



TUTORIAL DE ANESTESIA DA SEMANA

FARMACOLOGIA DOS ANESTÉSICOS LOCAIS

Dr. Hilary Edgcombe, Dr. Graham Hocking
John Radcliffe Hospital, Oxford, UK

Tradução autorizada pela ATOTW #5 por Dra. Maria Eduarda Dias Brinhosa e Dra. Gabriela Nerone, Hospital Governador Celso Ramos, Brasil.
Correspondências para sba@sba.com.br

INTRODUÇÃO

Anestésicos locais (AL) são amplamente utilizados como agentes para a anestesia e a analgesia durante o transoperatório e o pós-operatório. Para que o anestesista possa utilizar essas drogas com segurança e máximo efeito, faz-se necessário o conhecimento sobre a farmacologia dos anestésicos locais como um grupo e sobre a farmacologia específica dos diferentes AL. O foco desse tutorial é a base estrutural e a função dos anestésicos locais. Tente responder às perguntas presentes no texto antes de prosseguir com a leitura. Mais detalhes podem ser encontrados na sessão “Leitura complementar” ao fim do texto.

DEFINIÇÃO DE ANESTÉSICOS LOCAIS

Anestésico local pode ser definido como uma droga que pode bloquear de forma reversível a transmissão do estímulo nervoso no local onde for aplicado, sem ocasionar alterações no nível de consciência. Existem muitas drogas que, além de seu uso clínico habitual, exercem atividade anestésica local, porém esse tutorial foca-se nas drogas que são utilizadas especificamente por suas propriedades de anestésico local.

A classificação estrutural dos anestésicos locais

Os anestésicos locais possuem em sua maioria um grupo aromático (lipossolúvel, hidrofóbico) associado a um grupo amina (polar, hidrofílico). Esses dois grupos são ligados por uma cadeia intermediária que determina a classificação do anestésico local como amida ou éster. Os exemplos de amidas são a lidocaína, bupivacaína e prilocaína. Os exemplos de ésteres incluem a cocaína e ametocaína.

As diferenças clinicamente relevantes entre as amidas e ésteres

A ligação molecular que existe nos anestésicos locais do tipo éster é mais fácil de ser quebrada que a ligação molecular do grupo amida, por isso os ésteres são mais instáveis em solução e não podem ser armazenados por tanto tempo quanto as amidas. As amidas são termoestáveis e podem sofrer o processo de autoclave, os ésteres não.

O metabolismo da maioria dos ésteres resulta na produção de ácido para-aminobenzoico (PABA) que pode ser associado a reações alérgicas, enquanto as amidas raramente causam reações alérgicas. Por essas razões, atualmente as amidas são mais utilizadas.

Anestésicos locais como isômeros

Qual a importância do isomerismo nos anestésicos locais?

Os anestésicos locais também podem ser analisados em relação às características de estereoisomeria. Esse termo descreve a existência de compostos com a mesma fórmula molecular e estrutural, que apresentam diferente arranjo espacial em torno de um átomo em particular, o centro quiral. É como o pé esquerdo e direito, que são imagens espelhadas um do outro. Estereoisomeria ocorre no caso da prilocaína e bupivacaína, que possuem dois estereoisômeros conhecidos como a forma R (+) ou dextrorrotatória e a S (-) ou levorrotatória. A combinação de quantidades iguais da forma R (+) e S (-) de uma droga determina a mistura racêmica.

Misturas com diferentes concentrações de bupivacaína R (+) e S (-) são associadas a diferentes potências e efeitos colaterais. Seria como tentar calçar o pé direito com o sapato feito para o esquerdo – não encaixa bem e causa efeitos colaterais (dor!). Por essa razão muitas drogas são preparadas com apenas um estereoisômero, como a levobupivacaína e a cetamina.

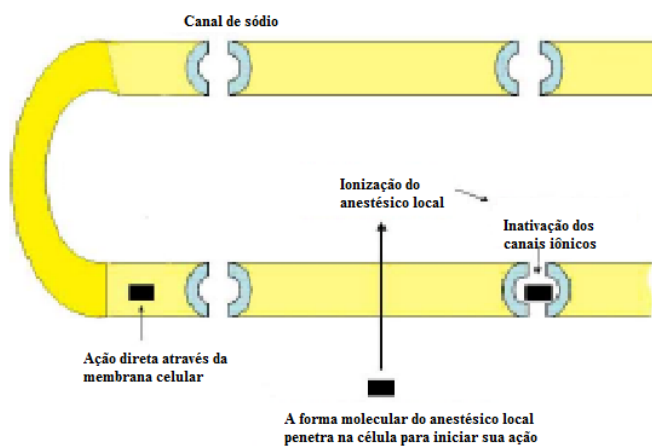
Alguns anestésicos locais são aquirais e não possuem a propriedade de estereoisomeria, como a ametocaína e a lidocaína.

MECANISMO DE AÇÃO DOS ANESTÉSICOS LOCAIS

Os anestésicos locais bloqueiam a ação de canais iônicos na membrana celular neuronal, impedindo a neurotransmissão do potencial de ação. A forma ionizada do anestésico local liga-se de modo específico aos canais de sódio, inativando-os e impedindo a propagação da despolarização celular. Porém, a ligação específica ocorre no meio intracelular, por isso é necessário que o anestésico local em sua forma molecular ultrapasse a

membrana plasmática para então bloquear os canais de sódio. É provável que exista um segundo mecanismo de ação dos AL, que envolve a inativação dos canais de sódio pela incorporação de moléculas de AL na membrana plasmática (teoria da expansão da membrana plasmática). Esse segundo mecanismo de ação seria gerado pela forma não ionizada dos anestésicos locais, atuando de fora para dentro. As fibras nervosas possuem sensibilidades diferentes aos anestésicos locais, sendo as

fibras pequenas mais sensíveis que as grandes, e as fibras mielinizadas são bloqueadas mais rapidamente que as não mielinizadas de mesmo diâmetro. O bloqueio das fibras nervosas ocorre gradualmente, iniciado com a perda de sensibilidade à dor, à temperatura, ao toque, à propriocepção e finalmente perda do tônus músculo esquelético. Por essa razão os indivíduos podem ainda sentir o toque no momento em que a dor já está ausente após aplicação do anestésico local.



A importância do pKa dos anestésicos locais

Todos os anestésicos locais são bases fracas, assim eles podem se apresentar de duas formas: não ionizada (B) ou ionizada (BH⁺). O pKa de uma base fraca define o pH no qual as duas formas coexistem em equilíbrio. Como o pH dos tecidos difere do pKa de uma determinada droga, haverá maior proporção de uma das formas, a ionizada ou a não ionizada. Essa relação é expressa pela equação de Henderson-Hasselbach:

$$pK_a - pH = \log [BH^+] / [B]$$

onde [B] é a concentração não ionizada e [BH⁺] é a concentração ionizada da droga.

Como o pKa dos anestésicos locais influencia na velocidade do início de ação?

O pKa dos anestésicos locais determina a quantidade de droga existente na forma ionizada em um determinado pH. No pH fisiológico (7,4) todos os anestésicos locais apresentam sua forma ionizada em maior proporção, visto que o pKa de todos os AL é maior que 7,4. Todavia, como cada droga possui um pKa diferente, a proporção da forma ionizada e não-ionizada (molecular) presentes no local apresenta variabilidade. A lidocaína possui pKa de 7,9, por isso em pH fisiológico apenas 25% da droga apresenta-se na sua forma não-ionizada. A bupivacaína possui pKa de 8,1, por isso em pH fisiológico haverá uma fração ainda menor da forma não-ionizada, aproximadamente 15%.

A droga deve atravessar a membrana lipídica da célula para no meio intracelular atuar nos canais de sódio. A porção não-ionizada atravessa a membrana mais facilmente que a ionizada. Assim, a droga com maior fração não-ionizada em pH fisiológico alcança seu sítio efetor de forma mais rápida. Isso explica porque a lidocaína tem menor tempo de latência que a bupivacaína.

A falha de bloqueio local em tecidos infectados pode ser explicada pela teoria do pKa?

O fato relevante em relação aos tecidos infectados é que eles tendem a ser um meio mais ácido que o habitual. Como há redução no pH local, há menor fração não-ionizada de anestésico local e por isso o efeito será mais lento e reduzido. Tecidos infectados também podem apresentar maior fluxo sanguíneo local, levando à maior remoção do anestésico local antes que ele atue sobre os neurônios.

Que outras características físico-químicas podem afetar a ação dos anestésicos locais?

Características físico-químicas como a estrutura do anel aromático e o comprimento da cadeia de hidrocarbonetos determinam a lipossolubilidade do anestésico local, relacionada com sua potência. Drogas lipossolúveis penetram mais facilmente a membrana celular para exercer seu efeito. Quanto mais potente, menor a quantidade de droga necessária para ocasionar o mesmo efeito. Assim, a bupivacaína – altamente lipossolúvel – é aproximadamente quatro vezes mais potente que a lidocaína. Isso se reflete nas preparações de drogas comercialmente disponíveis, pois como a bupivacaína é mais potente, suas apresentações são em soluções de 0,1 a 0,5%, enquanto a lidocaína é geralmente apresentada em soluções de 1 a 2%.

A duração da ação do anestésico local está relacionada à sua estrutura molecular, principalmente ao comprimento da cadeia intermediária que liga o anel aromático ao grupo amina, e ao grau de ligação protéica da droga. Entre os diferentes anestésicos locais existe uma grande variabilidade de cadeias intermediárias e do grau de ligação protéica. Quanto maior a ligação protéica, maior o tempo de duração do anestésico. Assim, como exemplo, o grau de ligação protéica da lidocaína é 65%, enquanto o da bupivacaína é 95%, pode-se prever que a bupivacaína possua maior duração de ação que a lidocaína – o que de fato ocorre. A procaína (éster) tem baixo grau de ligação protéica, apenas 6%, por isso possui ação ultra rápida. É importante ressaltar que o tempo de duração dos efeitos colaterais da droga também está relacionado ao grau de ligação protéica, por isso a bupivacaína é considerada mais tóxica que a lidocaína.

FARMACOCINÉTICA DOS ANESTÉSICOS LOCAIS

Absorção e distribuição

Os anestésicos locais devem ser infiltrados em áreas próximas aos nervos que devem ser bloqueados – incluindo pele, tecido subcutâneo e espaços intratecal e epidural. Parte das drogas será absorvida para a circulação sistêmica: a quantidade dependerá do fluxo sanguíneo no tecido onde foi administrado o anestésico e dos efeitos que a droga ou seus aditivos podem desencadear na circulação local. Alguns anestésicos locais em baixas concentrações possuem propriedade vasodilatadora, o que aumenta sua absorção sistêmica. Por isso a indústria farmacêutica investe em preparações que minimizem esse efeito através da adição de um vasoconstritor como a adrenalina ou fenilefrina. A cocaína apresenta efeito vasoconstritor.

A distribuição das drogas é influenciada pelo seu grau de ligação tecidual e plasmática. Como discutido previamente, quanto maior a ligação protéica, maior será a duração, uma vez que a fração livre da droga é disponibilizada mais lentamente.

Metabolismo e excreção

As amidas e os ésteres são metabolizados de formas diferentes. Ésteres (exceto a cocaína) são rapidamente metabolizados por esterases plasmáticas em metabólitos inativos, e conseqüentemente apresentam curta meia vida. Os metabólitos dos ésteres são excretados pelos rins. A cocaína é hidrolisada no fígado.

As amidas são metabolizadas pelas amidases hepáticas. Esse processo é mais lento, o que determina uma meia vida mais longa, por isso podem apresentar efeito cumulativo em caso de doses repetidas. A prilocaína apresenta metabolização extra-hepática.

Que anestésico local pode afetar o feto durante a gravidez e por quê? Como o sofrimento fetal altera a passagem do anestésico local através da barreira placentária?

Os ésteres possuem mínimos efeitos sobre feto, pois são metabolizados de modo tão acelerado que não existem concentrações suficientes na circulação sistêmica para ultrapassar a barreira placentária. As amidas apresentam maior tendência à passagem transplacentária. Nesse grupo, as amidas com menor grau de ligação protéica, como a lidocaína, atravessam em maior quantidade a barreira placentária.

O sofrimento fetal pode resultar em acidose metabólica. Nessa situação, o anestésico local alcança a circulação fetal e uma maior fração da droga será ionizada. A forma ionizada não é capaz de atravessar novamente a barreira placentária e retornar à circulação materna, acumulando-se na circulação fetal. Esse fenômeno é conhecido como *ion trapping* (aprisionamento iônico) e pode resultar em toxicidade por anestésico local para o feto.

Esses efeitos não são importantes quando utilizadas baixas doses de anestésicos locais, como no bloqueio subaracnóideo, porém podem tornar-se relevantes no caso de doses maiores utilizadas em bloqueios epidurais ou bloqueios periféricos ao fim da gestação.

USO CLÍNICO DOS ANESTÉSICOS LOCAIS

Preparações

Anestésicos locais estão disponíveis como soluções injetáveis, sprays, cremes e géis. Eles são preparados como um sal de hidrócloro para permitir que sejam dissolvidos em água, resultando em uma solução ácida. Devido à nova legislação, alguns anestésicos locais mais recentes são descritos em

termos de quantidade de base fraca isolada e não como quantidade de sal de hidrócloro presente na solução, como os anestésicos mais antigos. Por essa razão 10mL de bupivacaína a 0,5% (mistura racêmica) contém menos moléculas de anestésico local que 10mL de levobupivacaína a 0,5%. A maioria das preparações de anestésicos locais contém um agente conservante, como o metabissulfato de sódio a 0,1%, com ou sem fungicida. Frascos para múltiplas doses contém 1mg/mL do conservante metil para-hidróxibenzoato. A droga também pode ser associada (pelo fabricante ou pelo médico) a outros anestésicos locais ou a drogas aditivas para ampliar seus efeitos. Aditivos comumente utilizados incluem a adrenalina 1/200.000, o bicarbonato (ex. 0,15mL da solução a 8,4% adicionados à bupivacaína 10mL 0,5%) ou a glicose (80mg/mL).

Como a adrenalina, o bicarbonato e a glicose podem afetar a ação dos anestésicos locais?

A adrenalina atua como um vasoconstritor, minimizando o efeito vasodilatador de alguns anestésicos locais (como a lidocaína), por isso reduz a taxa de absorção da droga para a circulação sistêmica, aumentando o efeito local. Através da vasoconstricção local, a adrenalina também reduz a perda sanguínea em casos de trauma.

O bicarbonato adicionado aos anestésicos locais aumenta o pH do meio e, conseqüentemente, haverá maior proporção da droga na forma não-ionizada, o que aumenta a velocidade de ação da anestesia (redução da latência). Porém, a adição de concentrações excessivas de bicarbonato à solução pode levar à precipitação do anestésico local, porque a forma não-ionizada do AL é menos solúvel em água que o sal de hidrócloro.

A glicose é adicionada à bupivacaína para aumentar a baricidade da solução, tornando-a hiperbárica em relação ao líquido, o que permite maior controle da dispersão intratecal do anestésico.

Quais os possíveis efeitos adversos dos anestésicos locais?

Possíveis problemas

Os anestésicos locais podem ser tóxicos de acordo com a dose aplicada e o grau de absorção sistêmica. Todos podem ser perigosos, principalmente a bupivacaína. A toxicidade clínica está relacionada aos efeitos da droga em outras membranas excitáveis no sistema nervoso central e cardiovascular. Os efeitos centrais incluem parestesia nos lábios, dificuldade na articulação das palavras, redução do nível de consciência e convulsões. As múltiplas alterações em canais iônicos cardíacos, podem levar à arritmias e redução da contratilidade miocárdica. No caso da bupivacaína os efeitos cardíacos são de difícil tratamento pelo alto grau de ligação protéica desse anestésico, tornando difícil sua remoção do miocárdio. Em contrapartida, a lidocaína pode ser usada clinicamente por seus efeitos cardíacos antiarrítmicos.

Em pacientes que apresentem alterações na farmacocinética dos anestésicos locais pela presença de comorbidades como a insuficiência cardíaca ou hepática (redução do metabolismo da droga), por alterações de proteínas plasmáticas ou pela interação com outras drogas, deve-se estar mais atento à possibilidade de toxicidade do AL.

Cada droga possui seus efeitos colaterais específicos. O PABA, metabólito dos ésteres, pode desencadear reações alérgicas. A prilocaína é metabolizada em O-toluidina que pode causar metahemoglobinemia em indivíduos suscetíveis. A cocaína é um potente vasoconstritor e pode ocasionar sérios problemas em pacientes que utilizam outras medicações com propriedades vasoconstritoras, como os inibidores da monoamino oxidase (IMAO).

RESUMO

Através da compreensão da farmacologia dos anestésicos locais pode-se estimar a potência, velocidade de início de ação, duração e segurança das drogas em cada cenário clínico, tornando o uso da anestesia local seguro e efetivo.

LEITURA COMPLEMENTAR

1. Tuckley JM. Pharmacology of local anaesthetic agents. Update in Anaesthesia 1994;4: 19-24
Available at: www.world-anaesthesia.org
2. Principles and Practice of Pharmacology for Anaesthetists: Calvey and Williams Pharmacology for Anaesthesia and Intensive Care: Peck, Hill and Williams
3. Lagan G, McClure HA. Review of local anaesthetic agents. Current Anaesthesia & Critical Care 2004 15: 247-254