

Adrenalina, Esterilização, pH e Dissociação dos Anestésicos Locais‡

Sérgio Hampe Da Poiam, EA,[¶] & Marcelo Gomes de Carvalho[§]

Poiam S H, Carvalho M G — Adrenalina, esterilização, pH e dissociação dos anestésicos locais. Rev Bras Anest 33: 1: 023 - 025, 1983

Foram estudadas as alterações de pH e coeficiente de dissociação da bupivacaína (Marcaína®) e lidocaína (Xilocaína®), quando submetidas a esterilização por autoclavagem e ao se adicionar adrenalina a essas soluções.

Os resultados obtidos demonstram que as soluções de anestésicos locais são ácidas, e se tornam ainda mais ácidas quando contém adrenalina previamente. A esterilização não produz alterações significativas nos valores de pH nem nos coeficientes de dissociação.

Unitermos: ANESTÉSICOS, LOCAL: bupivacaína, lidocaína, vasoconstritor; CONSTANTE DE DISSOCIAÇÃO: pH, pKa; ESTERILIZAÇÃO

AS SOLUÇÕES de anestésicos locais utilizadas na prática diária de muitas especialidades, principalmente na anestesiologia, contribuem hoje, devido a sua segurança, facilidade de utilização e baixo custo, para um número cada vez maior de procedimentos médicos.

Tais soluções têm algumas características como período de latência, duração de ação e toxicidade que são dependentes, em parte, do grau de dissociação, que varia com o pH dessas soluções.

Este trabalho visa medir o pH das diferentes soluções colocadas à disposição dos anesthesiologistas, e calcular os graus de dissociação presentes, tecendo algumas considerações sobre a presença de adrenalina e influência da esterilização nessas soluções.

‡ Trabalho realizado no Instituto de Química da Pontifícia Universidade Católica de Porto Alegre, RS

¶ Anestesiologista do Hospital Universitário da Pontifícia Universidade Católica de Porto Alegre, RS

§ Anestesiologista do Hospital Universitário da Pontifícia Universidade Católica de Porto Alegre e do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS

Correspondência para Sérgio Hampe Da Poiam
Av. Saul Nonnenmacher, 307
90000 Porto Alegre, RS

Recebido em 31 de agosto de 1982

Aceito para publicação em 27 de setembro de 1982

© 1983, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

METODOLOGIA

Tomou-se, ao acaso, no centro de esterilização do Hospital Universitário da PUC de Pôrto Alegre dois frascos dos seguintes anestésicos locais:

lidocaína a 1% pura e com adrenalina

lidocaína a 2% pura e com adrenalina

bupivacaína a 0,25% pura e com adrenalina

bupivacaína a 0,5% pura e com adrenalina

duas ampolas de bupivacaína a 0,75% pura e com adrenalina, além de vinte ampolas de lidocaína a 5% pesada e duas ampolas de adrenalina a 1:1000

Com exceção das ampolas de adrenalina, produzidas pelo laboratório Vitex, os demais produtos acima foram produzidos pelo Laboratório Lepetit, sob licença da Astra Química do Brasil.

Metade dessas amostras foram submetidas a um processo de esterilização em autoclave, por 15 minutos e a 120 °C, e a outra metade usada como controle.

O pH das soluções foi determinado em aparelho "Digital pH-meter E 532" da Metrohm Herisau, sendo anotadas as médias de três determinações para cada amostra.

Usando-se a equação de Henderson-Hasselbach, calculou-se os diferentes graus de dissociação para as amostras, tendo em conta os diferentes pKa dos anestésicos, ou seja: lidocaína 7,87 e bupivacaína 8,05.

Determinou-se, também, o grau de dissociação da bupivacaína e da lidocaína no pH do organismo, ou seja 7,40

RESULTADOS

Constatou-se um pH bastante baixo, entre 3,28 e 3,93 para as soluções contendo adrenalina, exceção feita a xilocaína 5% adicionada de adrenalina 1:40.000 na qual não houve alteração de pH. Nas soluções, isentas de adrenalina, o pH variou entre 5,70 e 6,52 (Tabela I).

O processo de esterilização por autoclavagem a 120°C por 15 minutos não afetou o pH das soluções (Tabela I).

Como era esperado, a técnica de acrescentar adrenalina, na proporção de 1:40.000, à solução de lidocaína a 5% não alterou o seu pH, (Tabela I).

O cálculo do grau de dissociação das soluções contendo adrenalina, com exceção da lidocaína a 5%, mostra que o anestésico se apresenta praticamente todo sob a forma de cátion (fração ionizada), com muita pouca base (fração não ionizada) (Tabela II).

No pH do organismo (fluido extracelular) o cálculo do grau de dissociação mostra que a lidocaína dissocia, produzindo mais forma base do que a bupivacaína (Tabela III).

Tabela I – pH das soluções comerciais de lidocaína e bupivacaína puras e com adrenalina

| | | ESTERILIZADA | | NÃO ESTERILIZADA | |
|-------------|-------|----------------|------|------------------|------|
| | | COM ADRENALINA | PURA | COM ADRENALINA | PURA |
| Lidocaína | 1% | 3,62 | 6,49 | 3,28 | 6,52 |
| Lidocaína | 2% | 3,44 | 6,47 | 3,71 | 6,51 |
| Bupivacaína | 0,25% | 3,80 | 6,23 | 3,83 | 5,84 |
| Bupivacaína | 0,5% | 3,59 | 6,00 | 3,93 | 5,70 |
| Bupivacaína | 0,75% | 3,33 | 5,45 | 3,40 | 5,41 |
| Lidocaína | 5%* | 6,24 | 6,27 | 6,26 | 6,27 |

* OBS: A adrenalina foi adicionada à solução de lidocaína a 5% na proporção de 1:40.000 no momento das determinações.

Tabela II – Relação base/cátion dos diversos anestésicos nas soluções comerciais

| | ESTERILIZADA | | | | NÃO ESTERILIZADA | | | |
|-------------------|----------------|-------|-------------|-------|------------------|-------|-------------|-------|
| | COM ADRENALINA | | PURA | | COM ADRENALINA | | PURA | |
| Lidocaína 1% | 0,01 | 99,9 | 4,00 | 96,0 | 0,00 | 100 | 4,28 | 95,72 |
| Lidocaína 2% | 0,00 | 100 | 3,83 | 96,17 | 0,01 | 99,9 | 4,18 | 95,82 |
| Bupivacaína 0,25% | 0,01 | 99,9 | 1,49 | 98,51 | 0,01 | 99,9 | 0,61 | 99,39 |
| Bupivacaína 0,5% | 0,00 | 100 | 0,88 | 99,12 | 0,01 | 99,9 | 0,44 | 99,56 |
| Bupivacaína 0,75% | 0,00 | 100 | 0,25 | 99,75 | 0,00 | 100 | 0,23 | 99,27 |
| Lidocaína 5% | 2,30 | 97,70 | 2,45 | 97,55 | 2,40 | 97,60 | 2,45 | 97,55 |
| PORCENTAGEM | BASE CÁTION | | BASE CÁTION | | BASE CÁTION | | BASE CÁTION | |

Tabela III – Relação base/cátion de bupivacaína e lidocaína no pH fisiológico do extra celular (7,40)

| | | |
|-------------|--------|----------|
| BUPIVACAÍNA | 18,28 | 81,72 |
| LIDOCAÍNA | 25,32 | 74,68 |
| | % BASE | % CÁTION |

DISCUSSÃO

As soluções de anestésicos locais, usualmente cloridratos, são sais que provém de um ácido forte e uma base fraca. Em solução, o sal que compõe o anestésico local existe sob duas formas equilibradas; uma base livre (B), não carregada eletricamente, e um cátion (BH⁺) carrega-

do eletricamente. A proporção relativa que existe entre as duas frações depende do pH da solução e do pKa da droga específica⁷. Recentemente, Ueda e col afirmaram que esta proporção depende também do coeficiente de partição óleo/água dos anestésicos locais, a semelhança do que ocorre com os anestésicos gerais¹³.

Como o pKa é uma constante para cada agente, a proporção entre B e BH⁺ na solução anestésica depende essencialmente do pH da solução.

Quando injetados no organismo o fluido extracelular, levemente alcalino, leva a curva de equilíbrio em direção a formação de base livre, aumentando a sua concentração na solução (Tabela III).

Ambas as formas, isto é B e BH⁺, estão envolvidas no processo de penetração e bloqueio da condução do estímulo pelo nervo. A forma B, não carregada, é responsável

pela difusão através da capa neural, enquanto a forma BH^+ é responsável pelo bloqueio propriamente dito¹.

A adição de adrenalina à solução não levaria a alterações de pH e coeficiente de dissociação, mas como há necessidade de utilizar outros componentes², a fórmula final do produto fica como segue:

– solução isotônica estéril de NaCl, 1 ml; bisulfito de Na, 0,5 mg; monothioglycerol, 0,001 ml; ácido ascórbico, 2 mg; lactato de Na 60%, 0,0017 ml; ededato de cálcio dissódico, 0,1 mg; methylparabem, 1 mg; bitartarato de adrenalina, 1:200.000; hidróxido de sódio ou ácido hidrocloreídrico em quantidade suficiente para ajustar o pH.

Essa preparação tem por objetivo manter a estabilidade do vasoconstritor⁸ e, também, impedir a precipitação do anestésico local³. Isso leva, necessariamente a uma aci-

dificação do meio, portanto, as soluções de anestésicos locais que contenham adrenalina serão bem mais ácidas do que aquelas nas quais se adiciona o vasoconstritor antes da sua utilização¹. Tal manobra, desde que feita de maneira asséptica, é plenamente aceitável. As condições de assepsia podem ser mantidas em nível seguro uma vez que tanto as soluções de anestésicos locais, bem como as ampôlas contendo adrenalina, podem ser esterilizadas em autoclave sem perder suas características⁵.

Essa técnica alia as vantagens do uso de vasoconstritor sem o inconveniente do uso de soluções muito ácidas que poderiam trazer conseqüências nocivas ao sistema nervoso central devido ao pH^{1,6,10,11}.

Parece-nos, portanto, melhor técnica¹ a adição de adrenalina ao anestésico local no momento da sua utilização.

Poiam S H, Carvalho M G – Local Anesthetic: epinephrine, sterilization, pH and dissociation. Rev Bras Anest 33: 1: 023 - 025, 1983

The pH and dissociation changes in bupivacaine and lidocaine when sterilized by autoclave and when mixed with epinephrine were measured.

The results obtained show that local anesthetics solutions are acid and that acidity increased when they contain epinephrine. Sterilization does not bring about any significant changes as far as acidity and stability are concerned.

Key - Words: ANESTHETICS, LOCAL: bupivacaine, lidocaine, vasopressor; DISSOCIATION: pH pKa; STERILIZATION

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bonica John J – Obstetric Analgesia and Anesthesia. Second Edition. World Federation of Societies of Anaesthesiologists Amsterdam - 1980.
2. Breon laboratories – Anesthesiology 54 - 42, 1981.
3. Bromage P R – Epidural Analgesia. Philadelphia, W B Saunders Company, 1978.
4. Brown D T, Morrison D H, Covino B G, Scott D B – Comparison of carbonated bupivacaine and bupivacaine hydrochloride for extradural anaesthesia. Br J Anaesth 52, 419-422, 1980.
5. Collins V J – Principles of Anesthesiology. 2nd edition. Philadelphia. Lea, Febiger, 1976.
6. Collins J G – Spinal cord effects of epinephrine. Anesth Analg 60, 913 - 914, 1981.
7. Cousins M J, Bridenbaugh P O – Neural Blockade. Philadelphia. J B Lippincott, 1980.
8. Goodman L S, Gilman A – As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 3.^a edição. Rio de Janeiro. Editora Guanabara Koogan SA, 1967.
9. Govier W M – Cytotoxicity of local anesthetics. Anesth Analg 60, 168 - 169, 1981.
10. Kane R E – Neurologic deficits following epidural or spinal anesthesia. Anesth Analg 60, 150 - 161, 1981.
11. Marteleite M – Seqüelas neurológicas de anestésias peridurais. Relato de 4 casos. Rev Bras Anest 31, 245 - 250, 1981.
12. Mc Leskey C H – pH of local anesthetic solutions. Anesth Analg 59, 892 - 893, 1980.
13. Moore D C – The pH of local anesthetic solutions. Anesth Analg 60, 833 - 834, 1981.
14. Ueda I, Oguchi K, Arakawa K – True oil/water partition coefficients of procaina and lidocaina and estimation of their dissociation constants in organic solvents. Anesth Analg 61, 56 - 61, 1982.

BIOTRANSFORMAÇÃO DO HALOTANO EM PACIENTES OBESOS E NÃO-OBESOS

Foram determinados em 17 pacientes com obesidade mórbida e em 8 pacientes não-obesos, todos submetidos a duas horas de anestesia com halotano, os níveis séricos de: 1 - íon fluoreto; 2 - ácido trifluoroacético; 3 - íon brometo. Sabe-se que estes metabólitos são produzidos na biotransformação hepática do halotano.

As concentrações séricas de íon fluoreto, um indicador do metabolismo do halotano por via redutiva, foram significativamente mais elevadas nos pacientes obesos do que nos não-obesos. Os níveis séricos de brometo observados 48 horas após a exposição, foram também significativamente mais elevados nos pacientes obesos do que nos não-obesos, ainda que não se tenha alcançado o nível sedativo deste íon em nenhum dos pacientes. Os níveis séricos máximos encontrados para o ácido trifluoroacético foram similares nos pacientes de ambos os grupos.

Não se observou influência de sexo, idade, medicação crônica ou fumo sobre os níveis de metabólitos do halotano observados neste estudo.

Os resultados confirmam estudos anteriores que identificam na obesidade um fator de aumento da taxa de biotransformação do halotano no homem.

Bentley J B, Vaughan R W, Gandolfi A J, Cork R C – Halothane biotransformation in obese and non-obese patients. Anesthesiology 57: 94 - 97, 1982.

COMENTÁRIO: Os resultados deste estudo são perturbadores, uma vez que a via redutiva para o metabolismo do halotano está associada a hepatotoxicidade em animais de experimentação. É possível que exposições prolongadas ao halotano em pacientes com obesidade mórbida, conduzam a lesão hepática, principalmente se durante (ou logo após) a anestesia ocorrem episódios hipóxicos. (Nocite J R)