

Rita Isabel Lourenço Alves

Anestésicos Locais

Universidade Fernando Pessoa

Porto, Outubro de 2013

Anestésicos Locais

Rita Isabel Lourenço Alves

Anestésicos Locais

Universidade Fernando Pessoa

Porto, Outubro de 2013

Rita Isabel Lourenço Alves

Anestésicos Locais

Declaro, sob compromisso de honra, que este trabalho é original e que todas as contribuições não originais foram devidamente referenciadas com identificação da fonte.

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de mestre em Ciências Farmacêuticas.

Sumário

Neste estudo, propõe-se analisar o grupo terapêutico dos anestésicos locais, doravante designados por AL.

A abordagem do tema desenvolveu-se, basicamente, em quatro vetores: características dos AL; farmacodinâmica; farmacocinética e seleção tendo em conta as reações adversas, hipersensibilidade e toxicidade dos mesmos. Nesse âmbito, este trabalho pretendeu compreender a importância destes fármacos em intervenções médicas, analisar a evolução que os mesmos sofreram ao longo do tempo e quais as especificidades a atender para uma seleção criteriosa para o seu uso seguro e eficaz. Assim, procurou-se apreender a química dos anestésicos locais, as suas características farmacológicas, eventuais reações adversas e toxicidade. As classificações destes fármacos e o seu mecanismo de ação são, também, alguns dos aspetos abordados no presente trabalho.

Para tanto, foi utilizada como metodologia a revisão bibliográfica, reunindo publicações recentes e de livros técnicos da especialidade.

Identificaram-se, ao longo do estudo, múltiplas especificidades que distinguem os diferentes fármacos desta classe muito embora todos eles provoquem a diminuição da condução do estímulo nervoso periféricamente, por atuação ao nível dos canais de sódio dependentes da voltagem. Na base da sua atividade, existem várias teorias explicativas, desde a dissolução a nível da membrana do neurónio, à ligação a locais específicos no canal iónico.

Apesar de se registarem reações adversas na utilização dos AL foram notórios os avanços conseguidos ao longo do tempo que permitiram minorar os impactos da sua utilização.

Abstract

This study proposes to examine the pharmacological class of local anesthetics, from now on referred to as AL.

The theme approach developed basically in four vectors: characteristics of AL; pharmacodynamics, pharmacokinetics and selection having in mind adverse reactions, hypersensitivity and toxicity. In this context, this work aims to understand the importance of these drugs in medical interventions, analyzing developments that they have undergone over time and what the specifics to know about for correct selected for their safe and effective use. Thereby, we try to understand the chemistry of AL, their pharmacological characteristics, possible adverse reactions and toxicity. The classifications of these drugs and their mechanism of action are also some of the issues approached in this work.

Therefore, it was used as a methodology to literature review, gathering recent publications and technical books specialty.

Were identified throughout the study, multiple specificities that distinguish the different drugs in this class although they all cause a decrease in nerve conduction peripherally acting at a sodium channel voltage-dependent. On the basis of their activity, there are several theories, since the dissolution of the level of the neuron membrane, binding to specific sites in the ion channel.

Although notice adverse effects of the use of AL was reached notable progress over time to mitigate its impact allowed to use.

Agradecimentos

No decurso do presente trabalho, pude contar com a colaboração de algumas pessoas a quem desejo aqui manifestar o meu reconhecimento.

As primeiras palavras são dirigidas à minha orientadora, Professora Doutora Carla Matos, pela sua incansável e doura colaboração. Quero aqui reafirmar o meu apreço pela sua competência, capacidade e entrega académica.

Quero também agradecer à Universidade Fernando Pessoa que me acolheu neste projeto, e a todos os docentes com quem me cruzei neste meu percurso, bem como, a todos os colegas que comigo partilharam horas de estudo e de trabalho, em especial, à Diana.

À minha amiga Marta, pelas impressões, críticas e comentários que foi partilhando comigo ao longo de toda a dissertação.

À minha irmã Eva, pela sua prestimosa ajuda, ao nível da formatação de texto e de todo o apoio informático.

Por último, e não menos importante, quero também testemunhar a importância do estímulo e solidariedade dos meus pais e irmãs.

A todos o meu muito obrigada!

Índice

I.	INTRODUÇÃO.....	1
II.	DESENVOLVIMENTO.....	2
	1. Perspetiva Histórica.....	2
	2. Definição e Propriedades dos Anestésicos Locais	5
	3. Química dos Anestésicos Locais	6
	4. Mecanismo de Ação	10
	5. Relação Estrutura-Atividade	16
	6. Farmacocinética.....	20
	i. Absorção.....	20
	ii. Distribuição	22
	iii. Metabolização	23
	iv. Eliminação.....	24
	7. Seleção e Usos Clínicos dos Anestésicos Locais	27
	8. Efeitos Secundários	29
	i. Reações Adversas.....	29
	ii. Reações de Hipersensibilidade a Anestésicos Locais	31
	iii. Toxicidade.....	33
III.	CONCLUSÃO	35
IV.	BIBLIOGRAFIA	36
V.	ANEXOS	40
	1. Anexo 1	40

Lista de figuras

Figura 1: Estrutura química da cocaína.....3

Figura 2: Estrutura química da epinefrina.....3

Figura 3: Estrutura química da procaína.....4

Figura 4: Estrutura química de dois protótipos de anestésicos locais, o aminoéster procaína e a aminoamida lidocaína.....6

Figura 5: Anatomia do nervo periférico.....12

Figura 6: Ligação dum AL a diferentes conformações do canal de sódio.....13

Figura 7: Ligação dum AL a diferentes conformações do canal de sódio num período refratário longo.....14

Figura 8: Representação esquemática de um AL pouco hidrofóbico.....17

Figura 9: Representação esquemática de um AL moderadamente hidrofóbico.....18

Figura 10: Representação esquemática de um AL extremamente hidrofóbico.....18

Figura 11: Estrutura química do ácido para-aminobenzóico (PABA).....32

Lista de tabelas

Tabela 1: Estrutura química de anestésicos locais do grupo éster	7
Tabela 2: Estrutura química de anestésicos locais do grupo amida	8
Tabela 3: Classificação das fibras nervosas	11
Tabela 4: Valores da ação vasodilatadora e de lipossolubilidade para a lidocaína e bupivacaína (fração não-ionizada - %)	22
Tabela 5: Propriedades farmacocinéticas de alguns AL do grupo amida	26
Tabela 6: Hipersensibilidade a fármacos de acordo com a classificação de Coombs e Gell.....	40

Lista de abreviaturas

AL	Anestésicos locais
Cl	Clearence
IgE	Imunoglobina E
K⁺	Ião potássio
meta-Hb	Meta-hemoglobinemia
Na⁺	Ião sódio
PABA	Ácido para-aminobenzóico
SC	Sistema cardiovascular
SNC	Sistema nervoso central

I. INTRODUÇÃO

O presente trabalho insere-se no Curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade Fernando Pessoa.

Partindo de consultas bibliográficas que reúnam dados atuais publicados em revistas internacionais e complementados com livros técnicos, propõe-se neste trabalho estudar os anestésicos locais (AL), a sua importância na utilização em atos médicos, a evolução histórica que os mesmos foram apresentando e sofrendo desde o início da sua utilização, da Antiguidade até aos nossos dias, e os progressos realizados na área, tendo em vista responder às necessidades dos pacientes. Nesse âmbito, propõe-se estudar as suas características e, simultaneamente, compreender a sua química, a farmacodinâmica e farmacocinética, eventuais reações adversas e toxicidade. As classificações destes fármacos e o seu mecanismo de ação são, também, alguns dos aspetos abordados no presente trabalho que, ao nível do seu corpo, se apresenta desenvolvido em sete capítulos.

No primeiro, procurou-se traçar uma evolução temporal da utilização dos fármacos.

Uma breve análise das propriedades bem como a sua definição constitui matéria do segundo capítulo.

O enfoque no terceiro capítulo foi dado à estrutura química dos AL.

O quarto, quinto e sexto capítulos incluem, respetivamente, as vertentes farmacodinâmica, relação estrutura-atividade e farmacocinética.

O sétimo apresenta as questões ligadas à seleção e uso dos AL e, por último, os efeitos secundários associados aos AL, onde se incluem as reações adversas, hipersensibilidade e toxicidade dos mesmos.

No final, foram apresentadas, muito em síntese, algumas das principais conclusões a que o trabalho conduziu.

II. DESENVOLVIMENTO

1. Perspetiva Histórica

Na Antiguidade, as intervenções cirúrgicas tinham de ser extremamente rápidas e desde essa altura que os cirurgiões se interrogavam sobre uma forma de poderem prolongar o tempo da cirurgia, diminuindo o sofrimento do doente (Malamed, 2005).

Dioscórides (40-90 d.C.), médico grego dos exércitos de Tibério e Nero, tinha já utilizado o termo “anestesia” e também descreveu as propriedades medicinais de inúmeras plantas, nomeadamente os efeitos da mandrágora. A mandrágora fazia parte duma preparação, que incluía meimendo, papoila e vinho, em que se embebia uma esponja soporífera, com a qual, muito antes, também Hipócrates (460-377 AC), anestesiara os doentes que submetia a cirurgias (Sousa, 1981).

Raimundo Lúlio, alquimista espanhol do século XII, sintetizou o éter, mas somente séculos depois este foi utilizado como anestésico. Primeiramente, no século XVI, foi utilizado em animais pelo suíço e também alquimista Paracelso e, só depois, usado em humanos. Além do éter, outro grande avanço foi dado quando, no ano de 1772, o químico inglês Joseph Priestley (1733-1804) identificou o óxido nitroso. Este foi primeiro utilizado como droga de abuso e, por isso, ficou conhecido como gás hilariante ou gás do riso, registando-se em 1844, a sua primeira aplicação em pacientes, quando o dentista americano Horace Wells (1789-1869) extraiu um dente depois de ter inalado o gás (Maia, 2002).

Apesar dos passos dados ao longo de vários séculos nesta área, o primeiro anestésico relatado foi a cocaína. As propriedades estimulantes e euforizantes da cocaína, provenientes das folhas do arbusto *Erythroxylon coca* são conhecidas, há vários séculos, pelos povos dos Andes. Foi isolada pela primeira vez, em 1860, por Albert Niemann, que observou os seus poderes de causar entorpecimento (Maia, 2002).

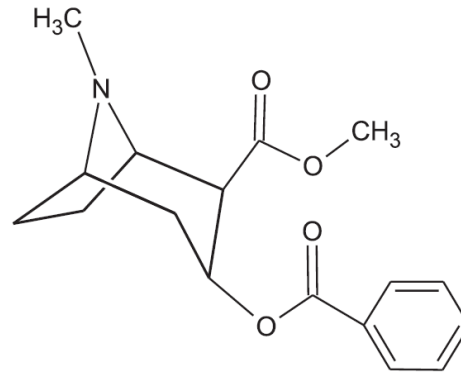


Figura 1: Estrutura química da cocaína.

Em 1886, Carl Koller introduziu a cocaína na prática clínica como anestésico oftalmológico tópico para cirurgia de um glaucoma. Outro grande progresso da anestesiologia deu-se quando Heinrich Braun, em 1897, adicionou uma solução de epinefrina (ou adrenalina – figura 2) à cocaína (Friedman, 2000).

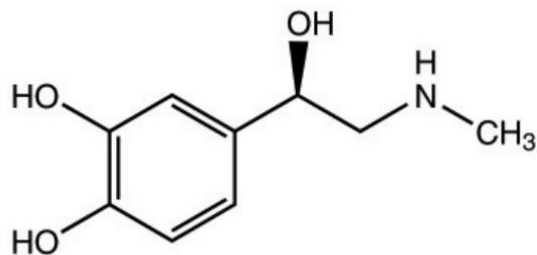


Figura 2: Estrutura química da epinefrina.

Até ao início do século XX, podiam encontrar-se produtos com a cocaína como princípio ativo. No entanto, experiências posteriores, realizadas por Sigmund Freud e outros, demonstraram o grande potencial da cocaína (figura 1) para desenvolvimento de dependência química, o que levou à sua proibição em 1914, tendo sido necessária a pesquisa de substitutos para esta molécula (Araújo, 2008). A procaína (figura 3), o primeiro desses substitutos, foi sintetizada em 1905 pelo químico alemão Alfred Einhorn. Conhecida como Novocain[®] devido à larga difusão deste nome comercial,

ainda continua a ser utilizada hoje em dia, embora com menor frequência do que alguns anestésicos locais mais recentemente desenvolvidos. Foi introduzida na atividade médica pelo cirurgião Heinrich Braun (1862-1934) (Golan *et al.*, 2009).

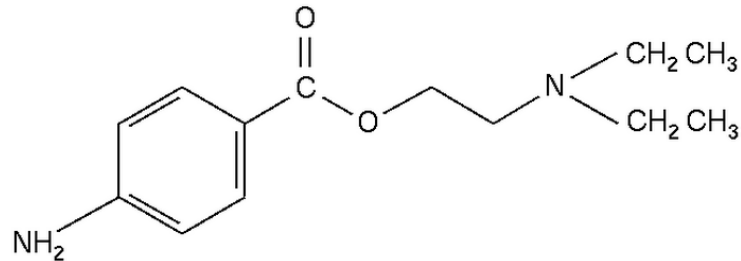


Figura 3: Estrutura química da procaína.

Em 1943, Lofren sintetizou a lidocaína, derivada do ácido dietilaminoacético, com maior estabilidade e menos potencial alergénico.

Atualmente, os AL mais utilizados são aminas terciárias com propriedades anfifílicas sintetizados na década de 40 do século passado. São uma alternativa menos tóxica, mais efetiva e com potencial alergénico menor (Vieira *et al.*, 2000).

Mais recentemente, em 1996, foi sintetizada a ropivacaína que apresenta como principais vantagens a sua menor cardiotoxicidade em relação à bupivacaína e em 2000 a levobupivacaína (Guilhermano *et al.*, 2010).

2. Definição e Propriedades dos Anestésicos Locais

A palavra anestesia provém diretamente do grego: *an*, que significa sem, e *aisthesis*, que significa sensação. Os anestésicos locais podem então ser definidos como uma substância química capaz de bloquear de forma reversível a transmissão do estímulo nervoso no local onde for aplicado, inibindo a percepção das sensações, especialmente a dor, e prevenindo o movimento, sem ocasionar alterações no nível da consciência, sendo que, o seu uso é seguido de recuperação completa da função do nervo (Katzung, 2007).

O local de atuação dos AL é a membrana celular, bloqueando o processo de excitação-condução. Os AL são utilizados numa variedade de situações, desde a aplicação tópica para queimaduras e pequenos cortes, até injeções durante tratamento dentário, a bloqueio epidural durante procedimentos obstétricos e grandes cirurgias (Golan *et al.*, 2009).

As propriedades químicas e farmacológicas de cada fármaco determinam a sua utilização clínica. Os fármacos pertencentes a este grupo variam substancialmente no que se refere a potência, toxicidade, duração de ação, estabilidade, solubilidade e capacidade de penetrar nas mucosas. Estas variações determinam a aplicabilidade dos diferentes princípios ativos às potenciais vias de administração: tópica, infiltração, epidural ou bloqueio espinal (INFARMED, 2012).

3. Química dos Anestésicos Locais

A ligação do fármaco ao componente biologicamente ativo, chamado de recetor, está intimamente relacionada com sua estrutura química (Barreiro, 2001).

A molécula de um anestésico local é constituída, numa das extremidades, por um grupo aromático que influencia a hidrofobicidade do fármaco, a parte lipossolúvel, responsável pela penetração no nervo e, na outra extremidade, por uma amina terciária ou secundária, grupo hidrofílico (ver Figura 1), que é a parte ionizável da molécula, que vai sofrer a influência do pH, além de determinar a velocidade de início de ação e a potência do anestésico local.

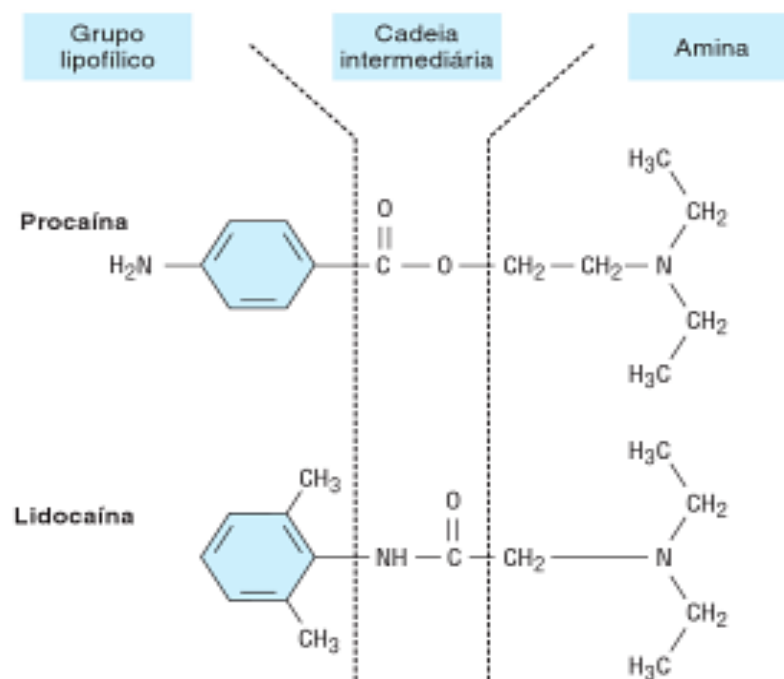


Figura 4: Estrutura química de dois protótipos de anestésicos locais, o aminoéster procaína e a aminoamida lidocaína (Katzung, 2007).

Estes grupos terminais estão unidos por uma cadeia intermédia que fornece a separação espacial necessária entre as extremidades lipófila e hidrófila, bem como a ligação química entre os dois grupos. Existem, quanto à estrutura química, dois grupos

diferentes de anestésicos locais, os ésteres (ver tabela 1), são aqueles que apresentam ligação éster, unindo os grupos lipófilo e hidrófilo, e as amidas, aquelas que apresentam ligação amida, unindo os dois grupos terminais (ver tabela 2). A estrutura do grupo amida ou éster influencia a duração de ação e os efeitos adversos do fármaco (Gironé, 2010).

Seguidamente encontram-se duas tabelas com exemplos de AL assim como as suas estruturas químicas. Na tabela 1 apresentam-se AL do tipo éster e na tabela 2 do tipo amida.

Tabela 1: Estrutura química de anestésicos locais do grupo éster (Nettis, 2001).

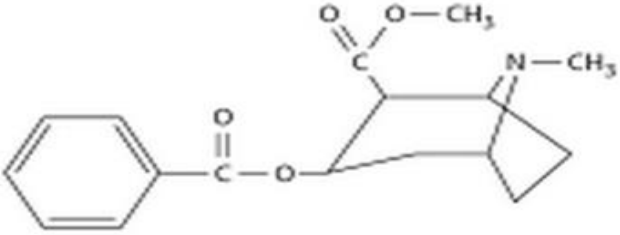
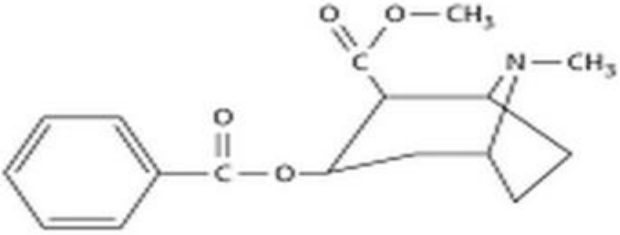
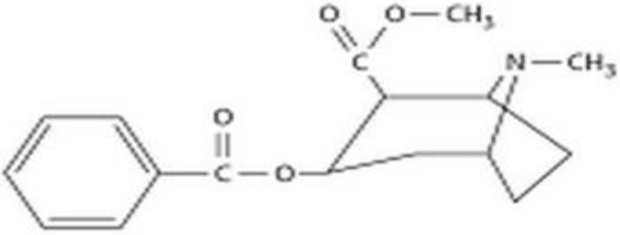
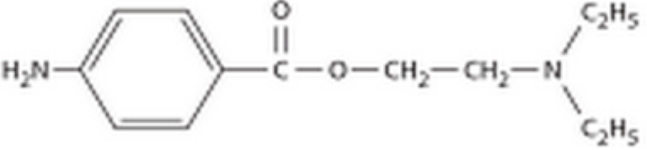
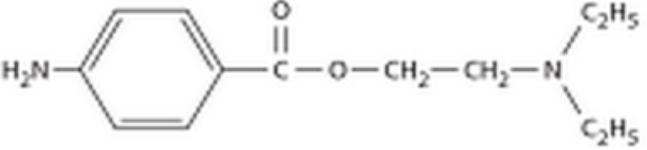
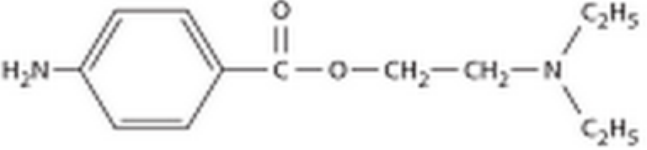
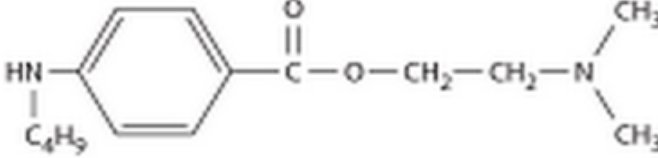
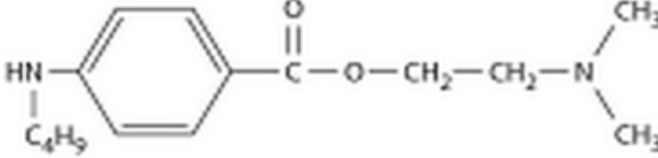
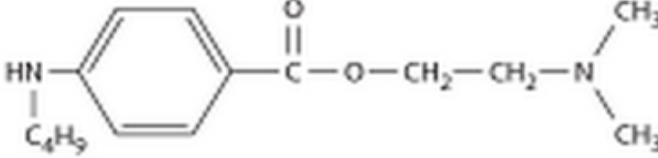
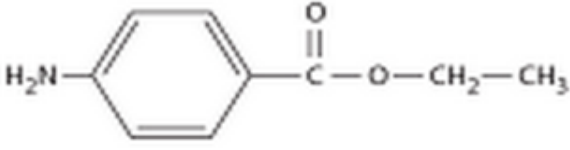
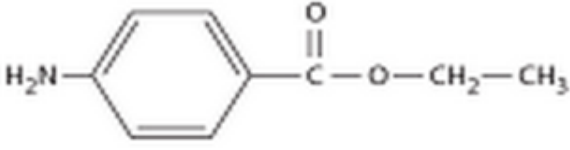
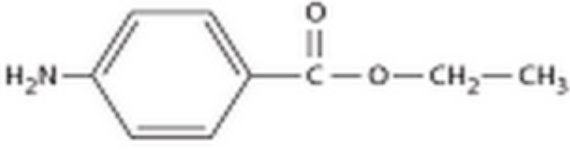
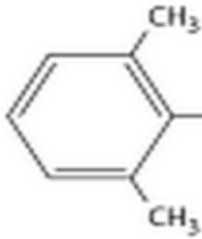
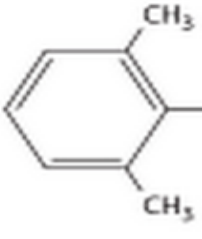
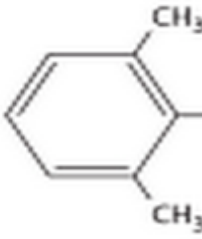
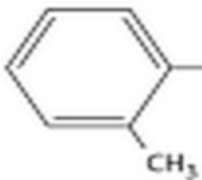
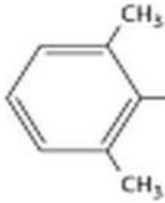
Anestésico local	Grupo lipófilo	Cadeia éster	Substituintes amino
Cocaína			
Procaína			
Tetracaína			
Benzocaína			

Tabela 2: Estrutura química de anestésicos locais do grupo amida (Nettis, 2001).

Anestésico local	Grupo lipofílico	Cadeia amida	Substituintes amino
Lidocaína		$\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-$	$\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$
Mepicaína		$\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$	$\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_{11}$
Bupivacaína (levobupivacaína)		$\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$	$\text{N}(\text{C}_4\text{H}_9)\text{C}_6\text{H}_{11}$
Prilocaína		$\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$	NHC_3H_7
Ropivacaína		$\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$	$\text{N}(\text{C}_3\text{H}_7)\text{C}_6\text{H}_{11}$

Existem outros tipos de químicos disponíveis, incluindo éteres (éter hidroclórico, paramoxina), cetonas (diclonina), e derivados de fenetidina (fenacaína).

Além das propriedades físico-químicas gerais das moléculas, configurações estereoquímicas específicas estão associadas a diferenças na potência dos estereoisômeros (p.ex, bupivacaína, ropivacaína). Como as ligações éster são mais propícias a sofrer hidrólise do que as ligações amida, os ésteres apresentam, habitualmente, uma duração de ação mais curta.

4. Mecanismo de Ação

A farmacodinâmica estuda a inter-relação de um fármaco e os efeitos que provoca no organismo. O modo como esse efeito é produzido, pela interação bioquímica fármaco-estrutura alvo, designa-se por mecanismo de ação.

No que se refere ao mecanismo de ação, os fármacos podem ser classificados em dois grandes grupos: a) fármacos estruturalmente inespecíficos: são aqueles cuja atividade resulta da interação com moléculas ou iões presentes no organismo, dependendo a actividade farmacológica das suas propriedades físico-químicas, tais como: solubilidade, pKa, poder oxi-redutor e a capacidade de adsorção; b) fármacos estruturalmente específicos: resultam da interação com locais bem definidos, isto é, com elevado grau de seletividade. Estes fármacos também apresentam uma relação definida entre a sua estrutura e a atividade exercida, como são disso exemplos: fármacos que interagem com enzimas, fármacos que interagem com proteínas transportadoras, fármacos que interferem com os ácidos nucleicos e fármacos que interagem com receptores (Golan *et al.*, 2009).

Relativamente aos AL, apresentam-se como fármacos estruturalmente específicos que atuam diretamente no nervo periférico. O nervo periférico é constituído por diferentes tipos de fibras nervosas (fibras A, B e C), que se encontram envoltas por membranas protetoras ou bainhas e possuem diferentes características (ver tabela 3).

Tabela 3: Classificação das fibras nervosas (Barash *et al.*, 2001).

Fibra	Diâmetro (μm)	Mielina	Velocidade de Condução ($\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$)
A α	6 – 22	Sim	30 – 120
A γ	3 – 6	Sim	15 – 35
A δ	1 – 4	Sim	5 – 25
B	< 3	Sim	3 – 15
C	0,3 – 1,3	Não	0,7 – 1,3

Para que os AL produzam o efeito farmacológico desejado é necessário que atravessem todas as membranas protetoras até atingir as membranas neuronais. É a propriedade de excitabilidade elétrica que possibilita às membranas das células nervosas e musculares gerar potenciais de ação propagados, que são essenciais para a condução do estímulo nervoso. Quando o AL contacta com as fibras nervosas periféricas (figura 8), inibe a propagação desse potencial de ação ao longo do axónio (parte do neurónio responsável pela condução dos impulsos elétricos até outro local mais distante, como um músculo ou outro neurónio) e impede a transmissão da informação de e para o SNC (Stoelting, 1999).

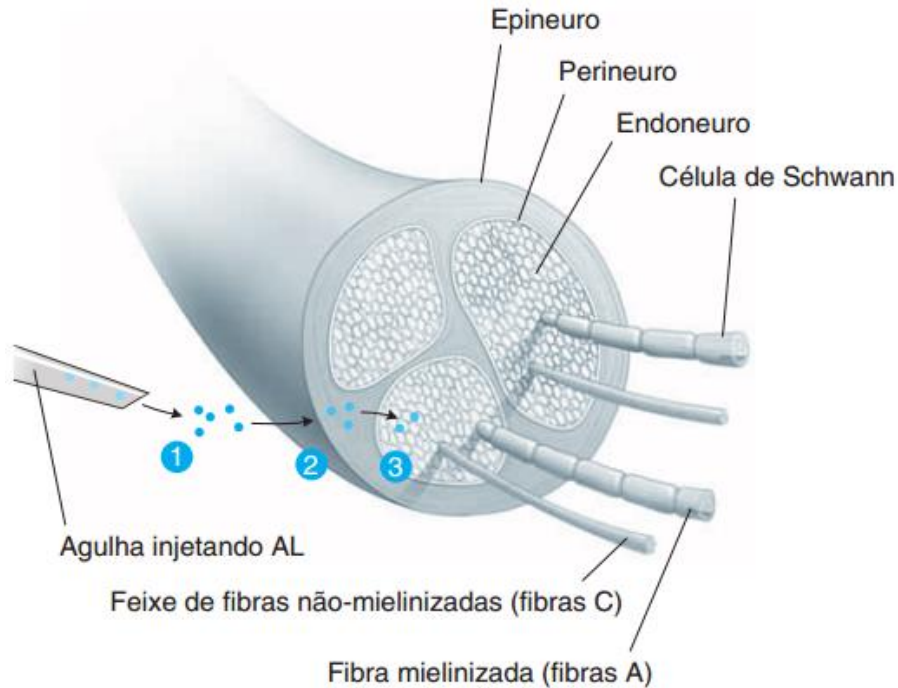


Figura 5: Anatomia do nervo periférico (Golan *et al.*, 2009).

Sob o efeito dos AL, a condução do estímulo nervoso é bloqueada transitoriamente em todas as membranas nervosas excitáveis na área onde o fármaco é administrado. Os AL não são seletivos para as fibras de dor; bloqueiam também outras fibras sensoriais, motoras e autônomas, bem como os potenciais de ação no músculo esquelético e no músculo cardíaco (Malamed, 2005).

Os AL atuam através da ligação ao lado citoplasmático do canal de sódio regulado por voltagem e inibem a despolarização da membrana, impedindo a passagem de íons de sódio pelos canais. A membrana excitável dos axônios mantém um potencial de -90 a -60 milivolts (mV), em repouso, sendo o interior negativo em relação ao exterior. Durante um potencial de ação, ocorre uma abertura breve dos canais de sódio, que permite a entrada destes íons para o ambiente intracelular. Daí resulta uma despolarização da membrana para potencial de equilíbrio do sódio (+40 mV). O processo é regenerativo. Como consequência da despolarização, e devido às

concentrações intracelulares elevadas e extracelulares baixas do íão K^+ , ocorre o encerramento dos canais de sódio, enquanto os canais de potássio se abrem. Ocorre uma corrente dirigida externamente (corrente de saída repolarizante), que ocorre depois da interrupção da corrente de entrada de Na^+ , contribuindo para o rápido fim do potencial de ação (Gilman, 2005).

O fluxo de potássio para o exterior repolariza a membrana de potencial de equilíbrio de potássio (cerca de -95 mV); esta repolarização faz com que os canais de sódio retornem ao estado de repouso (figura 9).

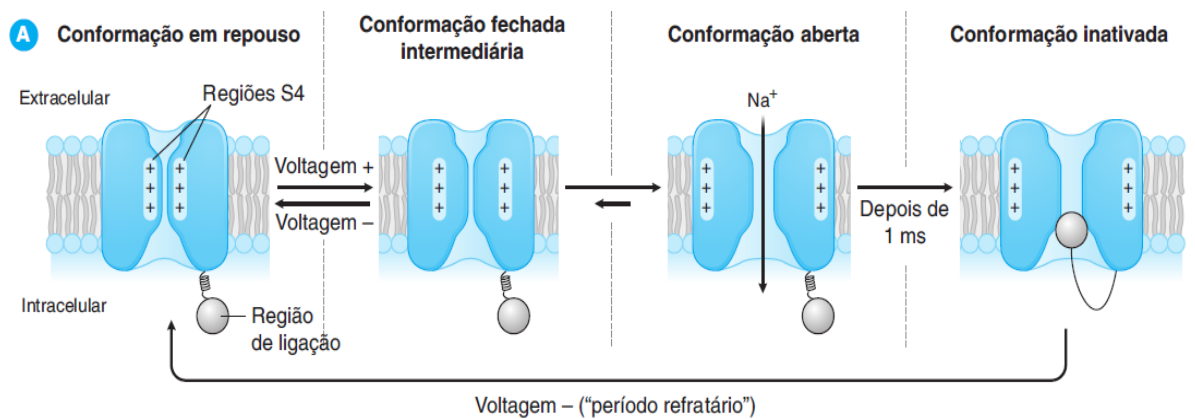


Figura 6: Ligação dum AL a diferentes conformações do canal de sódio (Golan, *et al.* 2009).

Existem vários locais dentro da membrana nervosa onde os anestésicos locais podem interferir com a permeabilidade ao sódio. Os fármacos capazes de bloquear a condução podem ser caracterizados de acordo com seus respectivos locais de ação.

A classificação dos anestésicos locais originalmente proposta por Takman, em 1975, foi modificada para refletir descobertas posteriores relacionados com as reações fármaco-recetor (Hille, 1997).

— **Classe A** – fármacos que atuam no recetor no orifício externo do canal de sódio.

— **Classe B** – fármacos que atuam no recetor acessível pelo lado axoplasmático do canal de sódio.

— **Classe C** – fármacos que afetam o canal de sódio através duma via hidrofóbica.

— **Classe D** – fármacos que agem por uma associação dos organismos classe B e classe C.

A afinidade dos anestésicos locais é variável e depende dos estados de conformação dos canais de sódio, como demonstra a figura seguinte.

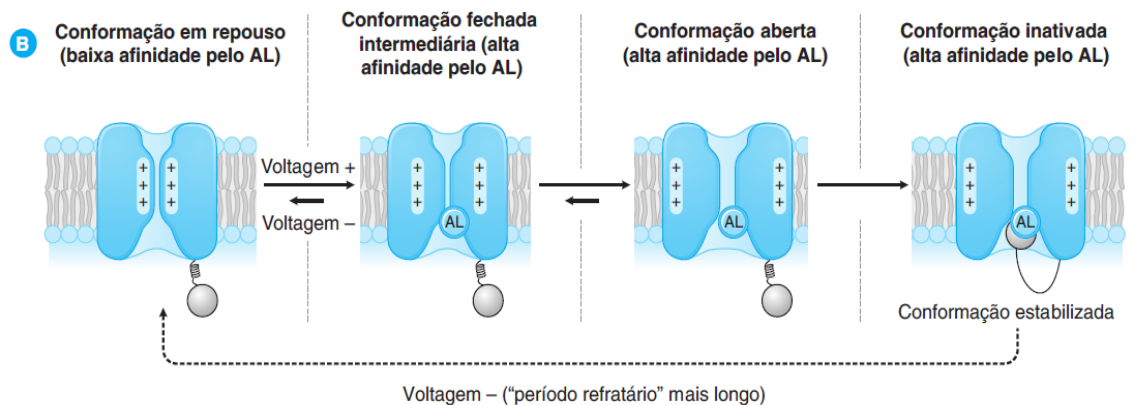


Figura 7: Ligação dum AL a diferentes conformações do canal de sódio num período refratário longo (Golan *et al.*, 2009).

Por sua vez, é a hidrofobicidade do anestésico local que determina a eficiência da sua difusão através das membranas lipídicas e a intensidade de sua ligação ao canal de Na⁺, definindo a sua potência.

Os canais de sódio mantêm um papel central na compreensão do mecanismo de ação dos AL, apesar das hipóteses emergentes em estudo. De qualquer modo, um melhor conhecimento do mecanismo de ação é a ponte necessária entre a química e a prática clínica.

5. Relação Estrutura-Atividade

Entende-se por relação estrutura-atividade o estudo dos efeitos obtidos a partir de variações na estrutura química de determinado fármaco, bem como os principais factores que influenciam a sua interação com o local alvo.

Os AL são bases fracas que, em geral, estão clinicamente disponíveis sob a forma de sais para aumentar a solubilidade e a estabilidade. No organismo, ocorrem como base sem carga ou como catião. As proporções relativas dessas duas formas são determinadas pelo seu pKa, e pelo pH dos líquidos corporais, de acordo com a equação de Henderson-Hasselbach (Malamed, 2005):

$$\log \frac{\text{forma catiónica}}{\text{forma sem carga}} = pKa - pH$$

Como o pKa da maioria dos AL se situa entre os 8,0 e 9,0, a pH fisiológico, os compostos estarão maioritariamente na forma catiónica. A forma catiónica constitui a forma mais ativa no local recetor porque não pode sair facilmente pelos canais fechados. No entanto, a forma sem carga é importante para a rápida penetração através das membranas biológicas, produzindo um efeito anestésico, visto que o recetor de AL não é facilmente acessível pelo lado externo da membrana celular (Stoelting, 1999). Deste modo, a dependência relativa ao pH é clinicamente relevante para os tecidos onde decorrem processos inflamatórios ou infecciosos: estes possuem um ambiente extracelular com pH baixo, o que diminui a eficácia dos AL, quando aqui injetados, visto que uma menor percentagem está não-ionizada e disponível para difusão através da membrana (Fozzard *et al.*, 2005).

O acréscimo de substituintes ao anel aromático ou ao azoto do grupo amino pode alterar a hidrofobicidade do fármaco, que por sua vez afeta a facilidade com que o fármaco atravessa as membranas das células nervosas para alcançar o seu recetor

(Miller *et al.*, 2009). Um anestésico local eficaz deve distribuir-se e difundir-se na membrana e, por fim, dissociar-se dela.

Os AL pouco hidrofóbicos são incapazes de atravessar eficientemente a dupla camada fosfolipídica. Na figura 5 pode observar-se que o AL neutro não pode sofrer adsorção ou penetrar na membrana celular neuronal (1) uma vez que o AL é muito estável na solução extracelular e necessita de uma energia de ativação extremamente elevada para que possa ocorrer a penetração na membrana hidrofóbica (Malamed, 2005).

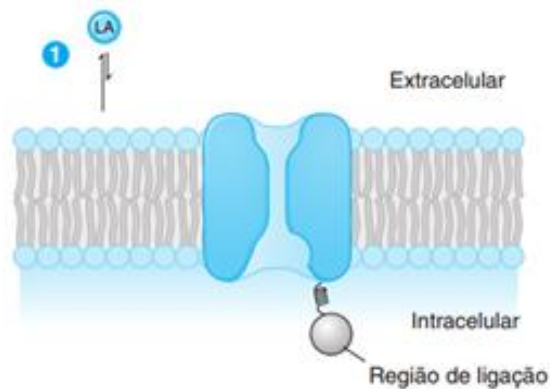


Figura 8: Representação esquemática de um AL pouco hidrofóbico (Golan *et al.*, 2009).

Os AL moderadamente hidrofóbicos são mais eficazes que os AL pouco hidrofóbicos. Na figura 6, o AL neutro sofre adsorção do lado extracelular da membrana celular neuronal (1), em (2) observa-se a difusão do AL através da membrana celular para o lado citoplasmático, seguidamente, em (3), ocorre difusão no lado intracelular e o AL liga-se a seu local de ligação no canal de sódio regulado por voltagem, finalmente, em (4), o AL passa de forma neutra a protonada através de ligação e libertação de prótons (Harrison, 2008).

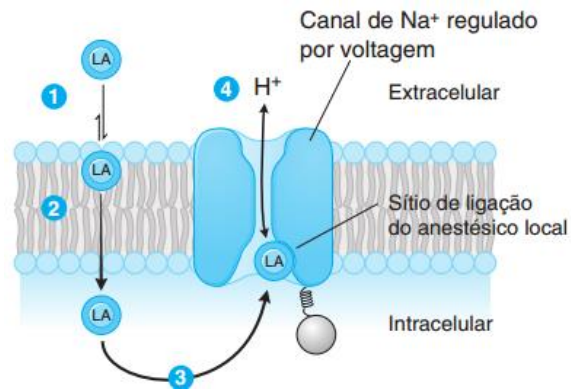


Figura 9: Representação esquemática de um AL moderadamente hidrofóbico (Golan *et al.*, 2009).

Os AL extremamente hidrofóbicos são retidos na dupla camada lipídica (figura 7). Em (1) o AL neutro sofre adsorção do lado extracelular da membrana celular neuronal, onde fica tão estabilizado que não se consegue dissociar da membrana nem atravessá-la como se vê em (2) (Malamed, 2005).

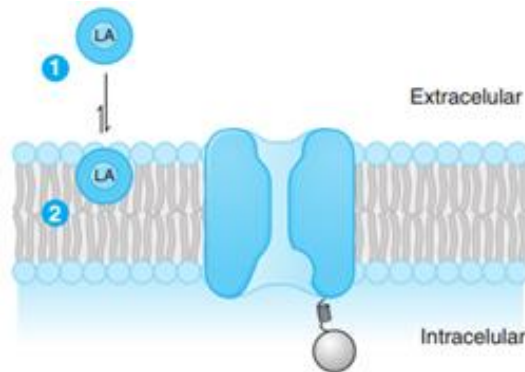


Figura 10: Representação esquemática de um AL extremamente hidrofóbico (Golan *et al.*, 2009).

Os AL neutros atravessam as membranas com muito mais facilidade do que as formas com cargas positivas. Todavia, as formas com cargas positivas ligam-se com

maior afinidade ao local alvo de ligação do fármaco, o que lhe confere maior duração anestésica. Alguns fármacos não-ionizáveis, como a benzocaína, são permanentemente neutros, mas têm a capacidade de bloquear os canais de sódio e os potenciais de ação. Contudo, no caso desses fármacos, o bloqueio é fraco e não depende do pH extracelular (Faria *et al.*, 2001).

O início, a potência e a duração da ação do AL são variáveis e dependem das propriedades de cada fármaco. Assim, quanto mais hidrófobo o fármaco maior será a potência e a duração de ação. Esta também depende da ligação às proteínas; da associação com vasoconstritores, como a adrenalina; e da resistência à hidrólise; as ligações éster são mais facilmente hidrolisadas que as ligações amida.

6. Farmacocinética

A farmacocinética pode ser definida como o estudo quantitativo dos processos de absorção, distribuição, biotransformação e eliminação dos fármacos ou dos seus metabolitos. Estes fatores, associados à dose, determinam a concentração do fármaco nos seus locais de ação e, assim, dão informação sobre o início do efeito do fármaco, a intensidade e duração de ação do mesmo (Katzung, 2007).

O conhecimento da farmacocinética é importante na determinação da posologia adequada; no reajuste da posologia, se necessário, variando com a situação fisiológica do paciente, assim como em casos de insuficiências renais ou hepáticas; na interpretação da resposta ao fármaco no caso desta ser inesperada; de melhor compreensão da ação do fármaco.

Após administração por injeção ou aplicação tópica, os AL difundem-se para os seus locais de ação. As moléculas de AL também são captadas pelos tecidos locais e removidas do local de administração pela circulação sistémica. A quantidade de anestésico local que penetra na circulação sistémica e a potência de AL determinam a toxicidade sistémica do fármaco. Idealmente a absorção sistémica deve ser minimizada para se evitar uma toxicidade desnecessária.

i. Absorção

A absorção sistémica dum AL injetado a partir do seu local de administração é determinada por diversos fatores. Os fatores mais importantes são: o local de injeção, a dose administrada, a presença/ausência de vasoconstritor e as características farmacológicas do agente.

- Local da Injeção

A aplicação de um AL numa área altamente vascularizada resulta, geralmente, numa absorção mais rápida e, por isso, em níveis sanguíneos mais elevados do que se fosse injetado num tecido com pouca vascularização. A absorção diminui dependendo

do local onde é injetada e na seguinte ordem: intercostal > caudal > epidural > plexo branquial > ciático/femural (Miller *et al.*, 2009).

- Dose

Quanto maior a dose injetada maior será a absorção sistêmica e os picos de concentração plasmática. Esta relação é quase linear e não é afetada pela concentração e velocidade de injeção, mas sim pela dose total administrada (Carvalho, 1994).

Em casos pediátricos, a lidocaína é usada em doses de 7 mg de fármaco por kg de peso se não se usar epinefrina, ou 10 mg/kg no caso de ser usada solução com epinefrina; 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; no entanto, as doses recomendadas para a faixa pediátrica são de 2 a 3 mg/kg. No adulto não existe correlação entre doses por kg de peso e concentração de plasmática de AL (Carvalho *et al.*, 1987).

- Vasoconstritores

As substâncias vasoconstritoras, como por exemplo, a epinefrina ou adrenalina, reduzem a absorção sistêmica dos anestésicos locais a partir do local de injeção, pois produzem a contração do músculo liso do vaso sanguíneo diminuindo o fluxo sanguíneo nessa área e, dessa forma, diminuem, também, a taxa de remoção do AL (Yagiela *et al.*, 1998). O vasoconstritor aumenta, então, a duração de ação do AL e diminui a toxicidade sistêmica do fármaco (Miller *et al.*, 2009).

Quanto mais vascularizada for o local de aplicação do AL mais benéfica será a associação do vasoconstritor ao fármaco (Carvalho, 1994).

Os vasoconstritores não são utilizados quando os AL são administrados nas extremidades, devido à circulação limitada nessas áreas (Miller *et al.*, 2009).

- Características do fármaco

As duas principais características que influenciam o nível plasmático são a lipossolubilidade e a ação vasodilatadora (Covino, 1985).

Agentes que têm maior afinidade pelos componentes dos tecidos neurais fixam-se com mais intensidade e têm uma liberação mais lenta para a corrente sanguínea. Os AL ao produzirem vasodilatação em graus variáveis contribuem favoravelmente para a sua própria absorção (Morgan *et al.*, 2002).

Na tabela seguinte apresentam-se valores de ação vasodilatadora e de lipossolubilidade para os AL: lidocaína e bupivacaína.

Tabela 4: Valores da ação vasodilatadora e de lipossolubilidade para a lidocaína e bupivacaína (fração não-ionizada - %)

Fármaco	Ação vasodilatadora	Lipossolubilidade
Lidocaína	1	27,5
Bupivacaína	2,5	2,9

Analisando somente a coluna referente à ação vasodilatadora, seriam de esperar maiores níveis plasmáticos para a bupivacaína. No entanto, a lipossolubilidade da bupivacaína é muito superior à da lidocaína, o que faz com que a distribuição da bupivacaína no tecido gordo seja elevada, restando menos anestésico para ser absorvido vascularmente. Assim, as concentrações plasmáticas da lidocaína são maiores que de bupivacaína (Kopacz *et al.*, 1989).

ii. Distribuição

Os AL absorvidos sistemicamente seguem pelo sistema venoso até ao leito capilar dos pulmões, sendo o impacto do fármaco sobre o cérebro e outros órgãos

diminuído. Enquanto estão na circulação, os anestésicos locais ligam-se reversivelmente a duas proteínas plasmáticas principais: a glicoproteína ácida α -1 e a albumina.

Os AL também podem ligar-se aos eritrócitos. A ligação às proteínas plasmáticas diminui à medida que o pH diminui, sugerindo que a forma neutra se liga a essas proteínas com maior afinidade. Quanto mais hidrofóbico o agente, maior a ligação tecidual (Miller *et al.*, 2009).

Os AL com ligação amida distribuem-se amplamente após administração intravenosa direta. Depois de uma rápida fase de distribuição inicial, que consiste na captação do fármaco por órgãos ricamente irrigados, como o cérebro, o fígado, o rim e o coração, segue-se uma fase de distribuição mais lenta, com a captação por tecidos moderadamente irrigados, como os músculos e o trato gastrointestinal (Stoelting, 1999).

O volume de distribuição indica a extensão com que o fármaco se distribui pelos tecidos a partir da circulação sistêmica. Para uma mesma quantidade de fármaco administrado, um AL menos hidrofóbico manifesta uma concentração plasmática mais elevada e, por isso, um volume de distribuição maior. Um volume de distribuição maior dos AL implica uma eliminação mais lenta do mesmo (Paiva, 2005).

A captação pulmonar de alguns AL da circulação sistêmica interfere com o volume de distribuição e com a concentração plasmática fazendo diminuir ambas.

iii. Metabolização

O metabolismo varia com a estrutura química do AL, aminoéster ou aminoamida.

Os ésteres são metabolizados, principalmente, pela colinesterase plasmática, de forma rápida, e os metabolitos hidrossolúveis são excretados na urina. A cloroprocaína sofre hidrólise com grande rapidez, quatro vezes mais rápida que a procaína, enquanto a tetracaína é hidrolisada aproximadamente quatro vezes mais lentamente que a procaína. Existe uma relação inversa entre toxicidade potencial e velocidade de hidrólise, sendo o

ácido para-aminobenzóico (PABA) um metabolito relacionado com reações alérgicas (Paiva, 2005).

Os AL do tipo amida são hidrolisados por isozimas microsômicas hepáticas do citocromo P450. Existe uma considerável variação da taxa de metabolismo hepático de cada composto de ligação amida, sendo a ordem aproximada, da mais rápida para a mais lenta, a seguinte: prilocaína > lidocaína > mepivacaína > ropivacaína > bupivacaína > levobupivacaína. Com hipofluxo hepático ou quadro de hepatopatia grave, a metabolização destes AL será dificultada, com aumento do risco de toxicidade. Por exemplo, a lidocaína sofre um processo lento, mas, praticamente, completo de metabolização, com apenas 10%, sendo recuperados na urina sem alteração em 24 horas, com oxidação mais rápida que a bupivacaína e a ropivacaína (Miller *et al.*, 2009).

A idade avançada, a insuficiência cardíaca e/ou hepática, assim como o uso de fármacos que interferem com o metabolismo dos AL, são fatores que influenciam negativamente a toxicidade por diminuição da taxa metabólica (Stoelting, 1999).

A velocidade com que os AL desaparecem do sangue é influenciada pela ligação às proteínas e pela lipossolubilidade. Compostos que se ligam pouco às proteínas ou que possuem alto grau de lipossolubilidade, distribuem-se com maior rapidez entre o sangue e os tecidos. A alta ligação às proteínas plasmáticas prolonga a permanência dos AL na corrente sanguínea.

iv. Eliminação

Posteriormente, os AL são excretados pelos rins.

Como os anestésicos locais na sua forma inalterada sofrem uma rápida difusão através das membranas lipídicas, ocorre pouca ou nenhuma excreção urinária de forma neutra. A acidificação da urina promove a ionização da base amina terciária à forma com carga mais hidrossolúvel, que é mais facilmente excretada (Haas, 2002).

O comportamento farmacocinético dum agente é difícil de prever totalmente, uma vez que as características individuais do paciente o podem afetar. Por vezes, ocorre

aumento dos níveis séricos dos AL em idades extremas, isto é, em pessoas muito jovens e muito idosas devido a uma eliminação diminuída e aumento da absorção.

A eliminação dos AL depende dum efeito combinado entre a depuração e o volume de distribuição, segundo a relação (Carvalho, 1994):

$$t \frac{1}{2} \beta = 0,693 \frac{Vd}{Cl}$$

Onde:

$t \frac{1}{2} \beta$ é a semi-vida de eliminação;

Vd é o volume de distribuição;

Cl é a *Clearance*

Quando o tempo de semi-vida de eliminação é elevado, os AL acumulam-se no organismo o que pode originar uma intoxicação sistémica em caso de aplicação de várias doses (Ferreira, 1998).

Na tabela seguinte são apresentados os principais parâmetros farmacocinéticos de alguns AL.

Tabela 5: Propriedades farmacocinéticas de alguns AL contendo o grupo amida (Carvalho, 1994).

Fármaco		Cl (L/h)	Vd _{eq} (L)	$t_{\frac{1}{2}\beta}$ (h)
Ésteres	Procaína	393	65	0,14
	Cloroprocaína	207	35	0,12
	Cocaína	140	144	0,71
Amidas	Lidocaína	57	91	1,6
	Etidocaína	66	134	2,7
	Prilocaína	142	191	1,6
	Mepivacaína	46	84	1,9
	Bupivacaína	35	73	2,7
	Ropivacaína	43	459	1,8

Onde: Cl é *clearance*; Vd_{eq} é o volume de distribuição em equilíbrio e $t_{\frac{1}{2}\beta}$ é o tempo de semi-vida de eliminação.

O estudo da farmacocinética dos ésteres é limitado, visto apresentarem uma semi-vida curta, devido à rápida hidrólise pelas colinesterases plasmáticas e esterases hepáticas (a semi-vida de eliminação é inferior a 1 minuto).

7. Seleção e Usos Clínicos dos Anestésicos Locais

A seleção de um fármaco e a dose máxima segura deve ser ajustada tendo em conta a taxa de absorção e de excreção, bem como a potência de cada fármaco. No caso específico dos AL, a idade e o peso do paciente, a patologia em causa e o grau de vascularização do local de administração, são fatores que devem ser considerados na determinação da dose (INFARMED, 2012).

O intervalo de tempo necessário para o controle da dor, a possibilidade de desconforto e de automutilação no período pós-operatório, a necessidade de hemostasia durante o tratamento e o estado clínico do paciente são importantes fatores a serem considerados na seleção do anestésico local (Malamed, 2005). Em relação à eficácia, nenhum estudo demonstrou diferenças significativas entre os diferentes agentes anestésicos, podendo-se afirmar que são igualmente eficazes (Carvalho, 2010). Com isso, é correto afirmar que cada uma das 5 amidas (tabela 2) é igualmente eficaz (Haas, 2002). A maior dúvida na seleção de um anestésico local não está relacionada com a base anestésica mas sim com a quantidade e as características dos vasoconstritores, que apresentam maiores efeitos adversos e, por isso, mais contraindicações (Carvalho, 2010). O tempo de duração de um procedimento é essencial para a escolha do anestésico local. O mesmo deve ser selecionado com base na duração desejada da anestesia durante o procedimento (Malamed, 2005). Em crianças ou nos pacientes com problemas mentais, o efeito duradouro da anestesia pode constituir ameaça à integridade dos pacientes, que podem mutilar-se inadvertidamente, pela falta de sensibilidade. Por isso, é indicado usar um anestésico de curta ou média duração de ação, reduzindo o tempo em que o paciente permanece anestesiado após a intervenção. Nas situações em que a expectativa de dor pós-operatória é grande, está indicada a utilização de bupivacaína 0,5% com epinefrina 1:100.000, que consegue proporcionar ao paciente um pós-operatório sem dor por 5 a 9 horas (Haas, 2002). Além disso, prolonga o período analgésico pós-anestesia, reduzindo a ingestão de analgésicos orais por parte dos pacientes no pós-operatório imediato (Haas, 2002).

Entre os principais agentes anestésicos locais de emprego clínico encontram-se:

- **lidocaína:** é o anestésico local padrão e o mais utilizado. Devido ao seu pKa possui tempo de latência curto, cerca de 2 a 3 minutos. As suas propriedades vasodilatadoras reduzem o tempo de ação quando utilizada sem vasoconstritor (5 a 10 minutos), no entanto, quando associada a um vasoconstritor a duração de anestesia aumenta consideravelmente (1 a 2 horas) devido à diminuição da remoção sistêmica. A ligação amida impede a degradação por esterases, enzimas responsáveis pela catalisação da hidrólise de ésteres (Paiva, 2005);

- **bupivacaína:** possui início de ação lento e duração prolongada (2 a 3 horas), pois é altamente hidrofóbica, logo apresenta uma maior potência. A levobupivacaína é um enantiômero da bupivacaína e possui maior segurança e menos efeitos cardiotoxicos (Massaro, 2012);

- **prilocaína:** é um derivado aminossecundário da toluidina, um pouco menos potente que do que a lidocaína, porém, menos tóxico. Possui início de ação médio e média duração, além de apresentar ação vasoconstritora intrínseca;

- **tetracaína:** tem um início de ação muito lento e uma duração prolongada;

- **benzocaína** é um anestésico local peculiar de solubilidade muito baixa, usado na forma de pó seco para tratamento de úlceras cutâneas dolorosas. O fármaco é libertado lentamente e produz anestesia de superfície de longa duração;

- **mepivacaína:** assim como a lidocaína, é um anestésico de média duração mas apresenta ação vasodilatadora menor que a lidocaína;

-**articaína:** originalmente conhecido como carticaína, é o único anestésico do grupo amida que possui o grupo tiofeno, em vez do anel benzênico, o que lhe confere mais lipossolubilidade.

Verificando-se que todos os agentes AL possuem características farmacocinéticas diversas, a sua utilização deve adequar-se ao ato médico e à fisiologia de cada paciente, de forma a minorar os riscos intrínsecos a cada utilização.

8. Efeitos Secundários

i. Reações Adversas

Uma reação adversa ao fármaco é uma resposta nociva e não intencional ao mesmo (INFARMED, 2012).

Em relação a reações adversas, é importante reconhecer que os anestésicos locais, além de bloquearem a condução nervosa no local da administração, têm potencial para interferir em qualquer órgão onde ocorra transmissão ou condução de impulsos (Faria *et al.*, 2001). Nesta perspectiva, os órgãos em maior risco são os do sistema nervoso central (SNC) e do sistema cardiovascular (SC), as junções neuromusculares e os diferentes tipos de músculo. Quando ocorrem reações adversas, estas são habitualmente consequência da obtenção de concentrações plasmáticas elevadas. Os sintomas mais frequentes são sensação de embriaguez ou de cabeça oca, seguida de sedação, parestesias e contraturas musculares. Em casos graves podem acontecer convulsões (Stoelting, 1999).

Assim, os anestésicos locais afetam a transmissão nas junções neuromusculares, deprimem as contrações intestinais e relaxam o músculo liso vascular e bronquial (Muri, 2010). No entanto, a importância clínica é reduzida, sobretudo no parto, onde raramente as contrações uterinas são reprimidas pelos anestésicos utilizados (Faria *et al.*, 2001). As reações adversas decorrentes do uso de anestésicos locais podem ser farmacológicas e idiossincráticas. As reações farmacológicas dependem das doses e são previsíveis segundo a farmacologia dos fármacos. Já as idiossincráticas são reações diferentes das esperadas ao administrar do fármaco: apesar de mais raras são mais sérias, visto não serem previstas (Carvalho, 2010). As principais complicações que advêm da anestesia local são a lipotímia, síncope, angina de peito, broncospasmo, reação anafilática e o enfarte do miocárdio. A lipotímia e a síncope são dois termos muito confundidos nas suas definições, sendo até mesmo tratados como sinónimos. A lipotímia é caracterizada clinicamente por uma sensação angustiante e eminentemente de desfalecimento, com palidez, suores, zumbidos auditivos e visão turva, sendo que raramente ocorre perda da consciência. Já a síncope é definida como a perda repentina da consciência (Carvalho, 2010). Uma reação adversa incomum é a meta-hemoglobinemia (meta-Hb), associada

mais notavelmente à prilocaína, mas que também pode ocorrer com a articaína e com a benzocaína. É induzida por um excesso de metabolitos desses fármacos, que oxidam o componente ferroso da hemoglobina nos eritrócitos, reduzindo a sua capacidade de transporte de oxigênio, e que se manifesta pela aparência cianótica, que não se dissipa com a administração de oxigênio a 100%. A cianose evidencia-se em valores de meta-hemoglobina baixos, mas sintomas como náuseas, sedação, convulsões e até mesmo coma, podem ocorrer com níveis elevados (Bahl, 2004). Será, por isso de evitar estes anestésicos em pacientes com meta-Hb hereditária (Haas, 2002). De referir ainda, a parestesia, por se tratar de um risco conhecido em procedimentos cirúrgico-dentários, como extrações, mas que também pode ocorrer após procedimentos não cirúrgicos. A maioria das parestesias é reversível até oito semanas, mas podem ser permanentes. Essas reações ocorrem com maior frequência com a articaína e a prilocaína, e comprometem principalmente o nervo lingual (Haas, 2002).

Os principais efeitos indesejáveis dos AL afetam o sistema nervoso central e o sistema cardiovascular, constituindo a principal fonte de risco quando os anestésicos locais são utilizados clinicamente. O principal efeito dos AL sobre o sistema nervoso central consiste, paradoxalmente, em produzir estimulação (agitação e tremor que progridem para convulsões e depressão respiratória). A lidocaína e a prilocaína possuem efeitos centrais menos pronunciados (Resende, 2005). Os efeitos cardiovasculares dos anestésicos locais decorrem da depressão do miocárdio e da vasodilatação. A redução da contratilidade do miocárdio provavelmente resulta da inibição da corrente de Na^+ no músculo cardíaco. A consequente redução do Na^+ , por sua vez, diminui as reservas intracelulares de Ca^+ , reduzindo assim a força de contração. A vasodilatação afeta principalmente as arteríolas devido ao efeito direto sobre o músculo liso vascular e da inibição do sistema nervoso simpático. A depressão do miocárdio e a vasodilatação combinadas levam a uma queda da pressão arterial, que pode ser súbita e potencialmente fatal, ou até mesmo originar paragem cardíaca. A injeção intravascular inadvertida resulta numa grande quantidade de anestésico na circulação sistémica, estes fármacos ligam-se rapidamente aos tecidos em despolarização (tecido cardíaco), originando a depressão do músculo cardíaco (Liu, 2013).

Os vasoconstritores associados aos anestésicos não produzem efeitos farmacológicos para além da constrição arteriolar localizada. Mas a injeção

intravascular acidental, as interferências medicamentosas e doses muito mais elevadas que as necessárias podem provocar efeitos colaterais sobre os sistemas cardiovascular e nervoso central, nomeadamente arritmias, taquicardia, ansiedade e tremores (Yagiela *et al.*, 1998).

ii. Reações de Hipersensibilidade a Anestésicos Locais

A hipersensibilidade refere-se às reações excessivas, indesejáveis, e por vezes fatais, produzidas pelo sistema imune normal. As reações de hipersensibilidade requerem um estado de pré-sensibilização. Estas reações podem ser divididas em quatro tipos: tipo I, tipo II, tipo III e tipo IV, baseados nos mecanismos envolvidos e no tempo necessário para a reação ocorra. Frequentemente, uma condição clínica particular pode envolver mais do que um tipo de reação (Forte, 2007).

De acordo com a presença ou ausência de um mecanismo imunológico de base, as reações de hipersensibilidade dividem-se, respetivamente, em alérgicas e não alérgicas. As reações alérgicas são classificadas, de acordo com o mecanismo imunológico, em reações mediadas por Imunoglobina E (IgE), reações citotóxicas, reações mediadas por complexos imunes e reações mediadas por células T (respetivamente tipos I, II, III e IV da classificação de Coombs - ver anexo 1) (Thyssen *et al.*, 2008).

No contexto dos AL, as reações de hipersensibilidade descritas mais frequentemente são de tipo I e de tipo IV (Baldo, 2013):

Tipo I: hipersensibilidade imediata, mediada por IgE. Caracteriza-se pela libertação de histamina e outros mediadores dos mastócitos e basófilos, após ligação do alérgeno a pelo menos duas moléculas de IgE na superfície destas células. A libertação destes mediadores induz aumento da permeabilidade vascular e contração do músculo liso, que se traduz num quadro clínico de urticária, angioedema, broncospasmo ou/hipotensão. A gravidade do quadro é condicionada pela quantidade e pelo tempo de exposição ao alérgeno e da via de administração. Habitualmente, ocorre segundos ou minutos após a exposição ao alérgeno, mas pode surgir até 4 horas depois.

Tipo IV: reações mediadas por linfócitos T, de início mais tardio (por exemplo, dermatite de contacto), em que ocorre sensibilização após exposição dos linfócitos T ao alérgeno apresentado pelas células de Langerhans. A reexposição provoca a libertação de citocinas pelas células T de memória, com ativação de células T efectoras, células endoteliais e queratinócitos. As manifestações surgem 24 a 48h após a exposição, mas podem ser detetadas horas após a administração do fármaco.

Por vezes podem ocorrer reações de hipersensibilidade, geralmente na forma de dermatite alérgica e, em raras circunstâncias, como reação anafilática aguda. As reações de hipersensibilidade aos anestésicos locais são mais frequentes com as moléculas de tipo éster: cocaína, benzocaína, cloroprocaína, procaína e tetracaína. Isso acontece porque o metabolismo dos ésteres ocorre por intermédio das pseudo-colinesterases séricas, o que leva à formação do PABA.

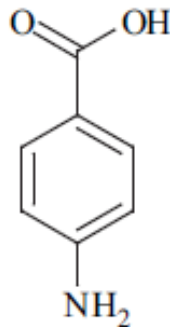


Figura 11: Estrutura química do ácido para-aminobenzóico (PABA).

Este composto tem um potencial alergénico conhecido. Os anestésicos locais derivados de amidas, sendo metabolizadas a nível hepático, não dão origem ao PABA e são essencialmente isentos de propriedades alérgicas, tais como a lidocaína, a bupivacaína, a levobupivacaína, a ropivacaína, a etidocaína, a mepicacaína e a prilocaína (Fuchs *et al.*, 2004).

A alergia a um anestésico do grupo amida não exclui a possibilidade de ser alérgico a outro do grupo amida (INFARMED, 2012). A reatividade cruzada é frequente entre compostos do mesmo grupo, mas rara entre ésteres e amidas (Thyssen *et al.*, 2008).

Certos compostos adicionados à solução anestésica, como conservantes (parabenos, sulfitos), podem ser os alérgenos em causa (Haas, 2002).

Apesar das reações descritas de hipersensibilidade a AL não serem recorrentes, torna-se crucial atender aos sinais que o paciente vai apresentando e monitorizar a situação, de forma a prevenir eventuais ocorrências graves (Carvalho, 2010).

iii. Toxicidade

A toxicidade pode ser definida como a capacidade inerente e potencial do agente tóxico de provocar efeitos nocivos em organismos vivos. O efeito tóxico é geralmente proporcional à concentração do agente tóxico a nível do sítio de ação (tecido alvo) (Franz-Xaver, 2009).

Como foi referido anteriormente, o mecanismo de ação dos anestésicos locais consiste em manter fechados os canais de sódio das membranas plasmáticas dos tecidos excitáveis do organismo, onde se incluem os nervos, gânglios, músculos esqueléticos, músculos lisos e músculo cardíaco. Sempre que um anestésico local é distribuído através da corrente sanguínea a qualquer um destes tecidos, bloqueia a entrada de sódio por intermédio dos canais de sódio sensíveis à variação da voltagem. Deste modo podem ocorrer diversos efeitos tóxicos colaterais (Faria *et al.*, 2001).

Por isso, a toxicidade dos anestésicos locais envolve essencialmente o Sistema Nervoso Central (SNC) e o Sistema Cardiovascular (Carvalho, 2010). No SNC, os anestésicos locais podem produzir inquietação, nervosismo e tremores, podendo evoluir para convulsões (Faria *et al.*, 2001). Altas concentrações podem provocar depressão do SNC e insuficiência respiratória, levando à morte (Muri, 2010). Sobre o sistema cardiovascular, a principal ação dos anestésicos locais é no miocárdio, onde diminui a excitabilidade elétrica, a velocidade de condução e a força de contração. Contudo, estes efeitos sobre o miocárdio são observados apenas com altas concentrações plasmáticas

de anestésico local e, quando surgem, os efeitos sobre o SNC já serão, com certeza, evidentes.

A toxicidade causada pelos anestésicos locais deve-se, na grande maioria dos casos, à injeção intravascular acidental e à administração extra vascular excessiva, podendo variar de acordo com o nível de absorção, distribuição nos tecidos, metabolismo do fármaco e com a potência do anestésico (Carvalho, 2010). Existem relatos, na literatura, de mortes produzidas por injeção inadvertida de anestésicos locais diretamente na corrente sanguínea, mesmo com pequenas doses, provavelmente devido a uma ação sobre pace-makers e ao desenvolvimento de fibrilação ventricular, sem o aparecimento de nenhum sinal de intoxicação no SNC. É de salientar a importância da correta aplicação dos anestésicos para o sucesso da anestesia (Faria *et al.*, 2001).

III. CONCLUSÃO

Este capítulo assume, de alguma forma, o lugar de fecho do presente trabalho, onde se dá conta do estudo realizado, numa perspetiva mais global e integrada. Assim, a título de termo, sintetizaremos, neste capítulo, as conclusões a que foi possível aportar, face aos objetivos inicialmente propostos e norteadores desta pesquisa.

Reportando-nos ao quadro de referências bibliográficas em que nos apoiámos, podemos, com segurança, asseverar que os anestésicos locais sofreram uma notável evolução desde a utilização da cocaína como anestésico oftalmológico. E hoje em dia já é possível a sua utilização segura em variados procedimentos médico-cirúrgicos visando o bem-estar do doente.

Tal como acontece com outros fármacos, os anestésicos locais não estão isentos de efeitos indesejados, toxicidade e reacções alérgicas. Contudo, o estudo aprofundado dos diferentes AL, o conhecimento das suas propriedades químicas e mecanismo de ação possibilita a adequada utilização nas mais variadas situações.

A investigação científica, ao colocar na frente de combate o objetivo da melhoria da qualidade de vida, assume-se, como fortemente previsível, grandes avanços nesta área farmacológica.

IV. BIBLIOGRAFIA

Araújo, D. R.; Paula, E.; Fracelo, L. F. (2008), “Anestésicos locais: Interação com membranas biológicas e com o canal de sódio voltagem-dependente.” *Química Nova* 31, pp. 1775-1783.

Bahl, R. (2004), *Local anesthesia in dentistry, v.51*. Anesthesia Program.

Baldo, B. A.; Tham, N. H. (2013), “Classification and descriptions of allergic reactions to drugs. In: drug allergy: clinical aspects, diagnosis, mechanisms, structure-activity relationships.” *Springer science business media*, pp. 15-35.

Barash, P. G., Stoelting, R. K.; Cullen B. F. (2001), “Clinical Anesthesia, 4th ed.”, pp. 449-469.

Barreiro, E. J. (2001), “Sobre a química dos remédios, fármacos e dos medicamentos.” *Química Nova na Escola*, vol.3.

Becker, D. E.; Reed, K. L. (2012), “Local Anesthetics: Review of Pharmacological Considerations.” *Anesthesia Progress*,: vol.59(2), pp. 90-102.

Carvalho, J. C. A.; Mathias, R. S.; Serna W. G. (1987), “Relação entre peso corpóreo e concentração plasmática máxima de bupivacaína em anestesia peridural para cesariana.” *Rev Bras Anestesiologia* 79, vol.4 n°1.

Carvalho, J. C. A. (1994), “Farmacologia dos anestésicos locais.” *Rev Bras Anestesiologia*, vol. 44, pp. 75-82.

Carvalho, R. W. F; (2010); *Anestésicos locais: como escolher e prevenir complicações sistémicas*. Revista Portuguesa de estomatologia, medicina dentária e cirurgia maxilofacial v.51 n°2.

Covino, B. G.; Vassalo, H. G. (1985), “Aspetos farmaco-cinéticos dos anestésicos locais.”, vol 79, pp.131.

Cruvinel, W. M.;(2010), “Sistema imunitário - Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória.” *Revista Brasileira de Reumatologia*, nº4 50.

Faria, F. A. C.; Marzola, C. (2001), *Farmacologia dos anestésicos locais – considerações gerais*, BCI v. 8, nº 29.

Ferreira, M. B. C. (1998), “Anestésicos locais. In: Farmacologia clínica.” *Fundamentos da terapêutica nacional*, pp. 15-64.

Forte, W. C. N. (2007), *Imonologia - do básico ao aplicado*, 2ªed.

Fozzard, H. A.; Lee, P. J.; Lipkind, J.M. (2005), “Mechanism of local anesthetic drug action on voltage-gated sodium channels.” *Corrent Pharmaceutical Design*, vol.11, pp. 2671-2686.

Franz-Xaver, R. (2009), “Farmacologia e Toxicologia na Clínica Odontológica.” Artmed.

Friedman, M.; Crawford, G. W.; Friedland, L. (2000), *As dez maiores descobertas da medicina*. São Paulo, Companhia das Letras.

Fuchs, F. D.; Wannmacher, L.; Ferreira, M. B. C. (2004), *Farmacologia Clínica. 3ª edição*. Guanabara Koogan.

Gilman, A. G. (2005), *As Bases farmacológicas da Terapêutica*, 10ª edição. Mc-Graw Hill.

Gironés, A. M.; Villar-Pellit, A. (2010), “Anestésicos Locales – Capitulo II. Estructura de los anestésicos locales.” *Anestesiari*.

Golan, D. E.; Tashjian, A. H.; Armstrong, E. J. (2009), "*Princípios de Farmacologia - A base fisiopatológica da farmacoterapia*", 2ª ed. NOVA GUANABARA.

Guilhermano, G.; Gustavo, L. (2010),“Páginas da história da medicina.”.

Haas, D. A. (2002), *An update on local anesthetics in dentistry*. Journal of the Canadian Dental Association, vol.68(9).

Hacker, M. P.; Messer, W. S.; Bachmann, K. A. (2009), *Pharmacology: Principles and Practice*. Academic Press Inc.

Harrison. (2008), "Princípios de medicina interna, 17ed, 2vol." *McGraw-Hill*.

Hille, B. (1997), *Local anesthetics: hydrophilic and hydrophobic pathways for the drugreceptor reaction*. Journal of General Physiology, vol. 69(4).

INFARMED. *Prontuário Terapêutico -11*. INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, IP / Ministério de Saúde, 2012.

Katzung, B. B. (2007), "Farmacologia básica e clínica, 10º ed." pp. 369-375.

Kopacz, D. J.; Carpenter, R. L.; Mackey, D. C. (1989), "Effect of ropivacaine on cutaneous capillary blood flow in pigs." *Anesthesiology*, vol. 71(1), pp. 69-74.

Liu, W.; Yang, X.; Li, C.; Mo, A. (2013), "Adverse drug reactions to local anesthetics: a systematic review." *Oral and maxillofacial surgery*, vol. 115, n.3, pp. 319-327.

Maia, R. J. F.; Fernandes, C. R. (2002), "O alvorecer da anestesia inalatória: uma perspectiva histórica." *Revista Brasileira de Anestesiologia*, vol. 52.

Malamed, Stanley F. (2005), *Manual de Anestesia Local*. Elsevier.

Mascarenhas, M. I. (2011), "Alergia aos anestésicos locais." *Acta Med Port* (Acta Med Port), vol. 24, pp. 293-298.

Massaro, F. (2012), "Liposomal bupivacaine: a long-acting local anesthetic for postsurgical analgesia." *FormularyJournal*, vol. 47, pp. 213-226.

Miller, R. D. (2009), "Miller's Anesthesia", vol.2, 7th ed.

Miller, R. D. (2009), "Miller's Anesthesia", 1 vol, 7th ed.

Morgan, E. G. J.; Mikhail, M. S.; Murray, M. J. (2001), "Clinical Anesthesiology", 3th ed, pp. 233-240.

Muri, E. M. F. (2010), *Efeitos secundários parcialmente desejáveis dos anestésicos locais*, vol.17 n°1. Acta Fisiatr.

Nettis, E.; Napoli, G. (2001), *The incremental challenge test in the diagnosis of adverse reactions to local anesthetics*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, vol. 91(4), pp.402-405.

Resende, M. A. C.; Meceni, A. G. V. (2005), "Farmacologia dos anestésicos locais e drogas adjuvantes." *Soc Anest Estado Rio de Janeiro*, pp. 27-47.

Sousa, A. T. (1981), *Curso de História da Medicina*. Lisboa. Fundação Calouste Gulbenkian.

Stoelting, R. K. S. (1991), "Pharmacology and Phisiology in Anesthetic Practice", 3ª ed.

Thyssen, J. P.; Menné, T.; Johansen, J. D. (2008), *Hypersensitivity to local anesthetics-update and proposal of evaluation algorithm*. Contact Dermatitis, vol. 59(2), pp.69-78.

Vieira, V. F.; Gonçalves, E. A. N.; Agra, C. M. (2000), "Anestesia odontológica: segurança e sucesso, parte I." *Rev Assoc Paul Cirur Dent*, vol.54, pp. 42-45.

Yagiela, J. A.; Neidle, E. A.; Dowd, F. J. (1998), "*Local anesthetics*", 4th ed. Pharmacology and therapeutics for dentistry.

V. ANEXOS

1. Anexo 1

Tabela 6: Hipersensibilidade a fármacos de acordo com a classificação de Coombs e Gell (Cruvinel *et al*, 2010).

Tipo	Nome alternativo	Doenças associadas	Mediadores
I	Hipersensibilidade imediata	Atopia Anafilaxia Asma	IgE
II	Hipersensibilidade mediada por anticorpos	Anemia hemolítica auto-imune Síndrome de Goodpasture Eritroblastose fetal	IgG ou IgM e Complemento
III	Hipersensibilidade mediada por imunocomplexos	Doença do soro Reação de Arthus Nefrite lúpica	IgG e Complemento
IV	Hipersensibilidade tardia	Rejeição de transplante Dermatite de contato Tuberculose	Células T, macrófagos, histiócitos