

FARMACOLOGIA DOS ANESTÉSICOS LOCAIS (*)

DR. LUIZ FERNANDO DE OLIVEIRA, E.A. (**)

1290

O autor faz revisão histórica dos anestésicos locais e de sua farmacologia. Discute seu mecanismo de ação na forma não ionizada e ionizada chamando atenção para a hipótese de que o principal mecanismo parece ser devido à fixação da forma catiônica dos anestésicos locais ao orifício interno do canal do sódio da membrana celular, estabilizando e condutância ao sódio e bloqueando a excitabilidade.

AP 1742

Chama atenção ainda para o conseqüente bloqueio do fluxo de cálcio através a membrana. A seguir discute os fatores de ordem farmacocinética que alteram o efeito dos anestésicos locais, bem como influenciam sua transferência placentária. A toxicidade dos anestésicos locais no sistema nervoso central e aparelho cardiovascular é discutida dando-se ênfase à importância da insuficiência respiratória no desenvolvimento do colapso cárdio circulatório. O uso de diazepínicos na prevenção e tratamento dos acidentes convulsivos é enfatizado, bem como a importância do suporte ventilatório na correção do colapso cárdio-respiratório.

Por definição, anestesia local compreende a produção de estado de insensibilidade localizada, de caráter reversível, sem alteração do nível de consciência. Na dependência da quantidade da droga anestésica injetada, o bloqueio da sensibilidade pode também ser acompanhado de bloqueio motor tanto dos nervos motores esqueléticos quanto dos nervos autônomos.

A anestesia local pode ir desde a anestesia tópica das mucosas até o bloqueio da condução em nervos, plexos nervosos ou raízes medulares, na dependência do local de aplicação, da técnica e da dose de anestésico local empregadas.

(*) Trabalho extraído da Tese à Livre-Docência em Anestesiologia intitulada "Complicações sistêmicas da Anestesia Local: Contribuição Experimental", apresentada à Faculdade de Medicina da UFRJ, 1978. Subvencionado parcialmente pelo CNPq e CEPG-UFRJ.

(**) Professor Adjunto de Farmacologia do ICB da UFRJ e Livre-Docente em Anestesiologia da UFRJ.

292

Na anestesia geral há necessidade de que o anestésico penetre na circulação de modo a atingir o sistema nervoso central, onde vai exercer seu efeito anestésico. Devido à sua presença no sangue, os anestésicos gerais exercem simultaneamente com seus efeitos sobre o SNC, efeitos sobre o aparelho cardiovascular, o sistema endócrino, a musculatura lisa e estriada, o aparelho urinário, o aparelho respiratório e o fígado.

Já os anestésicos locais por sua administração direta nas proximidades da estrutura nervosa a ser bloqueada, não necessitam de ser absorvidos pela circulação para que produzam seu efeito anestésico. Obviamente as possibilidades de efeitos colaterais paralelos são reduzidas nessa situação. Muito embora os anestésicos locais não dependam de absorção sangüínea para a produção de seu efeito anestésico localizado, esta não deixará de se processar em graus variáveis na dependência de fatores como: volume e dose injetados, irrigação vascular na região bloqueada e capacidade de difusão da droga, fatores que serão discutidos à frente. É óbvio portanto que na dependência da concentração sangüínea que o anestésico local atinja durante este processo de absorção, poderemos também ter efeitos sistêmicos. Embora em condições normais esses efeitos sistêmicos sejam bastante discretos para ter importância clínica, em determinadas condições podem vir a ser suficientemente importantes para colocar em risco a vida do paciente. Neste trabalho serão discutidos os efeitos sistêmicos dos anestésicos locais, sua importância clínica, as situações que favorecem seu aparecimento, seu mecanismo, e as maneiras de preveni-los e tratá-los.

PEQUENO HISTÓRICO DA ANESTESIA LOCAL

A história da anestesia local começa na América do Sul, mais precisamente na Região Andina. Por muitos séculos os Incas peruanos conheciam a propriedade estimulante do humor e a sensação de bem-estar proporcionada pelo mascar das folhas da coca, arbusto nativo (*Erythroxylon coca*). A propriedade anestésica das folhas de coca também lhes era familiar já que há relatos da utilização em trepanações, da saliva produzida durante o ato de mascar a coca (45). As tentativas de isolamento do princípio ativo da coca obtiveram êxito em 1855 com Gaedick que isolou o alcalóide eritroxilina. Mais tarde, em 1860, Niemann isolou da eritroxilina um alcalóide a que denominou cocaína, observando na ocasião que esta quando colocada na língua produzia o seu "adormecimento". Mais tarde, Von Anrep (1880) observou que quando a

cocaína era infiltrada no tecido subcutâneo, a pele da região tornava-se insensível. Embora Von Anrep tenha na época proposto o uso deste alcalóide para produção de anestesia, somente anos mais tarde, graças ao trabalho de dois jovens médicos austríacos, é que a cocaína iria ser introduzida em medicina dando início a era da anestesia local.

Em 1884, Sigmund Freud, então um jovem oftalmologista da mais reputada clínica de oftalmologia de Viena, impressionado com os efeitos centrais da cocaína e com a possibilidade de que esta pudesse vir a ser usada em substituição à morfina, de modo a acelerar a cura de colega viciado, procedeu um estudo detalhado de sua farmacologia. Revendo a literatura e testando a cocaína em si próprio, Freud descreveu vários de seus efeitos. Observou e descreveu tanto seu efeito estimulante central, quanto seu efeito anestésico local, às custas, entretanto, de se tornar um dos primeiros viciados na droga, dependência esta que iria acompanhá-lo até o fim da vida. Ao que tudo indica estimulado pelos resultados de Freud ^(17,29); Karl Köller, colega seu da clínica, experimentando o efeito de uma solução de cloridrato de cocaína na conjuntiva ocular observou a produção de anestesia. Passou então a empregá-la na clínica para a produção de anestesia para cirurgia ocular. Logo depois tornou pública sua descoberta, relatando-a através seu amigo Dr. Brettaner à Sociedade Alemã de Oftalmologia, sendo por isso conhecido como o introdutor da anestesia local. Rapidamente o uso da cocaína para produção de anestesia tópica tornou-se de uso corrente. Para alguns biógrafos de Freud a decepção que este experimentou por não ter seu papel reconhecido no descobrimento das propriedades anestésicas da cocaína, o afastou da oftalmologia e o fez aproximar-se da psiquiatria, em uma dessas felizes ironias do destino.

Rapidamente o uso da cocaína como anestésico local alastrou-se. Hall em 1884 introduziu a anestesia local em odontologia, e no ano seguinte Halsted descrevia a capacidade da cocaína, administrada por infiltração, de bloquear troncos nervosos, introduzindo a técnica dos bloqueios anestésicos. No mesmo ano, Corning fez a primeira tentativa de bloqueio subaracnóideo em cães, mas aparentemente produziu bloqueio peridural ⁽¹⁴⁾.

Em 1898, Bier aparentemente foi o primeiro a conseguir bloqueio subaracnóideo no homem, usando soluções de cocaína, após várias experiências em animais e em si próprio. É deste autor também a primeira referência à cefaléia pós-raque experimentada em si próprio por 9 dias ⁽¹⁴⁾. Rapidamente, entretanto, o uso indiscriminado da cocaína, associada à sua

grande toxicidade e capacidade de levar à dependência a desacreditou e estimulou a pesquisa em busca de sucedâneos que fossem tão eficientes mas menos tóxicos. Esta busca ainda continua em nossos dias uma vez que ainda não foi conseguido o anestésico local ideal. As pesquisas em torno de derivados menos tóxicos da cocaína, começaram com a elucidação da sua estrutura molecular (éster benzóico da ecgonina, um alcalóide), conseguida por Willstatter e col. em 1895. Em 1905, Einhorn estudando os amino-ésteres de derivados do ácido benzóico chegou à *procaína* um amino-éster do ácido para-amino benzóico, ainda hoje utilizado e considerado como padrão de todo o grupo. Vários derivados da procaína apareceram a seguir, gozando a tetracaína de grande popularidade ainda hoje. Anos mais tarde, na Suécia, Löfgren, estudando os derivados da anilina, chegou à molécula da lidocaína (⁴⁸), um derivado do tipo amida, dando início a uma nova série de anestésicos locais, mais seguros, mais potentes, mais eficazes, mais estáveis, com maior capacidade de penetração. Recentemente foram introduzidas a bupivacaína, derivado de longa duração de ação (^{55,50,59,51}) e a etidocaína com duração de ação extremamente longa, ainda em fase de triagem clínica.

CONCEITO

Denomina-se anestésico local (AL) à *substância capaz de produzir bloqueio reversível e localizado da condução nervosa*. Muito embora grande número de substâncias tenha a propriedade de deprimir a excitabilidade da membrana celular apenas os anestésicos locais apresentam especificidade na sua ação. No tecido nervoso bloqueiam todo e qualquer tipo de fibra, embora diferenças de sensibilidade existam entre os vários tipos. Muitas substâncias existem que, lesando a fibra nervosa, também produzem bloqueio localizado da condução, mas irreversível. São os agentes neurolíticos, que encontram aplicação no tratamento da dor crônica, incoercível.

CLASSIFICAÇÃO E CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS

A molécula dos anestésicos locais apresenta como característica fundamental uma extremidade *hidrofílica*, representada por um grupo amina (secundário ou terciário) e outra *lipofílica*, representada por resíduo aromático, ligadas por cadeia intermediária. A ligação entre a cadeia intermediária e o resíduo aromático pode ser de 2 tipos: *éster* (como na procaína), ou *amida* (como na lidocaína). (Fig. 1, Quadro I).

QUADRO I

CLASSIFICAÇÃO DOS ANESTÉSICOS LOCAIS PELO TIPO DE LIGAÇÃO DO RESÍDUO AROMÁTICO

Tipo Éster	Tipo Amida
Derivados do PABA:	Derivados da Anilina:
Procaina	Lidocaína
Cloroprocaína	Bupivacaína
Tetracaína	Mepivacaína
Derivados do Ácido Benzóico:	Prilocaina
Hexilcaína	Derivados da Quinolina:
Piperocaína	Dibucaína

O tipo de ligação entre o resíduo aromático e o resíduo amina é muito importante. Os anestésicos locais do tipo *éster* são metabolizados por hidrólise da ligação éster tanto a nível plasmático quanto hepático, sendo por isso mais susceptíveis à degradação que os anestésicos tipo amida, metabolizados apenas pelo microsoma hepático. Vários resíduos aromáticos são encontrados na série dos anestésicos locais, como por exemplo o ácido benzóico (hexilcaína e piperocaína), o da anilina (lidocaína, bupivacaína e mepivacaína) e o ácido para-aminobenzóico - (procaina), além de outros mais complexos. Além da procaina, também a tetracaína, por N-dealquilação e hidrólise, libera o PABA.

Devido à presença de grupamento amino terciário, os anestésicos locais apresentam fraco caráter básico, (devido à capacidade daqueles grupamentos em aceitar um próton), formando solução aquosa de pH entre 7 e 9. O anestésico local sob forma básica livre é muito pouco solúvel na água, mas muito solúvel nos lipídeos o que lhe assegura grande difusibilidade nas barreiras dos nervos.

Devido a seu caráter básico fraco quando em solução aquosa, a base do anestésico pode ionizar-se aceitando um pró-

QUADRO II

Agente	pKa	Relação cátion/base	
		pH 7.4	pH 6.5
Lidocaina	7.9	3:1	25:1
Tetracaína	8.5	13:1	100:1
Procaina	8.9	31:1	250:1

ton e formando um cátion. O grau dessa ionização, ou seja, a proporção entre a forma de base livre não-dissociada e a ionizada (cátion), depende da constante de dissociação da droga (pKa) e do pH do meio. O pKa da maioria dos AL está entre 7.5 e 9.0 (bases fracas), de modo que no pH fisiológico apenas de 5 a 20% do AL encontra-se sob a forma de base livre (Quadro II). Quanto mais ácido o meio, maior será a

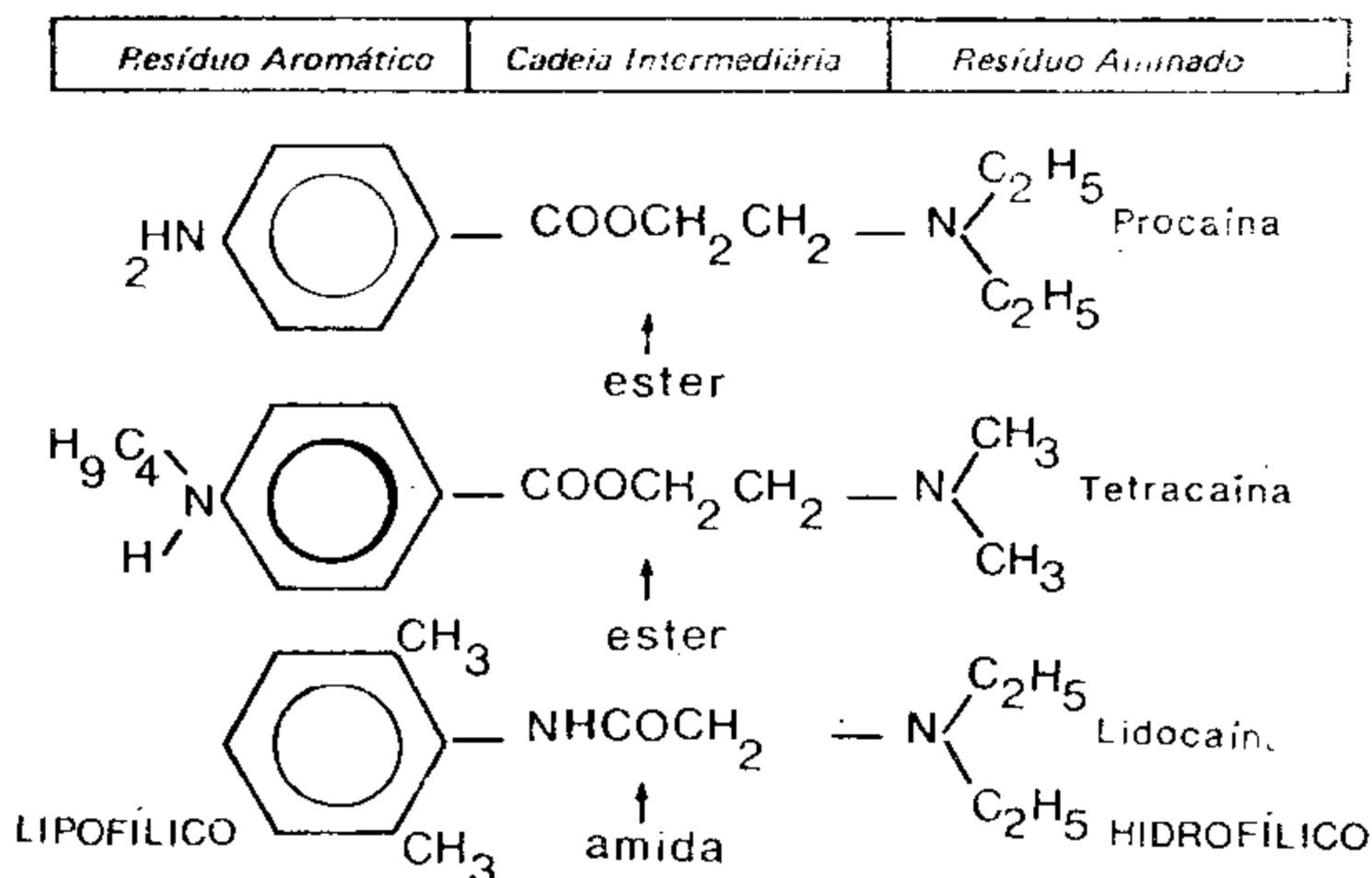


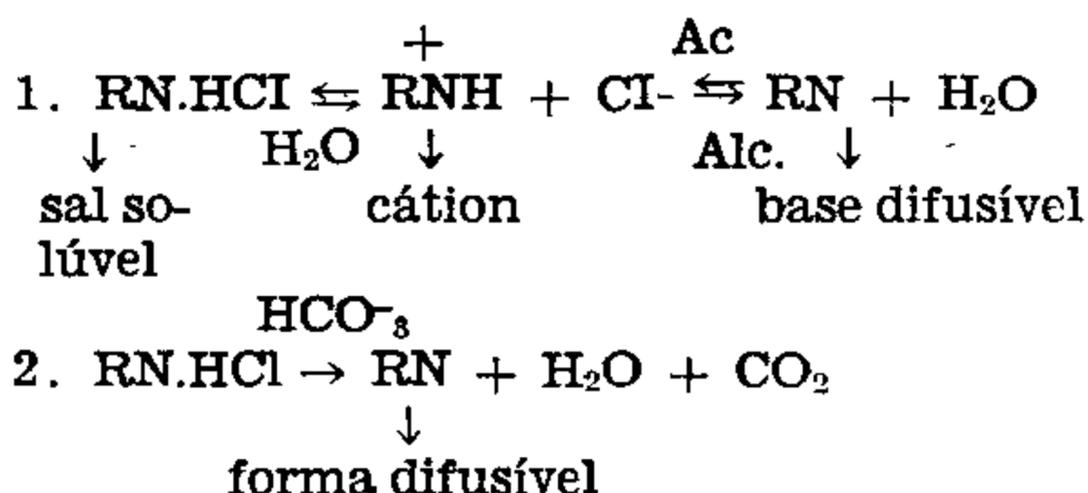
FIGURA 1

Estrutura química dos anestésicos locais

ionização da base. Sob forma ionizada o anestésico local não só é mais solúvel na água como também muito mais estável. Perde entretanto em lipossolubilidade e capacidade de difusão (penetração). Devido à maior estabilidade e solubilidade da forma ionizada, utiliza-se comercialmente, na maioria das vezes, a forma do sal solúvel, produto da reação da base anestésica com ácidos fortes, geralmente o clorídrico. Esses sais (cloridratos) são ao contrário da base, de reação ácida, dissociando-se facilmente em solução, liberando uma amina quaternária (cátion) e um radical ácido eletro-negativo. É claro que nessas condições, quando injetados, se não houvesse um mecanismo capaz de regenerar a base difusível, eles seriam ineficazes.

Acontece entretanto que quando o cloridrato é injetado no organismo, a discreta alcalinidade do extracelular (pH 7.4)

neutraliza o próton (cátion) e regenera a base livre difusível, de acordo com as reações expostas abaixo



A base não dissociada, difunde-se pelo meio extracelular e pelas barreiras lipídicas do nervo e atinge a membrana do axônio onde irá agir. É evidente que só em um meio com adequada capacidade de tamponamento de prótons (H^+) é que a regeneração da base pode se processar. Assim, em um meio ácido, ou pobre em tampão, a hidrólise do cloridrato é prejudicada e pouca base livre é formada, com conseqüente insuficiência do bloqueio da condução. É o que se passa em regiões infectadas onde o pH é ácido, e também quando o anestésico é injetado associado a concentração excessiva de adrenalina o que acarreta isquemia e acidose localizada.

MECANISMO DE AÇÃO

Os anestésicos locais bloqueiam tanto a gênese quanto a condução do impulso nervoso. Atuam estabilizando a condutância da membrana ao íon sódio (Na^+) e ao íon potássio (K^+).

Conforme demonstrado por Hodgkin e Huxley (⁴²), o impulso nervoso, uma brusca reversão da polaridade da membrana axônica, é produzido por um súbito aumento da permeabilidade (condutância) da membrana ao íon sódio. A aplicação de anestésicos locais no meio extracelular que banha as fibras nervosas, impede o aparecimento daquela despolarização por impedir esse brusco aumento da permeabilidade ao íon sódio.

Os anestésicos locais deprimem progressivamente a amplitude do potencial de ação, retardam a velocidade da fase de despolarização, elevam o limiar de excitabilidade, diminuem a velocidade de condução e prolongam o período refratário da fibra, até que esta se torna inteiramente inexcitável. O potencial de repouso, entretanto, não se altera.

As células excitáveis, não só no tecido nervoso como também no muscular e no glandular, apresentam mecanismo de eletrogênese semelhante. Devido à maior permeabilidade da membrana em repouso ao íon potássio, este tende a sair do interior da célula onde se encontra em maior concentração. Quando o íon potássio sai, levando carga positiva para o extra-celular, cria-se um desequilíbrio de potencial elétrico entre as duas faces da membrana. O íon sódio, tende então a passar para o interior da célula, não só por estar mais concentrado no lado externo como também porque o gradiente elétrico lhe favorece, mas não consegue porque a membrana, em condições de repouso, lhe é praticamente impermeável. Assim, à medida que o K^+ escapa vai aumentando o gradiente elétrico através a membrana, com acúmulo de cargas positivas do lado de fora da célula. É claro que à medida que isto acontece começa a surgir uma força elétrica que repele a saída do K^+ , força esta que vai crescendo até que consegue impedir o efluxo de K^+ , estabilizando-o.

Neste momento, isto é, quando o gradiente químico do K^+ é equilibrado pelo gradiente elétrico de sentido oposto, o potencial da membrana se estabiliza, e passa a ser denominado de *Potencial de Repouso*. Graças a diferenças na permeabilidade em repouso ao K^+ , ao Na^+ e ao Cl^- , e a diferenças na concentração intracelular de K^+ , Cl^- e HCO_3^- , o potencial de repouso não é igual em todas as células. Na célula nervosa ele oscila ao redor de 75 mV, negativo dentro da célula. Quando uma célula em repouso é estimulada, por estímulo físico, ou por um neuro-transmissor, sua membrana tem a estabilidade alterada e em conseqüência surgem alterações na condutibilidade. A permeabilidade ao Na^+ começa a aumentar, mais rapidamente que ao K^+ , de modo que o Na^+ começa a entrar na célula com rapidez levando carga positiva e reduzindo o gradiente elétrico, em processo que se chama de *despolarização* (43). Quando essa despolarização atinge certo nível, que chamamos de *limiar* (potencial onde a corrente de Na^+ supera a de K^+), a membrana que vinha gradativamente reduzindo seu gradiente elétrico, completa subitamente sua despolarização invertendo seu sinal elétrico, tornando-se positiva na face interna devido à entrada explosiva de Na^+ . Essa entrada explosiva de Na^+ é limitada pelo acúmulo intracelular de cargas positivas e pelo brusco fechamento dos canais de sódio.

Nesse momento em que a entrada de sódio cessa, a membrana torna-se novamente impermeável ao sódio (inativação do mecanismo do sódio), mas a condutância ao K^+ que já vinha aumentando, progride. Em conseqüência disso o

K^+ começa a sair rapidamente da célula, levando cargas positivas, para o extracelular e novamente revertendo o sinal da membrana, num processo denominado *repolarização*. A esse conjunto de fenômenos denomina-se *Potencial de Ação*. É claro que ao fim do potencial de ação, a distribuição intra e extracelular de Na^+ e K^+ sofrem pequena modificação causada pela entrada do Na^+ e saída do K^+ (o fluxo total de cada íon foi calculado em 1/1.000.000 da quantidade total disponível ⁽⁴³⁾).

Essa alteração é muito pequena para ser significativa após a passagem de um potencial de ação. Mas a repetição do fenômeno indefinidamente, levaria ao fim de algum tempo à inexcitabilidade celular por redução dos gradientes de Na^+ e K^+ . Isso não acontece porque durante o repouso, mecanismo ativo sediado na membrana bombeia o Na^+ que entrou, para fora, trocando-o ($2K^+ : 3Na^+$) pelo K^+ que havia saído. Este mecanismo dependente de uma ATPase da membrana, é denominado de Bomba de Sódio. Assim, o potencial de repouso é mantido estável, graças à existência desse mecanismo metabólico.

Essas considerações sobre bioeletrogênese são importantes pois servirão de base à discussão do mecanismo de ação dos AL.

Várias evidências experimentais mostram que os anestésicos locais exercem três ações na membrana celular: a) na forma não-ionizada, lipossolúvel, dissolvem-se na membrana levando à sua expansão. Isto aumenta a pressão lateral na fase lipídica ⁽⁶²⁾ e o grau de desordem da membrana ⁽⁵³⁾, o que acarretaria distorção dos canais iônicos e redução da permeabilidade; b) na forma ionizada, catiônica, competiria com o íon cálcio substituindo-o nos sítios reguladores da condutância ao sódio da membrana. Como sua fixação parece ser mais estável, o AL não seria deslocado desses sítios da membrana pelas correntes locais despolarizantes com a mesma facilidade do Ca^{++} , o que contribuiria para impedir o aumento da g_{Na} na região bloqueada com conseqüente bloqueio da propagação do potencial de ação. Esse mecanismo tem sido muito questionado ultimamente na base de evidências que parecem mostrar não só que o cálcio não é o elemento regulador da g_{Na} como se pensava (embora possa afetá-la) ⁽⁴¹⁾, mas também de que os resultados iniciais que mostram competição entre o AL e o Ca^{++} não foram confirmados em outras preparações ⁽⁶⁶⁾; c) ainda na forma ionizada o AL iria se fixar na superfície interna da membrana, nos orifícios internos dos próprios canais de sódio, estabilizando-os em uma configuração fechada, impedindo sua oscilação para outra

mais aberta, mais permeável ao sódio, quando submetidos a corrente despolarizante (Fig. 2) (66).

A estabilização da condutância ao sódio pelos AL acarreta secundariamente estabilização da condutância ao cálcio,

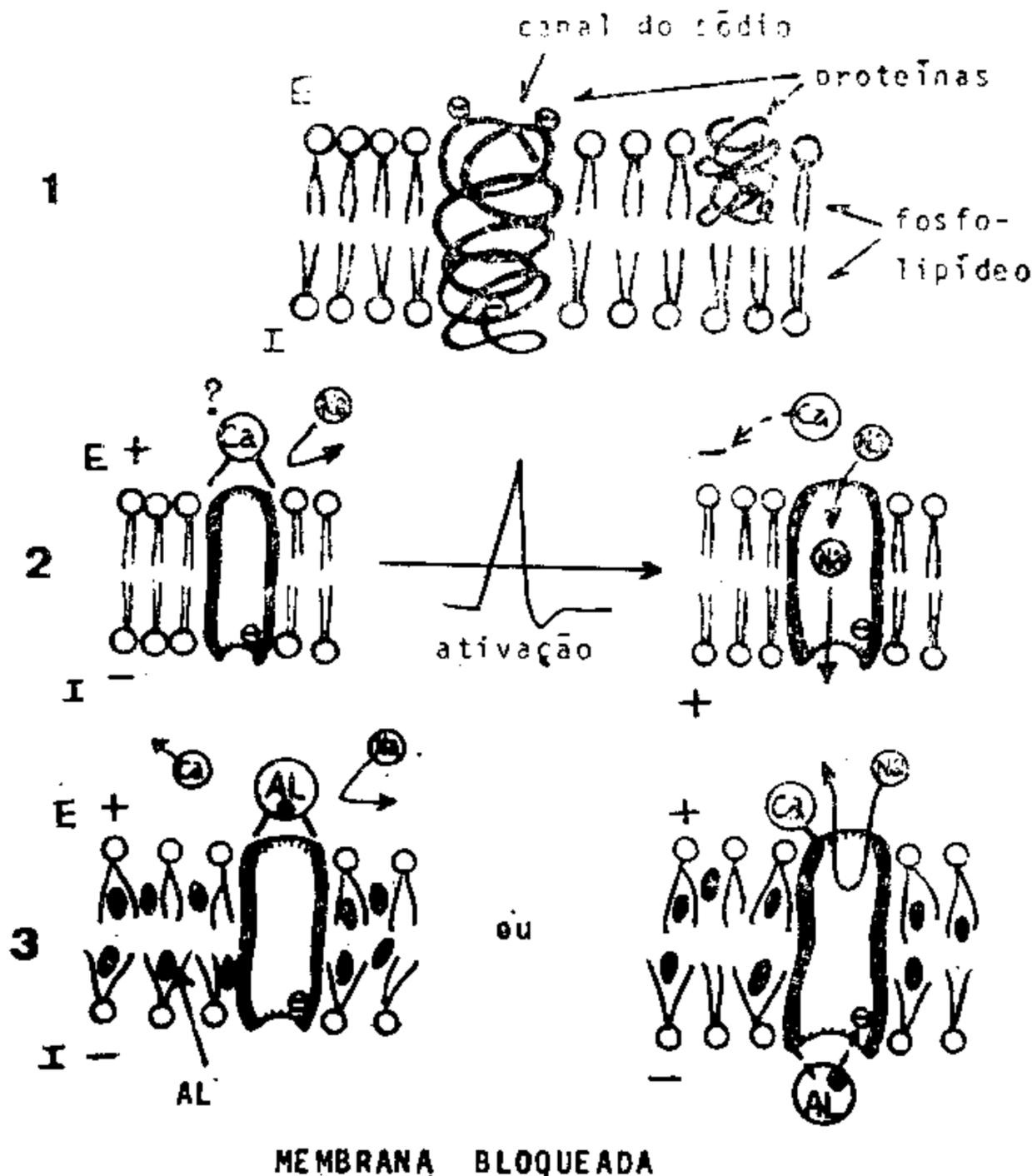


FIGURA 2

Mecanismo de ação dos Anestésicos Locais — 1. Estrutura da membrana; 2. Mecanismo hipotético da ativação (despolarização) da membrana chamando atenção para o possível papel do íon cálcio; 3. Mecanismos hipotéticos para explicar a interação da Anestésico Local nas formas básica e catiônica com a membrana celular.

pois esta depende do potencial da membrana. Além disso, os AL bloqueiam diretamente os canais do Ca^{2+} responsáveis pelo componente lento do potencial de ação cardíaco, daí deprimirem os fenômenos Ca^{2+} dependentes como a transmissão sináptica e, a contração muscular.

FARMACOCINÉTICA

Normalmente o anestésico local é injetado nas proximidades de um nervo ou feixe nervoso. Essas fibras nervosas podem ser praticamente desprovidas de tecido de revestimento como nas raízes dorsais e ventrais da medula, ou serem revestidas por tecido fibroso como nos nervos e plexos periféricos. Esse revestimento pode ser escasso, mas pode também chegar a ser bastante denso. Normalmente é representado por três folhetos de revestimento, o *endoneuro*, que reveste cada fibra, o *perineuro* que mantém agregados grupos de fibras em fascículos, e o *epineuro*, um tecido conectivo frouxo rico em gorduras, que mantém agregados vários fascículos ou feixes de fibras, e por onde passam os vasos que nutrem o nervo. Na periferia, o epineuro se espessa formando a bainha do nervo. Dessa forma, um anestésico local injetado nas proximidades de um nervo, tem de se difundir através daqueles tecidos de revestimento que opõem resistência à difusão, para alcançar a membrana celular dos axônios sensitivos e motores, o que retarda o início do bloqueio. Muito embora a injeção extraneural dificulte a difusão do anestésico, e conseqüentemente retarde o bloqueio, esta é a técnica indicada uma vez que a injeção intraneural desorganiza a estrutura anatômica do nervo, pode romper os vasos que o alimentam, bem como comprimir as suas fibras constituintes, trazendo dano irreversível.

Difusibilidade ou Penetração — é a habilidade que o anestésico possui de se difundir ou penetrar através do tecido conectivo de revestimento do nervo. Quanto mais difusível a droga, menor o tempo de latência e mais intenso o bloqueio. Cada droga apresenta sua própria capacidade de difusão, propriedade esta intimamente associada à lipossolubilidade. Quanto mais lipossolúvel a base anestésica, mais difusível e mais penetrante. Outro fator que acelera a penetração é a concentração do anestésico, já que a difusão de uma substância é dependente, diretamente, do gradiente de concentração existente. Dos vários tecidos de revestimento neural, o mais resistente à difusão parece ser o perineuro (14).

Absorção — Muito embora o objetivo primordial de um anestésico local seja a produção de bloqueio localizado da condução nervosa, através da difusão para o interior da microcirculação ou para tecidos vizinhos, inespecíficos, ele vai não só sendo retirado do local mas, também, acumula-se na circulação sanguínea.

A absorção do anestésico local depende: a — da vascularização do local; b — da solubilidade da droga nos lipídeos;

c — da sua velocidade de metabolização a nível periférico (tecidual) pelas esterases; d — da concentração da droga; e — da capacidade de fixação à fibra nervosa.

Em certas regiões amplamente irrigadas como a região para-cervical e a mucosa da oro-faringe e da laringe, a absorção pode ser muito rápida, produzindo elevadas taxas circulantes.

Com exceção da cocaína, que possui propriedades simpaticomiméticas, os demais anestésicos locais produzem paralisia vasomotora, aumentando em muito o fluxo sanguíneo na região injetada, o que acelera sua absorção e a conseqüente remoção do local, encurtando seu tempo de ação. A associação com um vasoconstritor retarda essa absorção, prolongando a duração do bloqueio. Uma outra grande vantagem do retardo da absorção é a redução das taxas circulantes do anestésico, o que reduz o risco de manifestação tóxica sistêmica. Dentre os vasoconstritores aquele mais usado com este objetivo é a adrenalina. A concentração de adrenalina necessária para produzir retardo suficiente da absorção é muito pequena, da ordem de 1:200.000 a 1:250.000. A experiência demonstra que essas soluções são tão eficientes quanto soluções mais concentradas da ordem de 1:75.000 a 1:50.000, como as usadas em odontologia, sem os riscos dessas soluções mais concentradas⁽¹²⁾, que podem produzir sinais de excitação simpática (taquicardia, palpitação, sudorese, ansiedade), bem como vasoconstrição tão intensa que acarreta acidose localizada, dificultando a regeneração da base livre, conforme vimos anteriormente. É interessante chamar atenção aqui para o fato de que muitas vezes essas reações simpaticomiméticas são compreendidas erroneamente como reações aos anestésicos locais, levando ao diagnóstico errado de alergia ao anestésico local.

Distribuição — Tão logo o anestésico é absorvido pela circulação ele é distribuído a todos os tecidos através o sangue que os irriga, captado em diferentes proporções, e removido da circulação. Esse processo de captação por tecidos à distância do sítio da administração é um dos principais mecanismos de remoção da circulação dos anestésicos locais. Vários fatores interferem com essa distribuição^(36,7), como a lipo e a hidrossolubilidade, penetração, pH, grau de ionização, fixação a proteínas circulantes, mas principalmente a diferente irrigação sanguínea tecidual. Quanto maior a irrigação sanguínea do local injetado, mais rápida a absorção e mais curto o bloqueio; quanto maior a irrigação sanguínea de um tecido distante, maior a quantidade de anestésico que ele pode remover da circulação. A lipossolubilidade é outro fator muito

QUADRO III
CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DOS ANESTÉSICOS LOCAIS

(Baseado em Bonica, 1967 (7); Drill, 1970 (23); Ritchie e Cohen, 1975 (61); de Jong, 1970 (14); Dykes, 1973 (24); Lund e cols., 1970 (50))

Agente	Procaína	Lidocaína	Prilocaina	Mepivacaína	Tetracaína	Bupivacaína	Etidocaína
Nome Comercial	Novocaína	Xilocaína	Citanest	Carbocaína	Neotutocaína - Panto- caína	Marcaína	Duranest
Potência relativa	1	3	3	3	12	12	12
Toxicidade relativa	1	2	1	2	8	8	8
Índice Terapêutico	1	1,5	3	1,5	1,5	1,5	1,5
Dose máxima recomendada (mg/kg)	10/15	7	10	7	1,5	1,5	1,8
Total (mg)	1.000	500	700	500	100	100	150
Duração (sem Vasoconstritor)	± 1 h	1 - 2 h	2 - 3 h	2 - 3 h	3 - 4 h	3 - 4 h	4 - 6 h
Latência	média	curta	curta	curta	demorada	demorada	curta
Penetração	média	grande	grande	grande	pequena	pequena	grande
Termoestabilidade	estável	estável	estável	estável	termolábil	estável	estável

importante, pela maior captação da droga pelos tecidos nervoso e adiposo que pode ocorrer. Embora os anestésicos locais tenham afinidade pela fração albumina das proteínas do plasma, essa fixação é em geral pouco importante, exceção feita à bupivacaína que encontra-se de 90 a 95% ligada à proteína circulante (60,9,10).

Vários estudos feitos da distribuição dos anestésicos locais pela circulação, mostram que estes desaparecem rapidamente da circulação (37,18), devido à sua elevada lipossolubilidade e rápida penetração nos tecidos. No caso da lidocaína, de Jong e cols (18) mostraram que ao fim de 5 minutos apenas cerca de 7 a 10% da concentração inicial estão presentes na circulação, e que ao fim de 30 a 60 minutos, a concentração circulante é menor que 1%.

Passagem Placentária — Devido ao grande uso de anestésicos locais em obstetrícia, assume capital importância o conhecimento das características de transferência placentária desses agentes. As substâncias que apresentam elevada lipossolubilidade difundem através a placenta tão rapidamente que a velocidade de equilíbrio entre a circulação materna e fetal é limitada apenas pelo fluxo sanguíneo placentário. No caso de substâncias que tenham lipossolubilidade moderada, como os anestésicos locais, a difusão é mais limitada e a fixação às proteínas pode retardá-la significativamente, como é o caso da bupivacaína.

De maneira geral os anestésicos locais atravessam sem dificuldade a placenta, podendo atingir concentrações significativas na circulação fetal. Felizmente não parece haver maior susceptibilidade da criança aos efeitos sistêmicos dessas drogas (14), do que aquela observada na mãe.

Estudos feitos em pacientes humanos mostraram que após bloqueio peridural níveis plasmáticos máximos de anestésico são obtidos em vinte e cinco a quarenta minutos no sangue materno, e em trinta e quarenta e cinco minutos no sangue fetal (56). Estudos feitos com injeção venosa de lidocaína na circulação materna mostram que a droga aparece na circulação fetal em dois a três minutos (63). Muito embora a lidocaína atravesse a placenta, esta representa uma barreira parcial à difusão da droga, já que no equilíbrio, a concentração plasmática fetal é em geral de 50 a 70% da materna. Em alguns casos, entretanto, as concentrações podem se igualar como acontece com a prilocaína (58,70). Nem todos os anestésicos locais, entretanto, têm esse comportamento. Observações recentes com a bupivacaína demonstram, que a passagem placentária desse anestésico é muito pequena, quase desprezível. Dois fatores parecem responsáveis: a — o pequeno poder

de penetração; b — a grande afinidade pelas proteínas plasmáticas maternas que dificulta a difusão através a placenta (9,60).

QUADRO IV

Transferência placentária dos anestésicos locais (Baseado em De Jong, 1970 (4), Covino, 1971 (9) e Brown e col 1975 (8))

Anestésico	Bloqueio	Dose (mg/kg)	Vaso materno	Concentração plasmática materna	Concentração na veia umbilical	Proporção feto-materna
Mepivacaína	Peridural Simples	5.2	veia	2.9	1.9	0.71
Lidocaína	Peridural Simples	4.5	artéria	1.4	0.8	0.60
Lidocaína	Peridural Contínua	4.5	artéria	2.7	1.3	0.52
Lidocaína	Pudendo e Paracervical	5.6	artéria	3.5	1.3	0.52
Prilocaina	Caudal Simples	5.4	veia	1.0	1.3	1.18
Bupivacaína	Perid. Simples	—	veia	0.26	0.08	0.31

Recentemente Brown e col. (8) confirmaram o aparecimento de concentrações apreciáveis na circulação fetal, de lidocaína e mepivacaína administradas à mãe por via peridural (0.89 - 1.17 mcg/ml para a lidocaína; 1.54 - 1.84 mcg/ml para a mepivacaína). Um fato que chama atenção é a persistência por várias horas na circulação fetal de quantidades detetáveis desses anestésicos, provavelmente devido à diferente capacidade de metabolização fetal. A persistência da lidocaína e da mepivacaína na circulação fetal parece ter repercussões. Scanlon e col. (64) mostraram que recém-nascidos de mães que receberam bloqueio peridural, tanto com lidocaína quanto com mepivacaína, apresentaram em testes de natureza neuro-comportamental envolvendo análise da força e do tono muscular escores significativamente mais baixos que bebês nascidos de mães que não haviam sido submetidas a anestesia peridural.

Biotransformação — Os anestésicos locais são substâncias de meia-vida curta, graças à rápida metabolização. Conforme já foi visto anteriormente, os anestésicos locais podem pertencer a dois grupos, o dos derivados ÉSTER e o dos derivados AMIDA, na dependência do tipo de ligação química entre o resíduo aromático e a cadeia intermediária. Nos dois casos o

principal mecanismo de metabolização é a hidrólise pelas esterases plasmáticas ou pelo microsossoma hepático. No caso das amidas, a metabolização é em geral mais complexa. Processa-se no fígado, iniciando-se freqüentemente por reação de N-dealquilação, seguida de hidrólise. A degradação enzimática pelas esterases plasmáticas é particularmente importante no homem no caso da procaína, a qual é rápida e quase totalmente hidrolisada pelo plasma. A tetracaína, embora um éster, é mais resistente às esterases plasmáticas sendo metabolizada principalmente no fígado, daí seu efeito mais prolongado.

Eliminação — A metabolização dos anestésicos locais produz metabolitos menos tóxicos ou inativos que são eliminados pelo rim. Como os anestésicos locais têm caráter básico, sua eliminação e a de seus metabolitos é favorecida pela acidificação da urina (27). A excreção biliar e pulmonar é pouco significativa (14). Apenas uma fração da quantidade total da droga administrada é eliminada sem alterações metabólicas.

Latência, e Duração dos Efeitos — Essas propriedades dos anestésicos locais dependem das características farmacocinéticas acima discutidas.

A latência, ou tempo necessário para que se instale o bloqueio, depende de: a) concentração e dose total injetada; b) difusibilidade da droga; c) distância do local de ação; d) absorção.

A duração do bloqueio depende desses mesmos fatores, e também da potência da droga. Esta está relacionada à afinidade que o anestésico tem pela membrana celular. O uso de um vasoconstritor, reduzindo o fluxo sanguíneo na área injetada, contribui para a duração do bloqueio, pois reduz a absorção local.

Potência e Toxicidade — Em geral o aumento da potência do anestésico é acompanhado também de aumento da toxicidade absoluta. Em muitos casos, entretanto, a toxicidade relativa, isto é a relação entre a dose tóxica e a dose eficaz, se reduz. Esta redução da toxicidade relativa (que aumenta o índice terapêutico da droga) deve-se a aumento maior da eficácia da droga por seu efeito terapêutico que por seus efeitos tóxicos, alargando-se assim a distância entre as doses eficaz e tóxica. Assim sendo, muitas vezes um anestésico mais potente é relativamente menos tóxico, como é o caso da prilocaína e da bupivacaína.

Geralmente quando se estuda comparativamente a toxicidade utiliza-se a procaína como padrão, referindo-se os outros anestésicos a ela. Pode-se observar, por exemplo, que embora a lidocaína seja mais potente que a procaína ela é mais

segura por ser relativamente menos tóxica, isto é, possui um maior intervalo entre as doses eficaz e convulsivante. O mesmo acontece com a bupivacaína, mas mais especialmente com a prilocaína.

EFEITOS LOCAIS E SISTÊMICOS

A — *Efeitos Locais*

1 — *Bloqueio da Condução* — O efeito mais importante e específico dos anestésicos locais, é o bloqueio localizado da condução nervosa. A extensão desse bloqueio é limitada pelo volume e dose administradas, bem como pela difusibilidade do anestésico. Muito embora outras drogas como a fenotiazina e o propranolol também tenham efeito anestésico local, as doses necessárias à produção desse bloqueio da condução induzem também efeitos sistêmicos mais marcantes, não possuindo assim essas substâncias a especificidade e o índice terapêutico dos verdadeiros anestésicos locais.

Tanto as fibras sensoriais quanto as motoras podem ser igualmente bloqueadas, embora as primeiras sejam mais susceptíveis aos anestésicos locais.

Bloqueio Diferencial — De maneira geral as fibras de menor diâmetro são mais susceptíveis aos anestésicos locais. Dentre os fatores que interferem nessa seletividade estão não só o diâmetro externo e o volume interno da fibra como também a presença ou ausência da bainha de mielina, que dificulta a difusão do anestésico. Recentemente ⁽³³⁾ sugeriram que o bloqueio diferencial nas fibras mielinizadas resultaria do fato das fibras de menor diâmetro apresentarem distâncias mais curtas entre os nodos de Ranvier e possuírem, em uma mesma extensão, maior número de nodos de Ranvier, expondo assim um maior número de nodos por segmento o que facilitaria a ação do AL já que este na fibra mielinizada atua apenas a nível dos nodos ⁽⁶⁷⁾. No Quadro V podemos ver organizados, pelo grau de sensibilidade aos anestésicos locais, os vários tipos de fibras nervosas.

2 — *Citotoxicidade* — O anestésico local ideal não deve ser tóxico para o neurônio, isto é, seu efeito deve ser inteiramente reversível. Dentro das concentrações normalmente utilizadas em clínica os anestésicos locais hoje em uso podem ser considerados como desprovidos de citotoxicidade. Não se pode dizer, entretanto, que sejam inóculos totalmente. Em concentrações mais elevadas podem produzir sinais de neurólise ⁽⁶⁵⁾, evidenciáveis à microscopia óptica e eletrônica. Qualquer solução quando injetada intraneuralmente produz desorgani-

zação anatômica do nervo, comprimindo os axônios e os vasos do epineuro. Em consequência disso, parestesias, fraqueza, ou parestesia pós-anestésica podem resultar. É claro pois que a injeção intraneural tem que ser evitada.

QUADRO V

Classificação das fibras nervosas pelo grau de sensibilidade aos AL (Baseado em Gasser e Erlanger, 1929 (34); Nathan e Sears, 1961 (57); Heavner e De Jong, 1974 (40))

Fibra	Modalidade	Mielina	Sensibilidade
B	pré-ganglionar	+	1
C	dor, temperatura	—	2
A δ	dor, tato	+	2
A γ	motoras, fusais	+	3
A β	motoras e proprioceptivas	+	4
A α	motoras e proprioceptivas	+	4

Irritação local — A maioria dos anestésicos locais não tem propriedades irritantes. Sensação de ardência no início da administração costuma ser sentida, mas cede rapidamente. As soluções comerciais com vasoconstritor costumam ser mais irritantes que as soluções sem vasoconstritor, devido à grande acidez das primeiras, necessária à estabilização química da amina simpaticomimética. Dentre os anestésicos com maior potencial citotóxico estão a hexilcaína e a piperocaína hoje de emprego restrito. Em certas situações, anestésicos não tóxicos podem mostrar, no entanto, sinais de citotoxicidade, como parece ser o caso de bupivacaína por via sub-aracnóidea. No líquido, a bupivacaína mostra tendência à precipitação, o que pode gerar concentrações citotóxicas a nível da cauda equina. Experiências com animais mostram que soluções de bupivacaína a 1% são altamente irritantes para os tecidos (28). A possível repercussão neurológica desse efeito não foi ainda investigada.

B — *Efeitos Sistêmicos* — O efeito principal dos anestésicos locais é o bloqueio da condução nervosa, mas como vimos antes essa propriedade dos anestésicos locais não é específica para a fibra nervosa periférica, estendendo-se a todos os tecidos excitáveis. Graças a isso, e ao fato de que sofrem apreciável absorção sistêmica, essas drogas interferem com a função de outros órgãos e sistemas, como o sistema nervoso central (SNC), o tecido muscular liso e estriado, os gânglios autônomos, a transmissão neuro-muscular e o aparelho cardiovascular.

Esses efeitos sistêmicos estão relacionados ao aparecimento de concentrações eficazes da droga na circulação. Em

condições normais a concentração circulante de anestésico local é muito pequena para que essas manifestações sistêmicas tenham importância clínica. Em certas situações, entretanto, concentrações mais elevadas podem ser produzidas levando ao aparecimento de efeitos sistêmicos que podem chegar a manifestações tóxicas que coloquem em risco a vida do paciente. Bonica (7) chama expressamente a atenção para o fato de que um completo conhecimento dos efeitos dos anestésicos locais, bem como de suas possíveis complicações, é absolutamente essencial para evitar uma catástrofe durante a anestesia local.

Concentrações sanguíneas elevadas são fruto de: 1 — absorção maciça; 2 — de administração de dose tóxica; 3 — ou de injeção vascular casual ou proposital. O último caso vem se tornando cada vez mais comum em consequência do uso extenso que se faz hoje em dia da lidocaína como antiarrítmico em cardiologia. Além disso, técnicas como o bloqueio de Bier (venoso regional) ou a infusão venosa de procaína ou lidocaína a 0,5% como suplemento da anestesia geral, também podem levar a concentrações sanguíneas elevadas. Nesses casos, entretanto, o risco de um acidente grave é mais raro, pois a administração é feita com cuidado e as precauções necessárias à prevenção e tratamento de qualquer complicação são tomadas. O risco maior reside na injeção vascular casual que pode ocorrer em qualquer bloqueio, e na administração de doses elevadas e tóxicas do anestésico. Nesses casos em geral os acidentes ocorrer de forma inesperada.

1 — *Efeitos no Aparelho Cardiovascular* — Em baixas concentrações os efeitos cardiovasculares dos anestésicos locais são desprezíveis, não se observando alterações significativas nem na resistência periférica nem nas propriedades hemodinâmicas. Apenas a atividade elétrica cardíaca sofre discretas alterações.

A medida no entanto que as taxas sanguíneas se aproximam do nível tóxico, aparece, depressão da força contrátil do miocárdio e alterações na condução cardíaca. A congregação desses efeitos leva à hipotensão arterial por redução do débito cardíaco (22). A progressão da intoxicação pode levar à dissociação átrio-ventricular e à parada cardíaca.

I — *Coração* — Os anestésicos locais em concentrações plasmáticas elevadas deprimem tanto as propriedades elétricas quanto a mecânica (inotropismo). O efeito sobre a eletrofisiologia cardíaca caracteriza-se por: a — retardo da despolarização diastólica; b — retardo da ativação do mecanismo do sódio com redução da velocidade de despolarização; c — elevação do limiar de excitabilidade; d — redução da velo-

cidade de condução no nodo átrio-ventricular e feixe de Hiss; e — encurtamento do período refratário. As alterações na condução átrio-ventricular e no feixe de Hiss só são marcantes quando surgem concentrações plasmáticas extremamente elevadas, tóxicas. Normalmente na condução AV o efeito é muito discreto (10,11,5).

Essas propriedades são responsáveis pelo efeito antiarrítmico da lidocaína nas arritmias ventriculares (38). Nas arritmias supraventriculares os anestésicos locais são ineficazes.

Os anestésicos locais exercem ainda um efeito depressor do inotropismo cardíaco que embora desprezível em baixas concentrações (46) assume grande proporção em concentrações tóxicas. Como consequência disso induzem redução do volume sistólico e queda do débito cardíaco (46). Vários estudos feitos no homem com a lidocaína (42,38) indicam que na faixa de concentrações terapêuticas este agente produz apenas alterações mínimas na contratilidade e no débito cardíacos.

Existem evidências que demonstram que o efeito na bioeletrogênese cardíaca é dependente da forma ionizada do anestésico local. Já o efeito inotrópico negativo é dependente da forma não-ionizada da base, sinal de que é provavelmente fruto de uma ação intra-celular da base (2).

O efeito antiarrítmico é demonstrável tanto nas arritmias de fundo adrenérgico (30) como as que se observam no transcurso de uma anestesia geral, quanto nas arritmias pós-enfarto do miocárdio e da intoxicação digitálica (73).

Quanto à frequência do marca-passo cardíaco, Lieberman (46) mostrou que o efeito da lidocaína é muito discreto, tendo registrado discreta tendência à produção de taquicardia. Em concentrações elevadas (superiores a 2,5 mcg/ml) entretanto, devido ao bloqueio da condução AV, ocorre redução da frequência ventricular, podendo o quadro evoluir para a dissociação átrio-ventricular nos casos mais graves. Por isso os anestésicos locais são pouco recomendados como antiarrítmicos nos pacientes portadores de bloqueio AV pelo risco de parada cardíaca.

II — *Vasos Periféricos* — Os anestésicos locais em geral, produzem vasodilatação local. Esse efeito pode ser atribuído a relaxamento da musculatura lisa arteriolar por ação direta do anestésico na excitabilidade da fibra lisa vascular (69). No caso de bloqueios raque-medulares, a redução do tono simpático vasoconstrictor por bloqueio ganglionar simpático (54) leva à vasodilatação. A cocaína e a mepivacaína, entretanto, possuem efeito vasoconstrictor (49,14), conseqüente a efeito

simpaticomimético periférico (bloqueio da captação neuronal de noradrenalina).

Por via sistêmica mesmo em doses elevadas não parece haver efeito vasodilatador, mas sim vasoconstrição; reflexa, compensatória da baixa do débito cardíaco ⁽²²⁾.

Pressão Arterial — Em consequência de seus efeitos cardíacos e periféricos, os anestésicos locais podem, quando sua concentração plasmática atinge níveis elevados e tóxicos, produzir hipotensão arterial, ocasionalmente de grande gravidade, principalmente quando complicada por manifestações nervosas centrais, que interferem com a respiração. No caso da lidocaína o risco de hipotensão arterial é discreto. Há evidências que mostram que mesmo quando se infunde em pacientes humanos doses moderadas (até 5 mg/kg) a pressão arterial não se altera ou até registra-se discreta elevação tensional ^(15,31). Concentrações tóxicas, entretanto, levam a profunda hipotensão arterial de natureza central (depressão miocárdica com redução de débito cardíaco) ⁽²²⁾.

2 — *Efeitos no Sistema Nervoso Central (SNC)* — O efeito dos anestésicos locais no SNC é muito complexo, podendo ir desde a excitação à depressão, variando com a concentração plasmática e com o próprio anestésico local. O aparecimento de elevadas concentrações tóxicas circulantes está associado a convulsão clônica generalizada com insuficiência respiratória associada. Paradoxalmente, entretanto, doses sub-convulsivante de anestésicos locais, exercem efeito anti-convulsivante ⁽⁴⁾.

a — *Sensopercepção* — Em concentração plasmática sub-convulsivante podemos observar, na dependência do anestésico, *excitação com euforia* como é o caso da cocaína e procaína, ou *sedação e amnésia* como é o caso da lidocaína ⁽¹⁴⁾. Associadamente podemos observar manifestações subjetivas como tonteira, alterações visuais, pressão no tórax e na cabeça e confusão mental.

Uma propriedade muito comum de bloqueios efetuados com a lidocaína é o aparecimento de sonolência. Esta sedação precede manifestações tóxicas mais graves como os abalos motores e a convulsão, sendo por este modo de grande valia como sinal prémonitório da intoxicação.

Analgesia moderada é observada quando se faz infusão venosa com doses sub-convulsivantes de procaína ou lidocaína, tendo esta técnica já sido utilizada tanto no controle da dor crônica como para produzir analgesia cirúrgica ^(39,44). Devido, entretanto, à estreita faixa terapêutica entre as concentrações eficaz e convulsivante, bem como ao discreto efeito analgésico observado, esta técnica não logrou grande popu-

laridade a não ser na América Latina. No que tudo indica o efeito analgésico que se observa é de origem central, conseqüente a ação da lidocaína na via extra-lemniscal, multi-sináptica, de integração da dor a nível reticular.

QUADRO VI

AÇÕES DA LIDOCAÍNA NAS PROPRIEDADES CARDIACAS

INOTROPISMO _____	↓
AUTOMATISMO - S A _____	N
- FOCOS ECTÓPICOS _____	↓
RESPONSIVIDADE (dv/dt) DA MEMBRANA _____	↓
FIBRAS DE PURKINJE	
EXCITABILIDADE _____	↓
DURAÇÃO DO POTENCIAL DE AÇÃO _____	↓
DURAÇÃO DO PERÍODO REFRACTARIO EFETIVO _____	↓
VELOCIDADE DE CONDUÇÃO _____	N
CONDUÇÃO AV _____	↓

Baseado em Moe e Abdilskov, (54)

↓ = Redução

N --- Não afeta

b — *Limiar Convulsivo* — O efeito dos anestésicos locais no limiar convulsivo apresenta duas fases. Doses moderadas de lidocaína (da ordem de 2 a 3 mg/kg) diminuem a intensidade e a duração da convulsão experimentalmente induzida, bem como elevam o limiar convulsivo. O mesmo se observa com outros anestésicos locais, como a procaína, a dibucaína, a tetracaína e a mepivacaína (14). Bernhard e col. (3), verificaram mesmo, que 1 mg/kg de lidocaína intravenosa é de duas a três vezes mais eficaz que 5 mg/kg de pentobarbital, como anticonvulsivante. Em pacientes humanos, epiléticos, a lidocaína (2 a 3 mg/k) é capaz de interromper o "status epilepticus". O mecanismo desse efeito anti-convulsivante até hoje ainda não foi explicado, embora admita-se que guarde relação com as propriedades estabilizantes da membrana já

descritas no coração. Quando sua concentração plasmática atinge valores mais elevados, surgem sinais de excitação motora com aparecimento de complexos ponta-onda e agulhas ou surtos de atividade de alta voltagem e frequência rápida no FEG, correspondendo a abalos musculares localizados. Essa excitação pode progredir para atividade convulsiva generalizada tanto cortical quanto sub-cortical, o que irá produzir convulsões motoras clônico-tônicas. Muito embora o risco de convulsão durante a intoxicação por anestésicos locais seja conhecido desde há muito tempo, o mecanismo dessa alteração até hoje não é claro. Frank e Sanders em 1963⁽³²⁾ propuseram que tanto o efeito depressor quanto o efeito estimulante dos anestésicos locais deva ser devido a um único e comum mecanismo, isto é, à depressão neuronal. O efeito estimulante convulsivo seria resultado de depressão seletiva de circuitos inibitórios nas áreas motoras centrais com aumento da excitabilidade. Evidências experimentais realmente conseguiram demonstrar a nível celular no SNC, apenas depressão da transmissão nervosa, tanto nos neurônios corticais quanto nos reflexos medulares multisinápticos⁽⁶⁸⁾ e monosinápticos⁽¹⁴⁾.

Tais evidências, entretanto, não são suficientes para permitir o esclarecimento completo do mecanismo da convulsão induzida pelos anestésicos locais. A compreensão desse mecanismo tem especial importância por dois aspectos: a — permitir o estabelecimento de medidas mais eficazes de prevenção e tratamento das convulsões produzidas pelos anestésicos locais; b — permitir o desenvolvimento de novos anestésicos locais com menor tendência a produzir convulsões.

Mais recentemente uma série de evidências clínicas e experimentais^(17,15,72) demonstraram que o Sistema Límbico é particularmente sensível a esse efeito dos anestésicos locais e nele especialmente a amígdala aparenta ter o mais baixo limiar de convulsão aos anestésicos locais. A existência de elevadas concentrações de indolaminas e catecolaminas nessas regiões cerebrais sugeriu a possibilidade do envolvimento dessas aminas transmissoras no mecanismo da convulsão induzida pelos anestésicos locais^(14,21).

De um ponto de vista clínico, o advento de convulsões em consequência ao aparecimento de níveis plasmáticos tóxicos de um anestésico local embora não deixe sequelas de ordem neurológica, pode colocar em risco a vida do paciente devido às complicações respiratórias e cardio-circulatórias, que induz. Uma das principais complicações é a insuficiência respiratória. Embora haja evidências de que os anestésicos locais em doses convulsivantes deprimem diretamente os centros

respiratórios e o centro vasomotor na formação reticular, no caso das intoxicações graves o principal mecanismo dessa insuficiência é periférico, em consequência da convulsão clônica do diafragma. Essa insuficiência respiratória mecânica é agravada no período pós-ictal pela depressão generalizada do SNC que se segue a uma convulsão. A insuficiência respiratória leva a hipoxemia e à acidose, contribuindo para agravar a hipotensão arterial produzida diretamente pelo anestésico, podendo levar ao colapso circulatório. É importante frisar que, na inexistência de insuficiência respiratória, os efeitos cardiovasculares de doses convulsivantes de, por exemplo, lidocaína (17) são pouco significativos. O colapso circulatório do quadro tóxico aos anestésicos locais parece ser fruto fundamentalmente da hipoxemia, observação muito importante, e que deve nortear o tratamento dessas complicações. Por outro lado, a importância do pH e do PCO_2 plasmáticos no limiar convulsivo já foi amplamente documentada. De Jong e col. (16) e Englesson (25) mostraram que o limiar de convulsão à lidocaína reduz-se quando a PCO_2 se eleva, ou o pH cai. Ou seja, a insuficiência respiratória contribuindo para elevar a PCO_2 e produzir acidose respiratória predispõe o paciente à convulsão, agravando o quadro motor, que por seu turno agrava a insuficiência respiratória, fechando-se o círculo. Ao contrário, a alcalose respiratória com a redução da PCO_2 a níveis inferiores a 30 torr eleva o limiar convulsivo abolindo as manifestações convulsivas (25,26).

REAÇÕES ADVERSAS

a — *Hipersensibilidade* — Enquanto as reações sistêmicas são proporcionais à concentração plasmática da droga, as reações de hipersensibilidade independem da dose. As reações alérgicas aos anestésicos locais podem ir desde uma manifestação branda cutânea como dermatite até complicação grave como o broncoespasmo e o choque anafilático. Essas reações podem ser produzidas por doses extremamente pequenas de anestésico.

Felizmente as reações alérgicas aos anestésicos locais são muito raras e praticamente privativas dos derivados éster, e dentre estes daqueles que possuem resíduo de ácido p-aminobenzóico na molécula como a procaína e a tetracaína.

O processo de reação alérgica depende de sensibilização prévia ao agente. Esta sensibilização decorre de exposição prévia. A mera administração tópica de tetracaína ou procaína

pode sensibilizar um indivíduo, podendo levar em uma re-exposição a acidente alérgico.

O desenvolvimento de hipersensibilidade à procaína implica em sensibilização cruzada com outros derivados éster que também possuam resíduo de PABA (¹), na molécula como a tetracaína e a clorprocaína. Já os derivados amida, não só por não liberarem PABA, como também pelo seu reduzido poder antigênico, não têm tendência a produzir reações alérgicas, como também não apresentam sensibilidade cruzada com a procaína e a tetracaína. Este fato torna segura sua administração em pacientes alérgicos aos derivados éster.

b — *Metahemoglobinemia* — De uma maneira geral os derivados da anilina, devido a sua propriedade oxidativa, podem oxidar a hemoglobina (Fe^{+2}) à metahemoglobina (Fe^{+3}), gerando metahemoglobinemia. Dentre os anestésicos locais, a prilocaína é a que com freqüência gera quadros de metahemoglobinemia. Ao que tudo indica, essa reação é produzida por um de seus metabolitos a orlo-toluidina (³⁵). Devido a presença na hemácia de uma enzima, a metahemoglobina-redutase que reduz a metahemoglobina a hemoglobina, raramente esse acidente é fatal. No caso, entretanto, da administração de dose elevada (maior que 600 mg) de prilocaína, a gravidade da metahemoglobinemia pode levar à hipoxemia grave. A correção desses casos graves pode ser feita com a administração venosa de azul de metileno (¹⁴).

Intoxicação Aguda — A reação tóxica aguda aos anestésicos locais é produto de sua ação sistêmica já discutida. Pode ir desde um quadro brando até manifestações catastróficas com elevado risco de vida.

Ocorrem geralmente como conseqüência da negligência ou da ignorância dos princípios básicos da farmacologia dessas substâncias como frisa Bonica (⁷).

As causas mais comuns do quadro tóxico-agudo são: a — injeção venosa casual; b — absorção maciça; c — desrespeito ou ignorância das doses e volumes máximos permitidos, talvez a causa mais comum (⁷).

Reação ao Vasoconstritor — Quando se analisa o quadro de reações tóxicas aos anestésicos locais é preciso inicialmente diferenciar o que é reação ao vasoconstritor eventualmente utilizado, e o que é a verdadeira reação tóxica sistêmica ou alérgica ao anestésico. Esse tipo de comparação é muito comum, e como frisa de Jong (¹⁴) com freqüência faz-se diagnóstico de alergia inexistente a anestésico local. Essas reações são freqüentes quando se utilizam soluções com elevadas (superiores a 1:100.000) concentrações de vasoconstritor como aquelas utilizadas em odontologia desnecessariamente,

pois conforme já foi demonstrado, concentrações da ordem de 1:200.000 são tão eficazes como a 1:100.000 ou 1:75.000. Além disso, essas concentrações mais elevadas aumentam substancialmente as chances de reações sistêmicas à adrenalina (13).

A reação ao vasoconstritor manifesta-se principalmente sob a forma de sensações subjetivas como angústia, mal estar, tonteira, inquietude, palpitação. O paciente apresenta ainda taquicardia e pode revelar discreta hipertensão. Palidez e sudorese também são freqüentes. O tratamento baseia-se no repouso, na tranqüilização do doente e na administração de sedativos como um benzodiazepínico.

Reação ao Anestésico Local — Esta inicia-se geralmente por manifestações de excitação do SNC, que nos casos graves pode evoluir para a depressão generalizada. Nas reações brandas (vide Quadro VII) o quadro se confunde com a reação descrita ao vasoconstritor, destacando-se, entretanto, a presença ocasional de pequenos abalos musculares localizados ou tremor.

Na reação moderada o quadro motor se agrava, os abalos musculares se tornam mais intensos e freqüentes, o paciente mostra-se sonolento e confuso e eventualmente podem surgir convulsões clônicas. Devido à excitação simpática, observa-se taquicardia e hipertensão.

Na reação grave, as convulsões tônico-clônicas se sucedem, produzindo profunda alteração respiratória que acarreta hipóxia, hipercarbica e cianose. Além disso, devido à depressão direta bulbar associada, ocorre depressão central da respiração e dos centros vasomotor e cardio-acelerador. Esses efeitos, associados à propriedade depressora cardio-circulatória central e periférica, levam ao colapso cardio-circulatório com choque. O paciente perde a consciência e evolui para o coma. Caso a reação não seja rapidamente tratada ela, com freqüência, evolui para a parada cardíaca.

A parada cardíaca é, em geral, conseqüência do agravamento do colapso cardio-circulatório pela insuficiência respiratória (7,14), podendo ser evitada pela assistência ventilatória. Evidências experimentais e clínicas, mostram que a manutenção de uma ventilação adequada eleva a dose letal, protegendo o paciente (52).

Tratamento e Profilaxia — O tratamento do quadro tóxico sistêmico dos anestésicos locais repousa sobre três princípios básicos: a — correção da insuficiência respiratória; b — controle das convulsões; c — suporte cardio-circulatório (Quadro VII). A hiperventilação com O₂ evitando agravamento do colapso circulatório e elevando o limiar convulsivo é fundamental.

QUADRO VII
REAÇÕES TOXICAS SISTÊMICAS AOS ANESTÉSICOS LOCAIS:
SINAIS E SINTOMAS

1 — Reação Branda

Sedação, angústia, inquietude, mal-estar, tonteira. Taquicardia (epo vasoconstritor) e palpitação. Tremor ou abalos musculares ocasionais.

2 — Reação Moderada

Abalos musculares freqüentes, rotação dos globos oculares. Angústia, inquietude, hiperexcitabilidade

Crises convulsivas clônicas eventuais

Taquicardia e hipertensão arterial

Sonolência e confusão mental

3 — Reação Grave

Convulsão tônico-clônica

Insuficiência respiratória

Colapso cárdio-circulatório

Coma e parada cardíaca

QUADRO VII
TRATAMENTO DA INTOXICAÇÃO AGUDA

1 — Profilático

Diazepam — 0,15 a 0,25 mg/kg i.m. ou i.v.

2 — Corretivo

a — Oxigênio e assistência respiratória com hiperventilação.

b — Intubação oro-traqueal (nos casos mais graves).

c — Diazepam — 0,20 a 0,30 mg/kg i.v.

d — Succinilcolina — 0,8 a 1 mg/kg i.v. ou i.m. (nos casos mais graves).

e — Vasopressor e Hidratação (nos casos muito graves).

Estudos recentes (19,20) mostraram por outro lado que o diazepam, em doses que não afetam significativamente nem a consciência nem a performance motora, impede e abole as convulsões induzidas pela lidocaína. Por isso mesmo deve ser recomendado como medida profilática no preparo do paciente que irá se submeter a bloqueio anestésico, principalmente quando grandes doses de anestésicos deverão ser administradas. Sua vantagem sobre os barbitúricos foi amplamente demonstrada (19,20) uma vez que estes contribuem para agravar a depressão respiratória pré-existente.

É claro que a mais eficiente profilaxia do quadro tóxico agudo depende de: a — medidas acauteladoras na parte técnica; b — um perfeito conhecimento da potencialidade da droga; c — respeito às doses e concentrações máximas seguras; d — disposição à mão de meios que permitam assistência ventilatória de emergência.

SUMMARY**THE PHARMACOLOGY OF LOCAL ANESTHETICS**

The author review the history and pharmacology of the local anesthetics. The mechanism of action of the ionized and non-ionized forms of the local anesthetics is discussed stressing the interactions of the charged form with the sodium channels of membrane. The influence of pharmacokinetics in the local anesthetics effects is discussed, including its interference with the placental transfer of the drugs. Discussing the systemic toxicity of the local anesthetics the author shows the importance of the respiratory insufficiency in the development of the cardio-circulatory collapse. The value of the prophylactic and therapeutic use of benzodiazepines is stressed as well as the importance of ventilatory therapy for correction of the cardio-circulatory collapse.

REFERÊNCIAS

1. Aldrete J A, Johnson D A — Allergy to local anesthetics. *JAMA* 207:356, 1969.
2. Baird W M, Hardman H F — An Analysis of the effect of pH, procaine cation, non-ionized procaine and procaine ethylchloride cation upon cardiac conduction time, stimulation threshold, amplitude of contraction and the relationship of these parameters to anti-arrhythmic activity. *JPET*, 132:382, 1961.
3. Bernhard C G, Bohm E, Wiesel T — On the evaluation of the anticonvulsive effect of different local anesthetics. *Arch Int Pharmacodyn* 108:392, 1956.
4. Bernhard C G, Bohm E — Local Anesthetics as Anticonvulsants. A Study on Experimental and Clinical Epilepsy. Stockholm, Almqvist and Wiksell, 1965.
5. Bigger J T, Mandel W J — Effect of lidocaine on the electrophysiological properties of ventricular muscle and Purkinje fibres. *J Clin Invest* 49:63, 1970.
6. Blaustein M P, Goldman D E — Action of anionic and cationic nerve blocking agents: experiment and interpretation. *Science* 153:429, 1966.
7. Bonica J J — Principles and practice of obstetric analgesia and anesthesia. Philadelphia, Davis, 1967, vol 1.
8. Brown W V, Bell G C, Lurie A O, Weiss J B, Scanlon J W, Alper M H — Newborn blood levels of lidocaine and mepivacaine in the first postnatal day following maternal epidural anesthesia. *Anesthesiology* 42:698, 1975.
9. Covino B G — Comparative clinical pharmacology of local anesthetic agents. *Anesthesiology* 35:158, 1971.
10. Covino B G — Local anesthesia I e II. *New England J Med* 286:975, 1972 e 286:1035, 1972.
11. Davis L D, Temte J V — Electrophysiological actions of lidocaine on canine ventricular muscle and Purkinje fibers. *Circ Res* 24:649, 1969.
12. De Jong R H — Local anesthetic seizures. *Anesthesiology* 30:5, 1969.
13. De Jong R H — Local anesthetic seizures. *Surg Digest* 3:30, 1968.
14. De Jong R H — Physiology and Pharmacology of Local Anesthesia. Charles C Thomas, Springfield, 1970.
15. De Jong R H, Walts L F — Lidocaine induced psychomotor seizure in man. *Acta Anaesth Scand (Suppl)* 23:598, 1966.
16. De Jong R H, Wagman I H, Prince D A — Effect of carbon dioxide on the cortical seizure threshold to lidocaine. *Exp Neurol* 17:221, 1967.
17. De Jong R H, Heavner J E — Local anesthetic seizure prevention: diazepam versus pentobarbital. *Anesthesiology* 36:449, 1972.
18. De Jong R H, Heavner J E, De Oliveira L F — Intravascular lidocaine compartment: Kinetics of bolus injection. *Anesthesiology* 37:493, 1972.
19. De Jong R H, Heavner J E — Diazepam prevents local anesthetic seizures. *Anesthesiology* 34:523, 1971.

20. De Oliveira L F, Heavner J E, De Jong R H — Prevenção pelo diazepam e pelo pentobarbital das convulsões pelos anestésicos locais. *Rev Bras Anest* 21:396, 1971.
21. De Oliveira L F, Bretas A D — Effects of 5-hydroxytryptophan, iproniazid, and p-chlorophenylalanine on lidocaine seizure threshold of mice. *Europ J Pharmacol* 29:5, 1974.
22. De Oliveira L F — Complicações sistêmicas da anestesia local. Tese de Livre-Docência em Anestesiologia da Fac. de Medicina da UFRJ, 1976.
23. Di Palma J R — *Drill's Pharmacology in Medicine*. McGraw Hill, N Y, 1970.
24. Dykes M H M — Evaluation of a local anesthetic agent: Bupivacaine hydrochloride (Marcaine). *JAMA* 224:1035, 1973.
25. Engleson S — The influence of acid-base changes on Central Nervous System toxicity of local anesthetic agents I. An experimental study in cats. *Acta Universitatis Upsallenses*, 166, 1973.
26. Engleson S, Grevsten S — Influence of acid-base changes on Central Nervous System toxicity of local anesthetic agents. *Acta Anaesthesiol* 18:88, 1974.
27. Eriksson E, Gramberg P O — Studies on the renal excretion of citanest and xylocaine. *Acta Anesth Scand (Suppl)* 16:79, 1965.
28. Ekblom L, Widman B — Lac-43 in spinal anaesthesia: a controlled clinical study. *Acta Anaesth Scand (Suppl)* 23:419, 1966.
29. Faulconer A, Keys T E — *Foundations of Anesthesiology II*. Charles C Thomas, Springfield, 1965.
30. Fearson R E — Comparison of norepinephrine and isoproterenol in experimental coronary shock. *Am Heart J* 75:634, 1968.
31. Foldes F F, Molloy R, McNall P G e cols — Comparison of toxicity of intravenously given local anesthetic agents in man. *JAMA* 172:1493, 1960.
32. Frank G B, Sanders H D — A proposed common mechanism of action for general and local anesthetics in the central nervous system. *Br J Pharmacol* 21:1, 1963.
33. Franz D N, Perry R S — Mechanisms for differential block among single myelinated and non-myelinated axons by procaine. *J Physiol Lond* 236:193-210, 1974.
34. Gasser H S, Erlanger J — The role of fiber size in the establishment of a nerve block by pressure or cocaine. *Amer Physiol* 88:581, 1929.
35. Geddes I C — Metabolism of local anesthetic agents. *Int Anesth Clin* 5:525, 1967.
36. Goldstein A, Aronow L, Kalman S — *Principles of drug action*. Haper and Row, N Y, 1974.
37. Greene N M — The metabolism of drugs employed in anesthesia, part II. *Anesthesiology* 29:327, 1968.
38. Grossman J I, Lubow L A, Frieden J, Rubin I L — Lidocaine in cardiac arrhythmias. *Arch Intern Med* 121:396, 1968.
39. Graubard D J, Peterson M C — *Clinical uses of intravenous procaine*. Charles C Thomas, Springfield, 1950.
40. Heavner J E, De Jong R H — Lidocaine blocking concentrations for B and C nerve fibers. *Anesthesiology* 40:228, 1974.
41. Hille B — Pating sodium channels of nerve. *Ann Rev Physiol* 38:139, 1976.
42. Hodgkin A L — The ionic basis of nervous conduction. *Science* 145:1148, 1964.
42. Jewitt D E(Hishon Y, Thomas M — Lignocaine in the management of arrhythmias after acute myocardial infarction. *Lancet* 1:266, 1968.
43. Katz B — *Nerve, muscle and synapse*. Macgraw-Hill, 1966.
44. Keats A S, D'Alessandro G L, Beecher H K — A controlled study of pain relief by intravenous procaine. *JAMA*, 147:1761, 1951.
45. Keys T E — *The history of surgical anesthesia*. Schuman's, N Y, 1945.
46. Lieberman N A, Harris R S, Katz R I e col — The effects of lidocaine on the electrical and mechanical activity of the heart. *Am J Cardiol* 22:375, 1968.

47. Liljestrand G — Karl Koller and the development of local anesthesia. *Acta Physiol Scand (Suppl)* 299:3, 1967.
48. Löfgren N — Studies on local anesthetics. Xylocaine a new synthetic drug. Hoeggstroms, Stockholm, 1948.
49. Luduena F P — Duration of local anesthesia. *Ann Rev Pharmacol* 9:503, 1969.
50. Lund P C, Cwik J C, Vallesteros F — Bupivacaine a new long-acting local anesthetic agent. *Anesth Analg* 49:103, 1970.
51. Lund P C, Cwik J C, Pagdanganan R T — Etidocaine new long-acting local anesthetic agent; clinical evaluation. *Anesth Analg* 52:482, 1973.
52. Mark L C, Brand L, Goldenshohn E S — Recovery after procaine induced seizures in dogs. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 16:280, 1964.
53. Metcalfe J C, Burgen A S V — Relaxation of anaesthetic in the presence of cyto-membranes. *Nature, London*, 220:587, 1968.
54. Moe G K, Abildskov J A — Antiarrhythmic Drugs, in Goodman e Gilman, the Pharmacological basis of Therapeutics, MacMillan, N Y, 1975.
55. Moore D C, Bridenbaugh L D, Bridenbaugh P O — Bupivacaine yhydrochloride: a summary of investigational use in 3274 cases. *Anesth Analg* 50:856, 1971.
56. Morishima H O e cols — Transmission of mepivacaine hydrochloride (carbocaine) across the human placenta. *Anesthesiology* 27:147, 1966.
57. Nathan P W, Sears T A — Some factors concerned in differential nerve block by local anaesthetics. *J Physiol* 157:565, 1961.
58. Poppers P J, Finster M — The use of prilocaine hydrochloride (citanest) for epidural analgesia in obstetrics. *Anesthesiology* 29:1134, 1968.
59. Poppers P J, Katz R L, Ericson E V e cols — Evaluation of etidocaine, new local anesthetic agent, with a modified bilateral ulnar nerve block thecnic. *Anesthesiology* 40:13, 1974.
60. Reynolds F, Taylor G — Maternal and neonatal blood concentrations of bupivacaine: a comparison with lignocaine during continuous extradural analgesia. *Anaesthesia* 25:14, 1970.
61. Ritchie J M, Cohen P J — Cocaine, Procaine and other synthetic local anesthetics in Goodman e Gilman, Pharmacological Basis Therapeutics, MacMillan, N Y, 1975.
62. Shanes A M — Drugs and nerve conduction. *Ann Rev Pharmacol* 3:185, 1963.
63. Shnider S M, Way E L — Plasma levels of lidocaine (xylocaine) in mother and newborn following obstetrical conduction anesthesia: clinical implications. *Anesthesiology* 29:951, 1968.
64. Scanlon J W, Brown W V, Weiss J B, Alper M H — Neurobehavioral responses of newborn infants after maternal epidural anesthesia. *Anesthesiology* 40:121, 1974.
65. Skou J C — Local anaesthetics II. The toxic potencies of some local anaesthetics and of butyl alcohol, determined on peripheral nerves. *Acta Pharmacol. (Kobenhavn)* 19:292, 1954.
66. Strickhartz G — Molecular mechanisms of nerve block by local anesthetics. *Anesthesiology* 45:421, 1976.
67. Tasaki I — Conduction of the nerve impulse, in Tandbook of Physiology. *Am Physiological Soc vol I*, 1959.
68. Taverner D — The action of local anesthetics on the spinal cord of the cat. *Brit J Pharmacol* 15:201, 1960.
69. Thyrum P T, Luchi R J, Conn H L — The complex formations of procaine and procainamide with adenosine thiphosphate. *JPET* 164:239, 1968.
70. Thomas J, Climie C R, Mather L E — Placental transfer of lignocaine following lumbar epidural administration. *Brit J Anaesthesiol* 40:065, 1968.
71. Tuttle W W Elliott H W — Electrographic and behavioral study of convulsants in the cat. *Anesthesiology* 30:48, 1969.
72. Tuttle W W, Riblet L A — Invetsigation of the amygdaloid and olfactory electrographic response in the cat after toxic dosage of lidocaine. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 28:601, 1970.
73. Weiss W A — Intravenous use of lidocaine for ventricular arrhythmias. *Anesth Analg* 39:369, 1960.