência se faz ao nível dos nódulos de Ranvier, nas fibras mielinizadas, e na membrana do axônio, nas fibras amielínicas^{16a}.

São bases fracas, lipossolúveis, que em presença de ácido clorídrico produzem sais hidrossolúveis, que facilitam o preparo de soluções para uso clínico^{16b,21}.

Em uma solução de anestésico local existe um estado permanente de equilíbrio entre as duas fases, base não ionizada e cation, forma de sal ionizado. A predominância de uma fase está em função do pH da solução e do pKa da droga. Quando o pH se iguala ao pKa da droga, a relação entre as fases é 1:1^{11a}.

A forma base, lipossolúvel, que normalmente se encontra em menor proporção na solução, é que tem maior poder de penetração nos tecidos. A forma cation é que tem ação sobre a condução. Como os sais são formados a partir do ácido clorídrico, a solução tem um pH baixo, ácido, com predominância da forma ionizada. A proporção de base, com capacidade de penetração, aumenta a

medida que a solução vai sendo neutralizada, pelos mecanismos tampões do líquido extracelular^{11a}.

Para que seu efeito se processe em sua plenitude e aproveitamento é necessário que a solução de anestésico local seja depositada em presença ou nas proximidades dos nervos em concentração e volume apropriados²¹.

Ao se aplicar uma solução tópica de anestésico local sobre uma mucosa, observa-se um efeito local, analgesia superficial, e um efeito, sistêmico, relacionado com a absorção da droga do local de aplicação. Pode-se observar também reações do tipo alérgico, com liberação de histamina, dependendo da família química da droga²¹.

Injetando-se uma solução de anestésico local em um ponto da cadeia simpática observa-se interrupção do tonus simpático e o território interessado pelo nervo apresentará uma vasodilatação que, dependendo da extensão inervada, poderá evidenciar uma hipotensão arterial.

Para avaliarmos os efeitos locais dos anestésicos locais, devemos levar em consideração alguns itens específicos:

- 1 - Família química da droga
- 2 - Local de aplicação
- 3 - Relação dose/volume = concentração
- 4 - Fórmula farmacêutica
 - 4.1 - pH da solução
 - 4.2 - Presença de vasoconstritor
 - 4.3 - Presença de acidificantes
 - 4.4 - Presença de fungicidas
 - 4.5 - Presença de hialuronidase
 - 4.6 - Presença de potássio
 - 4.7 - Presença de bicarbonato
 - 4.8 - Presença de dióxido de carbono
- 5 - Fatores físicos
- 6 - Doses de repetição
- 7 - Contaminação da solução

‡ Trabalho apresentado no XXIX Congresso Brasileiro de Anestesiologia, Curitiba, PR, 1982

¶ Chefe da Equipe Técnica do Serviço de Anestesiologia do Hospital Central do IASERJ - Rio de Janeiro, RJ

Correspondência para M. A. Gouveia
Rua Visconde de Pirajá, 379 - apto. 404
22410 - Rio de Janeiro, RJ

Recebido em 9 de junho de 1983

Aceito para publicação em 19 de julho de 1983

© 1984, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

1 - Família química da droga - basicamente os anestésicos locais pertencem a duas famílias químicas importantes: os ésteres do ácido para-amino-benzóico e as amidas derivadas das anilidas²¹.

O representante mais famoso dos ésteres do ácido para-amino-benzóico é a procaína, sintetizada em 1905, pelos alemães, e que foi muito usada na II Guerra Mundial^{12a}.

Por apresentar tempo de latência relativamente longo e um tempo de bloqueio relativamente curto, cerca de 50 minutos, perdeu popularidade para drogas de ação mais rápida e longa, deixando apenas dois representantes. A 2-Cloroprocaína para anestesia local e peridural, e a tetracaína para raquianestesia.

A 2-Cloroprocaína é de instalação relativamente rápida e duração relativamente curta, o que a torna uma droga de escolha para anestesia em obstetrícia. É hidrolizada pelas pseudocolinesterases plasmáticas e praticamente não é transferível para o feto³⁹. A tetracaína ganhou popularidade em raquianestesia pelo tempo de bloqueio prolongado com doses relativamente pequenas. Também é metabolizada pelas pseudocolinesterases plasmáticas, a medida que é absorvida do local de aplicação.

No entanto, todos os agentes anestésicos deste grupo, dependendo do local de aplicação, podem desencadear uma reação do tipo alérgico, com repercussão apenas cutânea ou manifestação sistêmica, embora pouco comum³.

Os derivados das anilidas apresentam um grupamento amida em sua fórmula e caracterizam-se clinicamente por um tempo de latência relativamente curto, representado principalmente pela lidocaína, e um tempo de ação bem mais aproveitável, que pode ir de duas horas (lidocaína) até mais de quatro horas (bupivacaína e etidocaína). Além disso, essa família química não apresenta reações alérgicas atribuíveis ao produto puro³.

2 - Local de aplicação - Injeções intradérmicas de pequenos volumes de anestésico local, para facilitar uma punção venosa, podem, tão somente pelo volume ou pela associação de um vasoconstritor, produzir isquemia por pressão e/ou vasoconstrição e levar a área à necrose com ulceração de pele. Esses efeitos podem ser evitados, procedendo-se a uma injeção mais profunda, subcutânea, para o mesmo fim³². Além disso, botões dérmicos são muito dolorosos, especialmente se a solução já contém adrenalina comercial, adicionada de acidificante anti-oxidante^{11d,29}.

Aplicados sobre superfície mucosa atuam nas terminações nervosas^{16b} bloqueando a percepção do estímulo e eliminando reações reflexas. Assim, por exemplo, uma pulverização de anestésico local apropriado nas vias aéreas impede o movimento ciliar e abole o reflexo de tosse devido à presença de corpo estranho. A lembrança deste fato é importante durante manobras de intubação traqueal em paciente acordado, por estômago cheio. Caso ocorra vômito ou regurgitação, por falta de reflexo, o paciente tem condições de fazer aspiração. Nesses casos é importante a aplicação de manobras de segurança, apesar de mantido o estado de consciência.

Quando aplicados em espaços anatômicos em volume e concentração apropriados, as soluções de anestésicos locais distribuem-se sobre as estruturas próximas, fixando-se particularmente nas gorduras e nos nervos ou são absorvidas pelo sistema vascular do território^{11a}.

Se o espaço anatômico considerado for o interesca-lênico, teremos contato da solução com os nervos do plexo braquial e, portanto, um bloqueio do plexo braquial⁴².

Se se tratar de espaço peridural ou subaracnóideo, teremos uma analgesia peridural ou uma raquianestesia, respectivamente, com as conseqüências de cada técnica^{11b,12b}.

No espaço subaracnóideo o anestésico entra em contato com as raízes nervosas através do líquido céfalorraquidiano (LCR) que serve como meio. O efeito bloqueador da droga está diretamente ligado a dose/volume, pKa da droga, pH da solução da pH líquido^{12c,16b}.

Já que o LCR é pobre em sistema tampão (25 a 30 mEq de bicarbonato), e do volume total de 125 a 150 ml apenas 25 se encontram no canal raquiano, cada um destes fatores tem muita importância^{12c}.

As soluções de pH muito baixo ou de drogas de pKa muito alto são mais sensíveis às variações de pH líquido. Isso pode mais facilmente ser evidenciado nas técnicas de raquianestesia contínua, onde se manifesta perda de potência ou anulação do efeito anestésico em cirurgia prolongadas, por acúmulo de sais ácidos^{12b,16b,28}.

Uma solução de anestésico local injetada no espaço peridural difunde-se no sentido crânio/caudal e através dos buracos de conjugação⁶ e penetra no espaço subaracnóideo através das vilosidades da aracnóide ao nível dos sacos durais⁴⁰. A extensão a qualidade do bloqueio são funções da relação dose/volume e a experiência clínica já determinou a melhor relação para cada caso^{7,11b}.

3 - Relação dose/volume - concentração - além de estar intimamente ligado a uma característica química da droga, o tempo de latência relaciona-se também com a concentração da solução empregada. Observa-se que aumentando-se a concentração pode-se não só reduzir consideravelmente o tempo de latência como também melhorar a qualidade do relaxamento muscular obtido e prolongar o tempo de analgesia. Esses conceitos são válidos até um certo ponto, além do qual, o aumento da concentração pode determinar um aumento do tempo de latência⁷ e gerar altos níveis de anestésico local no plasma, com risco de efeitos sistêmicos altamente indesejáveis, como depressão direta do miocárdio etc^{11a}.

As drogas devem ser empregadas nas doses recomendadas e nos espaços anatômicos para os quais foram estudadas. O emprego de soluções inapropriadas pode trazer resultados imprevisíveis²⁴.

4 - Fórmula farmacêutica - Um dos pontos importantes para avaliação dos anestésicos locais é sua apresentação comercial ou seja, sua fórmula farmacêutica. É como nós os conhecemos para uso clínico.

4.1 - pH da solução - Como os anestésicos locais são preparados a partir da reação das bases anestésicas com o ácido clorídrico, as soluções apresentam sempre um pH menor do que 7^{16a}. De um modo geral variam de 4,8 para a 2-Cloroprocaína (solução para raquianestesia 1950) até 6,7 para a lidocaína^{20,33}.

Ao ser injetados ou aplicados nos tecidos, essas soluções são neutralizadas pelos sistemas tampões do meio, quando então favorecem a liberação das bases anestésicas que têm maior poder de penetração e difusão nos tecidos. Assim, quanto mais alto o pH da solução, isto é,

mais próximo do pH fisiológico, mais prontamente se pode esperar a instalação do bloqueio⁸.

A córnea, por exemplo, que é pobre em sistema tampão, não pode ser anestesiada pela procaína. Se se alcaliniza a solução de procaína, ela se torna um excelente anestésico tópico, melhor do que a cocaína^{16b}.

O pH da área infiltrada também tem importância. Se considerarmos injeções de anestésicos locais em áreas com reações inflamatórias, onde o pH pode chegar a 6 ou 5, qualquer droga resultaria ineficaz pela impossibilidade de liberar a forma base. Em ambos os casos, o aumento da concentração da solução é a única forma de promover maior quantidade de base para se obter o efeito desejado^{16b}.

O pH da solução poderá ter ainda uma importância maior se considerarmos que acidentalmente, em uma anestesia peridural, um grande volume de solução possa ser injetado inadvertidamente no espaço subaracnóideo.

A 2-Cloroprocaína CE é uma solução destinada a anestésias caudal e peridural (CE). Como a droga em si é instável, teve que ser acidificada com o bissulfito de sódio e seu pH se tornou o mais baixo de todos os anestésicos para este fim, isto é, 3,126^{20,33}.

Como o líquido céfalorraquidiano é pobre em sistema tampão, um grande volume de solução ácida acidentalmente injetado no espaço subaracnóideo dificilmente seria neutralizado^{12d} ou hidrolizado pela pobreza em pseudocolinesterase^{18,24,28,39}.

Já foram relatados vários casos de raque total acidental com esta solução que é isenta de metilparabem, porém acidificada pelo bissulfito de sódio. Houve seqüela neurológica^{13,24,33}. Por este motivo, alguns chefes de departamento de anestesiologia descontinuaram seu uso^{4,34}.

Em estudo comparativo, a 2-cloroprocaína não se mostrou melhor que a lidocaína ou a bupivacaína¹ em anestesia peridural. A bupivacaína 1%, proposta para raquianestesia, por outro lado não se mostrou satisfatória¹⁷. Seu emprego em anestesia peridural está assegurado, no entanto, pela ausência de lesão neurológica, confirmada por estudos eletroneurográficos²⁷.

Em reprodução de laboratório foi tentado o bloqueio do nervo vago de coelhos com a 2-cloroprocaína, bupivacaína, lidocaína e uma solução acidificada pelo bissulfito de sódio. Apenas a 2-cloroprocaína mostrou-se irritante para o tecido nervoso⁴.

A 2-cloroprocaína injetada em músculo de ratos mostrou reação isquêmica, juntamente com a lidocaína, não tendo porém se evidenciado estes efeitos com outros anestésicos¹⁹.

Também em laboratório foram realizadas raquianestésias totais em cães, com vários tipos de anestésicos locais. Apenas sete dentre os 20 cães que receberam 2-cloroprocaína apresentaram paraplegia³⁸.

4.2 - Presença de vasoconstritor - Para diminuir os efeitos tóxicos dos anestésicos locais, reduzindo a absorção vascular, e ao mesmo tempo prolongar seus efeitos através do aumento da oferta de droga às estruturas interessadas, tornou-se prática a adição de um vasoconstritor à solução e o mais empregado é a adrenalina^{11d,12c}. A adrenalina vem preparada em solução milesimal (1:1000 = 1 g. 1000 ml⁻¹ = 1 mg. ml⁻¹) e deve ser adicionada à solução imediatamente antes da realização do bloqueio.

A solução ideal para uso clínico é de 1:200 000 ou seja, 0,1 ml = 0,1 mg para cada 20 ml de solução de anestésico preparado. A adrenalina vem associada a um estabilizador, o sulfito de sódio na concentração de 0,1% e mantém um pH de 3,3 para evitar sua oxidação. Adicionada à solução de anestésico local na dose recomendada produz uma discreta queda no pH sem nenhuma importância clínica^{11d,12c,33}.

Para raquianestesia a concentração final deve ser de 1:10 000 ou seja, 0,1 ml da solução milesimal para cada ml de solução de anestésico^{12c}. Parece não existir comprovação de que esta concentração injetada na raque produza qualquer efeito deletério sobre as artérias medulares^{12c}.

Para outras áreas de aplicação, concentrações de adrenalina superiores a 1:200 000 não trazem vantagem em termos de controle de absorção de anestésico local e podem produzir efeitos sistêmicos, como taquicardia e hipertensão arterial, por absorção da própria adrenalina ou por injeção inadvertida em algum vaso²².

4.3 - Presença de acidificantes - Para facilitar o trabalho de alguns anestesiológicos, os laboratórios oferecem soluções de anestésicos locais já adicionados de adrenalina na concentração de 1:200 000, como recomendado^{11d,12c}. No entanto, para preservar o vasoconstritor da oxidação, é necessário adicionar um estabilizador que acidifica a solução. É o bissulfito de sódio na concentração de 0,1% ou seja, 1 mg. ml⁻¹, portanto, 20 mg por frasco de 20 ml^{12c,32}. Tal aditivo rebaixa o pH da lidocaína de 6,5 para 4,5^{11a} ao contrário da adição de adrenalina fresca, onde o teor final de bissulfito é de apenas 0,1 mg para cada 20 ml de solução de anestésico e o pH final fica em 6,38³³.

O baixo pH das soluções preparadas comercialmente pode, pelo contrário, prolongar o tempo de latência, por exigir maior atividade dos sistemas de tamponamento, consumindo mais bicarbonato e mais tempo para se processar a neutralização^{11a,31}.

A própria adrenalina tem o seu efeito prejudicado pela acidificação, visto que atua melhor em pH alcalino.

As soluções de anestésicos locais com vasoconstritor adicionadas de bissulfito de sódio são apresentadas em ampolas de 20 ml para uso único e foram preparadas para uso no espaço peridural. A 2-cloroprocaína CE é o único agente que contém acidificante, mesmo sem vasoconstritor²⁰.

4.4 - Presença de fungicidas - No Brasil, somente depois da introdução de equipamento descartável é que tivemos disponibilidade de anestésicos locais em solução sem aditivos. Por isso, nossa embalagem mais conhecida é o frasco ampola de 20 ml com tampa de borracha, para uso único ou múltiplo. Por esta razão, além de acidificante estabilizador de adrenalina, as soluções, com ou sem vasoconstritor, têm um aditivo esterilizante, o metilparabem^{12c}. Essas soluções são passíveis de provocar reações alérgicas típicas, visto que o metilparabem é capaz de sensibilizar o indivíduo^{23,26,29,35}. Assim, o emprego de solução sem preservativo apresenta uma segurança adicional.

Nos Estados Unidos não é permitido este aditivo em soluções indicadas para uso no espaço peridural, sendo-o porém nas soluções embaladas em frasco para aplicação

múltipla, que podem ser empregadas em bloqueio de nervos periféricos. O metilparabem é acusado de provocar irritação de meninges, e seria potencialmente perigoso em casos de injeção acidental no espaço subaracnóideo. No entanto, em estudos realizados com injeção deliberada de metilparabem na raque de coelhos, utilizando-se concentrações de até 20 vezes a empregada clinicamente, não se observou qualquer reação atribuível ao fungicida². Em quatro casos de raquianestesia total acidental ocorrido com lidocaína 2% contendo metilparabem, houve seqüela neurológica tardia. Recolhida uma amostra para bioensaio não se evidenciou lesão atribuível à solução suspeita*. A 2-cloroprocaína CE também não contém metilparabem, e no entanto temos relatos de vários casos de lesão neurológica por injeção inadvertida de grande doses de anestésico local no espaço subaracnóideo^{2,13,20,24,25,34,39}.

É possível que os próprios anestésicos locais, em grande quantidade, sejam responsáveis pelas irritações meníngeas, visto que já foram encontradas reações teciduais em inocentes exposições de nervos à soluções ou injeções musculares^{4,19}.

Atualmente já temos no Brasil, pelo menos a bupivacaína 0,75%, 0,5% e 0,25% sem aditivos. Porém, soluções comerciais com vasoconstritor no mínimo contém o bissulfito de sódio como preservativo da adrenalina. Acho porém que já é tempo de todos os anestesiológicos abandonarem o uso de soluções prontas, acidificadas, pelos motivos já expostos nos itens anteriores.

4.5 - Presença de hialuronidase - agindo sobre o cimento intercelular⁴¹ facilita a difusão dos agentes anestésicos através dos tecidos, tendo sido preconizada sua adição às soluções para reduzir o tempo de latência^{9,12c}. Para anestesia peridural não parece ter tanta vantagem, pois a redução de tempo não é significativa e há perda de qualidade de bloqueio sensitivo/motor⁹. Como os modernos anestésicos locais têm boa penetração, seu emprego tem sido limitado^{9,12c}.

Na Universidade de Munique ainda se usa uma pequena dose de 150 UI de hialuronidase em cada solução de anestésico para bloqueio de plexo braquial por via axilar, para reduzir a incidência de falhas. Particularmente, acredita-se que se pode reduzir o número de falhas mais seguramente com treinamento do que com artifício.

4.6 - Presença de potássio (K^+) - A adição de potássio às soluções de anestésicos locais reduz o gradiente eletroquímico através da membrana do axônio e aumenta sua suscetibilidade aos agentes. Com a lidocaína, o potássio reduziu o tempo de latência e melhorou a qualidade de bloqueio, especialmente em L_5 e S_1 ⁹. No entanto, como a injeção peridural representa um risco potencial de injeção subaracnóidea, este artifício deve ser evitado pelos riscos de irritação do sistema nervoso central, por ação direta do ion K^+ , provocando espasmos musculares e convulsão^{11d,11e}.

4.7 - Presença de bicarbonato de sódio ($NaHCO_3$) Para aumentar a proporção de base livre, Boin e col⁵ adicionaram bicarbonato de sódio à solução de bupivacaína, elevando seu pH. Este procedimento reduziu o tempo de latência sem no entanto aumentar o tempo total de bloqueio⁵. A solução comercial com adrenalina, de pH 3,9, oferece apenas 0,01% de bupivacaína na for-

ma básica. Depois de tamponada para 6,9 com bicarbonato, a forma básica oferecida é 200 vezes maior¹⁵.

Quando se trata de aplicar uma solução de anestésico local a um território pobre em sistemas de tamponamento, como a córnea, pode ser necessária a alcalinização para se obter o efeito desejado^{16b}.

No entanto, para uso em anestesia peridural ou bloqueio de nervos periféricos, o valor de mais um aditivo é questionável. Os tecidos têm excelentes condições de tamponamento^{12a}.

No trabalho de Boin e col⁵ não foi encontrada nenhuma referência relativa ao uso de bicarbonato de sódio com anestésicos locais para anestesia peridural em animais, ou estudo anátomo patológico para pesquisa de alterações morfológicas de estruturas nobres etc. Essa criatividade implica em uma responsabilidade pessoal sobre o procedimento, às custas do risco dos pacientes e deve ser evitada, especialmente considerando-se que o líquido extracelular tem condições de tamponar as soluções convencionais em tempo clinicamente útil; assim, os tecidos inflamatórios que apresentam acidose localizada, não devem ser infiltrados de forma alguma^{16b}. Caso essa conduta seja válida, é possível que sua melhor aplicação seja em anestesia peridural contínua prolongada, onde o acúmulo de sais ácidos prejudica a qualidade da analgesia e promove a taquifilaxia^{11a}.

4.8 - Presença de dióxido de carbono (CO_2) - Ao invés de se preparar um sal de anestésico local a partir da reação da base com o ácido clorídrico, pode-se utilizar um fluxo de dióxido de carbono através de uma solução da base, mantendo-a sob pressão. O produto final é um sal do dióxido de carbono em uma solução com aspecto gasoso e pH de 6,5. São as soluções carbonatadas de anestésicos locais¹⁰.

Ao ser injetada nos tecidos, há liberação de CO_2 que eleva ainda mais o pH. Isso facilita a penetração da base nos tecidos. A difusão do CO_2 para o interior do axônio reduz o pH interno, desta vez facilitando a conversão da base em catíon ativo^{8,12e}. Experiência com o cloridrato de lidocaína e a lidocaína CO_2 mostraram que a segunda é dez vezes mais potente embora o tempo de duração dos bloqueios não seja grandemente alterado^{11d,12c}. O processo de produção, no entanto, é muito caro e as vantagens não justificam o custo. Nunca chegou a ser comercializada no Brasil.

5. Fatores físicos - os efeitos locais dos anestésicos locais podem ser mais ou menos intensos, dependendo de aspectos puramente físicos. Assim, o aumento da massa em um determinado volume, aumentando a concentração da solução, determina melhor qualidade de bloqueio sensitivo, melhor relaxamento muscular por bloqueio motor mais intenso menor tempo de latência e maior tempo de analgesia⁷. A ativação das soluções injetadas no hiato sacro de crianças por tapotagem, utilizando-se soluções convencionais, também melhorou o tempo de latência³⁷. Kacowicz (1982 - comunicação pessoal) utilizou um vibrador de massagem para aumentar a energia cinética da solução injetada no espaço peridural e conseguiu instalação de analgesia perineal com a bupivacaína 0,5% com adrenalina em apenas 5 ou 6 minutos após uma vibração de 3 minutos. Observou ainda uma melhora no tempo de analgesia cirúrgica em bloqueios

* (Leme NSC - comunicação no 24.º CBA - Guarujá, SP)

com dose única de bupivacaína a 0,5 com adrenalina 1:200000. Um de seus pacientes recebeu infiltração para complementação de analgesia para fechamento de parede abdominal 315 minutos após a realização do bloqueio. Essas manobras têm a vantagem de não serem invasivas e de melhorar sensivelmente os resultados finais.

6. Doses de repetição - bloqueio contínuo - quando se deseja uma analgesia prolongada, reinjeta-se alguma quantidade de anestésico local antes do fim da analgesia para manter o bloqueio nervoso sem solução de continuidade. Observa-se, no entanto, que para se obter o mesmo efeito anterior, torna-se necessário aumentar a dose de anestésico em relação a primeira, seja em relação ao volume ou à concentração. A isso deu-se o nome de taquifilaxia ou tolerância aguda^{7,11a}. O tempo de intervalo entre as doses é muito importante. Assim, um intervalo de apenas 10 minutos evita a taquifilaxia, mas aumenta a intensidade do bloqueio anterior. Se a segunda dose for aplicada após a regressão da dose anterior, facilita-se o aparecimento da taquifilaxia. Isso ocorre porque a deposição de sais ácidos na área da primeira injeção prejudica os mecanismos locais de tamponamento^{12b}. É logicamente função da necessidade de reinjeções freqüentes e a taquifilaxia pode ser minimizada pelo uso de agentes de longa duração como a bupivacaína ou etidocaína, associadas a adrenalina a fim de prolongar o efeito da primeira dose e retardar a necessidade da segunda. O uso de pequenas doses iniciais permite aumentar progressivamente as doses subseqüentes segundo as necessidades. O uso do bloqueio peridural torácico para controle da dor cirúrgica abdominal permite bloquear apenas os nervos que se destinam ao abdômen, com um mínimo de volume/dose, o que favorece incrementar doses subseqüentes com menos riscos de se atingir rapidamente doses tóxicas^{11a,11b}.

7 - Contaminação da solução - uma solução pode eventualmente ser contaminada por agentes bacterianos ou químicos. Considerando-se que todo o material de anestesia regional, inclusive os frascos de soluções de anestésicos, deve ser autoclavados, elimina-se a possibilidade de uma contaminação séptica. Fica então o risco de uma contaminação química. A solução estéril, em frasco selado, não deve estar contaminada por agentes químicos. Porém, seringas e agulhas utilizadas em anestesia regional podem ser contaminadas por soluções de detergentes empregados na limpeza e que, depois de secas, retém em sua superfície um filme de substância química que será injetado em mistura com o anestésico local. Já foram relatados vários casos de acidentes graves, com seqüelas neurológicas permanentes ou óbitos, relacionados com estes detergentes^{30,36}. Tais acidentes podem

acontecer com muita facilidade, uma vez que todo o material empregado em anestesia é preparado por pessoal não médico e geralmente desinformado dos riscos que estes produtos representam para o sistema nervoso central. Até mesmo *Água para injeção* ou *Soro Fisiológico* em ampolas que acompanham frascos de drogas liofilizadas ou em pó podem conter aditivos, tipo álcool benzílico, com intensa atividade neurolítica, caso sejam empregados para diluir uma solução de anestésico local¹⁴.

Entre as medidas de profilaxia desses acidentes podemos contar com o uso de material descartável, que foge a nossa realidade atual, ou com a participação do anesthesiologista na supervisão e orientação do pessoal encarregado do preparo das bandejas³⁰. Informar aos auxiliares dos riscos que isso representa, e até mesmo um exagero na "estatística" dos acidentes podem ser benéficos para manter a disciplina. No Hospital Central do IASERJ, já há dois anos passamos a lavar nosso material de anestesia regional dentro do próprio departamento, por pessoal exclusivo do Serviço de Anestesiologia. Foi estabelecida uma rotina de "... manter todo o material de molho em água oxigenada 20 vol% para remover resíduos de sangue e em seguida lavá-lo com uma mistura de álcool-éter para remover eventuais resíduos de gordura. Posto a secar, segue-se esterilização por 30 minutos em autoclave a 120°C sob pressão de 1 atm. Como água, oxigenada (H₂O₂), álcool ou éter não deixam resíduo, pensamos eliminar qualquer droga que possa atingir o sistema nervoso central.

Finalizando, os efeitos locais dos anestésicos locais não deveriam ser mais que "... uma alteração transitória e reversível da condução do impulso nervoso". Na verdade o são. Deve-se levar em conta que um anestésico local não é sempre preparado em solução pela droga pura. Uma série de aditivos eventualmente poderão ser necessários a fim de promover estabilidade para estocagem, manter a solução estéril, reduzir o tempo de latência, prolongar o efeito anestésico, para reduzir a toxicidade etc. O efeito final é produto de tudo isto e mais o eventual, carregado pelo material utilizado para realização do bloqueio. A omissão do médico na fiscalização desses detalhes de preparo de material que só ele usa, confiando ao critério empírico de serviços auxiliares completamente desinformados do que representam tais riscos, é trazer para si a responsabilidade final de um procedimento anestésico do qual ele não tomou parte integral.

A participação de anesthesiologistas em todos os passos da realização de bloqueio anestésico, desde o preparo de materiais até a administração das drogas, é a única maneira de colocar e manter a anestesia regional no lugar de confiança que ela merece.

Gouveia M A — Efeitos locais dos anestésicos locais. Revisão. Rev Bras Anest, 1984; 34: 4: 257 - 263

Além de bloquear a condução do impulso nervoso, os anestésicos locais atuam em todos os tecidos sobre os quais são depositados. As alterações locais fazem parte das características da família química a qual pertence a droga em uso e varia segundo o local de aplicação. A re-

Gouveia M A — Efectos locales de los anestésicos locales. Revisión. Rev Bras Anest, 1984; 34: 4: 257 - 263

Junto con bloquear la conducción del impulso nervioso, los anestésicos locales actúan en todos los tejidos sobre los cuales son depositados. Las alteraciones locales hacen parte de las características de la familia química a la cual pertenece la droga en uso y varía según el local de aplica-

lação dose/volume = concentração determina o grau de agressão sobre os tecidos e sua toxicidade além da qualidade de efeito. Soma-se a isso o fato de que as soluções de anestésicos locais são preparadas para uma aplicação clínica que exige características nem sempre inata aos agentes. Isso leva a Indústria Farmacêutica a usar artifícios para melhorar a atuação de cada produto. O pH da solução final, para efeito de estocagem, poderá ser melhorado com adição de acidificantes do tipo do bissulfito de sódio, a fim de preservar as qualidades da solução ou manter a atividade da adrenalina adicionada industrialmente. Os frascos com tampa de borracha poderão ser usados para administrações múltiplas; isso exige uma solução sempre estéril, isenta de fungos, que obriga a adição de fungicidas, do tipo metilparabem.

Outras substâncias, com propósito de reduzir tempo de latência, como o potássio, a hialuronidase ou o bicarbonato não ofereceram vantagens. O dióxido de carbono, pelo alto custo, também não foi conveniente. Métodos físicos, tais como a tapotagem, poderão ter melhor aceitação. Na analgesia de longa duração, critério clínico de indicação é importante. Doses de repetição levam à acidose localizada, reduzindo a eficácia clínica de todos os anestésicos locais.

Finalmente, deve-se ter especial atenção para o processo de preparo de material de anestesia a fim de evitar a contaminação química por detergentes que podem produzir lesões neurológicas irreversíveis.

Unitermos: ANESTÉSICOS: local; FARMACOLOGIA; PRESERVATIVOS

ción. La relación dosis volumen = concentración determina el grado de agresión sobre los tejidos y su toxicidad, así también la cualidad del efecto. A esto se suma el hecho de que las sobuciones de anestésicos locales son preparados para una aplicación clínica que exige características no siempre innata a los agentes. Eso lleva a la Industria Farmacéutica a usar artifícios para mejorar la actuación de cada producto. El pH de la solución final para el efecto de estacage podrá ser mejorada con la adición de acidificantes del tipo del bisulfito de sódio, a fin de preservar las cualidades de la solución, o mantener la actividad de la adrenalina adicionada industrialmente. Los frascos con tapa de gome podrán ser usados para multiplas administraciones; eso exige una solución siempre estéril, exento de fungos, que obliga la adición de fundicidas del tipo metilparabem.

Otras substancias, con propósito de reducir tiempo de latencia como el potásio, la hialuronidase o bicarbonato no ofrecieron ventajas. El dióxido de carbono, por el custo alto, también no fué conveniente. Métodos físicos tales como el taponaje, padron tener receptación mejor. En la analgesia de larga duración, oriterio clínico de indicación es importante. Dosis de repetición ilevan a la acidosis localizada, reduciendo la eficacia clínica de todos los anestésicos locales.

Finalmente se deve tener especial atención para el proceso de preparo del material de anestesia a fin de evitar la contaminación química por detergentes que pueden producir lesiones neurológicas irreversibles.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abboud T K, Khoo S S, Miller F, Doan T, Henriksen E H – Maternal, Fetal and Neonatal Responses After Anesthesia With Bupivacaine, 2-Chloroprocaine or Lidocaine. *Anesth, Analg*, 1982; 61: 638 - 644.
2. Adams H J, Mastri A R, Charron D – Morphological Effects of Subarachnoid Methylparaben on Rabbit Spinal Cord - *Pharmacol. Res. Communications*, 1977; 9: 547 - 551.
3. Aldrete J A, Johnson D A – Evaluation of Intracutaneous Testing for Investigation of Allergy to Local Anesthetic Agents. *Anesth Analg*, 1970; 49: 173 - 183.
4. Barsa J E, Batra M, Fink B R – Prolonged Neural Blockade Following Regional Analgesia With 2-Chloroprocaine. *Anesth Analg*, 1980; 59: 810 - 811.
5. Boin L (Jr), Megna D T C, Bassi J B, Vane L A, Braz J R C – Efeitos da Bupivacaine e da Associação Bupivacaina-Bicarbonato de Sódio no Bloqueio Peridural. *Rev Bras Anest*, 1981; 31: 297 - 304.
6. Bromage P R – Spread of Analgesic Solutions in the Epidural Space and Their Site of Action: A Statistical Study. *Br J Anaesth*, 1962; 34: 161 - 178.
7. Bromage P R, Burfoot M F, Crowell D E, Pettigrew R T – Quality of Epidural Blockade I: Influence of Physical Factors. *Br J Anaesth*, 1964; 36: 342 - 352.
8. Bromage P R – A Comparison of the Hydrochloride and Carbon Dioxide Salts of Lidocaine and Prilocaine in Epidural Analgesia. *Acta Anaesth Scand*, 1965; 16: 55 - 69.
9. Bromage P R, Burfoot M F – Quality of Epidural Blockade II: Influence of Physico-Chemical Factors: Hyaluronidase and Potassium. *Br J Anaesth*, 1966; 38: 857 - 864.
10. Bromage P R, Burfoot M F, Crowell D E, Truant A P – Quality of Epidural Blockade III: Carbonated Local Anaesthetic Solutions. *Br J Anaesth*, 1967; 39: 197 - 208.
11. Bromage P R – Epidural Analgesia. Co Philadelphia, WBSaunders, 1978; 11a - Chapter 3 pg 68 - 11b - Chapter 4 pg 119 - 11c - Chapter 7 pg 215 - 11d - Chapter 9 pg 283 - 11e - Chapter 14 pg 654.
12. Cousins M J, Bridenbaugh P O – Neural Blockade. Philadelphia, J B Lippincott C O, 1980; 12a - Chapter 2 pg 21 - 12b - Chapter 3 pg 45 - 12c - Chapter 4 pg 87 - 12d - Chapter 7 pg 146 - 12e - Chapter 8 pg 176.
13. Covino B G, Marx G F, Finster M, Zsigmond E K – Prolonged Sensory/Motor Deficit Following Inadvertent Spinal Anesthesia. *Anesth Analg*, 1980; 59: 399 - 400.

14. Craig D, Habib G – Flacid Paraparesis Following Obstetrical Epidural Anesthesia: Possible Role of Benzyl Alcohol. *Anesth Analg*, 1977; 56: 219 - 221.
15. da Poian S H – Associação Bupivacaína-Bicarbonato no Bloqueio Peridural (Cartas ao Editor). *Rev Bras Anest*, 1982; 32: 137.
16. de Jong R H – Physiology and Pharmacology of Local Anesthesia. Springfield, III USA, Charles C Thomas, 1970; 16a - Chapter 4 pg 46 16b - Chapter 5 pg 63.
17. Ekblom L, Widman B – Lac-43 in Spinal Anaesthesia - A Controlled Clinical Study. *Acta Anaesth Scand*, 1966; Suppl 23: 419 - 425.
18. Foldes F F, Aven M H – The Hydrolysis of Procaine and 2-Chloroprocaine in Spinal Fluid. *J Pharmacol Exp Ther*, 1952; 105: 259 - 265.
19. Foster A H, Carlson B M – Myotoxicity of Local Anesthetics and Regeneration of the Damaged Muscle Fibers. *Anesth Analg*, 1980; 59: 727 - 736.
20. Friedman G, Di Fazio C – Prolonged Neural Blockade Following Regional Analgesia With 2-Chloroprocaine. *Anesth Analg*, 1980; 59: 810.
21. Goodman, Gilman's – The Pharmacological Basis of Medical Therapeutics. Inc. NY. McMillan Publishing Co, 1980; Chapter 15 pg 300.
22. Gouveia M A, Labrunie G M, Treiger N, Ribeiro R C, Labrunie P – Enflurano e Adrenalina: Estudo Clínico em Cirurgia Plástica. *Rev Bras Anest*, 1979; 29: 418 - 429.
23. Kahn G, Aldrete J A, Ryan S C – A Comparison of Dermal Sensitivity to Preservative and Local Anesthetic Drugs. *Ann Allergy*, 1971; 29: 480 - 482.
24. Kane R E – Neurologic Deficits Following Epidural or Spinal Anesthesia. *Anesth Analg*, 1981; 60: 150 - 161.
25. Kim Y I, Mazza N M, Marx G F – Massive Spinal Block With Hemiparalysis After a "Test Dose" for Extradural Analgesia. *Anesthesiology*, 1975; 43: 370 - 372.
26. Larson C E – Methylparaben - an Overlooked Cause of Local Anesthetic Hypersensitivity. *Anesthesia Progress*, May-June, 1977; 72 - 74.
27. Lofstrom B, Wennberg A, Windén L – An Electroneurographic study of Late Effects of Nerve Blocks. São Paulo, Brazil, III Proc. World Congress of Anesthesiology, 1964; 1: 271 - 272.
28. Lorenzo A V – Anestésias Espinhais. *Rev Bras Anest*, 1981; 31: 117 - 131.
29. Luebke N H, Walker J A – Discussion of Sensitivity to Preservative in Anesthetics. *JAMA*, 1978; 97: 656 - 657.
30. Marteleto M – Sequelas Neurológicas de Anestésias Peridurais: Relato de Quatro Casos. *Rev Bras Anest*, 1981; 31: 245 - 250.
31. McLenskey C – pH of Local Anesthetic Solutions. *Anesth Analg*, 1980; 59: 892 - 893.
32. Moore D C – Complications of Regional Anesthesia. Springfield, III, Charles C Thomas, 1955; Chapter 10 pg 93
33. Morre D C – The pH of Local Anesthetic Solutions. *Anesth Analg*, 1981; 60: 833 - 834.
34. Moore D C, Spierdijk J, van Kleef J D, Coleman R L, Love G F – Chloroprocaine Neurotoxicity: Four Additional Cases. *Anesth Analg*, 1982; 61: 155 - 159.
35. Orth D S – Use of Parabens as Cosmetic Preservatives. *Int J Dermat*, 1980; 19: 504 - 505.
36. Paddison R M, Alpers B J – Role of Intrathecal Detergents in Pathogenesis of Adhesive Arachnoiditis. *AMA Arch Neurol. Psychiatr*, 1954; 71: 87 - 100.
37. Posso I P, Cromberg S, Cremonesi E – Introdução de Manobra para Diminuir o Tempo de Latência na Anestesia Epidural Sacra, em Crianças. *Rev Bras Anest*, 1975; 25: 614 - 617.
38. Ravindran R S, Turner M S, Muller J – Neurologic Effects of Subarachnoid Administration of 2-Chloroprocaine C E, Bupivacaine and Low pH Normal Saline in Dogs. *Anesth Analg*, 1982; 61: 279 - 283.
39. Reisner L S, Hochman B N, Plumer M H – Persistent Neurologic Deficit and Adhesive Arachnoiditis Following Intrathecal 2 Chloroprocaine Injection-*Anesth Analg*, 1980; 59: 452 - 454.
40. Shanta T R, Evans J A – The Relationship of Epidural Anesthesia to Neural Membranes and Arachnoid Villi. *Anesthesiology*, 1972; 37: 543 - 557.
41. Vickers M D, Wood-Smith F G, Stewart H C – Drugs in Anaesthesia Practice. London, Butterworths, 1978; Ch. 15 pg, 442.
42. Winniw A P – Interscalene Brachial Plexus Block. *Anesth Analg*, 1970; 49: 455 - 466.

EMPREGO DO ATRACÚRIO EM OPERAÇÃO CESAREANA

O atracúrio é um potente bloqueador neuromuscular em efeitos colaterais cardiovasculares nas doses clínicas e com duração de ação significativamente menor que a de outros bloqueadores não-despolarizantes. Foi utilizado em 53 pacientes submetidos a operação cesareana, na dose de 0,3 mg. kg⁻¹, após indução com metohexital e intubação orotraqueal com succinilcolina. O relaxamento muscular e as condições circulatórias durante a cirurgia foram bons. Após o término do procedimento, houve recuperação espontânea do bloqueio em 45 parturientes; nas 8 restantes, atropina/prostigmina produziram antagonismo rápido e eficaz, sem evidência de recurarização em nenhuma delas. Nos recém-nascidos, não se registraram efeitos adversos sobre o índice de Apgar ou sobre a respiração, atribuíveis ao atracúrio. A concentração do relaxamento na veia umbilical (medida em 15 pacientes) indicou que o atracúrio não atravessa a barreira placentária em quantidades suficientes para apresentar efeitos de significação clínica. Os autores concluem pela boa indicação do atracúrio em operação cesareana, por: a) boa estabilidade cardiovascular materna; b) recuperação rápida e fácil do bloqueio neuromuscular; c) ausência de efeitos apreciáveis sobre o recém-nascido.

(Flynn P J, Frank M, Hughes R – Use of atracurium in cesarean section. Br J Anaesth, 1984; 56: 599 - 605).

COMENTÁRIO: O atracúrio é um novo bloqueador neuromuscular não-despolarizante, de ação curta e ampla dissociação entre efeitos autonômicos e efeito bloqueador da transmissão neuromuscular. Sua potência é inferior à do pancurônio e ele tem sua ação terminada por degradação tipo Hoffmann no plasma. O presente estudo é importante no sentido de demonstrar que o relaxante, em doses clínicas, não atravessa a barreira placentária em quantidades apreciáveis, do que decorre ausência de efeitos indesejáveis sobre o recém-nascido. Deverá ter boa indicação em Obstetrícia, especialmente naqueles casos onde a parturiente se apresenta com estômago cheio. (Nocite J R).