



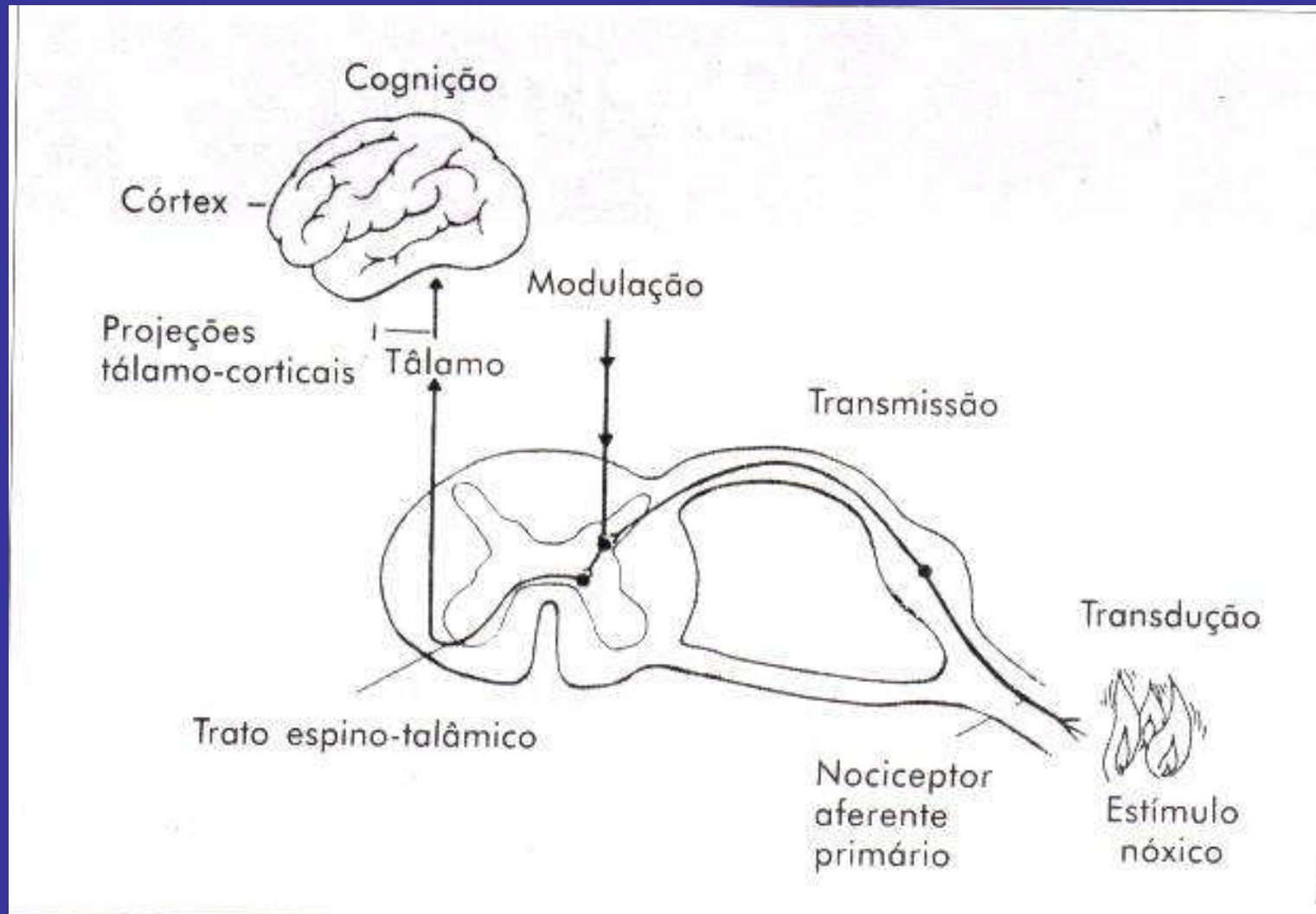
ANESTÉSICOS LOCAIS

Prof^o Adilson Marques da Silva

MEDICINA-UNIMES

2007

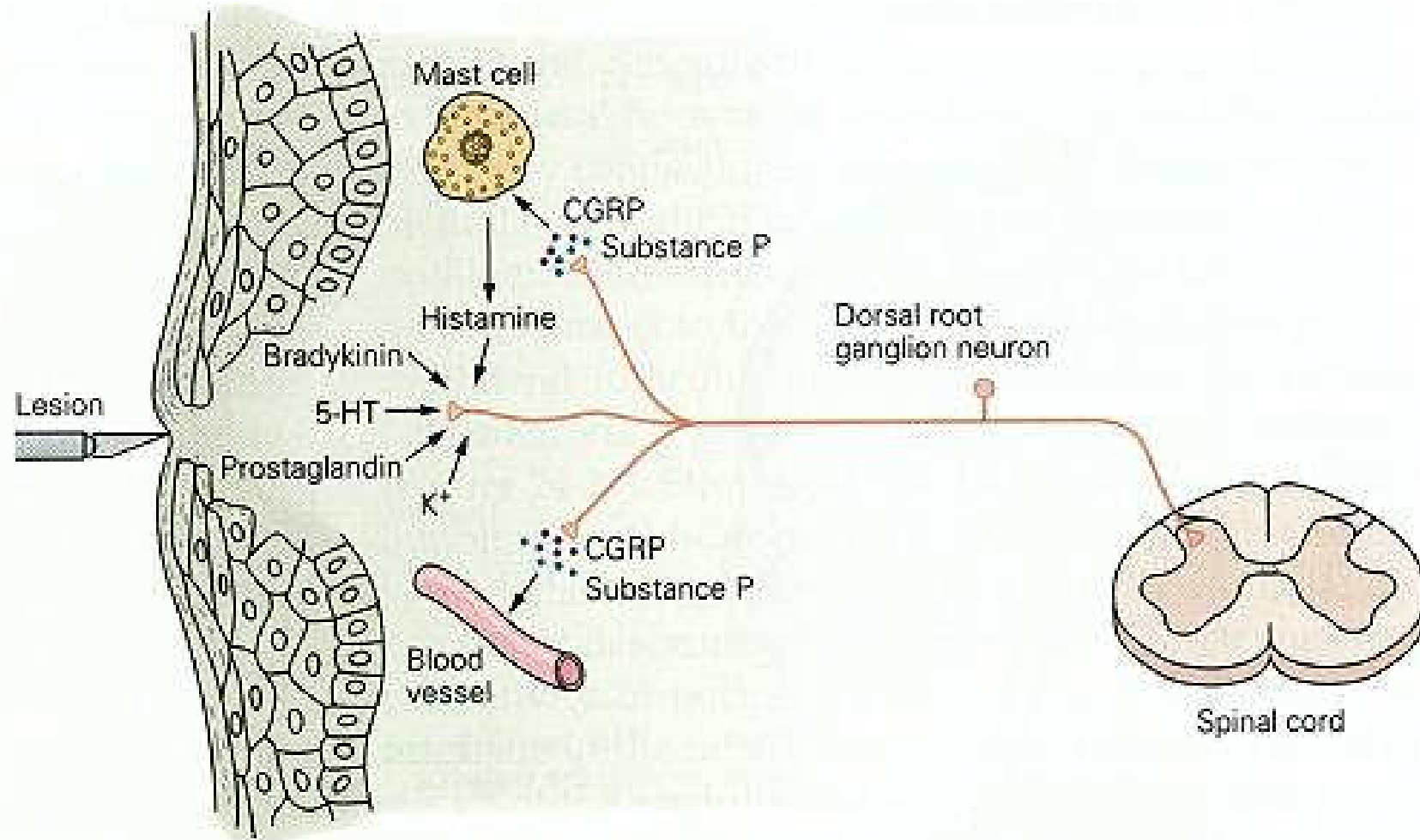
Nociceção



Nocicepção

- Lesão tissular
 1. Estimulação de nociceptores
 2. Liberação de mediadores químicos
 3. Liberação de mediadores inflamatórios

- Estimulação dos nociceptores e sensibilização



Nocicepção

- Receptores térmicos e mecânicos de baixo limiar

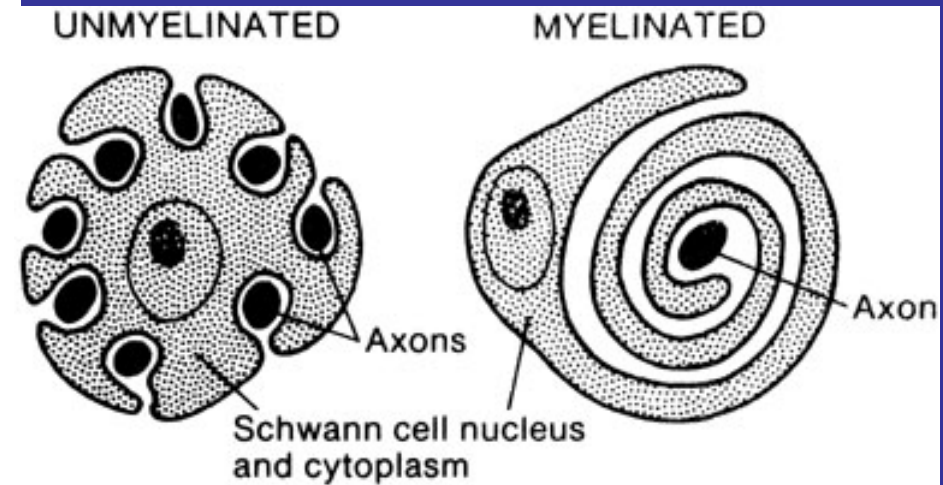
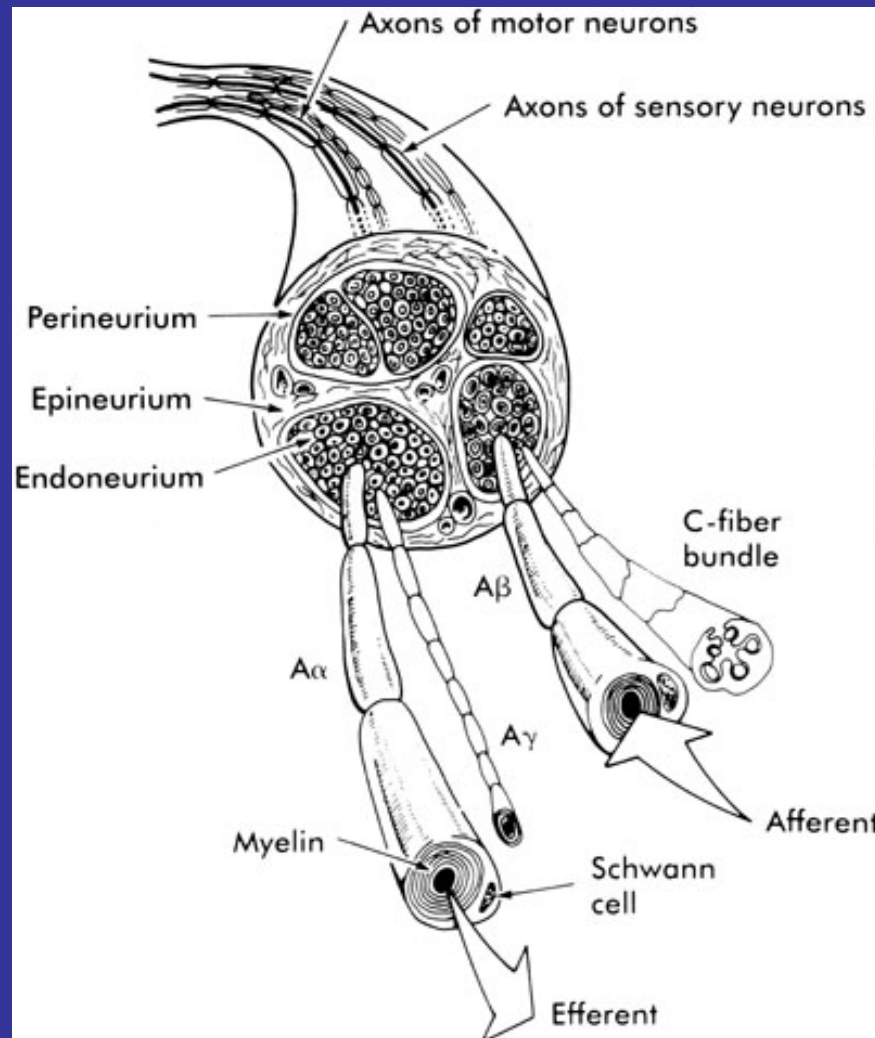
- Nociceptores

Com limiar elevado de descarga
(estímulos mecânicos e térmicos intensos)

Polimodais:

estimulados por bradicinina e outros mediadores inflamatórios e estímulos mecânicos e térmicos (fibras A delta e C)

Composição da Fibra Nervosa



Tipos de Fibras Nervosas

Classificação	Diâmetro (μ)	Mielina	Condução (m/seg)	Função
A (Alfa e Beta)	6-22	+	30-120	Motor e Propicepção
A (Gama)	3-6	+	15-35	Tônus Muscular
A (Delta)	1-4	+	5-25	Dor, Toque e Temperatura
B	<3	+	3-15	Pré-ganglionar Simpática
C	0,3-1,3	-	0,7-1,3	Pós-ganglionar Simpática

Fisiologia da Fibra Nervosa

- Potencial de repouso -60 a -70 Mv
- Na/K ATPase
- Lei do “tudo ou nada”: geração e propagação

ANESTÉSICOS LOCAIS

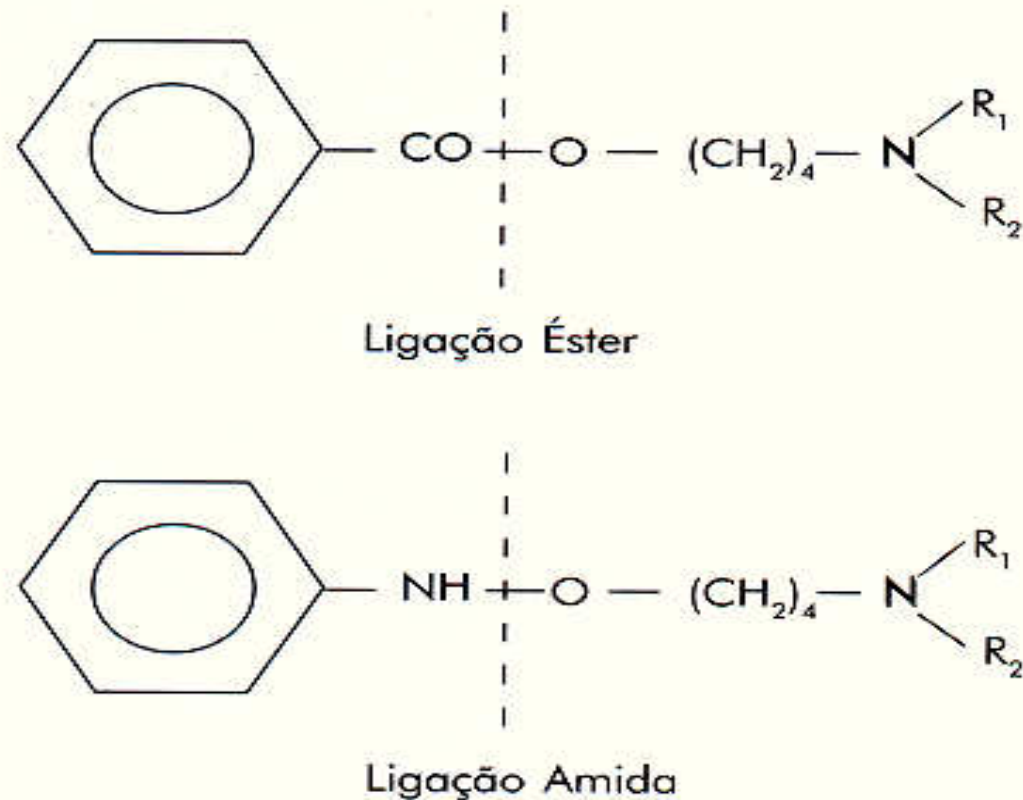


Fig. 29.1 — Estrutura química básica dos anestésicos locais (adaptado de Bendriss e cols.⁷).

ANESTÉSICOS LOCAIS

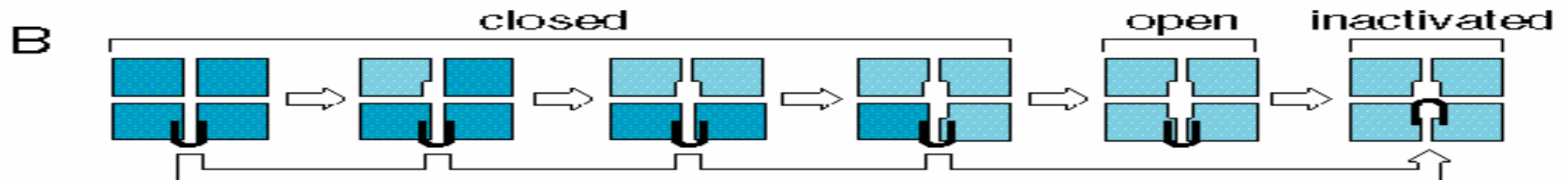
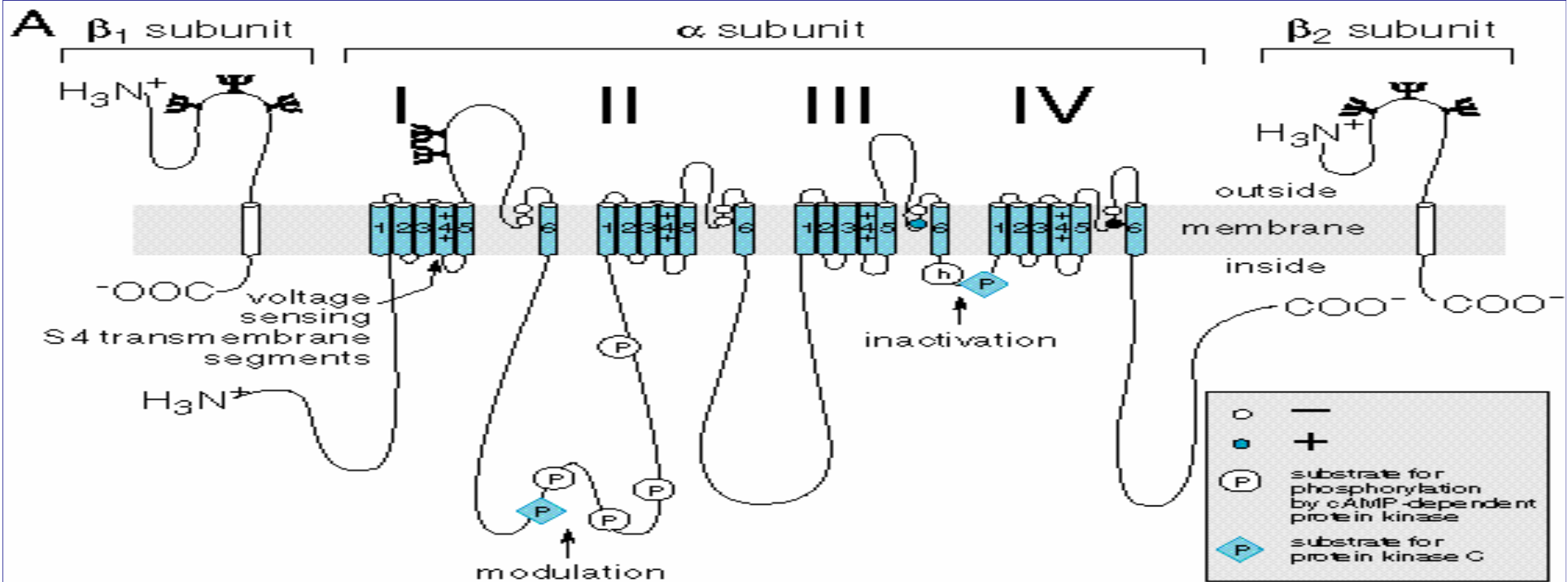
Substâncias capazes de impedir de modo reversível a condução de impulsos nas fibras nervosas.

Características Ideais:

- Irritação mínima
- Bloqueio reversível
- Boa difusibilidade
- Baixa toxicidade sistêmica
- Eficácia
- Início rápido de ação
- Duração de ação adequada

Mecanismo de Ação

- Os anestésicos locais ligam-se aos canais de sódio no estado inativado, impedindo a subsequente ativação do canal e o grande influxo transitório de sódio associado a despolarização da membrana.



ANESTÉSICOS LOCAIS

Características Clínicas

- \Rightarrow Potência, Duração e Velocidade de Ação
- Potência \Leftrightarrow Lipossolubilidade
 - Quanto \uparrow lipossolubilidade; \uparrow potência
 - \uparrow Potência; \uparrow Toxicidade
- Duração \Leftrightarrow Ligação Protéica
 - Quanto \uparrow Ligação Protéica; \uparrow Tempo de Ação
- Velocidade de Ação \Leftrightarrow Ionização

Propriedades Físico-Químicas

Amidas

	pKa	Ionização	Coef Partição (Lipossolubilidade)	Ligação Proteica
Bupivacaína	8,1	83	3420	95
Levo-Bupi	8,1	83	3420	95
Etidocaína	7,7	66	7317	94
Lidocaína	7,9	76	366	64
Mepivacaína	7,6	61	130	77
Prilocaina	7,9	76	129	55
Ropivacaína	8,1	83	775	94

Propriedades Físico-Químicas

Ésteres

	pKa	Ionização	Coef Partição (Lipossolubilidade)	Ligação Proteica
Clorprocaína	8,7	95	810	Nd
Procaína	8,9	97	100	6
Tetracaína	8,5	93	5822	94

Absorção

- Depende
 1. Local da injeção
 2. Dose total administrada
 3. Associação de vasoconstritor
 4. Propriedades farmacológicas da droga

Aditivos

Epinefrina

- ↑ Duração do bloqueio
- ↑ Intensidade do bloqueio
- ↓ Absorção sistêmica
- Efeito analgésico intrínseco por ação nos receptores α -2adrenérgicos no SNC

Efeitos da Adição de Epinefrina *Nervo Periférico*

	↑ Duração	↓ Nível Sangüíneo (%)
Bupivacaína	+	10-20
Lidocaína	++	20-30
Ropivacaína	--	ND

Efeitos da Adição de Epinefrina *Peridural*

	↑ Duração	↓ Nível Sangüíneo (%)
Bupivacaína	+	12-20
L-Bupivacaína	+	10
Lidocaína	++	20-30
Ropivacaína	--	ND

Distribuição

- É proporcional ao seu coeficiente de partição tecido-sangue, à massa e a perfusão tecidual

Biotransformação

- Deve-se principalmente a metabolização hepática
- In natura pela urina
- Metabolizada por reações enzimáticas e excretada sob a forma de vários metabólitos pelas fezes e urina

Técnica anestésica

- A anestesia regional pode ser classificada de acordo com o local da injeção do anestésico:
 1. Anestesia tópica
 2. Anestesia infiltrativa
 3. Bloqueio de nervo periférico
 4. Bloqueio epidural
 5. Raquianestesia

Ações farmacológicas

- Além de bloquear a condução de impulsos nervosos periféricos, os anestésicos locais podem agir em qualquer estrutura do organismo onde mecanismos de excitação e condução de impulsos estejam envolvidos

Sistema Nervoso Central

Parece existir um certo paradoxo:

- Em concentrações plasmáticas pequenas exibem uma propriedade anticonvulsivante
- Em níveis elevados desencadeiam convulsões

Sistema Cardiovascular

- Existem diferenças qualitativas entre os efeitos dos diversos agentes anestésicos locais.
- A lidocaína, em baixas doses, é classificada como uma droga antiarrítmica (classe I). Indicada no tratamento de arritmias ventriculares (extra-sístole ventricular, taquicardia ventricular, fibrilação ventricular)

- A bupivacaína deprime mais acentuadamente o coração, diminuindo a condução e podendo levar a batimentos ventriculares ectópicos e fibrilação ventricular.

Sistema Respiratório

- A lidocaína deprime a resposta ventilatória à hipóxia
- Cuidado em pacientes com DPOC

Toxicidade

- Praticamente desprovidos de efeitos colaterais se administrados em região anatômica apropriada e em dosagens adequadas.
- Reações tóxicas sistêmicas podem ocorrer por injeção intravascular ou intratecal acidental ou por administração de doses excessivas

Toxicidade Sistêmica

- As manifestações de toxicidade sistêmica relacionam-se diretamente à concentração sanguínea dos anestésicos locais.
- Os níveis plasmáticos necessários para desencadear sinais de toxicidade no SNC são menores que no SCV, porém, um colapso circulatório é mais difícil de conduzir

Sintomas de toxicidade

SNC:

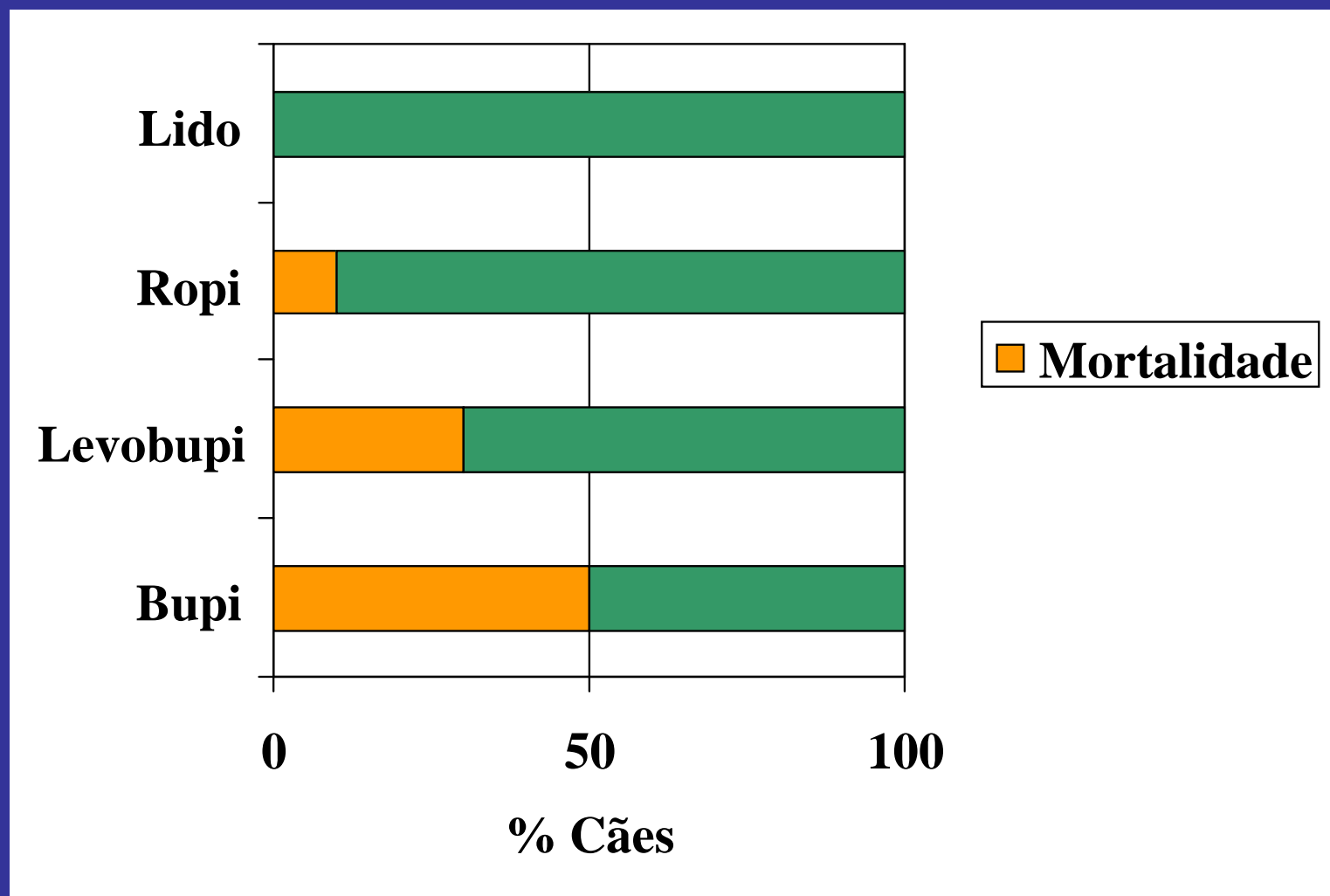
- inquietação, vertigem e dificuldade para focalizar imagem
- Dificuldade de fala e abalos musculares
- Convulsões tonicoclônicas
- Hipotensão e apnéia

Sintomas de toxicidade

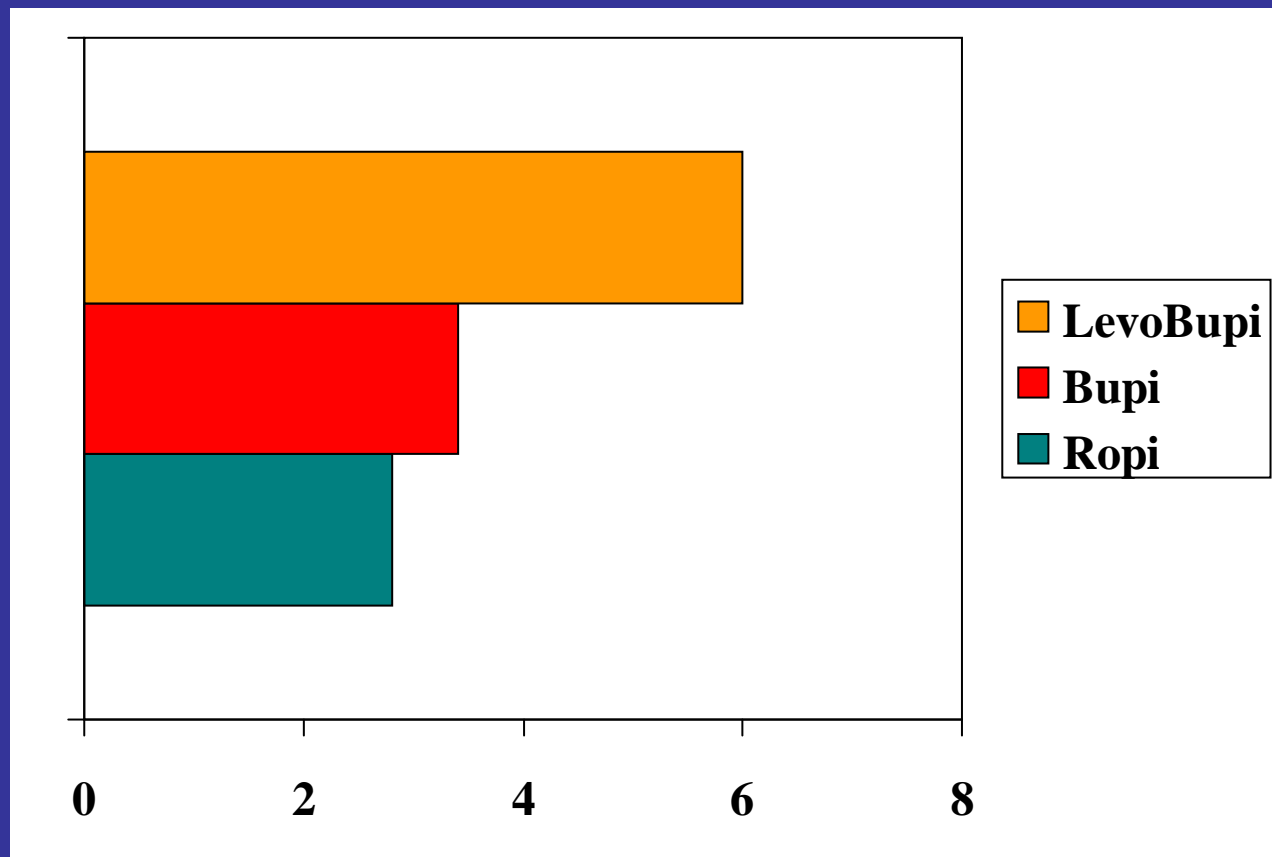
Cardiotoxicidade

- Concentrações elevadas deprimem a atividade de marca-passo do nó sinoatrial, resultando em bradicardia sinusal e até parada cardíaca.
- Também exercem um efeito sobre a atividade mecânica do miocárdio
- A ressuscitação é difícil e prolongada

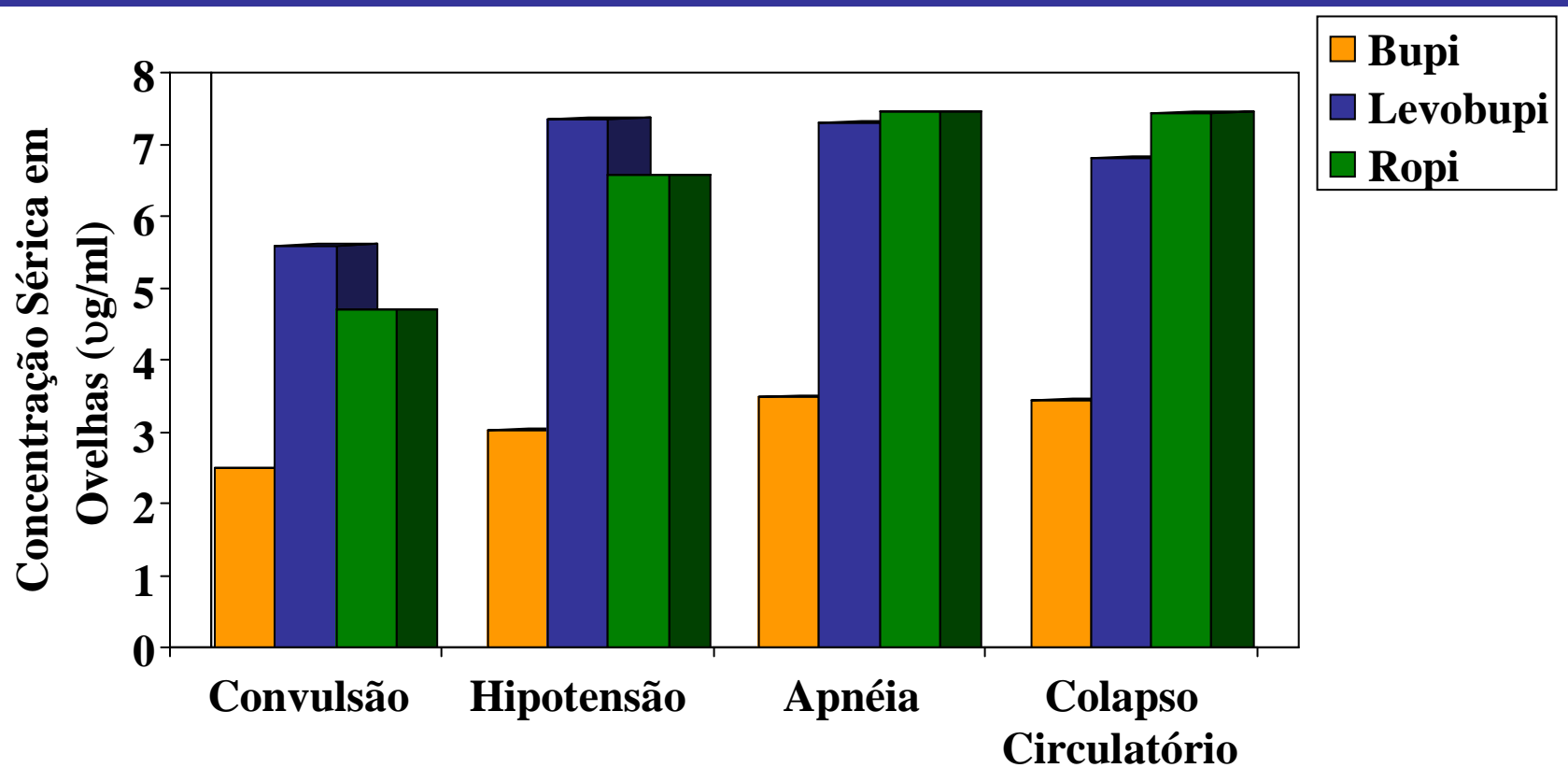
Ressucitação Após Infusão Venosa



Alargamento do QRS



Toxicidade



Efeitos sistêmicos dose-dependente de Lidocaína

CONCENTRAÇÃO PLÁSMÁTICA (μg/mL)	EFEITOS
1–5	Analgesia
5–10	Delírio Zumbido Parestesia da língua
10–15	Convulsão tônico-clônica Perda da consciência
15–25	Coma Parada respiratória
>25	Depressão cardiovascular

Reações alérgicas

- Agentes amino-ésteres (procaína) podem induzir reações alérgicas.
- Embora as amino-amidas não produzirem reações alérgicas, as preparações comerciais podem conter metilparabém, capaz de provocar hipersensibilidade.

Toxicidade

Tratamento

- Medidas de suporte
 - O₂
 - Ventilação
- Sedativos
- Drogas vasoativas
- Antiarrítmicos
- Cardioversão

Bloqueadores Neuromusculares

BNM: histórico

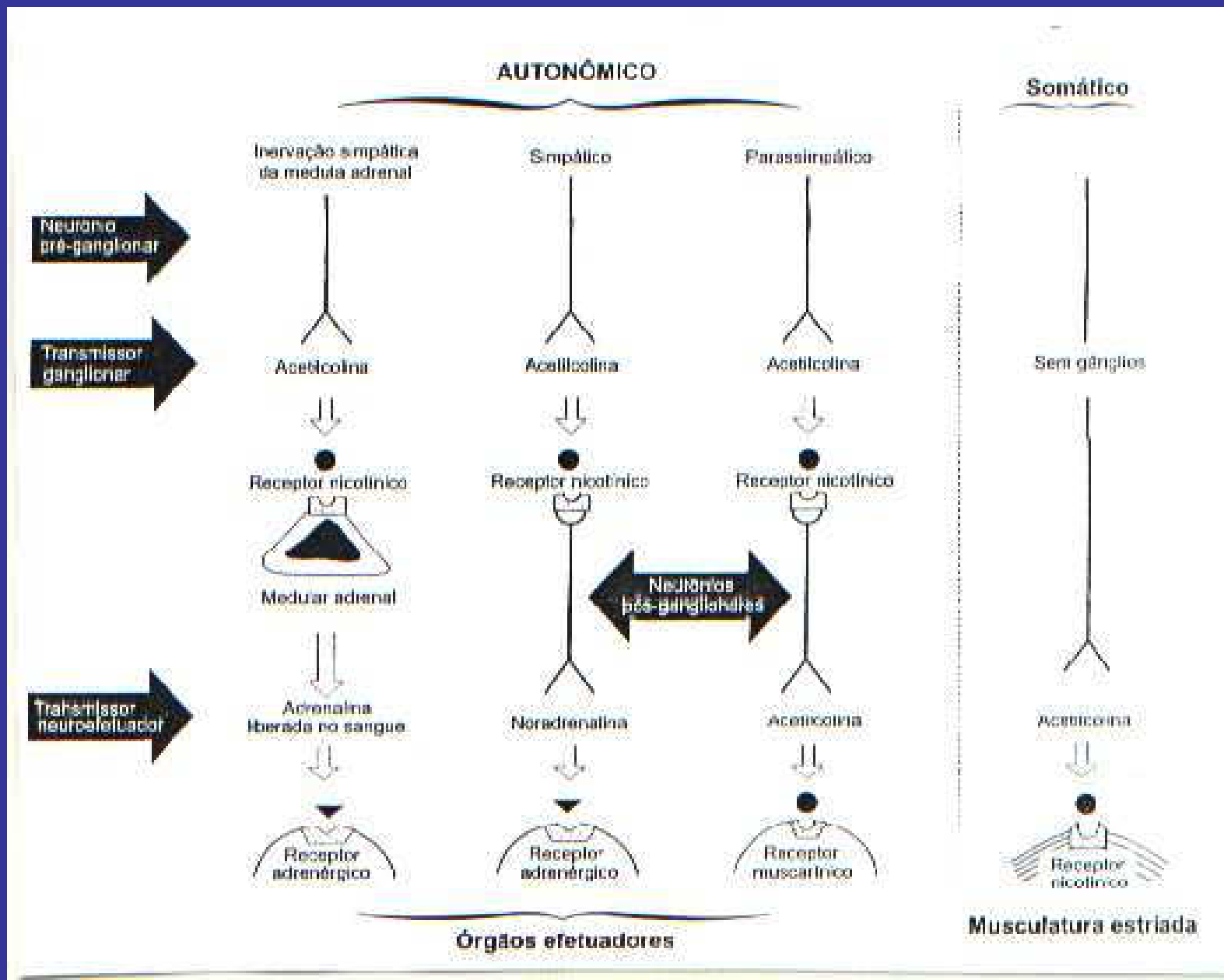
- Índios bacia amazônica veneno extremidade das flechas
- paralisia e morte da caça
- ausência de sintomas de intoxicação e morte de quem consumia
- 1850: Claude Bernard mostrou efeito periférico (entre junção nervosa e muscular)
- 1906: Langley sugere interação com “substância receptiva” na placa motora

BNM: histórico

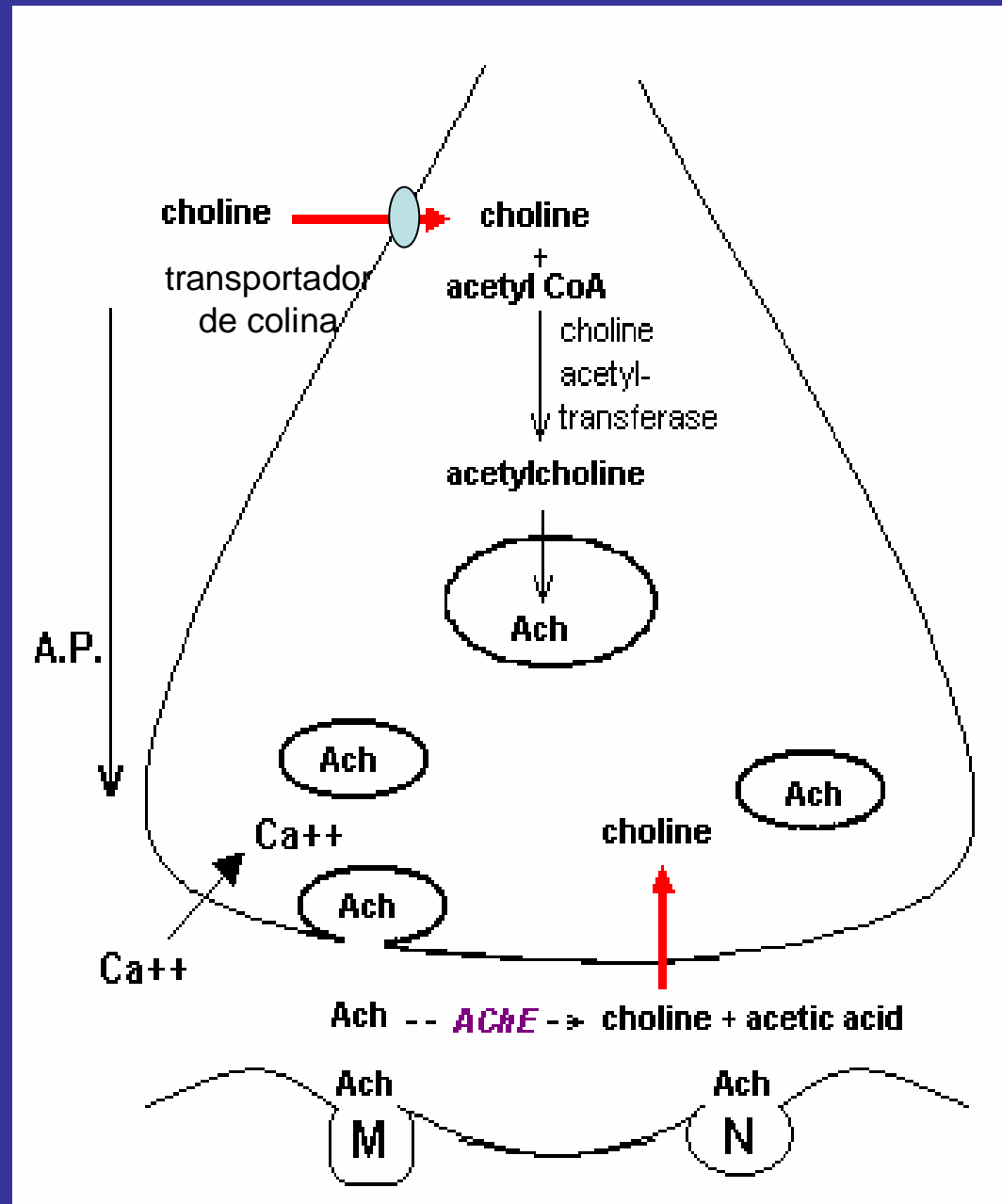
- 1935: elucidada estrutura da d-tuboc (bambús)
- 1942: Griffth e Jonhson, d-tubocurarina e uso clínico em anesthesiologia para relaxamento muscular durante cirurgia

BNM: histórico

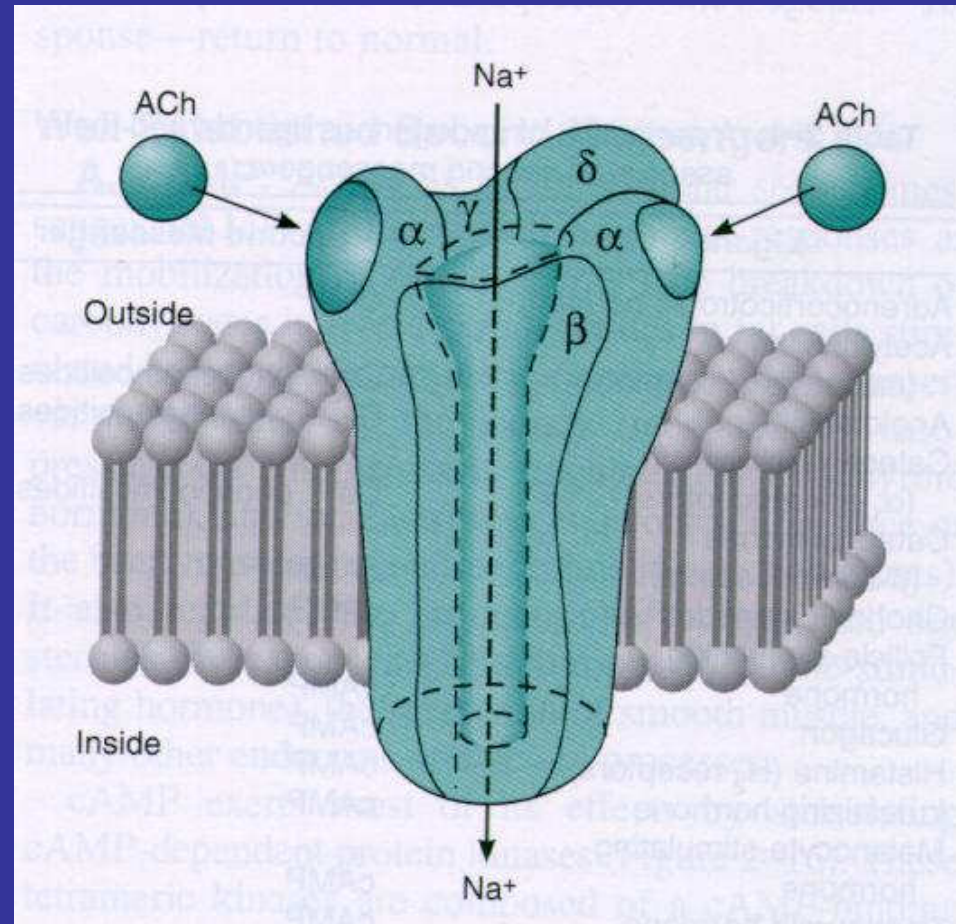
- curare: mistura de alcalóides ocorrência natural encontrado em diversas plantas sul-americanas e utilizados como venenos para pontas de flechas dos índios
- *Chondrodendron tomentosum*, Menispermaceae,
- *Cissampelos pereirii*, Menispermaceae
- *Strychnos* sp., Loganiaceae,
- *Aconitum napellus*, wolfbane, Ranunculaceae
- *Acokanthera venenata*, Apocynaceae
- *Antiaris toxica*, Moraceae
- *Physostigma venenosum*, Fabaceae
- *Abrus precatorius*, rosary bean, Fabaceae



Fibra colinérgica



BNM: RECEPTOR NICOTÍNICO



Bloqueio da transmissão neuromuscular

Inibição da síntese de acetilcolina

- bloqueio no transporte de colina (hemicolíneo, trietilcolina)
- bloqueio no transporte de Ach para vesícula (vesamicol)

Inibindo a liberação

- bloqueio do Ca^{++}
- inibidores do impulso nervoso (anestésicos locais)
- toxinas (botulínica e β -bungarotoxina-najas)

Interferindo com a atuação pós-sináptica nos receptores

- bnm
 - despolarizantes
 - adespolarizantes

BNM: substâncias

COMPETITIVOS

pancurônio (Pancuron®)

atracúrio (Tracrium®)

rocurônio (Esmeron®)

galamina (Flaxedil®)

alcurônio (Alloferine®)

cisatracúrio (Nimbium®)

galamina (Flaxedil®)

pipecurônio

vecurônio

mivacúrio

d-tubocurarina

doxacúrio

DESPOLARIZANTES

succinilcolina (Quelicin®)

decametônio

suxametônio

Bloqueadores Neuromusculares

Bloqueadores competitivos (não despolarizantes)

compostos aminoesteróides

pancurônio (Pancuron®)

vecurônio

pipecurônio

rocurônio (Esmeron®)

galamina (Flaxedil®)

d-tubocurarina

galamina (Flaxedil®)

compostos benzilisoquinolinas

atracúrio (Tracrium®)

doxacúrio

mivacúrio

cisatracúrio

BNM: mecanismo de ação

♦ AGENTES NÃO DESPOLARIZANTES

- ♦ antagonistas nos receptores nicotínicos da placa terminal, ligando-se a uma ou ambas unidades α do receptor
- ♦ bloqueio do canal

BNM:mecanismo de ação

AGENTES DESPOLARIZANTES

- ligam-se ao receptor nicotínico e atuam como um agonista, despolarizando-o:

BLOQUEIO DE FASE I

- ★ abertura do receptor
- ★ despolarização placa terminal
- ★ propagação e despolarização membrana adjacente
- ★ contração muscular generalizada e desorganizada

BNM:mecanismo de ação

- BLOQUEIO DE FASE II

- ★ exposição continuada ao BNM
- ★ repolarização iniciada porém membrana incapaz de repolarizar-se novamente
- ★ bloqueio canal
- ★ dessensibilização

BNM: farmacocinética

substância	duração do efeito	via de eliminação
suxametônio	03'	hidrólise ChE plasma
d-tuboc	30'	hepática 70%, renal 30%
galamina	15'	renal 95%
pancurônio	60'	renal 80%
vecurônio	15'	hepática 95%
atracúrio	10'	hidrólise espontânea plasma

BNM: utilização clínica

- Cirurgias
 - relaxamento muscular durante cirurgia: ação duradoura e reversível
- afecções espásticas
 - trisma, tétano
- controle das convulsões
 - epilepsias, intoxicação anestésicos locais, eletroconvulsoterapia
- manobras ortopédicas
- laringoscopias, broncoscopia
- Controle da ventilação

BNM: efeitos colaterais

Droga	Velocidade de início	Duração de ação	Principais efeitos col.
d-Tubocurarina	Lenta > 5 min	Prolongada (1-2h)	Hipotensão (bloqueio ganglionar + lib hist.) broncoconstrição
Galamina	Lenta	Prolongada	Taquicardia (antag musc)
Pancurônio	Intermediária (2-3 min)	Prolongada	Taquicardia discreta
Vecurônio	Intermediária	Intermediária (30-40 min)	Poucos efeitos colaterais
Atracúrio	Intermediária	Intermediária (< 30 min)	Hipotensão transitória (liberação histamina)
Mivacúrio	Rápida (2 min)	Curta (15 min)	Hipotensão transitória (liberação histamina)
Suxametônio	Rápida	Curta (10 min)	Bradycardia, arritmias, elevação da pressão intraocular, dor musc.

BNM: interações medicamentosas

- inibidores da colinesterase
 - reversão dos efeitos dos BNM não despolarizantes
 - prolongamento dos efeitos dos despolarizantes
- anestésicos gerais
 - ação estabilizadora da junção neuromuscular
 - » (p. ex. halotano)
- antibióticos aminoglicosídeos
 - sinergismo com os BNM competitivos (com o Ca^{++})
 - » (p. ex. gentamicina, tobramicina)
- bloqueadores do canal de Ca^{++}
 - bloqueio ganglionar (taquicardia)