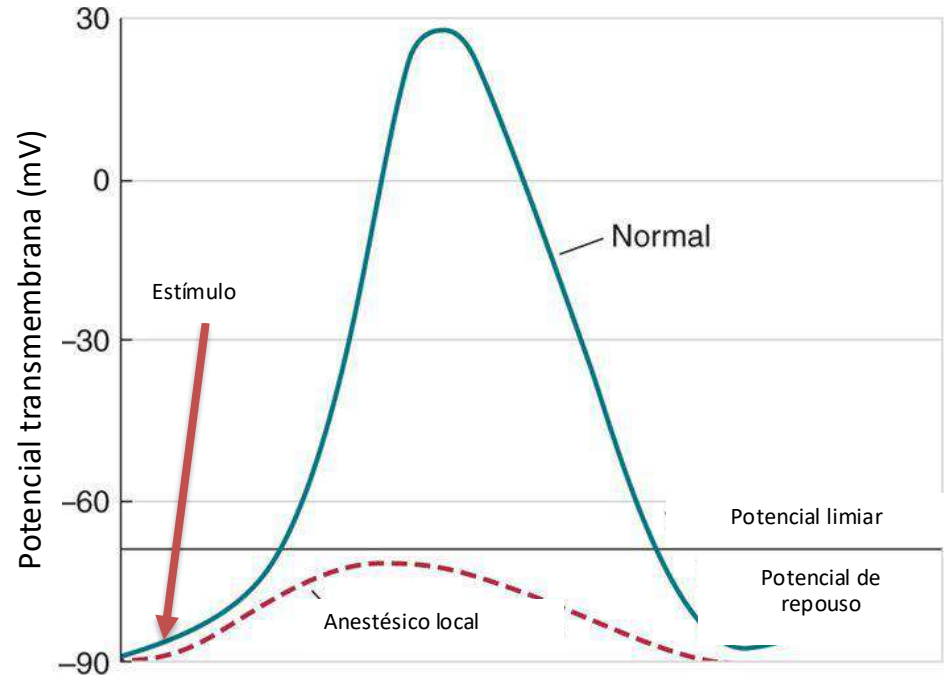


Anestésicos locais



Prof. Getúlio R de Oliveira Filho
Departamento de Cirurgia

Conteúdo da aula

Parte I – Estrutura e mecanismo de ação

- Definição
- Estrutura química
- Potencial de ação axonal e condução do impulso nervoso
- Canais de sódio dependentes de voltagem
- Sítio de ação dos anestésicos locais
- Acesso do AL ao sítio de ação

Parte II - Implicações clínicas de características dos AL

- Pka e o grau de ionização
 - Efeitos do pH sobre a difusão dos AL
- Solubilidade lipídica
 - Potência
- Estrutura química da cadeia intermediária
 - Metabolização
- Início de ação
- Taxa de ligação proteica
 - Duração de ação

Parte III - Farmacologia clínica:

- Efeitos da adição de adrenalina à solução dos AL
- Bloqueio diferencial
- Local da injeção e níveis plasmáticos
- Toxicidade
 - Diagnóstico
 - Tratamento

Parte III – Usos clínicos

- Anestesia tópica
- Anestesia infiltrativa
- Bloqueios de nervos periféricos
- Outras aplicações

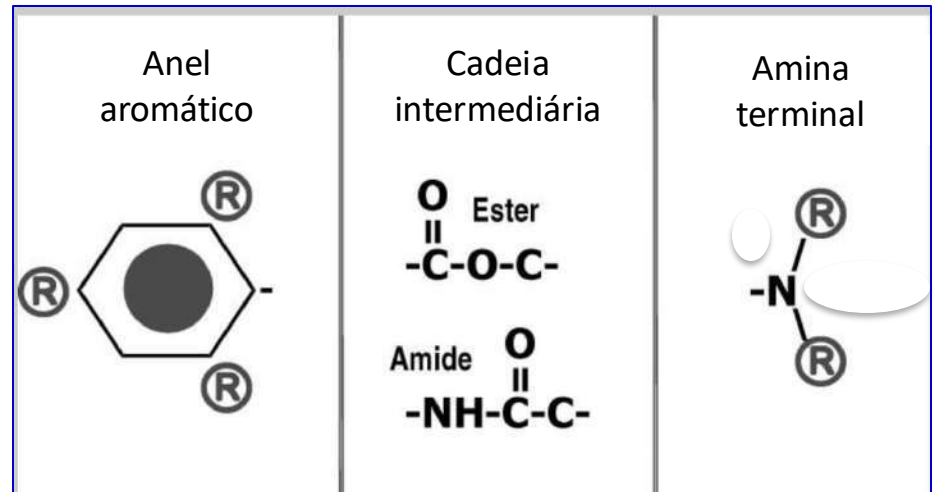
Definição de anestésico local

Um anestésico local é um fármaco que causa ausência de sensação transitória quando aplicado a fibras nervosas sensitivas.

Quando aplicado a fibras motoras, causa paralisia transitória.

Estrutura química dos AL

- Anel aromático
 - lipossolúvel, hidrofóbico
- Cadeia intermediária
 - Amida
 - Éster ..
- Grupo amina
 - polar, hidrofílico



Os AL são bases fracas que, em solução, apresentam-se nas formas **neutra** e **ionizada**.

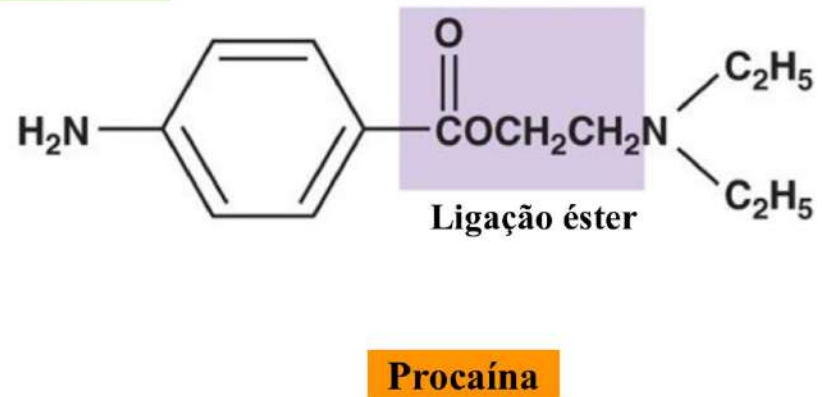
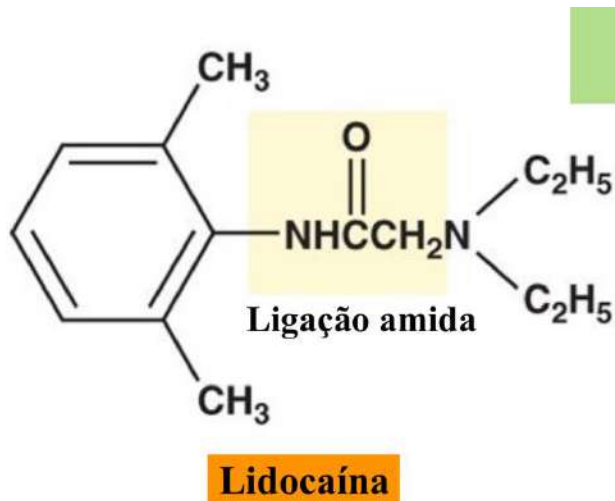
Anestésicos locais disponíveis

Amino-amidas

- Lidocaína
- Bupivacaína
- Ropivacaína
- Prilocaína
- Mepivacaína
- Etidocaína

Amino - ésteres

- Procaína
- Tetracaína
- Cloroprocaína



Apresentações comerciais

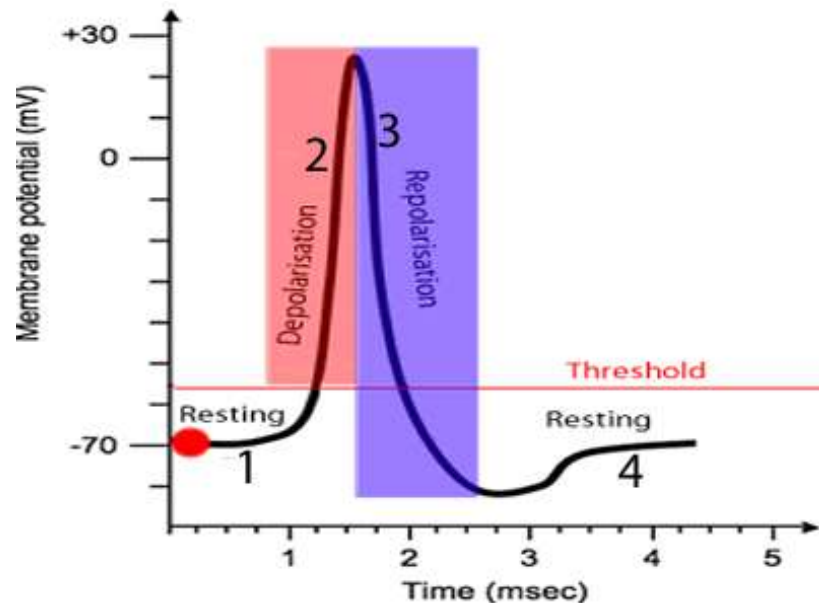


- Lidocaína
 - 1% (10 mg/mL) *
 - 2% (20 mg/mL) *
 - Gel 2%
 - Spray 10%
- Bupivacaína
 - 0,25% (2,5 mg/mL) *
 - 0,5% (5 mg/mL) *
 - 0,75% (7,5 mg/mL) *
- Ropivacaína
 - 0,2% (2 mg/mL)
 - 0,75% (7,5 mg/mL)
 - 1% (10 mg/mL)
- EMLA
 - Mistura eutética de lidocaína 2,5%/Prilocaína 2,5%

* com e sem adrenalina a 1:200.000 (5 µg/mL)

Condução do impulso nervoso

Potencial de ação da membrana axonal



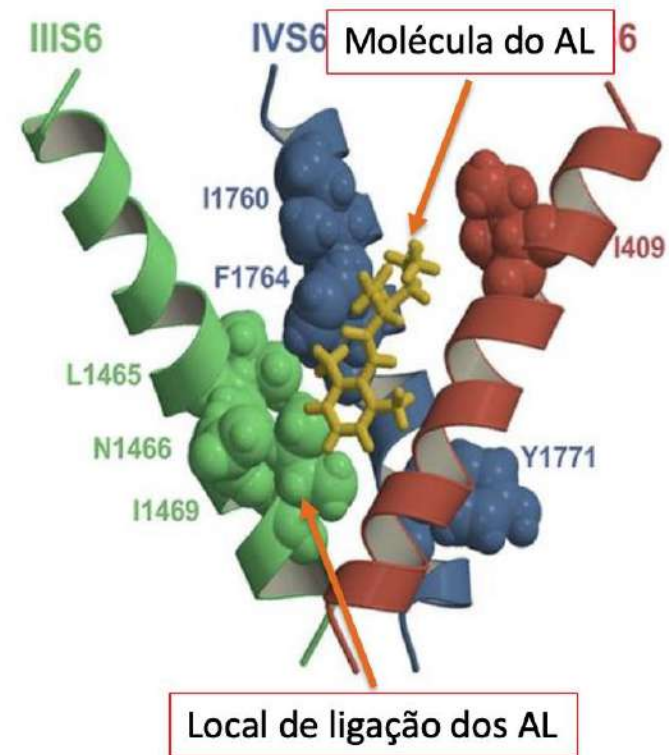
- A resposta do axônio a um estímulo nervoso supraliminar é a geração de um potencial de ação que possui as seguintes fases:
 - Despolarização - causada pela entrada de íons Na^+ no axoplasma.
 - Repolarização rápida saída de íons K^+ para o meio extracelular.
 - O potencial de repouso é mantido pela ATPase de Na^+/K^+ .

Fonte da imagem:

<https://www.google.com/url?sa=i&url=http%3A%2F%2Fwww.dynamicscience.com.au%2Ftaster%2Fsolutions%2Fbiology%2Fnervoussystem%2Fimpulse.htm&psig=AOvVaw2l4hcJBD0UK-nCLiMy8aAH&ust=1598018841901000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCLiB36D6qesCFQAAAAAdAAAAABAD>

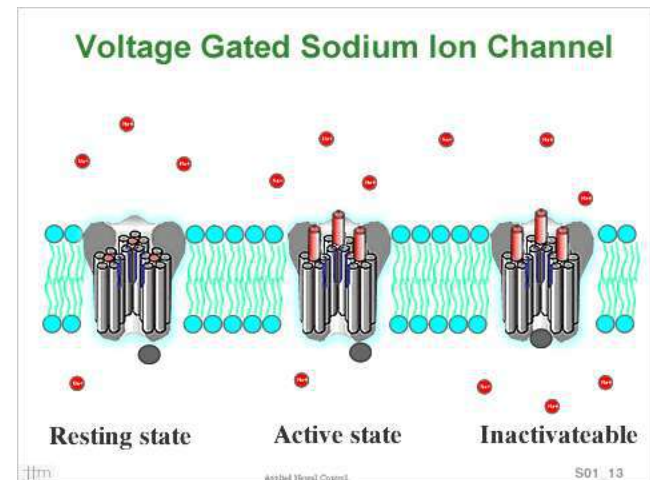
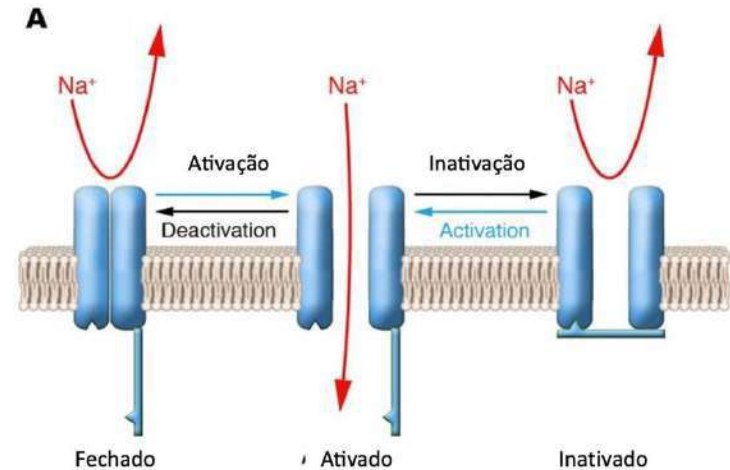
Canal de sódio dependente de voltagem

- Os canais de sódio dependentes de voltagem são responsáveis pelo início e propagação do potencial de ação em células excitáveis, incluindo células nervosas, musculares e neuroendócrinas.
- O canal de sódio dependente de voltagem é um complexo multimérico, composto de uma subunidade α e uma ou mais subunidades β menores.
- O poro aquoso condutor de íons está contido inteiramente na subunidade α .



Canal de sódio dependente de voltagem

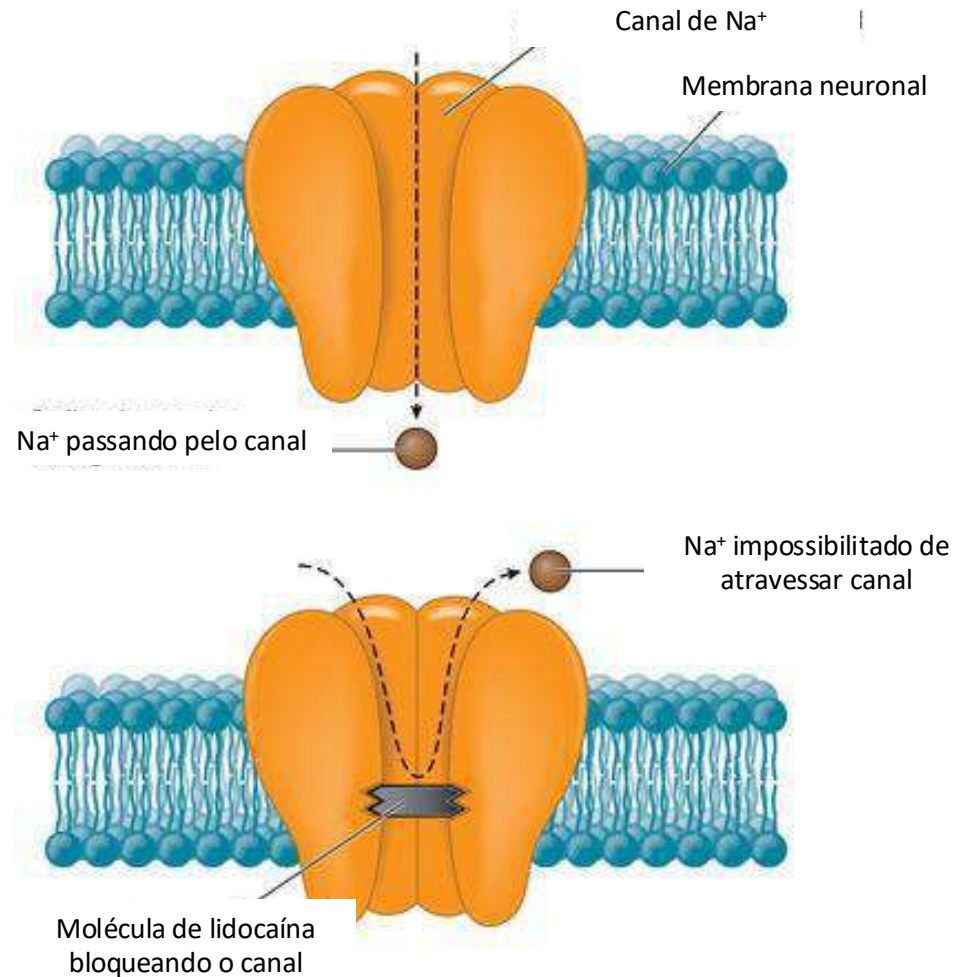
- Os canais de sódio voltagem-dependentes (Na_v) existem em três estados:
 - Fechado durante o potencial de repouso da membrana
 - Ativado (aberto) durante a fase rápida do potencial de ação
 - Inativado durante a fase de repolarização da membrana



Mecanismo de ação

Sítio de ação dos AL

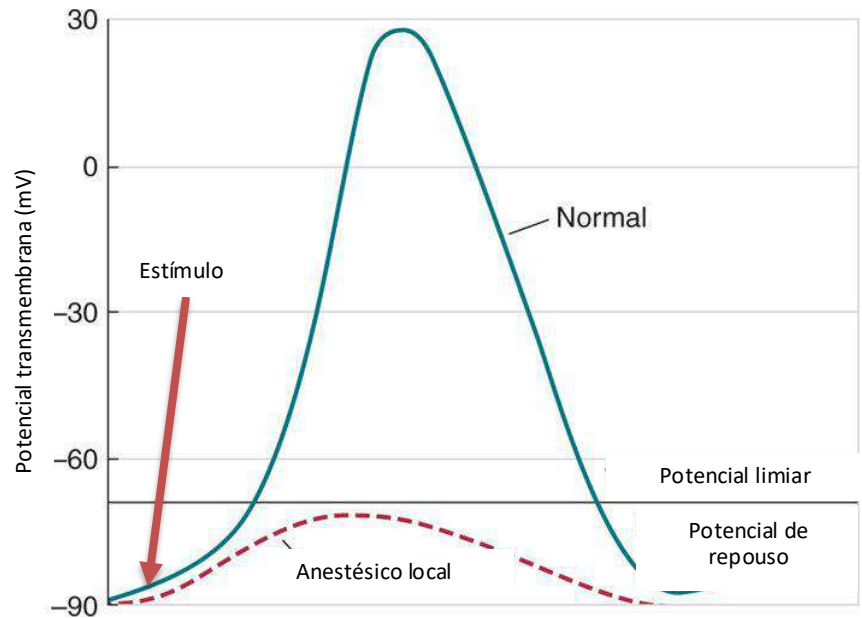
- Os anestésicos locais **bloqueiam a entrada de Na^+ através de canais de sódio voltagem-dependentes (Na_v)**.
- O bloqueio de Na_v causado pelos anestésicos locais é reversível.
- O sítio de ligação das moléculas de AL no Na_v é acessível a partir do axoplasma.
- Portanto, as moléculas de AL devem atravessar o axolema para acessarem seu sítio de ligação nos Na_v .



Alguns canais de Ca^{++} e de K^+ também são bloqueados por moléculas de AL.

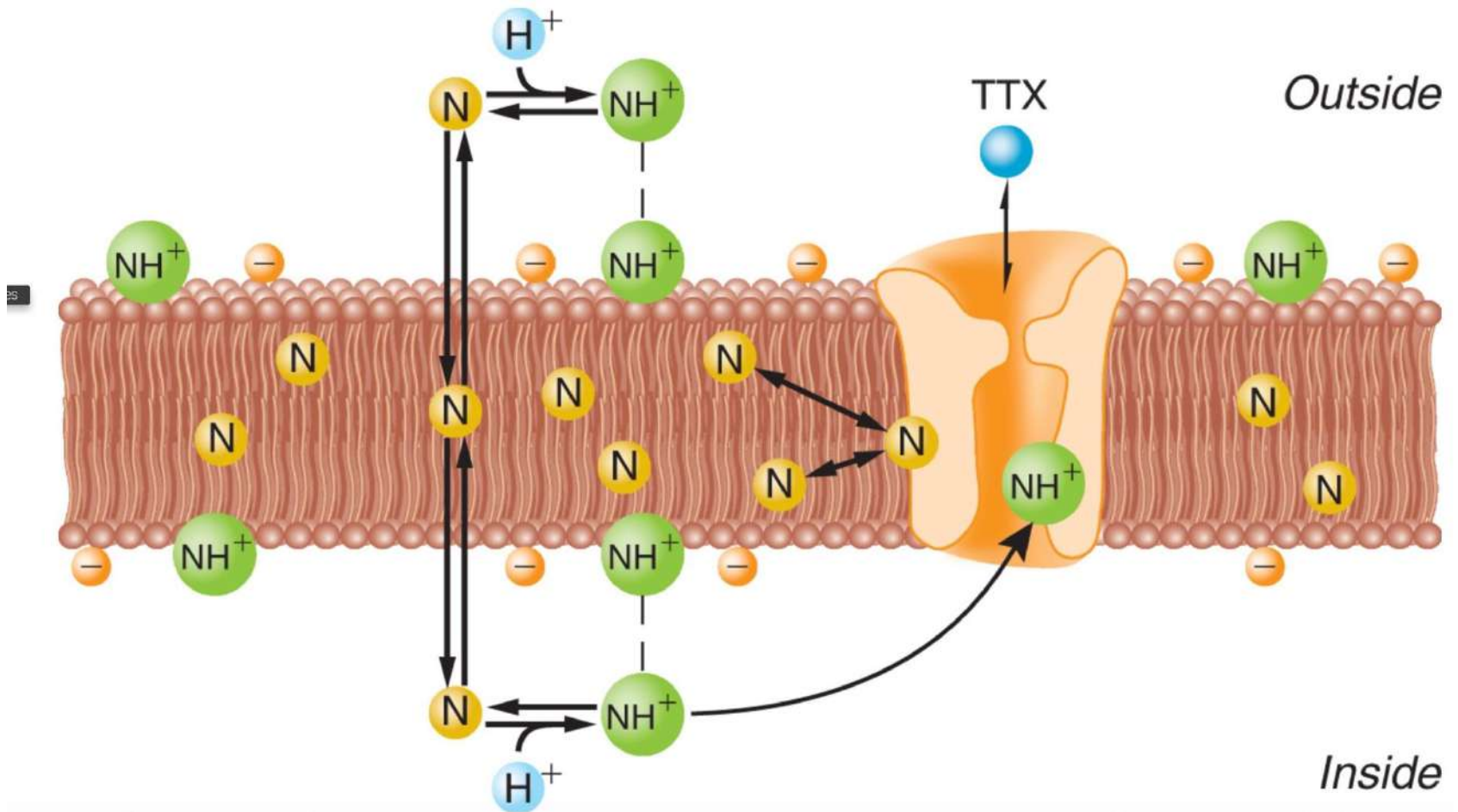
Mecanismo de ação Efeito dos AL sobre o potencial de ação do axolema

- O bloqueio de Na_v causado pelos anestésicos locais impede a geração e a propagação de potenciais de ação na membrana dos axônios.



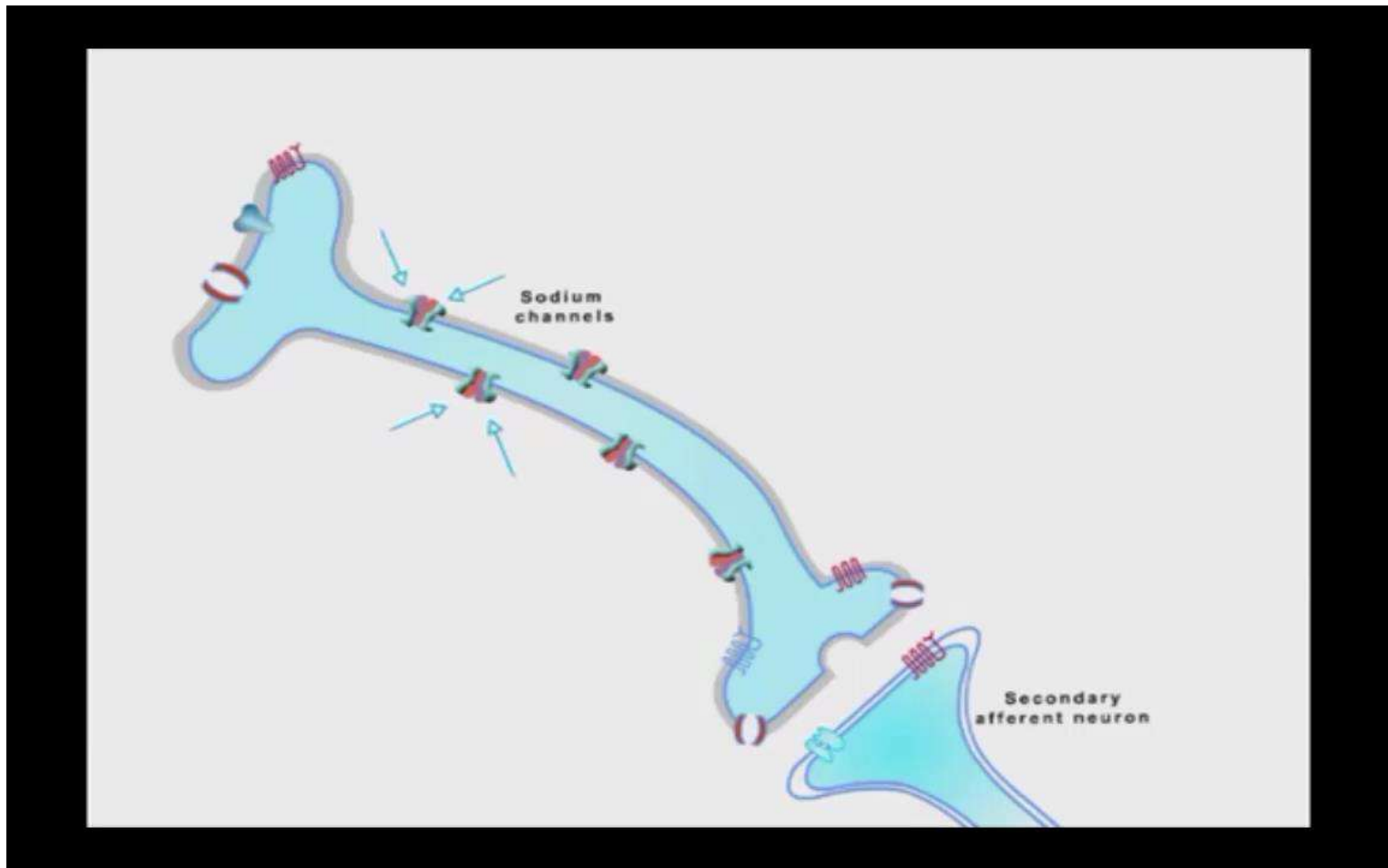
Mecanismo de ação dos AL

Acesso ao sítio de ligação no Na_v



Mecanismo de ação dos AL

Acesso ao sítio de ligação no Na_v



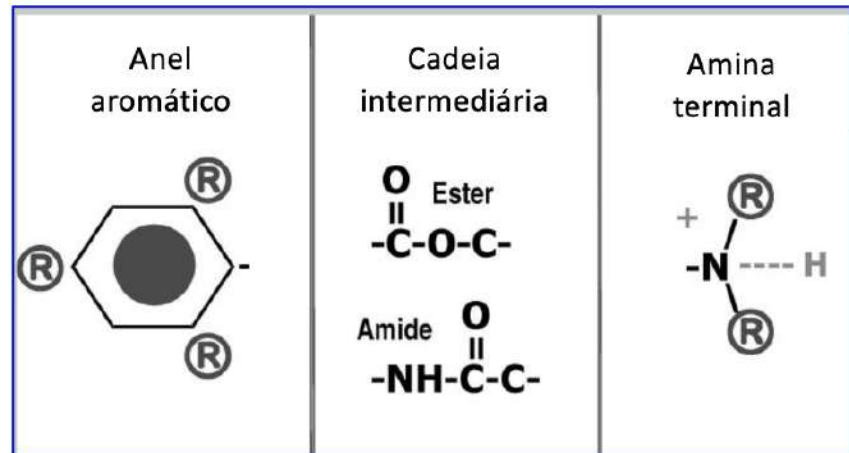
Anestésicos locais

Parte II - Implicações clínicas de características dos AL

- Pka e o grau de ionização
 - Efeitos do pH sobre a difusão dos AL
- Solubilidade lipídica
 - Potência
- Estrutura química da cadeia intermediária
 - Metabolização
- Início de ação
- Taxa de ligação proteica
 - Duração de ação

Grau de ionização

- Em solução, os AL encontram-se como
 - forma base ou neutra – **B**
 - lipossolúvel
 - Ionizada – **BH⁺**
 - Hidrossolúvel
- O grau de ionização do anestésico depende do pKa da droga e do pH do meio.
- pKa é o pH em que 50% das moléculas estão em forma base e 50% em forma ionizada.
- Varia entre os anestésicos locais
 - Lidocaína = 7,5
 - Bupivacaína = 8,1
 - Ropivaína = 8,0



$$pK_{a_{AL}} - pH_{meio} = \log \left(\frac{BH^+}{B} \right)$$

Implicações do pKa dos AL

Quanto maior a diferença entre o pKa do AL e o pH tecidual

Maior a concentração da fração ionizada (hidrossolúvel)

Menor a concentração da fração base (lipossolúvel)

Menor quantidade de moléculas capazes de atravessar a membrana do axônio

Maior a latência ou menor a eficácia do bloqueio

$$pKa_{AL} - pH_{meio} = \log \left(\frac{BH^+}{B} \right)$$

Bupivacaína

$$8,1 - 7,4 = 0,7 = 83\% \text{ ionizada}$$

Lidocaína

$$7,5 - 7,4 = 0,1 = 76\% \text{ ionizada}$$

O tempo para início de ação (latência) da bupivacaína é mais longo do que o da lidocaína

Implicações do pKa dos AL

Quanto maior a diferença entre o pKa do AL e o pH tecidual

Maior a concentração da fração ionizada (hidrossolúvel)

Menor a concentração da fração base (lipossolúvel)

Menor quantidade de moléculas capazes de atravessar a membrana do axônio

Maior a latência ou menor a eficácia do bloqueio



Lidocaína – tecido normal

$$7,5 - 7,4 = 0,1 = \log \left(\frac{BH^+}{B} \right)$$

Lidocaína – tecido inflamado

$$7,5 - 6,5 = 1 = \log \left(\frac{BH^+}{B} \right)$$

A latência é maior e a eficácia menor quando a lidocaína é administrada em uma região inflamada

Solubilidade lipídica

- O grau de solubilidade lipídica do AL se correlaciona com sua potência.
- Quanto maior a solubilidade lipídica do AL maior a facilidade de difusão através das membranas neurais: perineuro, endoneuro, bainha de mielina e membrana celular.
- Quanto maior a potência, menor a dose clínica.
- Coeficientes de partição em óleo:
 - Lidocaína = 366
 - Bupivacaína = 3.420
 - Ropivacaína = 775
- Potência relativa à lidocaína
 - A bupivacaína e a ropivacaína são 3,6 vezes mais potentes do que a lidocaína

Estrutura química da cadeia intermediária

- A estrutura química da cadeia intermediária dos AL determina a via metabólica.
- AL da classe amino-éster são metabolizados no plasma por esterases não específicas.
- AL da classe amino-amida são metabolizados no fígado por enzimas do sistema P450.

Taxa de ligação proteica

- A afinidade por proteínas plasmáticas também corresponde à afinidade pelo sítio receptor no canal de sódio.
- Quanto maior a taxa de ligação proteica, mais lento é o desligamento do AL do sítio receptor
- Anestésicos com altas taxas de ligação proteica produzem bloqueios mais longos.
- Taxa de ligação proteica
 - Lidocaína = 64%
 - Bupivacaína = 95%
 - Ropivacaína – 94%
- Duração clínica
 - Lidocaína = 2 h
 - Bupivacaína = 4 h
 - Ropivacaína = 3 h

Anestésicos locais

Parte III – Farmacologia clínica

- Efeitos da adição de adrenalina à solução dos AL
- Bloqueio diferencial
- Local da injeção e níveis plasmáticos
- Toxicidade
 - Diagnóstico
 - Tratamento

Usos clínicos

Injeção da solução de AL

As soluções de AL são ácidas

- Ácido clorídrico é adicionado para permitir a solubilização das moléculas hidrofóbicas de AL
- Por isto os anestésicos locais são cloridratos

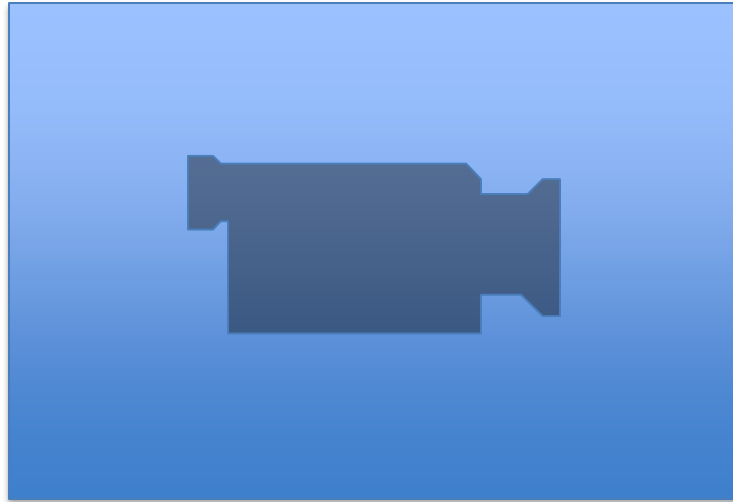
A injeção das soluções de AL é dolorosa

- Os pacientes referem ardência ou queimação.

A injeção inicial deve ser feita lentamente e por agulha de pequeno calibre.

- 0,4 a 0,7 mm
- Agulhas mais longas e calibrosas podem ser introduzidas no ponto de injeção inicial para atingir regiões mais distantes ou profundas.

Anestesia infiltrativa para drenagem de abscessos



Usos clínicos

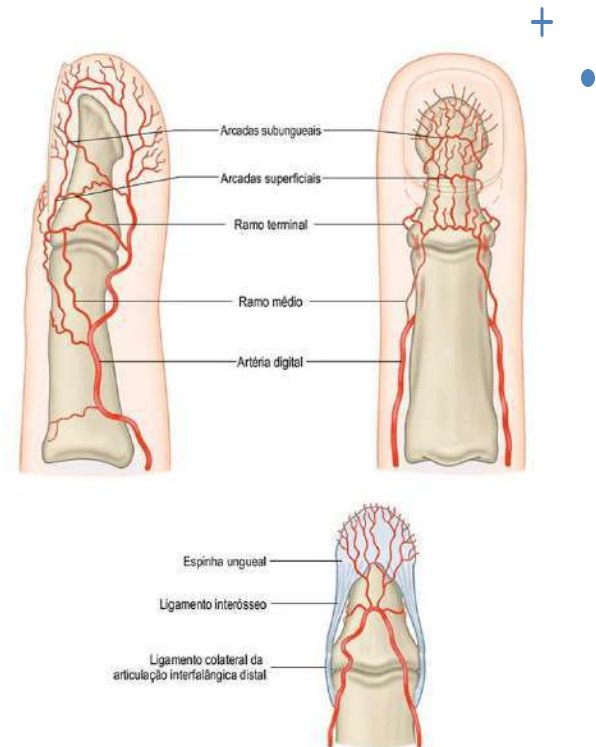
Injeção da solução de AL



Usos clínicos

Adição de adrenalina

- A adrenalina pode ser adicionada às soluções de AL na concentração de 1:200.000 para:
 - Diminuir a absorção sistêmica
 - Aumentar a duração da anestesia
 - Melhorar a qualidade do bloqueio nervoso
- A adrenalina pode causar
 - Hipertensão
 - Taquicardia
 - Arritmias cardíacas
- Não deve ser administrada em locais de circulação terminal por risco de necrose tecidual
 - Dedo
 - Pênis
 - Lóbulo da orelha
 - Ponta do nariz



Usos clínicos

Alcalinização da solução de lidocaína

- Adição de bicarbonato de sódio à solução de lidocaína
 - 2 mL em 20 mL de solução de lidocaína
 - Não se usa com outros AL
- Aumenta a concentração da forma base na solução de AL
- Diminui a dor à injeção
- Diminui a latência
- Aumenta a eficácia da lidocaína em tecidos inflamáveis



Usos clínicos
Doses máximas dos AL para infiltração e bloqueios

	SEM adrenalina	COM adrenalina
Lidocaína	5 mg/kg	7 mg/kg
Bupivacaína	3 mg/kg	3 mg/kg
Ropivacaína	3 mg/kg	3 mg/kg

Doses máximas de EMLA para anestesia da pele

Local / Idade	Procedimento	Aplicação
Pele	---	Uma camada espessa de creme sobre a pele, sob uma bandagem oclusiva
Adultos	---	Aproximadamente 1,5g/10 cm ²
	Pequenos procedimentos, como inserção de agulha e tratamento cirúrgico de lesões localizadas	Aproximadamente 2g/10 cm ² por no mínimo 1 hora, máximo de 5 horas ⁽¹⁾
	Procedimentos dérmicos em grandes áreas, em ambiente hospitalar como enxerto de pele	Aproximadamente 1,5–2g/10 cm ² por no mínimo 2 horas, máximo de 5 horas ⁽¹⁾
Crianças	Pequenos procedimentos, como inserção de agulha e tratamento cirúrgico de lesões localizadas	Aproximadamente 1,0g/10 cm ² . Tempo de aplicação: aproximadamente 1 hora



Níveis plasmáticos de uma mesma dose de anestésico local de acordo com o local de injeção

- O nível plasmático de uma mesma dose de anestésico local depende:
 - da vascularização do local de injeção
 - do seu fluxo sanguíneo

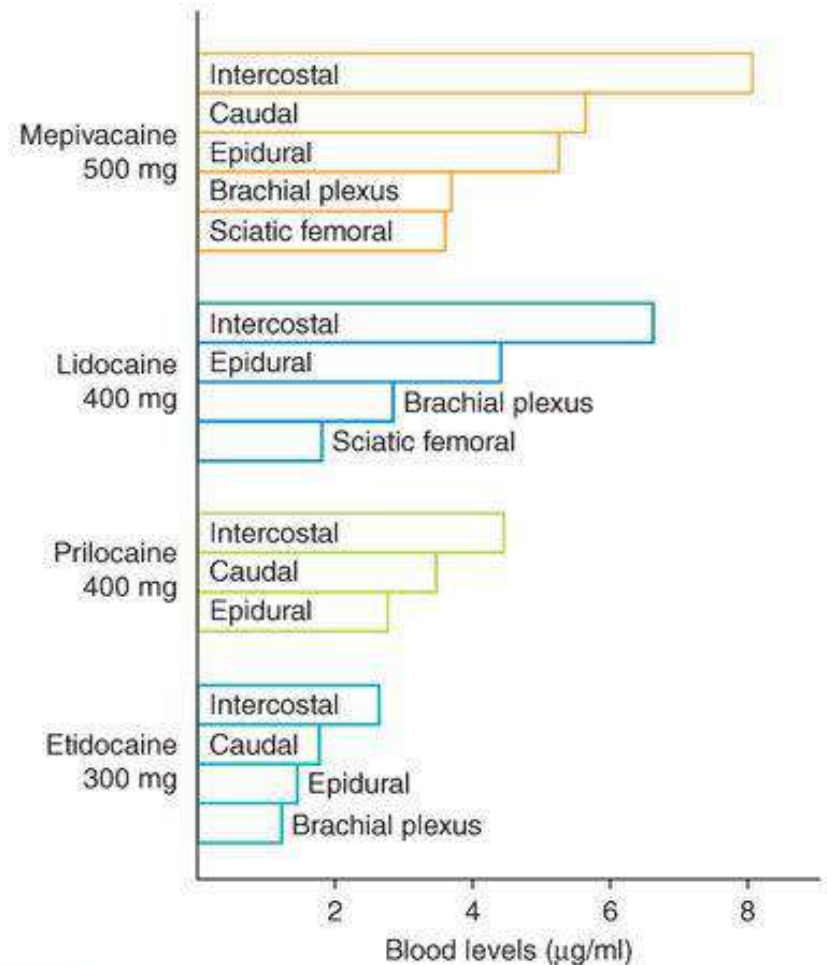
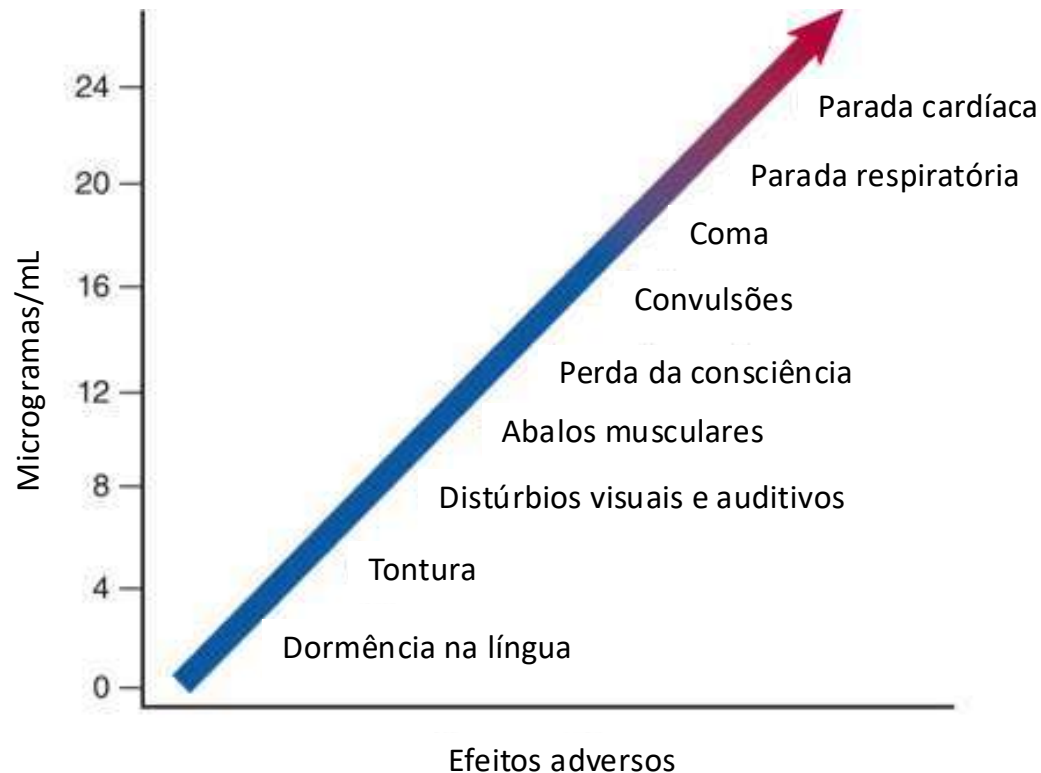


FIGURE 10-4 Peak plasma concentrations of local anesthetic are influenced by the site of injection for accomplishment of regional anesthesia. (From Covino BG, Vassallo HL. *Local anesthetics: Mechanisms of action and clinical use*. New York, NY: Grune & Stratton; 1976, with permission.)

Usos clínicos

Manifestações clínicas de toxicidade por AL



Source: J.E. Tintinalli, J.S. Stapczynski, O.J. Ma, D.M. Yealy, G.D. Meckler, D.M. Cline:
Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 8th Edition
www.accessmedicine.com
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Rotina para tratamento da toxicidade por AL

Interrompa a administração do anestésico local

Administre oxigênio a 100% sob máscara facial

Inicie manobras de ressuscitação cardiopulmonar, se necessário

- Baixas doses de adrenalina, se suspeita de intoxicação por AL
- Vasopressina NÃO recomendada

Trate convulsões

- Midazolam 0,05 – 0,1 mg/kg
- Tiopental 1 mg/kg
- Propofol 0,5 - 2 mg/kg

Administre Intralipid 20%

- 1,5 mL/kg bolus i.v. em 1 minuto. Repita a cada 5 min até um máximo de 3 vezes
- Inicie infusão 15 ml/kg/h

Trate arritmias cardíacas

- Evite lidocaína
- Cuidado com betabloqueadores (depressão miocárdica)
- Considere amiodarona
- Considere marcapasso transcutâneo ou transvenoso em caso de ritmo bradicárdico com pulso, sintomático

Outras medidas

- **Bicarbonato** de sódio para manter o pH > 7.25
- Continue as manobras de RCR por período de **no mínimo 60 minutos**
- ECMO

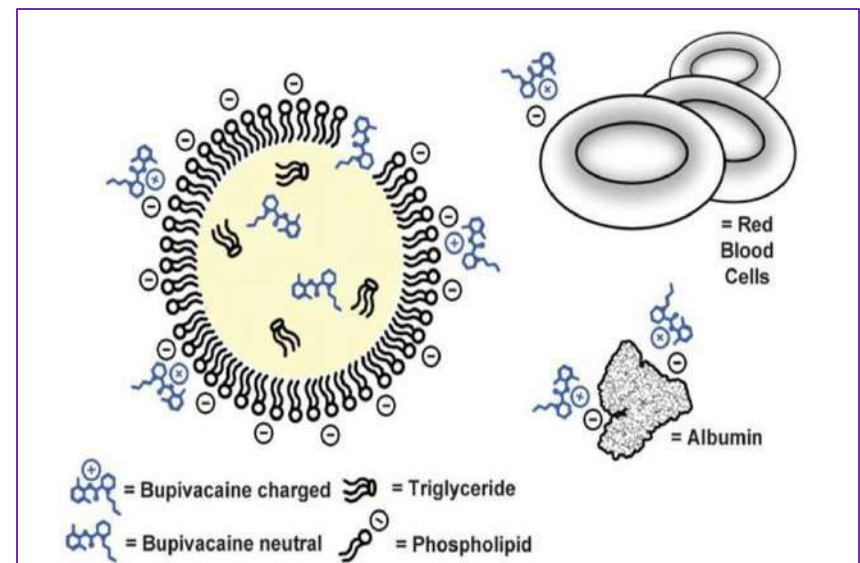
Mecanismo de ação do Intralipid



O intralipid é uma mistura de triglicerídeos (principalmente de cadeia longa) emulsionada com fosfolípido de ovo.

As gotículas lipídicas resultantes contêm um núcleo não polar de triglicerídeos circundado por uma camada de fosfolípidos / triglicerídeos com potencial negativo (-40mV).

- As moléculas da forma neutra do AL (B) são movidas para o núcleo hidrofóbico.
- As moléculas da forma ionizada (BH^+), ligam-se aos fosfolípidos carregados negativamente na superfície das gotículas.





Anestésicos locais

Parte IV – Aplicações

- Anestesia tópica
- Anestesia infiltrativa
- Bloqueios de nervos periféricos
- Outras aplicações

Paciente masculino, 78 anos, chega à emergência com quadro de obstrução urinária. Ao exame, apresenta macicez à percussão do hipogástrio.

Você decide passa uma sonda vesical.

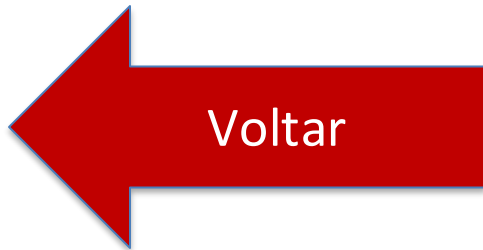
Qual o volume de lidocaína gel e quanto tempo você esperaria para introduzir a sonda vesical depois da anestesia tópica da uretra?

20 ml – 5 minutos

10 ml – 10 minutos

5 ml – 10 minutos

Respostas incorreta!



Resposta correta!



Aplicações dos conhecimentos adquiridos nesta aula

Anestesia tópica de mucosas



A latência dos anestésicos locais nas mucosas é de aproximadamente 5 minutos.

Você instalará uma linha venosa para transfusão de sangue em uma criança de 6 anos, portadora de neoplasia. Você decide fazer um anestesia tópica para evitar dor durante a punção venosa com cateter calibre 20G em uma área de 5 x 2 cm na fossa antebubital E do menino.

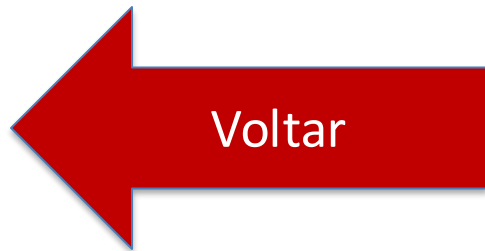
Qual a dose de EMLA e a latência indicadas para anestesia do local de punção?

0,25 – 0,5 g – 15 minutos

0,5 - 1 g – 20 minutos

0,5 – 1 g – 60 minutos

Respostas incorreta!



Resposta correta!



Aplicações dos conhecimentos adquiridos nesta aula

Anestesia tópica da pele - EMLA



A Mistura Eutética de Anestésicos Locais (EMLA) é uma emulsão de uma mistura 1: 1 de lidocaína e prilocaína. A alta concentração da forma básica nas microgotículas da emulsão garante uma penetração eficaz na pele. A dose de EMLA é 0,5 a 1g/10 cm². O creme deve ser aplicado 1/2 a 1 hora antes do procedimento e o local deve ser coberto por filme plástico. A duração da anestesia é de 1 a 2 horas.

Homem 20 anos, 70 kg, 168 cm, com ferimento lacero-cortante na coxa D, com aproximadamente 15 cm de extensão, atingindo a pele, TCSC, fascia e músculo reto anterior, com 3 cm de profundidade.

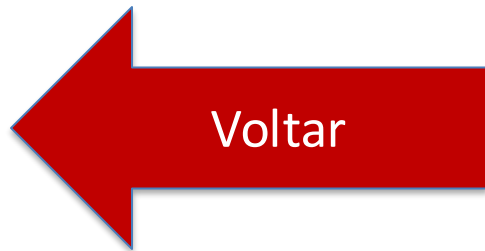
Qual a dose máxima de lidocaína sem vasoconstritor que você poderia utilizar para tratar esta ferida?

280 mg

350 mg

490 mg

Respostas incorreta!



Resposta correta!



Homem 20 anos, 70 kg, 168 cm, com ferimento lacero-cortante na coxa D, com aproximadamente 15 cm de extensão, atingindo a pele, TCSC, fascia e músculo reto anterior, com 3 cm de profundidade.

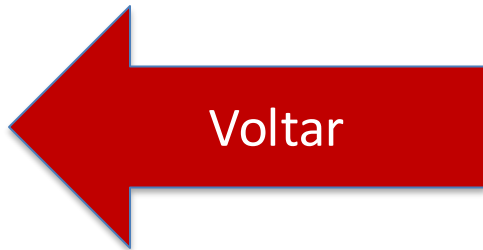
Qual o volume máximo de lidocaína a 1% sem vasoconstritor que você poderia utilizar para tratar esta ferida?

28 ml

35 ml

49 ml

Respostas incorreta!

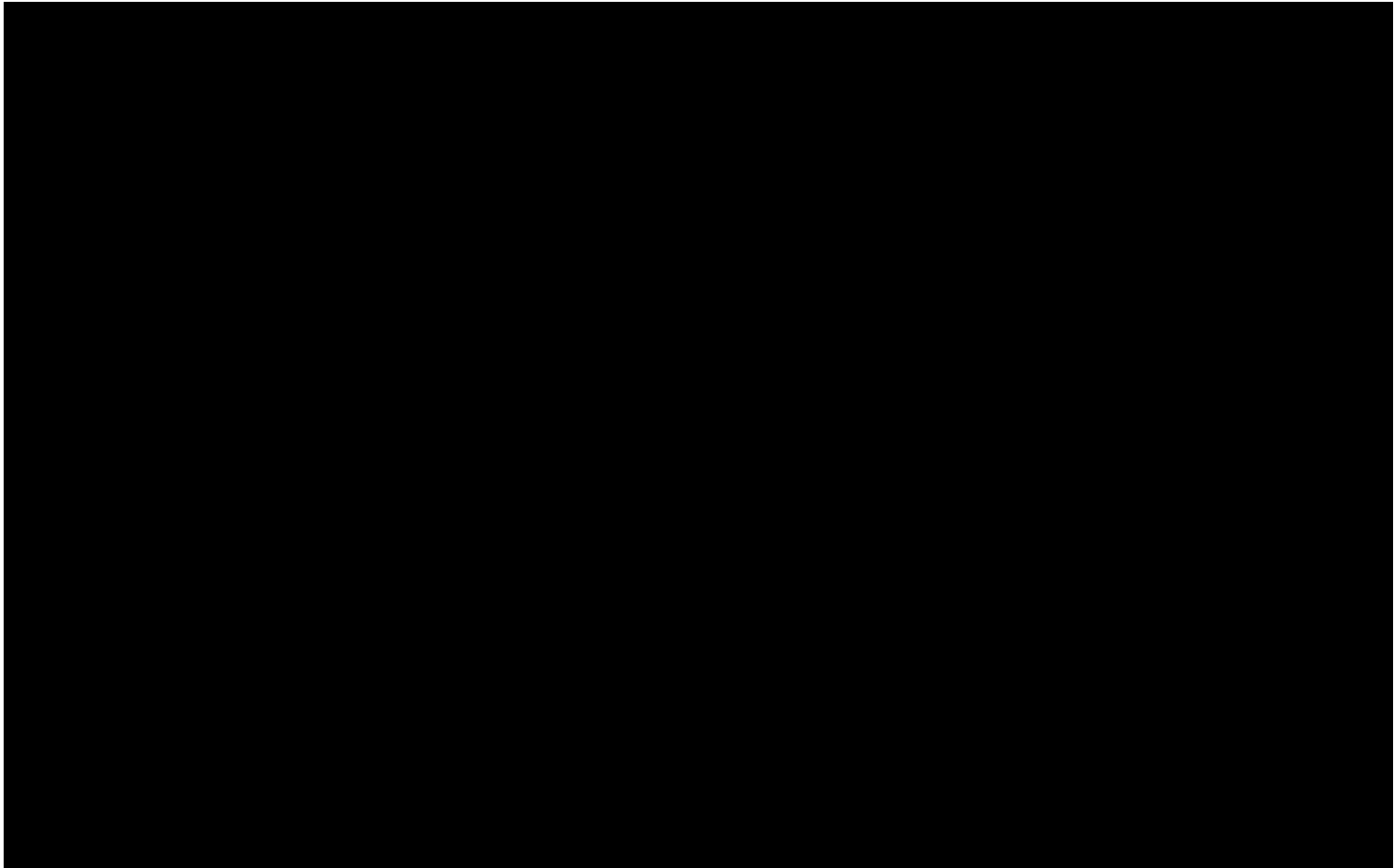


Resposta correta!

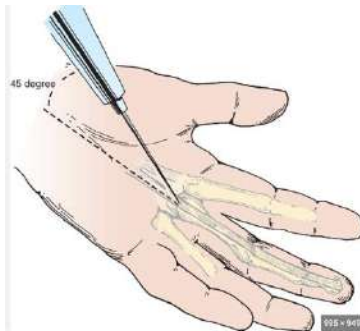


Aplicações dos conhecimentos adquiridos nesta aula

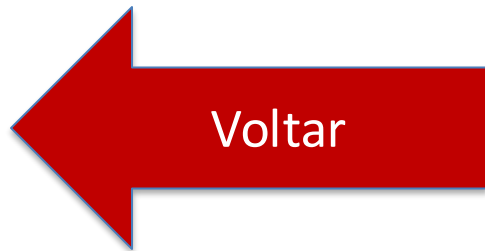
Anestesia infiltrativa



Mulher 20 anos, 70 kg, 168 cm, com unha encravada em dedo da mão.
Onde você evitaria aplicar o anestésico local?



Respostas incorreta!

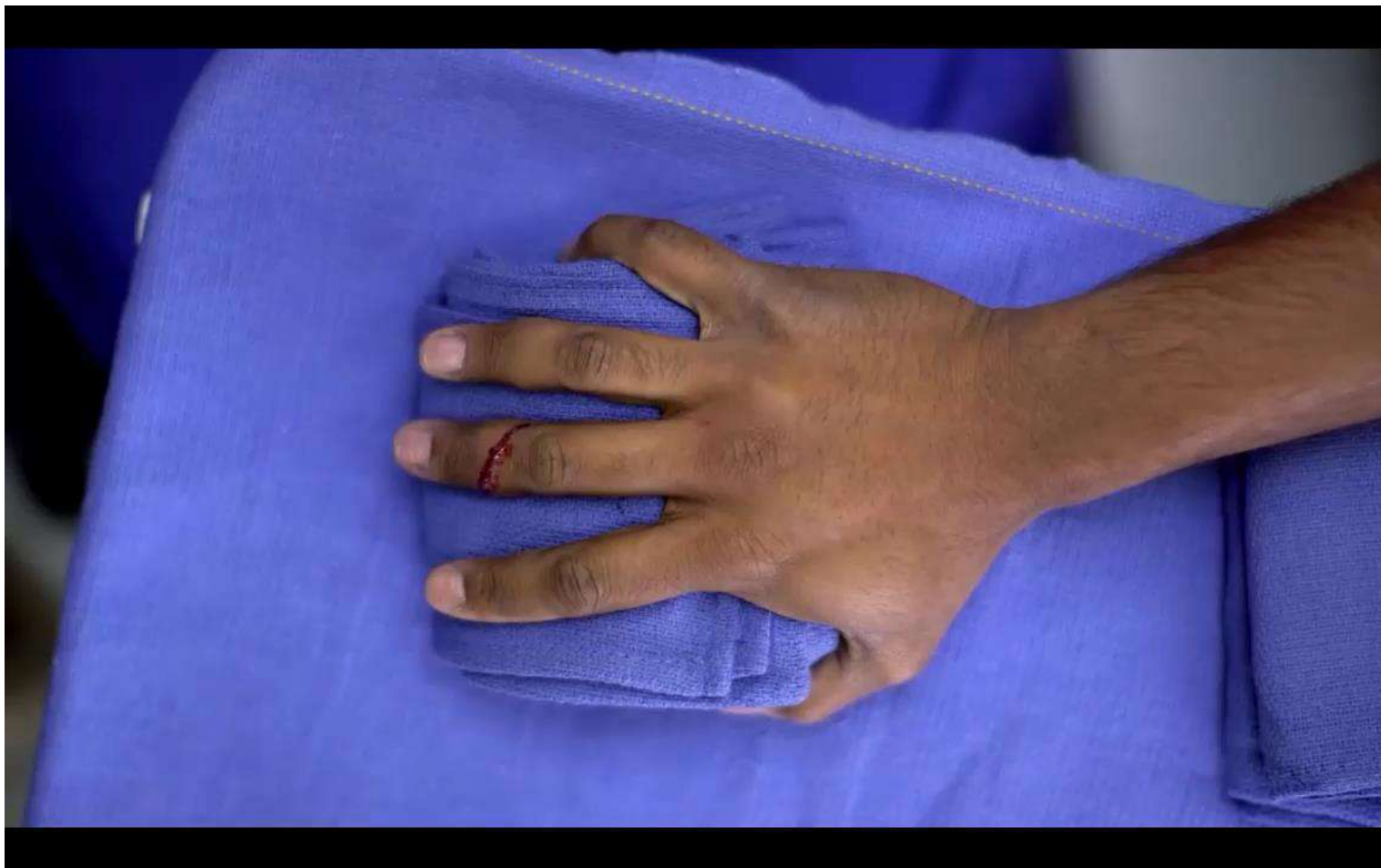


Resposta correta!



Aplicações dos conhecimentos adquiridos nesta aula

Bloqueio de nervos digitais



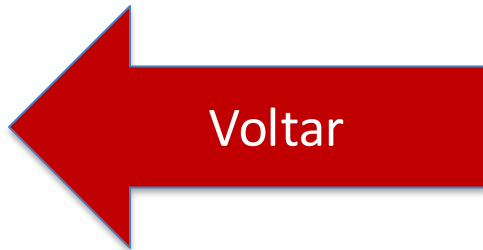
Que solução de anestésico local você evitaria para o bloqueio digital?

Lidocaína a 1%

Lidocaína a 2%

Lidocaína a 1% com vasoconstritor

Respostas incorreta!



Resposta correta!



Fim da
parte IV

