

## Influência do pH no Grau de Dissociação Iônica dos Anestésicos Locais ‡

J. R. C. Braz, TSA ¶, L. A. Vane, TSA §, R. Tamburini Jr. ξ & P. T. G. Vianna, TSA φ

Braz J R C, Vane L A, Tamburini Jr. R, Vianna P T G – pH influence on the ionic dissociation of local anesthetics. Rev Bras Anest 1983; 33: 4: 275 - 277.

The authors studied the pH of local anesthetics: lidocaine and bupivacaine, with and without the addition of epinephrine (1:200.000) and also its relation with the degree of the anesthetics ionic dissociation.

The drugs without epinephrine showed highest pH values and consequently basic concentration.

The addition of epinephrine, right after its use had altered slightly the pH. On the other hand, commercially local anesthetics under study evidenced both, the lowest pH and basic concentration values.

Key - Words: ANESTHETICS: local, lidocaine, bupivacaine; DISSOCIATION; pH

Braz J R C, Vane L A, Tamburini Jr. R, Vianna P T G – Influência do pH no grau de dissociação iônica dos anestésicos locais. Rev Bras Anest 1983; 33: 4: 275 - 277.

Os autores estudaram o pH dos anestésicos locais e determinaram a sua influência na dissociação iônica. As drogas estudadas foram a lidocaína e a bupivacaína, respectivamente, nas concentrações de 1%, 2%, 5%, 0,25%, 0,50%, 0,75%, em soluções comerciais sem e com adrenalina (1:200.000) e em soluções após a adição de adrenalina (1:200.000) no momento de serem utilizadas.

As soluções de lidocaína apresentaram pH acima de 6,0, com porcentagem de cátion superior a 95% e de base inferior a 5%. As soluções de bupivacaína apresentaram pH entre 5,15 e 5,97; com porcentagem alta de cátion, superior a 99%, e muito baixa de base, inferior a 1%. A adição de adrenalina alterou muito pouco o pH e a porcentagem de cátion e base dessas soluções principalmente da lidocaína. Os anestésicos locais com adrenalina comercial apresentaram pH igual ou inferior a 4,0 e baixíssima porcentagem de base, inferior a 0,01%, em proporção ao cátion, superior a 99,99%.

Os autores concluem que para a realização de bloqueio nervoso é desejável escolher a solução anestésica local com menor grau de ácidos, ou seja, a solução sem adre-

nalina a qual se adiciona adrenalina no momento do seu emprego.

Unitermos: ANESTÉSICOS: local, lidocaína, bupivacaína; DISSOCIAÇÃO; pH

OS anestésicos locais, por serem muito pouco solúveis em água, são disponíveis para uso sob a forma de sal, resultante da reação entre uma amina (base fraca) e um ácido forte (geralmente ácido clorídrico), formando cloridrato que é um sal solúvel. O sal resultante se dissociará em cátion e base, em proporções que dependerão do pH do meio e da constante de dissociação da droga ( $pK_a$ ). Como o  $pK_a$  é constante para cada anestésico local, a dissociação iônica da solução anestésica dependerá essencialmente do pH da mesma.

O líquido extracelular fracamente alcalino determina maior proporção do anestésico local sob a forma básica em relação à catiônica, quando este é injetado no organismo. Já em meio ácido, a formação de base livre é prejudicada e o anestésico local tem diminuída sua capacidade de difusão.

Ambas as formas do anestésico local estão envolvidas no processo total de penetração e bloqueio da condução nervosa. A forma básica é responsável pela difusão da droga através da membrana nervosa; após a penetração, ocorre reequilíbrio entre as formas básica e catiônica, quando então estas últimas deslocam os íons  $Ca^{++}$  dos sítios receptores lipoproteicos localizados na superfície interna da membrana celular, bloqueando os canais de sódio, decrescendo a permeabilidade aos íons  $Na^+$  e inibindo a despolarização da membrana<sup>9</sup>.

O propósito do estudo foi o de determinar os valores do pH das soluções anestésicas locais preparadas comercialmente e a sua influência sobre o grau de dissociação iônica dessas soluções.

### MATERIAL E MÉTODOS

As drogas estudadas foram a lidocaína e bupivacaína, respectivamente, nas concentrações de 1%, 2%, 5% e 0,25%, 0,50%, 0,75%, em soluções comerciais sem e

‡ Trabalho realizado no Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, Botucatu, SP

¶ Professor Adjunto

§ Professor Assistente Doutor

ξ Professor Assistente Doutor do Departamento de Biologia, Instituto Básico de Biologia Médica e Agrícola - UNESP

φ Professor Titular. Responsável pelo CET-SBA da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP.

Correspondência para José Reinaldo Cerqueira Braz  
Rua João Simões, 253  
18600 Botucatu, SP

Recebido em 20 de novembro de 1982

Aceito para publicação em 20 de janeiro de 1983

© 1983, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Quadro I – Lidocaína. Média e desvio padrão dos valores do pH e da porcentagem de cátion e base

Lidocaína * %	Sem adrenalina pH	Com adrenalina 1:200.000		Cátion %	Base %
		Adicionada	pH Comercial		
Frasco-ampola					
1,0	6,48 ± 0,04			96,08	3,92
1,0		6,45 ± 0,04		96,33	3,67
1,0			3,45 ± 0,09	99,996	0,004
2,0	6,53 ± 0,02			95,62	4,38
2,0		6,50 ± 0,03		95,90	4,10
2,0			3,43 ± 0,18	99,996	0,004
Ampola					
5,0	6,10 ± 0,04			98,33	1,67
5,0		6,09 ± 0,03		98,36	1,64

\* Laboratórios Lepetit

com adrenalina (1:200.000) e em soluções após a adição de adrenalina (1:200.000) no momento de serem utilizadas.

Na determinação do pH foram sempre utilizadas 3 amostras de cada anestésico local, realizando-se a medida no aparelho pH meter-E 396 B da Metrohm Herisau. Com a mesma técnica, determinou-se o pH de 20 ml de adrenalina 1:1000 (Brasmédica).

Conhecendo-o  $pK_a$  da lidocaína (7,87) e da bupivacaína (8,05)<sup>3</sup>, calculou-se a porcentagem de cátion e base das soluções segundo a fórmula de Henderson-

-Hasselbalch:

$$pH = pK_a + 10 \log \frac{(base)}{(cátion)} \quad \text{ou}$$

$$\log \frac{(base)}{(cátion)} = pH - pK_a \quad \text{ou ainda}$$

$$\log \frac{(cátion)}{(base)} = pK_a - pH$$

Quadro II – Bupivacaína. Média e desvio padrão dos valores do pH e da porcentagem de cátion e base

Bupivacaína %	Sem adrenalina pH	Com adrenalina 1:200.000		Cátion %	Base %
		Adicionada	pH Comercial		
Frasco-ampola					
0,25*	5,88 ± 0,11			99,32	0,68
0,25*		5,70 ± 0,12		99,55	0,45
0,25*			3,69 ± 0,35	99,996	0,004
0,25**	5,97 ± 0,03			99,17	0,83
0,25**		5,68 ± 0,03		99,58	0,42
0,50*	5,33 ± 0,02			99,81	0,19
0,50*		5,19 ± 0,05		99,86	0,14
0,50*			4,03 ± 0,02	99,99	0,01
0,50**	5,87 ± 0,03			99,34	0,66
0,50**		5,62 ± 0,06		99,63	0,37
0,75**	5,85 ± 0,00			99,37	0,63
0,75**		5,68 ± 0,03		99,58	0,42
Ampola					
0,50*	5,31 ± 0,15			99,81	0,19
0,50*		4,98 ± 0,09		99,91	0,09
0,75*	5,15 ± 0,10			99,87	0,13
0,75*		3,97 ± 0,03		99,992	0,008
0,75*			3,87 ± 0,06	99,003	0,007

\* Laboratórios Lepetit

\*\* Abbott Laboratórios

## RESULTADOS

Quadros I e II – As soluções de lidocaína sem adrenalina apresentaram pH entre 6,10 e 6,48, com porcentagem de cátion superior a 95% e de base inferior a 5%. As soluções de bupivacaína sem adrenalina apresentaram pH entre 5,15 e 5,97, com maior porcentagem de cátion (superior a 99,17%) e porcentagem de base muito baixa (inferior a 0,84%). A adição de adrenalina (1:200.000), no momento da solução ser utilizada, alterou muito pouco o pH e a porcentagem de cátion e base das soluções de lidocaína, mas alterou em proporção maior o pH e a porcentagem de cátion e base das soluções de bupivacaína. Já as soluções comerciais de lidocaína e bupivacaína com adrenalina 1:200.000 apresentaram pH igual ou inferior a 4,03 e baixíssima porcentagem de base (igual ou inferior a 0,01%) em proporção ao cátion (igual ou superior a 99,99%). As soluções de adrenalina apresentaram pH igual a 2,50.

## DISCUSSÃO

As soluções comerciais de anestésicos locais contendo adrenalina apresentaram pH mais ácido para manter a estabilidade da adrenalina e seu antioxidante, o metabissulfito de sódio<sup>5</sup>. A acidificação da solução anestésica torna-a dolorosa à injeção e faz com que a mesma se apresente quase que exclusivamente sob a forma catiônica, em detrimento da forma básica, como verificamos em nosso trabalho. Isto apresenta a desvantagem teórica de diminuir a penetração do anestésico local através da

membrana lipoproteica, aumentando o tempo de início de ação (período de latência) do anestésico local.

Para atenuar estes efeitos, alguns autores<sup>1,10</sup> têm proposto a alcalinização, com bicarbonato de sódio a 5%, das soluções de anestésicos locais contendo adrenalina, com a finalidade de aumentar a porcentagem da forma básica, reduzir o período de latência e aumentar a eficiência dessas soluções.

Recentemente, levantou-se a hipótese<sup>2,4</sup> que alterações neurológicas, conseqüentes à injeção subdural inadvertida de clorprocaína, foram devidas ao baixo pH desta solução (em torno de 3,0), embora esta conclusão seja contestada por outros autores<sup>6,8</sup>.

Por outro lado, as soluções comerciais de anestésicos locais sem adrenalinas ou àquelas nas quais se adiciona no momento da utilização, apesar de apresentarem outros preservativos que não o metabissulfito de sódio<sup>7</sup>, têm pH menos ácido e muito maior porcentagem do anestésico local sob a forma básica. Assim, pelo quadro 1 verificamos que as soluções de lidocaína a 2% pura com adrenalina adicionada no momento da utilização apresentam cerca de 1000 vezes mais base que as soluções comerciais com adrenalina.

Concluindo, na realização de bloqueio nervoso periférico ou analgesia peridural utilizando anestésico local contendo adrenalina, é desejável escolher a solução com menor grau de ácidos, ou seja, a solução de anestésico local comercial à qual se adiciona a concentração apropriada de adrenalina imediatamente antes da realização do bloqueio.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Boin Jr. L; Megna D T da C; Bassi J B; Vane L A; Braz J R C – Efeitos da bupivacaína e da associação bupivacaína-bicarbonato de sódio no bloqueio peridural. *Rev Bras Anest* 1981; 4: 297 - 304.
2. Bonica J J – Obstetric analgesia and anesthesia. World Federation of Societies of Anaesthesiologists, Amsterdam. 1980: 90.
3. Bromage P R – Epidural analgesia. W. S. Saunders, Philadelphia. 1978: 79.
4. Covino B G; Marx G E; Finster M – Prolonged sensory/motor deficits following inadvertent spinal anesthesia. *Anesth Analg* 1980; 59: 399 - 400.
5. De Jong R H, Cullen S C – Buffer-demand and pH of local anesthetic solutions containing epinephrine. *Anesthesiology* 1963; 24: 801 - 80.
6. McLeskey C – pH of local anesthetic solutions. *Anesth Analg* 1980; 59: 892 - 893.
7. Moore D C – The pH of anesthetic solutions. *Anesth Analg* 1981; 60: 833 - 834.
8. Ravindran R S; Turner M S; Muller J – Neurologic effects of subarachnoid administration of 2-chloroprocaine - Ce, bupivacaine, and low pH normal saline in dogs. *Anesth Analg* 1982; 61: 279 - 283.
9. Ritchie J M; Ritchie B – Effect of pH on activity. *Science* 1968; 162: 1394 - 1395.
10. Szendro P; Miguel L M; Esteban S M – Acortamiento del periodo de latencia em peridural: nuestra experiencia. *Rev Exp Anesthesiol Reanim* 1979; 26: 439 - 447.

### RESPOSTAS CATECOLAMÍNICAS E HEMODINÂMICAS A ANESTESIA COM ISOFLURANO EM CORONARIOPATAS

*Foram observados os níveis plasmáticos de catecolaminas e as respostas hemodinâmicas em dez pacientes submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio sob anestesia geral com tiopental + isoflurano a 1,5 - 2,0% em oxigênio. Dez minutos após o início da administração de isoflurano, registraram-se elevações significativas de: frequência cardíaca, débito cardíaco e adrenalina plasmática. E reduções significativas de: resistência vascular sistêmica e noradrenalina plasmática. Vinte e cinco minutos depois, após esternotomia, ainda permaneciam elevados os três primeiros parâmetros e baixos os dois últimos. Este estudo demonstra a ocorrência de respostas catecolamínicas significativas durante anestesia com isoflurano. A elevação da adrenalina plasmática resulta em aumentos da frequência cardíaca e do débito cardíaco, ao passo que a queda da noradrenalina plasmática acarreta diminuição da resistência vascular sistêmica. Os autores concluem que as respostas catecolamínicas contribuem para os efeitos cardiovasculares da anestesia com o isoflurano.*

*(Balasaraswathi K, Glisson S N, El-Etr A A, Mummaneni N – Haemodynamic and catecholamine response to isoflurane anaesthesia in patients undergoing coronary artery surgery. Can Anaesth Soc J 1982; 29: 533 - 538).*

**COMENTÁRIO:** *Em termos de balanço entre consumo de oxigênio pelo miocárdio e suprimento de oxigênio para o órgão, a resposta simpática à intubação traqueal e à estimulação cirúrgica não é interessante, principalmente em coronariopatas com função ventricular preservada. No caso do isoflurano, conclui-se que este anestésico não bloqueia a resposta simpática, pelo menos no que diz respeito à descarga de adrenalina. Isto leva a aumento da frequência cardíaca e da contratilidade do músculo cardíaco, com conseqüente tendência para aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio. A queda da concentração de noradrenalina plasmática leva a diminuição da resistência vascular sistêmica, o que favorece uma redução do consumo de oxigênio pelo miocárdio. Qual dos dois fatores predomina? Ou permanece inalterado o consumo de oxigênio pelo miocárdio? Novos estudos são necessários antes de se formular um juízo definitivo sobre o uso do isoflurano em coronariopatas com função ventricular preservada. (Nocite J R).*