

Terça-feira, 31 de outubro de 2006.  
Anestésicos locais. Profa. Daniele.

Essa aula foi preparada de maneira a tornar desnecessária a leitura das transparências do professor.

### Anestesia local

- Perda da sensibilidade em uma área circunscrita do corpo causada pela inibição do processo de condução nos nervos periféricos.
- Perda de sensibilidade sem indução de inconsciência.

### Propriedades ideais de um anestésico local

A droga que tiver a maioria dessas propriedades corresponde ao ideal. Toda droga possui prós e contras: muitas vezes uma droga não é irritante, mas não é eficaz, não devendo ser utilizada.

- **Não deve ser irritante:** não deve levar dano ao tecido (pele ou mucosa).
- **Não deve determinar alteração permanente da estrutura do nervo:** deve bloquear temporariamente a condução do estímulo nervoso por aquele nervo (ou terminação nervosa) e não deve causar parestesia ou lesão do nervo.
- **Pequena toxicidade sistêmica:** o anestésico é injetado no tecido, não no interior de nervos ou de vasos sanguíneos. Entretanto, como o tecido é irrigado, uma vez dentro da corrente sanguínea, o anestésico vai circular o corpo inteiro. Pode, então, provocar alteração em um ou outro tecido, dependendo da afinidade com que interage nestes locais. Assim, estando no sangue, o anestésico pode causar toxicidade sistêmica.
- **Deve ser eficaz:** a eficiência é realizar o procedimento sem que o paciente sinta dor.
- **Tempo de latência deve ser o menor possível:** o intervalo entre a aplicação e a possibilidade de intervenção sem dor (latência) deve ser curto.
- **Duração deve ser longa o suficiente para realização do procedimento, embora não tão longa a ponto de exigir uma recuperação demorada:** existem anestésicos de curta, média e longa duração, específicos para cada procedimento. A duração prolongada pode fazer com que a pessoa se machuque e não perceba (comum em crianças que após procedimentos odontológicos ficam mordendo a língua e bochechas).

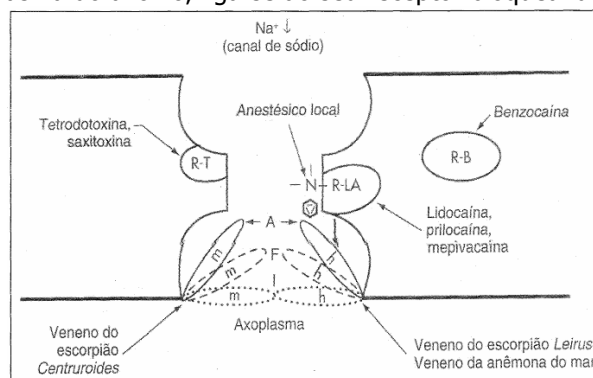
### Mecanismo de ação dos anestésicos locais

#### Teoria do receptor específico

- O bloqueio da condução consiste em reduzir a permeabilidade dos canais iônicos ao sódio, ligando-se a receptores específicos na face interna da membrana.

O anestésico possui um receptor específico dentro do canal de sódio e quando se liga ao mesmo bloqueia o canal, impedindo a entrada de sódio. Deste modo, não há despolarização e, conseqüentemente, potencial de ação e condução do impulso nervoso.

O canal de sódio possui sítios para várias substâncias capazes de inibi-lo. Nessa proteína de membrana (o canal) há um receptor que vai ser ligar ao anestésico local. Este receptor só é sensível ao anestésico na face interna da membrana. Assim, o anestésico local sendo lipossolúvel não passa pelo canal e sim pela bicamada lipídica e uma vez dentro do nervo, no citoplasma do axônio, liga-se ao seu receptor bloqueando o canal de sódio.



### Estrutura química dos anestésicos locais

O anestésico local é uma molécula anfipática possuindo uma parte hidrofílica ligada a uma cadeia intermediária que se conecta à parte lipofílica.

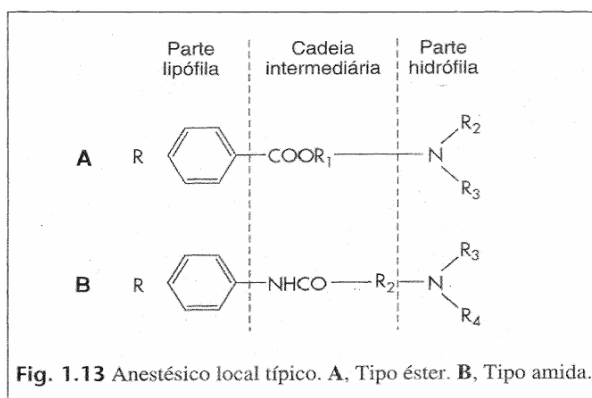
A cadeia intermediária (CI) pode conter um éster ou uma amida. Deste modo:

- Quando CI for um éster trata-se de um anestésico local tipo éster.
- Quando CI for uma amida trata-se de um anestésico tipo amida.

Essa classificação é importante dado o metabolismo diferencial das drogas: anestésicos do tipo éster são metabolizados no plasma e por isso são preferencialmente administrados em pacientes com insuficiência hepática já que os anestésicos do tipo amida são metabolizados no fígado.

A parte lipofílica é importante porque permite a passagem pela membrana e o alcance do citoplasma do axônio pelo anestésico.

A parte hidrossolúvel é importante porque na maioria das vezes esses anestésicos devem ser solubilizados em água ou em solução salinas porque são injetados. Assim, os anestésicos tópicos não necessitam dessa parte hidrofílica.



### Classificação dos anestésicos locais

- **Ésteres:** Os AL com ligação éster são prontamente hidrolisados em uma solução aquosa: no plasma pelas esterases plasmáticas.
- **Amidas:** os AL com ligação amida são relativamente resistentes à hidrólise plasmática e por isso podem ter um nível de toxicidade maior.

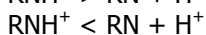
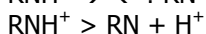
**Uma droga com ligação amida é excretada inalterada na urina em um percentual maior do que uma droga com ligação éster.**

### Características dos anestésicos locais

- São compostos alcalinos, ou seja, bases fracas, pouco solúveis na água e instáveis quando expostos ao ar: a molécula do anestésico em si é inutilizável para fins clínicos e por isso para serem comercializados, os AL passam por processos que terminam por permitir que sejam injetados. A primeira alteração é a adição de um ácido clorídrico à molécula de anestésico que permite a formação de um sal.
- São comercializados na forma de sais → hidrossolúveis e estáveis. Podem ser usados clinicamente.
- A acidificação do tecido diminui a eficácia do AL: em área inflamada a anestesia não é eficaz.
- Podem estar associados a vasoconstrictores (ex. cloridrato de lidocaína com adrenalina).

### Dissociação dos AL

SAL (CLORIDRATO) → Dissolvido em água ou solução salina estéril.



Dependendo do pH e do pKa da solução, uma molécula pode estar na forma carregada ou na forma molecular. Assim, o cloridrato pode estar na forma de um íon ou na forma de base molecular.

Molécula carregada = forma iônica ou catiônica.

Molécula não-carregada = forma molecular ou de base.

Se o meio for rico em prótons, a maior porcentagem dos sais dissolvidos vai estar na forma ionizada. Entretanto, se o meio for pobre em prótons (meio alcalino), a maior porcentagem dos sais vai estar na forma de base.

Teoricamente, quanto mais alcalino é o meio melhor é a eficácia do AL. Entretanto, se o meio for muito alcalino, o anestésico local pode se precipitar. Existem drogas com pKa ótimo, mas o pH da solução pode interferir na eficiência das mesmas.

### **Constante de dissociação do AL específico**

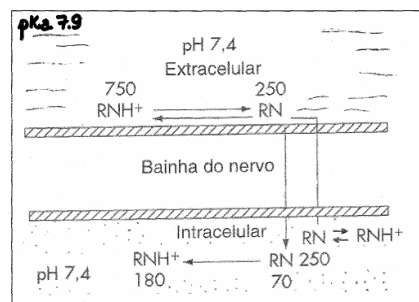
pKa → é a medida da afinidade da molécula por íons hidrogênio.

$\text{LogBASE/ACIDO} = \text{pH} - \text{pKa}$  !

O que vai determinar quanto de forma molecular e quanto de forma iônica existe na solução é a equação de Handerson-Hasselbach. A equação mostra quanto da droga está carregada e quanto está na forma molecular.

Exemplo:

Injetou uma droga com pKa 7,9 no interstício de um tecido com pH 7,4 (a droga não deve ser injetada no nervo, mas quanto mais perto do mesmo, melhor). A droga tem que se difundir bem no tecido onde vai ser injetada. Neste pH e neste pKa das mil moléculas injetadas 25% vão estar na forma molecular e 75% vão estar na forma iônica. Somente a forma molecular (25% das moléculas injetadas) é capaz de atravessar a membrana plasmática, ou seja, 250 moléculas vão entrar no nervo. Forma-se um novo equilíbrio e dentro da célula 25% ficam na forma molecular (70 moléculas) e 75% vão para a forma carregada. Perceba que no interior da célula é interessante ter mais forma iônica porque é quem se liga ao receptor. Em regiões inflamadas onde o pH é baixíssimo pela liberação de produtos, às vezes até 90% do AL estarão na forma de íons e, deste modo, a droga não conseguirá entrar na célula.



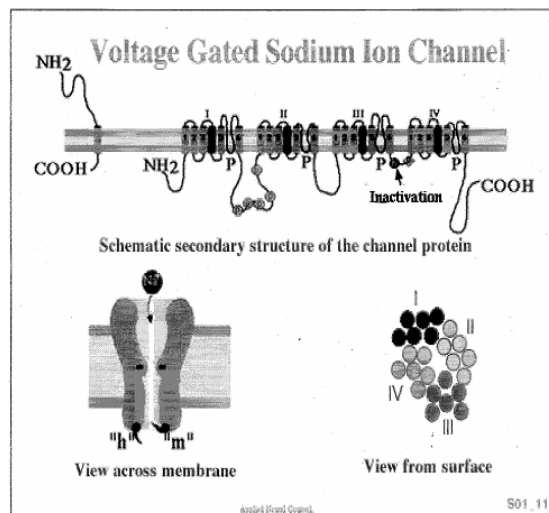
### **Fatores que influenciam a ação dos anestésicos**

- pKa → velocidade de início da ação. Se o AL tiver muita afinidade pelo hidrogênio (pKa elevado), ele demorará muito mais tempo para entrar no nervo. Se a afinidade for menor, vai haver mais forma molecular da droga e ela vai entrar com maior facilidade.
- Lipossolubilidade → Potência. A lipossolubilidade é importante para atravessar membrana plasmática.
- Ligação protéica → relação com tempo da ação (duração da atividade). O receptor é uma proteína → se uma proteína se liga à proteína e logo se desliga, a ação acaba. Se a ligação fica permanecida, maior é a duração. Também é relacionada à toxicidade pq os AL podem se ligar a proteínas plasmáticas, e se a ligação for mais forte, menor da droga chega ao cérebro, ao coração.
- Difusibilidade no tecido não-nervoso → início da ação.
- Atividade vasodilatadora → potência e duração do anestésico. Todo AL em si possui uma atividade vasodilatadora. Quanto maior a atividade vasodilatadora do AL, maior será sua captação para o sangue e mais intensa será a necessidade de administrar doses maiores e sucessivas. Além disso, esse escape do anestésico para a corrente sanguínea pode induzir toxicidade. São por esses motivos que os AL são conjugados com vasoconstrictores.

## Farmacologia dos Anestésicos Locais

### Farmacodinâmica

- Bloqueio do canal de sódio regulado por voltagem.
- Os AL ligam-se a receptores próximos da extremidade intracelular do canal e o bloqueiam de forma dependente do tempo e da voltagem.
- Em cada canal a ligação do AL resulta em bloqueio da corrente de sódio.
- Bloqueio da condução: inexistência de potenciais de ação propagados.



### Farmacocinética

#### Absorção

- **Via oral:** os AL são pouco absorvidos pelo TGI depois de administração oral (exceto a cocaína). Cloridrato de tocainida → utilizado como agente anti-arrítmico.
- **Via tópica:** os AL são absorvidos em velocidades diferentes depois de sua aplicação nas mucosas. A velocidade de absorção depende do tipo de mucosa. Devem ser utilizados em mucosas ou em pele não íntegra porque em pele íntegra não são capazes de se difundir. Hoje em dia, existe uma mistura de AL que se difunde em pele íntegra (utilizados principalmente em crianças para retirada de sangue, por exemplo). Atenta-se que se trata de uma mistura e não do anestésico em si.
- **Injeção:** a velocidade de absorção dos AL depois da injeção (IM, IV ou subcutânea) tem relação com a vascularização no local da injeção e com a vasoatividade da droga.

#### Distribuição

- Depois de absorvidos para o sangue, os AL distribuem-se pelo organismo até atingirem **todos** os tecidos.
- Todos os AL atravessam rapidamente a barreira hematoencefálica. Também cruzam com rapidez a placenta e entram no sistema circulatório do feto em desenvolvimento. Por isso evita-se uso em primeiro e segundo trimestre de gravidez. Entretanto, a administração ou não do AL nesse período baseia-se na relação risco/benefício.

#### Metabolismo

- **Tipo Éster:** são hidrolisados no plasma → pseudocolinesterase. PABA (ácido para-aminobenzóico) é um metabólico desses AL ésteres e pode estar associado a reações alérgicas. Raramente uma amida causa reações alérgicas e o não é o AL tipo éster quem vai causar e sim um de seus metabólicos (PABA).
- **Tipo amida:** o principal local de biotransformação das drogas tipo amida é o fígado.

**Excreção**

- Rins → principais órgãos excretores dos AL e seus metabólicos.
- Parte da dose do AL excreta-se inalterada na urina.
- Os ésteres aparecem na urina mais na forma inativa do que as amidas.

**Ações sistêmicas dos anestésicos locais**

Essas ações vão se manifestar mais nos órgãos que utilizam canais de sódio para seu funcionamento (SNC, músculos, coração, etc) e pouco vão aparecer em órgãos que não os utilizam (pele, por exemplo).

**SNC:** alvo principal dessas drogas.

- Ação depressora.
- Níveis tóxicos → crise convulsiva tônico-clônica generalizada (pico de excitação); depressão respiratória. Quanto maior o nível tóxico maior o nível de depressão. Então por que ocorrem a crise e o pico de excitação? Esses anestésicos possuem uma afinidade muito grande pelos interneurônios inibitórios: a primeira via que é prontamente bloqueada é a via inibitória. A seguir, o aumento da dose (ainda em níveis tóxicos) deprime inclusive a via excitatória promovendo depressão respiratória, apnéia e óbito.

**Sistema Cardiovascular:**

- **Ação direta no miocárdio:** ação depressora.
  - Diminuição da excitabilidade elétrica do miocárdio.
  - Redução da velocidade de condução.
  - Diminuição da força de contração.
- **Ação direta na vasculatura periférica:** vasodilatação.

**Classificação dos anestésicos locais****Ésteres****Ésteres do ácido benzóico**

Butacaína  
Cocaína  
Benzocaína  
Hexilcaína  
Piperocaína  
Tetracaína

**Amidas**

Articaína  
Bupivacaína  
Dibucaína  
Etidocaína  
Lidocaína  
Mepivacaína  
Prilocaína

**Ésteres do ácido para-aminobenzóico:**

Cloroprocaína  
Procaína  
Propoxicaína

**Associação dos anestésicos locais com vasoconstrictores****Vantagens do uso dos vasoconstrictores**

- Reduzem fluxo sanguíneo para o local da injeção (diminuição do sangramento).
- Retardam a absorção do anestésico para o sistema cardiovascular.
- Níveis menores de AL chegam ao sangue → diminuição o risco de toxicidade.
- Aumentam o tempo de ação do anestésico.

**Drogas simpatomiméticas ou adrenérgicas****Catecolaminas**

Adrenalina  
Noradrenalina  
Levonordefrina  
Isoproterenol  
Dopamina

**Aminas não catecólicas**

Anfetamina  
Metanfetamina  
Efedrina  
Fenilefrina

**Mecanismos de ação**

- Ação direta: atuam diretamente nos receptores adrenérgicos.
- Ação indireta: atuam liberando noradrenalina das terminações nervosas adrenérgicas.
- Ação mista

Droga	Alfa1	Alfa2	Beta1	Beta2
Adrenalina	+++	+++	+++	+++
Noradrenalina	++	++	++	+
Levonordefrina	+	++	++	+

**Felipressina**

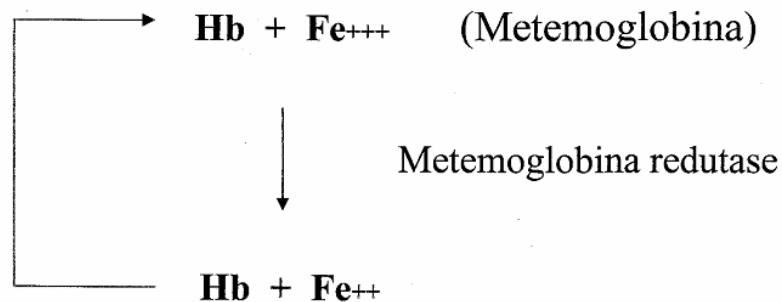
- Análogo sintético da vasopressina.
- É uma amina não-simpatomimética classificada como vasoconstrictora.
- Receptores V1.
- Boa para pacientes com disritmia, hipertensão.

**Contra-indicações do uso de vasoconstrictores**

- Pacientes portadores de doença cardiovascular **grave**.
- Pacientes com disfunção da tireóide, diabete (adrenalina atua no metabolismo da glicose), sensibilidade ao sulfito. Este é adicionado ao anestésico para dar estabilidade e tempo de duração para a solução. O sulfito também é utilizado para permitir adição do vasoconstrictor.
- Pacientes em uso de inibidores da MAO, imipramínicos: esses indivíduos já possuem uma quantidade mais elevada de adrenalina e noradrenalina na corrente sanguínea e o uso concomitante com vasoconstrictores pode promover uma interação medicamentosa indesejável.
- Pacientes em uso de beta-bloqueadores: esses pacientes já possuem muita adrenalina atuando sobre receptores alfa que contribuem para hipertensão.

**Configuração química dos AL**

Agente	Parte lipófila	Cadeia intermediária	Hidrófila
<i>Esteres</i>			
Procaina		COOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	
Cloroprocaina		COOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	
Tetracaina		COOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	
<i>Amidas</i>			
Prilocaina		NHCOCH(CH <sub>3</sub> )	
Articaina		NHCOCH(CH <sub>3</sub> )	
Mepivacaína		NHCO	
Lidocaína		NHCOCH <sub>2</sub>	
Bupivacaína		NHCO	
Etidocaína		NHCOCH(CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	

**Metemoglobinemia**

- Articaína e Prilocaína.
- A medida que os níveis de metemoglobina aumentam, podem ser notados sinais e sintomas clínicos de cianose e angústia respiratória.

A metemoglobinemia é um distúrbio hematológico que ocorre com AL do tipo articaína e prilocaína.

Alguns dos metabólicos dessas drogas convertem hemoglobina em metemoglobina.

A metemoglobina não se liga ao oxigênio e não oxigena os tecidos.

A metemoglobina redutase é responsável pela conversão de metemoglobina em hemoglobina normal. A medida que os níveis sanguíneos de metemoglobina aumentam, podem ser notados sinais e sintoma clínicos de cianose e angústia respiratória. Assim, se o médico tem conhecimento que o paciente possui níveis reduzidos dessa redutase não utiliza essas drogas.

O azul de metileno é o antídoto que compete com os metabólicos da articaína impedindo a conversão do  $\text{Fe}^{++}$  para  $\text{Fe}^{+++}$ .