

Farmacologia dos Anestésicos Locais

José Carlos Almeida Carvalho, TSA¹

Carvalho JCA - Pharmacology of Local Anesthetics

Key Words: PHARMACOLOGY: Local Anesthetics

O primeiro anestésico local descrito foi a cocaína, extraída das folhas de *Erythroxylon coca* em 1860 por Nieman, na Alemanha. Moreno y Maiz, em 1868, foi o primeiro a descrever o uso potencial da cocaína como anestésico local, mas só em 1884 Koller a utilizou pela primeira vez para anestesia tópica do olho. A identificação da cocaína como derivado do ácido benzóico possibilitou a síntese da benzocaína, também éster do ácido benzóico, em 1890, por Ritsert. Em 1905, Einhorn e Braun sintetizaram a procaína, derivada do ácido para-aminobenzóico, mais hidrossolúvel e menos tóxica que a benzocaína, compatível com o uso sistêmico. Em 1943, Löfgren sintetizou a lidocaína, derivada do ácido dietil-aminoacético, iniciando-se a era dos anestésicos locais tipo amida, relativamente isentos de reações alérgicas, tão comuns com os derivados do ácido para-aminobenzóico.

FARMACODINÂMICA

Anestésicos locais são substâncias que bloqueiam a condução nervosa de forma reversível, sendo seu uso seguido de recuperação completa da função do nervo. O local de ação dos anestésicos locais é a membrana celular, onde bloqueiam o processo de excitação-condução.

O processo de excitação-condução de um nervo é a expressão de uma série de fenômenos eletroquímicos, que variam em função do estado da membrana. Um microeletrodo inserido no axoplasma de uma célula nervosa em repouso registra uma diferença de potencial de -60 a -90 mV, sendo que a essa diferença de potencial se convencionou chamar de potencial de repouso. Nesse momento a membra-

na é totalmente permeável ao potássio e praticamente impermeável ao sódio. A concentração de sódio extracelular é maior que a intracelular (140 mEq/L e 5-10 mEq/L respectivamente) e o contrário é observado com o potássio (3-5 mEq/L e 110-170 mEq/L respectivamente). A alta concentração de potássio intracelular é mantida por forças de atração de cargas negativas, principalmente protéicas. O potencial de repouso de uma célula é fundamentalmente dado pela relação intracelular/extracelular de potássio.

Com a ativação da membrana por qualquer estímulo físico, químico ou elétrico, aumenta progressivamente a permeabilidade ao sódio e o potencial transmembrana se torna menos negativo, até atingir o potencial de deflagração, quando a permeabilidade ao sódio aumenta muito. Desencadeia-se neste momento o potencial de ação. Como consequência dessa grande entrada de carga positiva para o intracelular, inverte-se a polaridade da célula, que agora contém mais cargas positivas dentro que fora da célula. Um eletrodo colocado no intracelular registra uma diferença de potencial positiva. A partir de então a membrana torna-se novamente impermeável ao sódio e a bomba de sódio restaura o equilíbrio eletroquímico normal. A passagem de sódio através da membrana, ou seja, a condutância dos canais de sódio a este íon, depende da conformação do canal, que por sua vez depende da variação de voltagem existente através da membrana. A cada variação de voltagem corresponde uma conformação do canal, que permite maior ou menor passagem de íons. Admite-se que o canal de sódio exista fundamentalmente em 3 conformações diferentes: aberta, fechada e inativada. A forma aberta permite a passagem de íons e as formas fechada e inativada são não condutoras.

Os anestésicos locais interrompem a condução do estímulo nervoso por bloquear a condutância dos canais de sódio e conseqüentemente impedir a deflagração do potencial de ação. A ligação dos anestésicos locais aos canais de sódio depende da conformação do canal, sendo portanto um fenômeno voltagem dependente (Figura 1). A afinidade pela configuração fechada é baixa, enquanto que a conformação inativada é extremamente favorável à inte-

¹ Doutor em Farmacologia - USP e Médico Supervisor de Anestesia Obstétrica HCFMUSP

Correspondência para José Carlos Almeida Carvalho
Av Macuco 49/21
04523-000 São Paulo - SP

© 1994, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

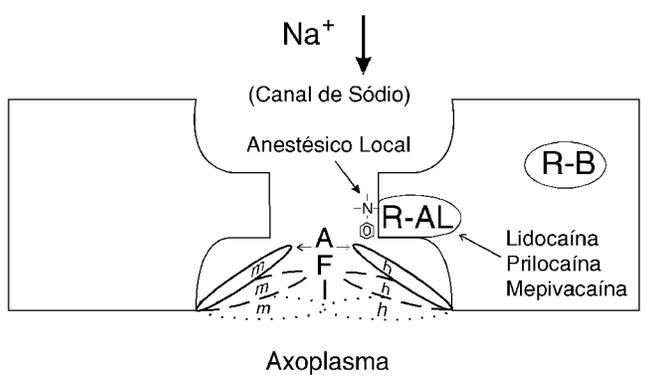


Fig 1 - Mecanismo de ação dos anestésicos locais. Aminas terciárias inibem o influxo de sódio ligando-se a sítio "receptor" no canal de sódio (R-AL). O canal de sódio pode estar na forma aberta (A), fechada (F) ou inativada (I). O anestésico local se liga preferencialmente à forma inativada. Moléculas pequenas, não ionizáveis, como a benzocaína, interagem com a matriz lipídica (R-B), expandindo a membrana celular (Adaptado de Pallasch T.J. Dent Drug Service Newsletter 1983;4:25).

ração. Assim sendo, o anestésico local se liga preferentemente à forma inativada do canal, não condutora, mantendo-o nesta forma, estabilizando assim a membrana.

Quanto maior o número de canais na forma inativada houver, maior será a facilidade de bloqueio. Quanto maior a frequência de estímulos de uma fibra, mais canais se abrem, se fecham e se inativam. O bloqueio do canal de sódio é proporcional à frequência dos impulsos despolarizantes, que fazem com que mais canais inativados apareçam. Esse fenômeno é chamado de bloqueio uso ou frequência-dependente¹. Esse é um conceito importante, não só para se entender a instalação do bloqueio, mas também a ação tóxica do anestésico em outros órgãos, tais como o coração: ritmos rápidos e hipóxia e acidose, que despolarizam a membrana, favorecem a impregnação da fibra miocárdica pelo agente.

Outra hipótese pela qual os anestésicos locais podem interromper a condutância ao sódio independe de sua ligação com a estrutura protéica e hidrossolúvel do canal. Pode haver entrada do anestésico na parte lipídica da membrana, desorganizando e expandindo a matriz lipídica, obstruindo os canais por contigüidade (Figura 2). A maioria dos anestésicos locais age tanto por interação com os canais protéicos como por expansão da membrana celular.

A partir da despolarização de um canal, despolariza-se um segmento de axônio e criam-se condições para a transmissão do impulso. Quando um segmento do axônio é despolarizado, uma diferença de potencial existe entre ele e as regiões adjacentes, causando uma corrente local, que se move para o segmento adjacente, tornando seu po-

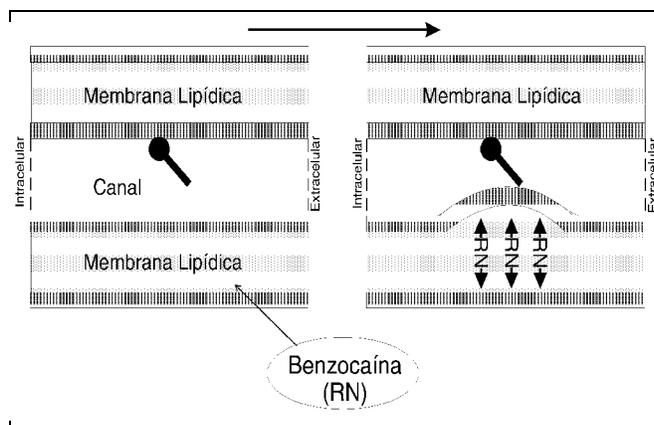


Fig 2 - Teoria da expansão da membrana celular: obstrução indireta dos canais de sódio (Adaptado de Pallasch T.J. Dent Drug Service Newsletter 1983;4:25).

tencial de membrana menos negativo. Os canais de sódio da região adjacente se abrem, conduzindo o impulso. Na fibra não mielinizada, o impulso se difunde de forma contínua, mas na fibra mielinizada os canais de sódio estão situados quase que exclusivamente nos nodos de Ranvier, favorecendo uma condução tipo saltatória do estímulo. Essa condução saltatória é mais rápida, porém recentemente observou-se que a margem de segurança da transmissão neural é menor nessas fibras². Quanto mais grossa e mielinizada a fibra, maior a distância internodal, e maior a perda da corrente capacitiva transmitida ao longo da membrana. Qualquer interferência com o processo de excitação-condução será suficiente para bloquear tal fibra. Como consequência foi revisto o conceito de que as fibras mais finas e não mielinizadas são mais sensíveis aos anestésicos locais. Na verdade, a sensibilidade aos anestésicos locais é maior para as fibras tipo A, depois para as tipo B e depois para as tipo C³. A ordem inversa de bloqueio que se observa na seqüência de uma anestesia tipo raqui ou peridural (bloqueio das fibras tipo C em primeiro lugar, depois as tipo B e depois as tipo A) é explicada pela disposição anatômica das fibras que favorecem sua exposição aos anestésicos locais.

Os anestésicos locais variam em seus efeitos clínicos e essas diferenças dependem de sua estrutura química. Reconhece-se, na fórmula geral dos anestésicos locais, três partes fundamentais (Figura 3):

1. Radical aromático: é a porção lipossolúvel da droga, responsável por sua penetração no nervo. Entre os exemplos de radicais aromáticos estão o ácido benzóico (cocaina, benzocaína), o ácido para-aminobenzoico (procaína, cloro-procaína) ou a xilidina (lidocaína, bupivacaína). O ácido para-aminobenzoico, sendo uma molécula pequena, pode funcionar

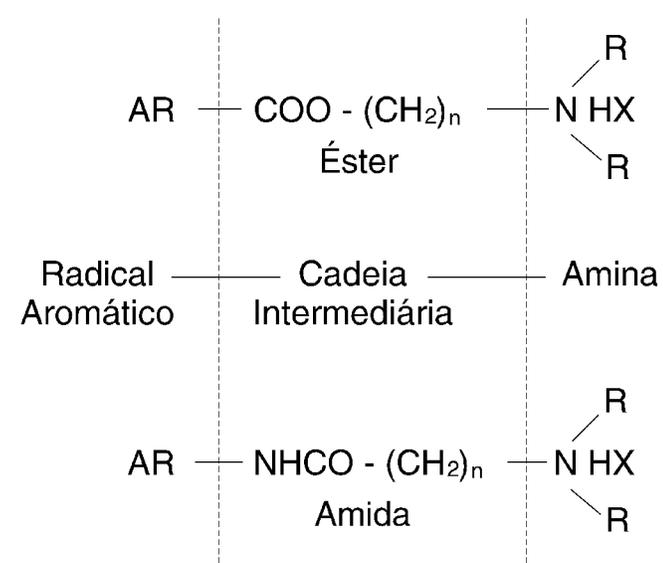


Fig 3 - Fórmula geral dos anestésicos locais.

como hapteno e determinar reações alérgicas. A xilidina praticamente não determina tais reações.

2. Cadeia intermediária: é o esqueleto da molécula do anestésico. Variações da cadeia intermediária levam a variações tanto da potência como da toxicidade dos anestésicos locais.
3. Grupo amina: é a porção ionizável da molécula, que vai sofrer a influência do pH do meio e, portanto, é a única que pode ser manipulada pelo anestesiológico. É ela que determina a velocidade de ação do anestésico local.

De acordo com a natureza química da ligação entre o anel aromático e o grupamento amina, os anestésicos locais são divididos em dois grandes grupos: ésteres e amidas. Os ésteres são biotransformados rapidamente no plasma, pela colinesterase plasmática, enquanto que os amidas dependem de biotransformação pelos microsossomos hepáticos.

Os anestésicos locais são bases fracas, portanto insolúveis em água. Para que se tornem hidrossolúveis são feitos reagir com o ácido clorídrico. Desta forma, num frasco de anestésico local temos a droga sob a forma de cloridrato, em solução aquosa. Nesta solução, parte do anestésico local estará na forma ionizada e parte na forma não ionizada. O grau de ionização do anestésico depende do pKa da droga e do pH do meio e é regido pela equação de Henderson-Hasselbach:

$$\text{pKa} - \text{pH} = \log \frac{\text{ionizado}}{\text{não ionizado}}$$

Como o pH das soluções de anestésico

local é ácido (3,5 a 5,5), principalmente para as soluções contendo epinefrina, a maior parte do anestésico local está na forma ionizada. Ao ser injetado no organismo é tamponado pelos sistemas tampão teciduais, a equação é desviada no sentido de aumento da forma não ionizada, e assim o anestésico local pode penetrar nos tecidos (é a forma não ionizada que atravessa as barreiras biológicas). Ao chegar à membrana axonal, encontra um território mais ácido, ioniza-se novamente e assim tem condições de agir, fazendo interação de cargas com pontos específicos do canal de sódio.

Grande parte da manipulação dos anestésicos locais baseia-se em modificações de sua porção amina. Podemos reduzir o grau de ionização dos anestésicos locais aumentando a temperatura da solução⁴ e também alcalinizando as soluções. Todo o cuidado deve ser tomado quando da alcalinização de soluções de anestésicos locais. Caso o pH suba muito, a quantidade de base aumentará muito e sendo a base insolúvel em água, o resultado será a precipitação do produto.

As características clínicas dos anestésicos locais estão diretamente ligadas a suas propriedades físico-químicas, que por sua vez dependem de sua fórmula estrutural. Hoje reconhece-se a importância da estereoisomeria na ação dos anestésicos locais⁵. A maioria dos anestésicos locais de uso clínico são comercializados em sua forma racêmica, ou seja, tanto o isômero levógiro quanto o dextrógiro são utilizados. Muitas das ações indesejáveis desse grupo de drogas podem ser atribuídas a sua forma dextrógiro. A ropivacaína é o primeiro anestésico local utilizado exclusivamente na forma levógiro, sendo que a esse fato se atribui sua menor toxicidade.

As propriedades físico-químicas dos anestésicos locais explicam suas características clínicas (Tabela I), quais sejam sua velocidade de ação, potência, duração e toxicidade. A ropivacaína⁶, o mais recente dos anestésicos locais, tem perfil intermediário entre o dos agentes mais comumente utilizados em nosso meio, a lidocaína e a bupivacaína; assim sendo, espera-se que sua potência e sua toxicidade sejam também intermediárias entre as desses agentes.

Tabela I - Propriedades físico-químicas dos anestésicos locais

	Peso Molecular	pKa	Coefficiente de partição	Ligação Protéica (%)
Ésteres				
Procaína	236	8,9	0,02	6
Tetracaína	264	8,5	4,10	76
Cloroprocaína	271	8,7	0,14	-
Amidas				
Prilocaína	220	7,9	0,90	55
Lidocaína	234	7,7	2,90	65
Mepivacaína	246	7,6	0,80	75
Bupivacaína	288	8,1	28,00	95
Etidocaína	276	7,7	141,00	95
Ropivacaína	274	8,0	9,00	90-95

Quando utilizamos um anestésico local na clínica, são três as características que nos interessam diretamente:

- potência: guarda relação direta com a lipossolubilidade da droga.
- duração: guarda relação direta com o grau de ligação protéica.
- velocidade ação: guarda relação inversa com o grau de ionização.

Além destas propriedades, alguns anestésicos locais podem determinar um bloqueio diferencial das fibras sensitivas e motoras. O exemplo clássico é a bupivacaína. Principalmente nas concentrações de 0,125 e 0,25%, o bloqueio sensitivo efetivo pode ser conseguido com mínimo bloqueio motor. No caso da ropivacaína, espera-se que essa diferença seja ainda mais evidente. Quando comparada com a bupivacaína, a ropivacaína determina bloqueio semelhante das fibras tipo C, porém muito menor das fibras tipo A⁷.

FARMACOCINÉTICA

No local de deposição dos anestésicos locais, diferentes compartimentos competem pela droga: o tecido nervoso, a gordura, os vasos sanguíneos e linfáticos. O que resta no tecido nervoso para a ação principal é apenas uma pequena parte. Para garantir boa qualidade de bloqueio, duração adequada e menor toxicidade, é fundamental que se controle a absorção a partir de seu local de aplicação, o que exige cuidados especiais.

Os fatores mais importantes relacionados à absorção dos anestésicos locais são: a) local de injeção; b) dose; c) presença de vasoconstritor; d) características farmacológicas do agente.

- Local de injeção: quanto mais vascularizado for o local

de aplicação do anestésico local, maior o nível plasmático esperado. A aplicação de anestésico local na mucosa traqueobrônquica, por exemplo, deve ser feita com muito critério, já que a mucosa não oferece dificuldade à passagem do anestésico, equivalendo praticamente a uma injeção venosa. Dentro das anestésias regionais, o bloqueio intercostal, por envolver várias aplicações em territórios vascularizados, é a técnica que determina as maiores concentrações plasmáticas de anestésico local.

- Dose: na faixa pediátrica a lidocaína deve ser utilizada em doses de 7 a 10 mg/kg, quando utilizamos soluções sem ou com epinefrina, respectivamente; no adulto, não deve ser ultrapassada a dose de 500 mg, utilizando-se sempre que possível associação com epinefrina. No caso da bupivacaína, não existe dose tóxica bem estabelecida. Entretanto, as doses recomendadas são, de 2 a 3 mg/kg na faixa pediátrica. No adulto não existe correlação entre dose por quilograma de peso e concentração plasmática de anestésico local⁸. Existe sim, uma correlação direta entre a dose utilizada e a concentração plasmática, independente do peso do paciente.
- Presença do vasoconstritor: sempre que não houver contra-indicação (circulação terminal, problemas cardiovasculares graves), o vasoconstritor deve ser utilizado. A incidência de fenômenos de intoxicação é menor quando se utiliza a associação. Quanto mais vascularizado for o local de aplicação do anestésico local, maior será o benefício da associação. O vasoconstritor ideal é a epinefrina, na concentração de 5 µg/ml (1:200.000). A epinefrina, além de reduzir a velocidade de absorção do anestésico local, possui ação anestésico local, melhorando, dessa forma, a qualidade do bloqueio. A prática da mistura de anestésicos locais por vezes leva a utilização de epinefrina em concentrações menores, por exemplo 1:400.000, que não se mostra eficiente em reduzir sua absorção.
- Características farmacológicas dos anestésicos locais: duas características principais influem no nível plasmático: lipossolubilidade e ação vasodilatadora⁹. Comparando os dois anestésicos de maior utilização em nosso meio, a lidocaína tem ação vasodilatadora 1 quando comparada com atividade vasodilatadora 2,5 da bupivacaína. Seria de se esperar, portanto, maiores níveis plasmáticos para a bupivacaína. Entretanto, a lipossolubilidade da bupivacaína é 27,5 enquanto que a da lidocaína é 2,9. Isso faz com que a distribuição da bupivacaína no tecido gorduroso seja muito grande, restando menos anestésico para ser absorvido pelo componente vascular. Assim sendo, as concentrações plasmáticas de bupivacaína são menores que as de lidocaína. O novo agente ropivacaína, diferente dos anestésicos locais de uso clínico, que causam vasodi-

latação, determina redução do fluxo sanguíneo em pele de suínos¹⁰. Esse fato pode explicar menores concentrações plasmáticas da droga.

Uma vez que o anestésico local seja absorvido, dois fenômenos acontecem: ligação com proteínas plasmáticas e distribuição para os tecidos.

A α -globulina tem a maior afinidade para a maioria dos agentes, porém quantitativamente a albumina é mais importante. Para uma concentração de 1 $\mu\text{g/ml}$ no plasma, a ligação protéica é de 65% para a lidocaína e de 95% para a bupivacaína (vide Tabela I para outros agentes). A ligação protéica dos anestésicos locais diminui a medida em que sua concentração plasmática aumenta. Anestésicos locais de grande ligação protéica terão sua fração livre muito aumentada com pequenas reduções de proteinemia, diferente daqueles de pequena ligação protéica.

A fração livre determina, via de regra, a fração tecidual da droga, que é a que vai exercer os efeitos tóxicos. Dessa forma, pacientes hipoproteinêmicos terão maior chance de se intoxicar com bupivacaína do que com lidocaína. Nem sempre, entretanto, a fração livre do anestésico espelha fielmente a fração tecidual da droga. Outros fatores entram em jogo na distribuição do anestésico, além da ligação protéica. Por exemplo, a fração livre da lidocaína é muito maior do que a da bupivacaína, porém sua fração tecidual é menor, e isso acontece porque o volume de distribuição da lidocaína é maior, assim como sua depuração (*clearance*).

Uma situação que ilustra bem esse conceito é o da gestante. Em virtude de menor concentração de albumina a gestante apresenta maior fração livre de anestésico local. Poderia se esperar, então, grande aumento da fração livre e tecidual da droga. Entretanto, o grande aumento do volume de distribuição do anestésico (para a bupivacaína ele chega a aumentar 400% em virtude do aumento do líquido extracelular na gestante), faz com que a fração tecidual da droga seja a mesma da paciente não grávida¹¹.

$$t_{1/2}^{\beta} = 0,693 (VD/CI)$$

A eliminação dos anestésicos locais depende de um efeito combinado entre a depuração e o volume de distribuição, de acordo com a relação:

onde:

$t_{1/2}^{\beta}$: meia vida de eliminação

VD: volume de distribuição

CI: depuração (*clearance*)

Anestésicos com $t_{1/2}^{\beta}$ longo se acumulam no organismo e podem levar a intoxicação sistêmica no caso de doses subseqüentes. Os principais parâmetros farmacocinéticos dos anestésicos locais podem ser vistos na Tabela II^{12,13}

Tabela II. Parâmetros farmacocinéticos dos anestésicos locais

	CI (L/h)	Vdss (L)	$t_{1/2}^{\beta}$ (h)
Ésteres			
Cocaína	140	144	0,71
Procaína	393	65	0,14
Cloroprocaína	207	35	0,12
Amidas			
Prilocaina	142	191	1,6
Lidocaína	57	91	1,6
Mepivacaína	46	84	1,9
Bupivacaína	35	73	2,7
Etidocaína	66	134	2,7
Ropivacaína	43	59	1,8

CI: depuração (*clearance*); Vdss: Volume de distribuição no equilíbrio

$t_{1/2}^{\beta}$: meia vida de eliminação

TOXICIDADE

Caso o anestésico local atinja outras membranas excitáveis em quantidade suficiente, seja por sobredose, absorção exagerada ou injeção intravascular, poderá também exercer sobre essas membranas uma ação estabilizadora. As principais membranas a considerar são as do sistema nervoso central e coração.

Dois conceitos básicos são importantes para o uso seguro dos anestésicos locais:

- quanto maior sua potência, maior sua toxicidade;
- o sistema nervoso central é mais sensível que o cardiovascular.

Os sinais e sintomas de intoxicação pelo anestésico local dependem não só da concentração plasmática, mas também da velocidade com que se estabelece essa concentração. A concentração plasmática tóxica aproximada para a lidocaína é 8 $\mu\text{g/ml}$, enquanto que para a bupivacaína é de 3-4 $\mu\text{g/ml}$.

A medida que se eleva a concentração plasmática, observam-se importantes sinais clínicos para o diagnóstico e profilaxia da intoxicação pelos anestésicos locais: formigamento de lábios e língua, zumbidos, distúrbios visuais, abalos musculares, convulsões, inconsciência, coma, parada respiratória e depressão cardiovascular. O formigamento de língua e lábios não é propriamente uma manifestação de toxicidade no sistema nervoso central, mas sim de elevados níveis de anestésico local no tecido frouxo e vascularizado da língua e dos lábios.

É importante lembrar que o anestésico local é sempre um depressor da membrana celular e que embora fenômenos excitatórios estejam presentes no quadro de intoxicação, eles traduzem sempre uma depressão do SNC (Figura 4). Dessa forma, outros agentes depressores devem ser evitados em seu tratamento. Uma função harmoniosa do SNC pressupõe um equilíbrio entre os circuitos neuronais inibitórios e excitatórios. A medida que se eleva a concentração do anestésico no SNC, existe uma depressão desses circuitos, mas a depressão dos inibitórios predomina; nesse momento manifestam-se sinais de excitação, inclusive a convulsão. É importante observar que trata-se apenas de um desequilíbrio de forças, mas os circuitos excitatórios também estão inibidos. Dessa forma, ao usarmos um depressor, estaremos contribuindo para uma depressão mais grave do SNC.

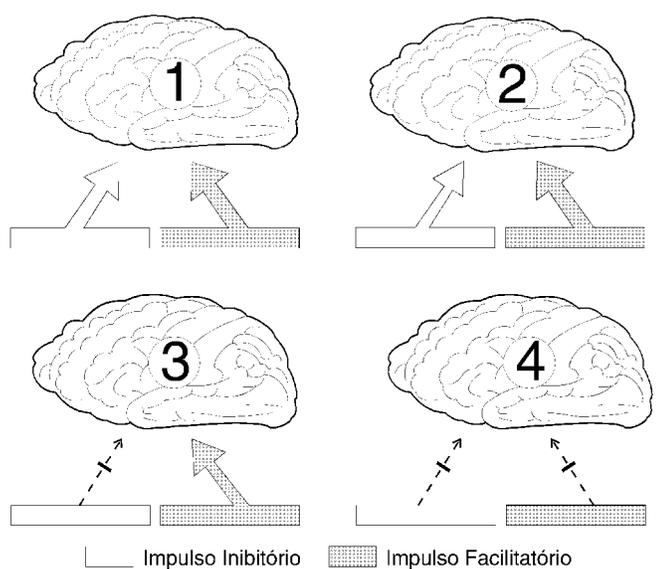


Fig 4 - Ação depressora dos anestésicos locais sobre o sistema nervoso central. 1) controle: impulsos inibitórios e facilitatórios em equilíbrio; 2 e 3) predomínio da ação do anestésico local sobre impulsos inibitórios manifestam-se por fenômenos excitatórios, inclusive convulsão; 4) fenômenos excitatórios representam, na verdade, uma depressão e podem evoluir para depressão completa, principalmente na vigência de outros depressores do sistema nervoso central.

O substrato fisiopatológico da intoxicação é o predomínio da atividade excitatória, com grande consumo de oxigênio local e conseqüente acidose, dentro de um quadro geral de depressão. A medida terapêutica correta é devolver a oxigenação e corrigir a acidose. A hipoxia e a acidose potencializam a toxicidade dos anestésicos locais, principalmente dos agentes de longa duração¹⁴. É muito importante lembrar que a convulsão provocada por um anestésico local é limitada. Se houver circulação cerebral, a redistribuição do anestésico local ocorre rapidamente, com redução da concentração tecidual da droga e controle do quadro. Isso é verdade para os anestésicos locais de curta duração (prilocaína, procaína, lidocaína); no caso dos anestésicos de longa duração, o quadro pode ser mais duradouro. Caso não se consiga ventilar e oxigenar o paciente, deve-se fazer uso de succinilcolina para facilitar o procedimento. O uso de benzodiazepínicos e barbitúricos deve ser reservado para situações incomuns de convulsões subentrantes e duradouras. Além da ventilação e oxigenação, é muito importante que a circulação seja mantida, pois dela depende a redistribuição do anestésico local.

Assim como no SNC, os efeitos tóxicos se fazem sentir também no aparelho cardiovascular. Tanto a força contrátil como a condução do estímulo no coração são deprimidas pelo anestésico local. Clarkson e Hondequem¹⁵ (Figura 5), em 1985, propuseram um mecanismo de cardio-toxicidade dos anestésicos locais que se baseia na cinética de ligação desses agentes com a fibra miocárdica. A exemplo do que acontece no nervo, os anestésicos locais se ligam à fibra miocárdica quando o canal

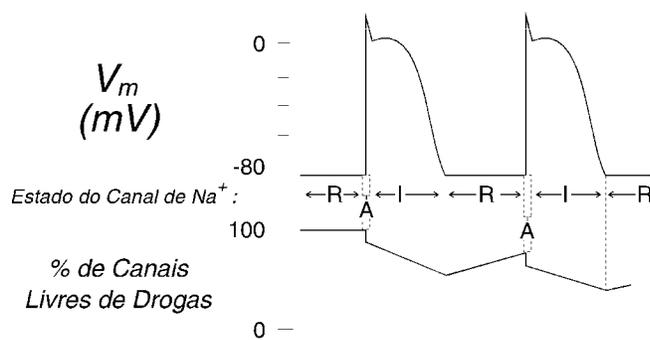


Fig 5 - Mecanismo de depressão da fibra miocárdica pela bupivacaína. A cada ciclo cardíaco canais de sódio passam da forma em repouso (R), para a forma aberta (A) e inativada (I). A bupivacaína entra rapidamente no canal quando sua conformação é aberta ou inativada, porém sua saída é lenta (fast in - slow out). O intervalo de repouso diastólico é insuficiente para a liberação do canal. A cada ciclo mais canais são ocupados, até que a depressão cardíaca se instale (Adaptado de Clarkson CW, Hondeken LM. Anesthesiology 1985; 62:396-405).

está na forma inativada. No intervalo de repouso diastólico deve haver tempo suficiente para que o agente se libere do canal da fibra. No caso da bupivacaína, o tempo de ligação é longo, há um padrão de entrada rápida no canal e saída lenta ("fast in-slow out") e o intervalo diastólico não é suficiente para permitir sua liberação. Dessa forma, a cada ciclo que se passa mais canais vão sendo ocupados até que a depressão do órgão se instale. Já para a lidocaína, que exibe uma entrada rápida no canal, com saída também rápida ("fast in-fast out"), o intervalo de repouso diastólico é suficiente para permitir que os canais sejam liberados.

O fenômeno do bloqueio frequência dependente é fundamental para explicar a diferença de toxicidade entre a lidocaína e a bupivacaína. Dentro da variação fisiológica da frequência cardíaca (50-150 bpm), quanto maior a frequência, maior a intensidade de bloqueio para a bupivacaína. Ao contrário, com a lidocaína, os efeitos depressores não aparecem enquanto a frequência cardíaca não estiver acima de 150-200 bpm. Nos nervos periféricos, que são submetidos à maior frequência de estímulos, ambos os agentes tendem a se acumular, de forma que a bupivacaína é apenas 4 vezes mais tóxica que a lidocaína. No coração, entretanto, dado a faixa de frequência de estímulos, a bupivacaína é 70 vezes mais tóxica que a lidocaína.

A taquicardia, a hipóxia e a acidose, que despolarizam a célula miocárdica, agravam o quadro de intoxicação, pois promovem mais ciclos cardíacos e fornecem mais canais inativados para a impregnação pelo anestésico local. Além disso, a acidose local retém o anestésico dentro da fibra, já que, sendo uma droga básica, tende a se acumular em territórios de maior acidez.

Thomas e col¹⁶, em 1986, propuseram a teoria de que a depressão cardiovascular dos anestésicos locais possa ser decorrente de uma ação no sistema nervoso central e sua interação com o aparelho cardiovascular. Experimentalmente, ao depositar pequenas quantidades de anestésico local em centros vasoativos da medula, promoveram arritmias graves e hipotensão arterial. É muito provável, portanto, que a depressão cardiovascular do anestésico local dependa tanto de uma ação direta, como de um efeito indireto, via sistema nervoso central.

A sensibilidade da fibra nervosa e cardíaca ao anestésico local pode estar modificada em algumas situações especiais, por exemplo na gestação¹⁷. Admite-se que essa maior sensibilidade se deva à ação da progesterona¹⁸. Assim sendo, embora tais dados tenham sido obtidos em animais

de laboratório, é necessário cautela na utilização desse grupo de drogas em pacientes obstétricas, principalmente em se tratando de anestésicos locais de longa duração.

Várias drogas têm sido propostas para o tratamento da intoxicação por anestésico local, tanto de sua ação depressora do inotropismo cardíaco quanto das complexas arritmias cardíacas.

A solução salina hipertônica (NaCl 7,5%) mostrou-se útil em reverter a depressão induzida pela bupivacaína sobre a fibra de Purkinje de coelhos¹⁹. Além disso, o cloreto de sódio hipertônico protegeu cães, nos quais se induziu depressão cardiovascular pela bupivacaína; entretanto, quando utilizado terapêuticamente após a toxicidade instalada mostrou resultados controversos²⁰. Outras drogas pesquisadas incluem a lidocaína, a amiodarona, o bretílio e a amrinona. Embora a lidocaína seja a droga de escolha no tratamento de disritmias ventriculares, há o risco de um efeito tóxico aditivo da lidocaína quando utilizada para tratar intoxicação pela bupivacaína²¹. A amiodarona e o bretílio não mostraram resultados encorajadores²². A amrinona, possivelmente através de um mecanismo de liberação de cálcio intracelular, mostrou-se útil em reverter intoxicação pela bupivacaína em porcos²³. Faltam estudos clínicos.

Independente de todo o progresso que se tenha feito no sentido de buscar um antídoto para o anestésico local, é necessário que se tenha em mente que o segredo da recuperação de um paciente que sofre um grave quadro de intoxicação por anestésico local é o pronto atendimento, com medidas vigorosas de ventilação, oxigenação, suporte cardiovascular e correção da acidose. Com essas providências poderemos tratar eficientemente aqueles que, apesar das medidas profiláticas, vieram a desenvolver graves intoxicações sistêmicas por esse importante grupo de drogas.

Carvalho JAC - Farmacologia dos Anestésicos Locais

Unitermos: FARMACOLOGIA: Anestésicos Locais

REFERÊNCIAS

01. Courtney KR - Mechanism of frequency-dependent inhibition of sodium currents in frog myelinated nerve by the lidocaine derivative GEA 968. *J Pharmacol Exp Ther*, 1987; 195: 225.
02. Gissen AJ, Covino BG, Gregus J - Differential

- sensitivity of mammalian fibers to local anesthetic drugs. *Anesthesiology*, 1980; 53: 467-74.
03. Wildsmith JAW, Gissen AJ, Takman B, Covino BG. Differential nerve blockade: esters v. amides and the influence of pKa. *Br J Anaesth*, 1987; 59: 379-84.
 04. Kamaya H, Haves JJ, Ueda I - Dissociation constants of local anesthetics and their temperature dependence. *Anesth Analg*, 1983; 62: 1025-30.
 05. Akerman B, Hellberg IB, Trossvik C - Primary evaluation of the local anesthetic properties of the amino amide agent ropivacaine (LEA 103). *Acta Anesthesiol Scand*, 1988; 32: 571-8.
 06. Rosemberg PH, Kytta J, Alila A - Absorption of bupivacaine, etidocaine, lignocaine and ropivacaine into N-heptane, rat sciatic nerve and human extradural and subcutaneous fat. *Br J Anaesth*, 1986; 58: 310-14.
 07. Bader AM, Datta S, Flanagan H, Covino BG - Comparison of bupivacaine and ropivacaine induced conduction blockade in the isolated rabbit vagus nerve. *Anesth Analg*, 1989; 68: 724-27.
 08. Carvalho JCA, Mathias RS, Senra WG, Santos SRC, Gomide do Amaral RV - Relação entre peso corpóreo e concentração plasmática máxima de bupivacaína em anestesia peridural para cesariana. *Rev Bras Anesthesiol*, 1987; 37: CBA 150.
 09. Covino BG, Vassalo HG - Aspectos farmacocinéticos dos anestésicos locais em: Covino BG, Vassalo HG, *Anestésicos Locais: Mecanismo de Ação e Uso Clínico*. Rio de Janeiro, Colina, 1985; 131.
 10. Kopacz DJ, Carpenter RL, Mackey DC - Effect of ropivacaine on cutaneous capillary blood flow in pigs. *Anesthesiology*, 1989; 71: 69-74.
 11. Denson D, Coyle DE, Thompson GA, Santos D et al. Bupivacaine protein binding in the term parturient: effects of lactic acidosis - *Clin Pharmacol Ther*, 1984;35: 702-9.
 12. Tucker GT. Pharmacokinetics of local anesthetics. *Br J Anaesth*, 1986; 58: 717-31.
 13. Lee A, Fagan D, Lamont M, Tucker GT, Halldin M, Scott DB - Disposition kinetics of ropivacaine in humans. *Anesth Analg*, 1989; 69: 736-8.
 14. Rosen MA, Thigpen JW, Shnider SM et al - Bupivacaine-induced cardiotoxicity in hypoxic and acidotic sheep. *Anesth Analg*, 1985; 64: 1089-96.
 15. Clarkson CW, Hondeghem LM - Mechanism for bupivacaine depression of cardiac conduction: fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery from block during diastole. *Anesthesiology*, 1985; 62: 396-405.
 16. Thomas Rd, Behbehani MM, Coyle DE, Denson DD - Cardiovascular toxicity of local anesthetics: an alternative hypothesis. *Anesth Analg*, 1986; 65: 444-50.
 17. Datta S, Lambert D, Gregus J et al - Differential sensitivity of mammalian nerve fibers during pregnancy. *Anesth Analg*, 1983; 1070-2.
 18. Moller RA, Datta S, Fox J, Johnson M, Covino BG - Progesterone-induced increase in cardiac sensitivity to bupivacaine. *Anesthesiology*, 1988; 60: A675.
 19. Simonetti MPB, Moller RA, Covino BG - Hypertonic saline reverses bupivacaine-induced depression of rabbit purkinje fiber depolarization Vmax. *Brazilian J Med Biol Res*, 1989; 22: 1393-96.
 20. Simonetti MPB, Cremonesi E, Rodrigues IJ, Santos VA - Efeitos do cloreto de sódio hipertônico sobre a toxicidade cardiovascular da bupivacaína. *Rev Bras Anesthesiol*, 1990; 40: 421-28.
 21. Munson ES, Paul WL, Embro WJ - Central nervous system toxicity of local anesthetic mixtures in monkeys. *Anesthesiology*, 1977; 46: 179-83.
 22. Haasio J, Pitkänen MT, Kyttä J, Rosemberg PH - Treatment of bupivacaine-induced cardiac arrhythmias in hypoxic and hypercarbic pigs with amiodarone or bretylium. *Reg Anesth*, 1990; 15: 174-179.
 23. Lindgren L, Randell T, Suzuki N, Kyttä J, Yli-Hankala A, Rosemberg PH - The effect of amrinone on recovery from severe bupivacaine intoxication in pigs. *Anesthesiology*, 1992; 77: 309-15.