



Farmacologia básica dos anestésicos locais

A.Taylor* e G. McLeod

Hospital Ninewells, Dundee, Reino Unido

* Autor correspondente: alasdairtaylor1@nhs.net

Objetivos de aprendizado

Ao ler este artigo, você será capaz de:

- Descrever a estrutura básica dos agentes anestésicos locais.
- Ilustrar as relações entre a estrutura, função e toxicidade dos agentes anestésicos locais.
- Identificar os perfis farmacológicos dos anestésicos locais comumente usados.

Pontos chave

- Os agentes anestésicos locais são moléculas anfipáticas.
- Eles se ligam principalmente aos canais de sódio, mas também aos canais de potássio e cálcio e aos receptores acoplados à proteína G.
- Modificações estruturais alteram as características físico-químicas de um anestésico local.
- A velocidade de início, potência e duração dependem do pKa, solubilidade lipídica e ligação às proteínas, respectivamente.
- Todos os agentes anestésicos locais apresentam risco de toxicidade.

Introdução

Os agentes anestésicos locais suprimem os potenciais de ação nos tecidos excitáveis, bloqueando o Na dependente de voltagem canais. Ao fazê-lo, inibem os potenciais de ação nas fibras nociceptivas e, assim, bloqueiam a transmissão dos impulsos de dor. Este artigo descreve a anatomia e fisiologia dos nervos, o local molecular de ação dos anestésicos locais e sua farmacologia.

Anatomia e fisiologia do nervo

Os nervos transmitem rapidamente sinais elétricos de e para o sistema nervoso central. As fibras mielinizadas conduzem mais rapidamente

porque o potencial de ação salta entre os nós de Ranvier. As fibras mielinizadas A são categorizadas em quatro grupos que têm funções separadas: A α fibras fornece músculo esquelético; A β -fibras transmitem sensação tátil; A γ -fibras fornecem inervação aos fusos musculares; e umid-fibras transmitem nocicepção e frio. As fibras B mielinizadas são nervos pré-ganglionares autônomos e as fibras C não mielinizadas, de condução mais lenta, transmitem dor surda da pele e das vísceras.¹

A incisão cirúrgica ou trauma cria uma "sopa inflamatória" local que ativa os nociceptores, as terminações nervosas livres de A δ fibras encontradas na pele, músculos, articulações, ossos e vísceras. A estimulação dos nociceptores resulta na despolarização, que por sua vez ativa os canais de sódio dependentes de voltagem, proteínas que residem na membrana celular dos nervos e do miocárdio.

O Na dependente de voltagem canal é uma estrutura complexa composta por grandes poros formadores subunidade associada a um ou dois subunidades. O subunidade é composta por quatro domínios (I-IV), cada um contendo seis segmentos (S1-S6) que envolvem um canal central em forma de sino (Figura 1). O canal é formado pelos segmentos S5 e S6 e pelas pequenas alças de aminoácidos que os ligam. A porta de inativação é formada por um laço que conecta os domínios III e IV. S4 em cada domínio possui aminoácidos arginina ou lisina carregados positivamente e é a região sensível à voltagem do Na canal.

Três estados conformacionais do Na existem canais: em repouso, aberto e inativado. No estado de repouso, o

Alasdair Taylor BSc Med Sci FRCA é estagiário especializado em anestesia e ex-bolsista em anestesia regional no Ninewells Hospital, Dundee. É coautor do livro Anatomy for the FRCA. Seus interesses estão em anestesia regional, saúde global e educação médica.

Graeme McLeod FRCA FFPMRCA MD é anestesista consultor do Ninewells Hospital e professor honorário da Universidade de Dundee. Ele é colíder do Mestrado em Anestesia Regional e codiretor do curso anual de aprendizagem de domínio de anestesia regional em cadáveres da Universidade de Dundee; e também professor honorário sênior da Universidade de East Anglia. Ele conduz pesquisas multidisciplinares translacionais e publicou amplamente na área de anestesia regional.

Aceitaram: 18 de outubro de 2019

©2019 Jornal Britânico de Anestesia. Publicado pela Elsevier Ltd. Todos os direitos reservados. Para permissões, envie um e-mail para: permissões@elsevier.com

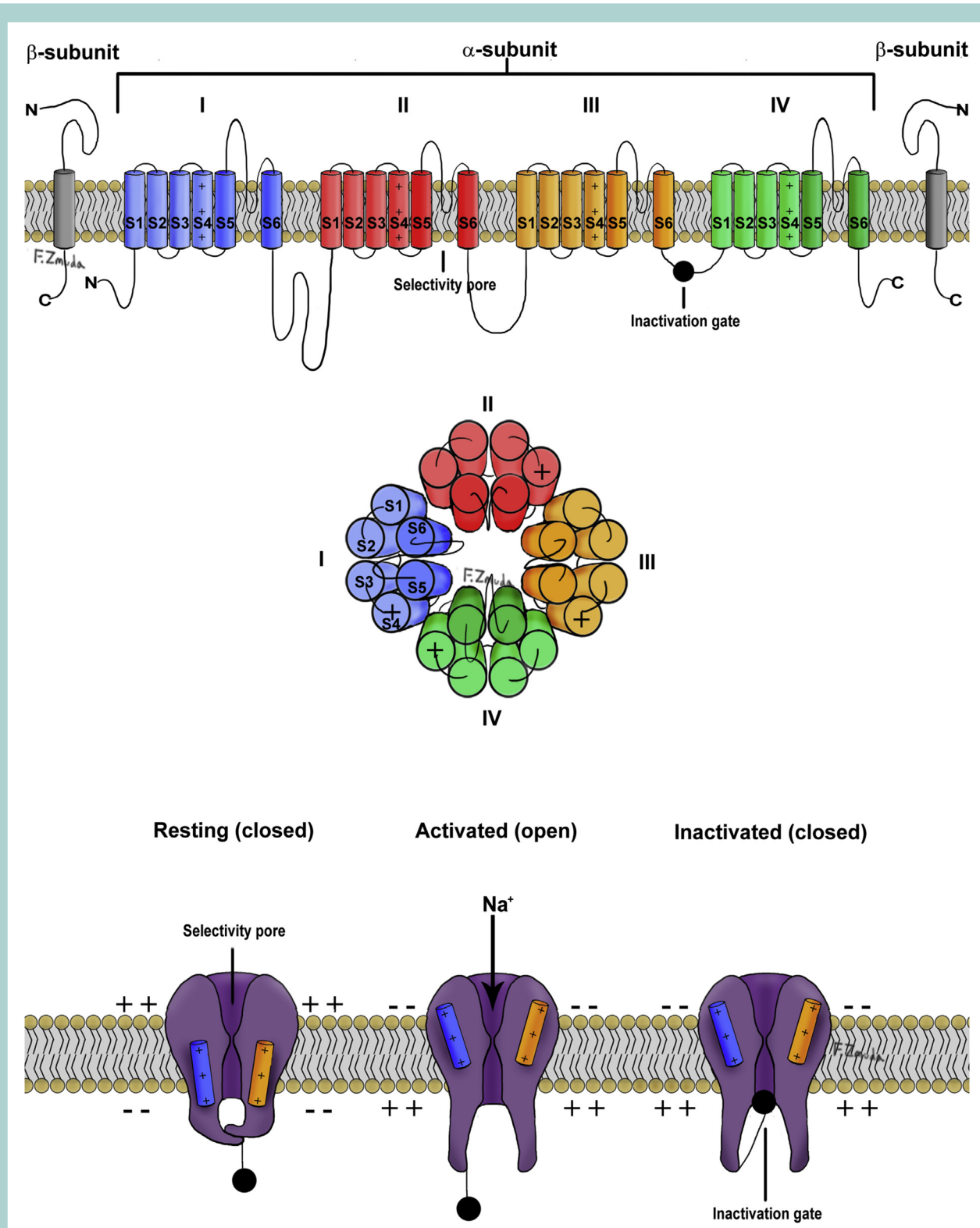


Figura 1 Estrutura e configurações do Na controlado por voltagem canal.

Tabela 1 Características físico-químicas dos anestésicos locais.^{3,4,5} PM, peso molecular

	Estrutural classificação	PM	pKa	Ligação proteica (%)	Coefficiente de partição	Início	Eliminação meia-vida (min)	Dose máxima sem vasoconstritor (mg.kg ⁻¹)	Dose máxima com vasoconstritor (mg.kg ⁻¹)
Cocaína	Éster	311	8.6	95	e	Rápido	100	1,5 (tópico)	e
Cloroprocaina	Éster	271	9.1	e	17	Rápido	6	11	14
Prilocaina	Éster	220	7.7	55	50	Rápido	100	6	8
Lidocaína	Amida	234	7.8	70	110	Rápido	100	3	7*
Mepivacaína	Amida	246	7.7	77	42	Rápido	115	5	7
Bupivacaína	Amida	288	8.1	95	560	Moderado	210	2	2
Ropivacaína	Amida	274	8.1	94	230	Moderado	120	3	3
Levobupivacaína	Amida	288	8.1	95	e	Moderado	210	2	2

* 9 para topicalização das vias aéreas.

potencial de membrana é aproximadamente 70 mV e é gerado pelo movimento para fora de K⁺ íons ao longo de seu gradiente de concentração, enquanto os ânions carregados negativamente (principalmente proteínas) permanecem dentro da célula; isso gera uma voltagem transmembrana ou potencial de membrana em repouso. Os segmentos S4 estão na posição “para baixo”, tornando o canal não condutor. Então uma vez que os canais se abrem durante a despolarização pela rotação espiral para fora dos segmentos S4, permitindo o rápido influxo de Na⁺ íons, abaixo dos gradientes elétricos e químicos. Isto expõe o sítio receptor da porta de inativação, localizado entre os domínios III e IV, levando à inativação do canal. Do estado inativado, o canal recupera para o estado de repouso apenas pela repolarização da membrana celular.²

A geração de impulso ao longo de um nervo causa movimento rápido de Na⁺ íons para dentro e K⁺ íons para fora através de canais iônicos seletivos. Quando o potencial de membrana aumenta até um limiar de -55 mV, um potencial de ação é gerado pelo rápido influxo de Na⁺ íons através do canal dependente de voltagem. Os canais, com pico em -40 mV. Inativação do canal de sódio e efluxo de K⁺ íons repolariza o nervo de volta ao seu estado de repouso. Depois disso, o Na⁺/K⁺ a bomba restaura os gradientes eletroquímicos do potencial de membrana em repouso.

Dez genes codificam Na⁺ dependente de voltagem canais. Todos os canais resultantes são suscetíveis ao bloqueio anestésico local.² Diferentes tecidos expressam genes para Na⁺ canais de forma diferente. Por exemplo, Nav1,7 e Nav1,8 Na⁺ canais são altamente expressos em neurônios sensoriais, enquanto Nav1,5 são encontrados em células cardíacas e células metastáticas de câncer de mama e cólon.

Mecanismo de ação dos anestésicos locais

Moléculas anestésicas locais lipofílicas e sindicalizadas atravessam a membrana neuronal fosfolipídica. As moléculas se dissociam para atingir um novo equilíbrio de porções ionizadas e não ionizadas, dependendo do pH intracelular e da pKa do anestésico local. A forma ionizada liga-se ao Na⁺ aberto dependente de voltagem canais de maneira reversível e dependente da concentração. O sítio de ligação dos anestésicos locais está localizado no domínio IV, alça S6 e só é acessível quando o canal está aberto. A ligação dos anestésicos locais para abrir o Na⁺ canais aumenta com a frequência da despolarização do nervo. Isso é conhecido como bloco dependente de uso ou fásico.

O anestésico local ligado estabiliza o estado do receptor inativado, evitando maior transmissão neuronal. O bloqueio nervoso anestésico local depende da concentração. Com concentrações aumentadas de anestésico local, o pico do potencial de ação é reduzido, o limiar de disparo aumenta, a condução do impulso é atenuada e o período refratário é prolongado. Concentrações aumentadas inibem toda a condução nervosa.

Tanto a lidocaína quanto a bupivacaína bloqueiam o Na⁺ cardíaco canais. Contudo, a bupivacaína liga-se com maior afinidade e dissocia-se mais lentamente. Isso faz com que ele se acumule durante a diástole, prolongue a condução e induza arritmias induzidas por reentrada.

Os anestésicos locais proporcionam um bloqueio diferencial de maneira dependente da concentração. Aferentes do fuso e o Adas fibras nociceptivas são mais suscetíveis, enquanto as fibras C não mielinizadas são relativamente resistentes. A sensibilidade diferencial aos anestésicos locais pode ser demonstrada durante o bloqueio peridural. As fibras simpáticas são bloqueadas mais facilmente, exigindo a menor concentração de anestésico local para bloquear a transmissão neuronal. O bloqueio simpático geralmente

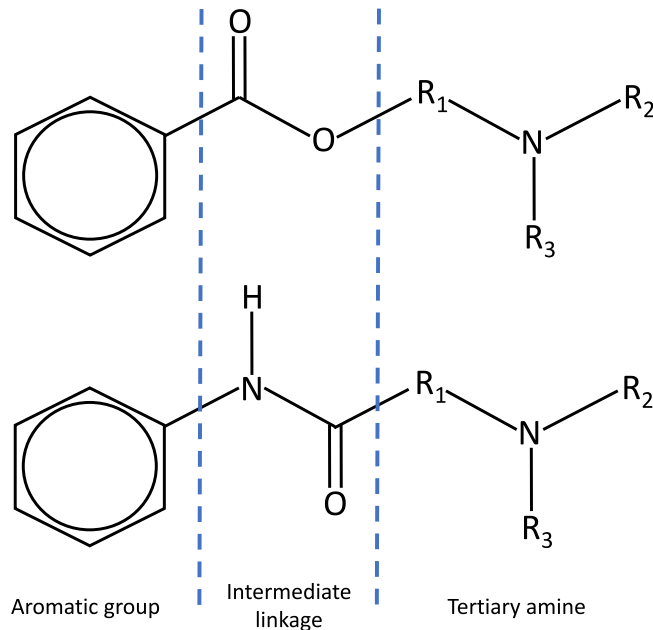


Figura 2 Estrutura dos anestésicos locais éster (acima) e amida. Cada um contém um grupo aromático, uma ligação intermediária (éster/amida) e uma amina terciária.

atinge um dermatômo mais elevado do que outras modalidades. A temperatura (frio) e a dor (picada), seguidas pela propriocepção e, finalmente, as fibras motoras são as próximas mais facilmente bloqueadas, demonstradas por um nível descendente do dermatômo. Durante a anestesia peridural para cesariana, sensação de toque e propriocepção (Ab-fibres) pode, portanto, ainda ocorrer apesar do bloqueio sensorial adequado, o que pode ser angustiante para os pacientes.

Farmacologia dos anestésicos locais

Os anestésicos locais são sais solúveis em água de alcalóides lipossolúveis. A estrutura dos anestésicos locais consiste em três componentes: um grupo aromático lipofílico, um elo intermediário e um grupo amina hidrofílico (Figura 2). O elo intermediário categoriza os anestésicos locais em ésteres ou amidas (tabela 1).³ Por exemplo, aumentar o comprimento das cadeias de carbono ligadas ao anel aromático, à ligação amida ou à amina terciária oferece maior solubilidade lipídica, potência e maior duração de ação.

A substituição da amina terciária por um anel piperidina aumenta a solubilidade lipídica e a duração da ação; a adição de um grupo butil no lugar da amina no anel benzênico da procaína dá tetracaína (ametocaína); e a adição de um grupo propil ou butil à extremidade amina da mepivacaína resulta em ropivacaína ou bupivacaína, respectivamente. Comparado à bupivacaína, o grupo propil da ropivacaína apresenta menor solubilidade lipídica, o que faz com que penetre em menor extensão nas grandes fibras motoras mielinizadas, proporcionando um bloqueio sensorial mais seletivo.⁴

A bupivacaína existe em dois enantiômeros, que são imagens espelhadas um do outro. Embora estruturalmente idênticos, os enantiômeros podem apresentar diferenças clínicas, incluindo potência e efeitos adversos. A descoberta de um bloqueio seletivo de

cardíaco Na⁺ canais pelo dextroenantiômero da bupivacaína levou à criação e uso generalizado de dois levoenantiômeros: levobupivacaína e ropivacaína.⁵ Estes exibem menor potência no Na⁺ miocárdico e K⁺ canais e têm menos efeito na condução elétrica e contratilidade miocárdica em comparação com a bupivacaína.

Os enantiômeros foram historicamente classificados de acordo com sua capacidade de girar o plano da luz polarizada. Por exemplo, o prefixo dextro indica rotação no sentido horário e o prefixo levo indica rotação anti-horária da luz polarizada. Alternativamente, os enantiômeros podem ser classificados pela ordem dos átomos em torno da molécula central de carbono. Por exemplo, em um reto (R) configuração, a massa atômica reduz no sentido horário, enquanto o oposto ocorre no sinistro (S) configuração.

Propriedades farmacológicas dos anestésicos locais

A velocidade de início, potência e duração dos anestésicos locais depende do pKa, solubilidade lipídica e ligação às proteínas, respectivamente.

pKa

A dissociação dos anestésicos locais anfipáticos é determinada pelo seu pKa e o pH do tecido no qual são injetados. O pKa é o pH no qual as formas ionizadas e não ionizadas estão presentes em quantidades iguais. Para bases, como anestésicos locais, quanto maior o pKa, maior será a fração ionizada em solução. A proporção dos dois estados é descrita pelo HendersonEquação de Hasselbalch:

$$\text{registro } [\text{Ae}]/[\text{AH}] = 10^{\text{pKa} - \text{pH}}$$

onde $[A^-]$ é a forma ionizada e $[AH]$ é a forma não ionizada.

Como a taxa de difusão através da bainha nervosa e da membrana nervosa está relacionada com a proporção de fármaco não ionizado, os anestésicos locais com baixo pK_a têm início de ação rápido e anestésicos locais com alto pK_a têm um início de ação lento. Por exemplo, lidocaína (pK_a 7,8) tem início rápido em comparação com a bupivacaína (pK_a 8,1), porque em pH 7,4 existe uma proporção maior de lidocaína na forma não ionizada. O tecido inflamado e infectado é mais ácido e, portanto, existe mais anestésico local na forma ionizada, reduzindo a quantidade de medicamento não ionizado disponível para atravessar o nervo e fornecer analgesia. O pH do tecido pode ser afetado por adjuvantes, por exemplo, alguns médicos adicionam bicarbonato para acelerar o início da anestesia epidural.

Peso molecular

Quanto menor o peso molecular, mais rapidamente as moléculas se difundem através das membranas.

Solubilidade lipídica

A solubilidade lipídica e a potência estão intimamente relacionadas. A solubilidade lipídica dos anestésicos locais é expressa como o coeficiente de partição, que é definido como a razão das concentrações quando o anestésico local é dissolvido em uma mistura de solventes lipídicos e aquosos. Uma maior solubilidade lipídica permite uma difusão mais rápida através das membranas lipídicas para atingir o seu local de ação, influenciando a velocidade de início, embora de acordo com o descrito acima outros fatores também são importantes. Além disso, uma maior solubilidade lipídica proporciona um maior volume de distribuição.

Ligação proteica

Anestésicos locais com alta ligação proteica a α_1 -glicoproteínas ácidas têm maior duração de ação e menor biodisponibilidade. Hipóxia, hipercapnia e acidemia diminuem a ligação às proteínas e aumentam o risco de toxicidade. Crianças menores de 6 meses têm menor capacidade de ligação às proteínas.

Vasoatividade

A vasoatividade dos anestésicos locais influencia a potência e a duração da ação. Por exemplo, ocorre absorção mais rápida após a administração de lidocaína em comparação com bupivacaína. A levobupivacaína e a ropivacaína apresentam resposta vasoativa bimodal. Ambos vasodilatam em doses clínicas e vasoconstringem em doses subclínicas. Concentrações de adrenalina tão baixas quanto 1:800.000 são suficientes para causar vasoconstrição nos tecidos na presença de anestésicos locais.

Rotas de administração

Os anestésicos locais são administrados por diversas vias. Estes incluem tópicos, por exemplo na pele e nas vias respiratórias, subcutâneos, intravenosos, perineural, epidural e intratecal. Mais detalhes sobre as rotas de administração de anestésicos locais foram abordados anteriormente nesta revista e estão fora do escopo deste artigo.

Farmacocinética

Absorção

A absorção dos anestésicos locais depende do local da injeção, da taxa de injeção, da dosagem e da vasoatividade do injetado. Normalmente, o bloqueio intrapleural está associado à maior absorção e à infiltração subcutânea com menor absorção. A ordem do pico de concentração plasmática após uma dose única é intrapleural > intercostal > epidural lombar > plexo braquial > subcutâneo > ciático > femoral.

Distribuição

Os agentes anestésicos locais ésteres ligam-se menos às proteínas do que os anestésicos locais amida (tabela 1). A distribuição tecidual tende a ser proporcional ao coeficiente de partição tecido/sangue do anestésico local e à massa e perfusão do tecido.

Metabolismo e depuração

Os anestésicos locais ésteres e amidas diferem quanto ao seu metabolismo e potencial alérgico. Os ésteres são hidrolisados rapidamente no plasma pela pseudocolinesterase no metabólito ácido para-aminobenzóico (PABA), que pode causar uma reação alérgica. A meia-vida plasmática varia de menos de 1 minuto (cloroprocaina) a 8 minutos (tetracaína) e é prolongada na presença de colinesterase atípica. A cocaína, ao contrário de outros ésteres, sofre hidrólise hepática seguida de excreção renal.³

No fígado, os anestésicos locais do tipo amida sofrem hidroxilação aromática, hidrólise da amida e N-desalquilação.³ O metabolismo da amida é muito mais lento que a hidrólise plasmática e, portanto, os anestésicos locais da amida são mais propensos ao acúmulo na presença de disfunção hepática ou redução do fluxo sanguíneo hepático.³ A prilocaína sofre metabolismo nos pulmões. As próprias amidas têm um potencial alérgico muito baixo e uma reação observada pode ser causada por um aditivo como o agente estabilizador metilparabeno. Além disso, a resposta aos adjuvantes vasoconstritores pode ser confundida com alergia.

Os valores de depuração e os meios tempos de eliminação dos anestésicos locais do tipo amida representam principalmente o metabolismo hepático porque a excreção renal do medicamento inalterado é mínima. O acúmulo de metabólitos pode ocorrer na insuficiência renal. A lidocaína tem uma elevada taxa de extração hepática: a depuração depende do fluxo sanguíneo hepático e é relativamente inalterada por alterações na atividade das enzimas hepáticas. Devido à eficiência do fármaco na dissociação das proteínas plasmáticas, na entrada no hepatócito e no metabolismo, a etapa limitante da taxa é a perfusão hepática. Isto é importante em doenças críticas, particularmente em estados de baixo débito cardíaco e redução do fluxo sanguíneo hepático.⁶

Adjuvantes

Os adjuvantes são utilizados para influenciar a atividade do anestésico local, prolongando ou potencializando sua ação. Aqueles em uso clínico incluem adrenalina, clonidina, opioides, cetamina, dexametasona, dexmedetomidina e midazolam. Além da adrenalina, há uma base de evidências fraca para a adição de adjuvantes aos anestésicos locais administrados periféricamente. Eles são discutidos em detalhes em outras partes do Educação BJA Series.

Misturas de anestésicos locais

Quando dois compostos são misturados para produzir uma substância que possui um único conjunto de características físicas, ela é considerada eutética. A mistura eutética de anestésico local (EMLA) contém uma mistura de bases cristalinas de lidocaína a 2,5% e

Prilocaína a 2,5% em emulsão óleo/água. A mistura tem um ponto de fusão mais baixo do que os anestésicos locais separados e permite a utilização de uma concentração mais elevada de anestésico local.⁷

Os anestesiologistas geralmente combinam anestésicos locais para atingir velocidade adequada de início e duração do bloqueio. Ao contrário do EMLA, as propriedades físico-químicas destas misturas não estão bem caracterizadas. A pesquisa clínica demonstrou que o aumento da proporção de lidocaína em uma mistura de lidocaína e ropivacaína pode não ter necessariamente o efeito esperado de redução do tempo de início do bloqueio.⁸ As decisões relativas à mistura de agentes anestésicos locais continuam a ser baseadas na preferência do médico e não no consenso.

Transferência placentária

A taxa e o grau de difusão do anestésico local através da placenta dependem da ligação às proteínas, pKa, e pH materno e fetal. A bupivacaína liga-se fortemente às proteínas (95%) e tem uma relação veia umbilical/arterial materna de 0,3. Isto contrasta com a lidocaína (70%) com uma proporção de 0,5e0,7. No trabalho de parto prolongado, a acidose no feto pode resultar no acúmulo de anestésico local no feto por aprisionamento de íons. Contudo, devido à rápida hidrólise, os anestésicos locais do tipo éster não atravessam a placenta em quantidades significativas.

Toxicidade

Os anestésicos locais causam toxicidade sistêmica e local. A toxicidade sistêmica está relacionada à diferença relativamente estreita entre os níveis plasmáticos terapêuticos e os níveis tóxicos (tabela 1). Os níveis plasmáticos máximos são determinados pela dose e taxa de absorção sistêmica. Os genes que controlam a subunidade de Na⁺ canais dão origem a diferentes perfis farmacológicos e biofísicos de Na⁺ canais através do corpo. A ropivacaína e a levobupivacaína apresentam menor toxicidade sistêmica do que outras amidas devido à sua menor afinidade pelos canais cardíacos (Nav1.5).⁹ A toxicidade sistêmica é abordada em outras partes do Educação BJA Series.¹⁰

Toxicidade local causada por anestésicos locais aos nervos (e outros tecidos) e ocorre de maneira dependente do tempo, da concentração e do medicamento. A ordem precisa dos eventos durante a neurotoxicidade induzida por anestésico local não é conhecida, mas os possíveis mecanismos celulares identificados incluem as vias intrínsecas da caspase, da fosfoinositídeo 3-quinase e da proteína quinase ativada por mitógeno. A neurotoxicidade induzida por anestésicos locais é rara e a maioria das lesões nervosas perioperatórias não está relacionada à anestesia regional.

O-a toluidina, o metabolito da prilocaína, pode oxidar a hemoglobina causando metahemoglobinemia. Isto desloca a curva de dissociação da oxihemoglobina para a esquerda, reduzindo a capacidade da hemoglobina de liberar oxigênio para os tecidos. O risco de metahemoglobinemia aumenta dramaticamente quando a dose máxima recomendada é excedida (tabela 1). A benzocaína e a lidocaína também podem causar metahemoglobinemia.^{10,11}

Anestésicos locais intra-articulares são comumente usados como parte da analgesia multimodal em artroscopia. No entanto, foi demonstrado que causam condrotoxicidade e em maior proporção em pacientes com osteoartrite. A ropivacaína está associada a um risco menor do que a bupivacaína ou a mepivacaína.¹²

Ações adicionais de anestésicos locais

Antiinflamatório e antibacteriano

Os anestésicos locais têm efeitos antiinflamatórios, mediados por diversos mecanismos. Eles diminuem a adesão, migração e acúmulo de leucócitos polimorfonucleares no local da inflamação e alteram a função de macrófagos e monócitos.¹³ Embora os efeitos antiinflamatórios possam ser benéficos, também é possível que a redução da função dessas células no período perioperatório possa aumentar o risco de infecção bacteriana. Em altas concentrações, os anestésicos locais, por outro lado, têm efeitos antibacterianos em estudos laboratoriais. No entanto, as concentrações sistêmicas durante a anestesia regional ou local são baixas e, portanto, existe um risco teórico de aumento da suscetibilidade à infecção.¹³ Isto não foi confirmado, no entanto, na Vivo.

Propriedades antimetastáticas

A cirurgia está associada a uma fase pró-inflamatória inicial seguida por um período de imunossupressão. A atividade antitumoral das células natural killer e das células T CD8 é inibida e os efeitos protumorais das células T reguladoras e das células T auxiliares do tipo 2 são promovidos. Isto proporciona uma oportunidade para as células tumorais metastatizarem.¹⁴

Os anestésicos locais podem reduzir a recorrência do câncer através da atenuação desta resposta ao stress, da redução da dor (através de técnicas regionais), que por sua vez reduz as necessidades de opiáceos e voláteis (ambos os quais podem influenciar negativamente o sistema imunitário), e através de um efeito antitumoral direto. No entanto, na Vivo os dados são limitados a estudos observacionais retrospectivos e post-hoc análise de ensaios clínicos randomizados originalmente de resultados não oncológicos.¹⁴ Uma revisão Cochrane concluiu que as evidências do benefício da anestesia regional na recorrência do tumor são atualmente inadequadas.¹⁵

Dor neuropática

O mecanismo de ação da lidocaína intravenosa na dor neuropática não pode ser explicado pelo bloqueio do Na dependente de voltagem^o canais sozinhos. Os efeitos clínicos incluem redução da dor espontânea, alodinia e hiperalgesia.¹⁶

Dor aguda pós-cirúrgica e íleo pós-operatório após cirurgia colorretal

A lidocaína intravenosa é cada vez mais usada para controlar a dor pós-cirúrgica aguda e reduzir o íleo pós-operatório após cirurgia colorretal, apesar das evidências disponíveis serem conflitantes.^{6,17}

Novos agentes anestésicos locais

Preparações lipossomais

A analgesia pós-operatória prolongada pode ser alcançada através da colocação de um cateter para permitir a administração contínua ou repetida de anestésico local. No entanto, complicações técnicas são relativamente comuns e incluem vazamento, migração e infecção.

Os lipossomas são moléculas anfipáticas que formam vesículas esféricas de bicamada lipídica quando suspensas em solução aquosa. Eles são usados como um sistema de liberação sustentada de medicamentos sem a necessidade de infusão contínua ou risco de toxicidade. No entanto, as revisões da Cochrane comentaram sobre o

'baixa qualidade e volume de evidências' e a falta de benefícios da bupivacaína lipossomal em relação à bupivacaína para infiltração e bloqueio de nervos periféricos para tratar a dor pós-cirúrgica.¹⁸

O desenvolvimento de outros anestésicos locais de ação mais prolongada concentrou-se em derivados de toxinas naturais, no uso de receptores adicionais nas membranas nervosas ou na ligação da bupivacaína a polímeros biodegradáveis.

Toxinas animais

Muitos venenos na natureza contêm toxinas que inibem o Na⁺ canais, seja como bloqueadores de poros ou modificadores de porta.¹⁹ Um derivado da saxitoxina de marisco, a neosaxitoxina, liga-se à porção extracelular do Na⁺ canais. Seus benefícios potenciais incluem melhor afinidade com Nav1,7 e Nav1,8 canais sensoriais do que Nav1,5 Na cardíaco-canais, mas ainda exibe reações tóxicas graves. A combinação de análogos do veneno com anestésico local e adrenalina tem sido sugerida como forma de otimizar benefícios e efeitos adversos.

Vanilóides e lidocaína quaternária

A lidocaína quaternária é uma molécula carregada que não consegue atravessar as barreiras lipídicas. Os canais iônicos do potencial receptor transitório (TRP) nos neurônios nociceptivos aferentes primários são ativados pelo calor nocivo e pela capsaicina vanilóide,²⁰ e potencialmente fornecer uma rota aquosa para a entrada e ligação da lidocaína quaternária ao Na dependente de voltagem canal. Estudos em animais demonstraram analgesia prolongada com menos bloqueio motor do que doses equivalentes de lidocaína. No entanto, o uso de capsaicina é limitado pela irritação dolorosa.²¹

Polímeros

A bupivacaína de liberação prolongada de acetato de sacarose isobutirato (SABRE-bupivacaína) é um medicamento de depósito biodegradável que tem capacidade de reter altas concentrações de bupivacaína de até 660 mg.²² Da mesma forma, uma mistura de polímero biodegradável de bupivacaína e meloxicam, um antiinflamatório, denominada HTX-011, foi investigada como um meio de proporcionar alívio infiltrativo da dor de longa duração após cirurgia de hérnia e joanete. Estudos de infiltração de fase 3 mostram melhor alívio da dor em comparação com bupivacaína e tempo prolongado para o primeiro resgate analgésico.²³ No entanto, SABRE-bupivacaína contém álcool benzílico e não pode ser usada para uso perineural. Aguardam-se testes do HTX-011 para bloqueio nervoso.

Reversão da anestesia local

Dormência persistente, salivação e incapacidade de comer após anestesia local para cirurgia dentária são desagradáveis. O mesilato de fentolamina é um antagonista alfa-adrenérgico não seletivo que causa vasodilatação. Isso aumenta o fluxo sanguíneo e reduz pela metade o tempo de reversão da anestesia local.²⁴

Conclusões

Todos os anestésicos locais têm como alvo o Na dependente de voltagem canal e carregam o risco de toxicidade. Portanto, o conhecimento da farmacologia dos anestésicos locais é essencial para o uso seguro desses agentes. Novos desenvolvimentos no desenvolvimento de analgésicos periféricos incluem toxinas e compostos à base de polímeros que proporcionam liberação lenta prolongada.

MCQs

Os MCQs associados (para apoiar a atividade CME/CPD) estarão acessíveis em www.bjaed.org/cme/home por assinantes da BJA Education.

Declaração de interesse

Os autores declaram não ter conflitos de interesse.

Reconhecimentos

Os autores gostariam de agradecer a contribuição do ilustrador da Fig. 1, Dr. Filip Zmuda MPharm PhD; pesquisador associado, Universidade de Dundee.

Referências

- Colvin LA. Fisiologia e farmacologia da dor. In: Thompson JP, Wiles MD, Moppett IG, editores. Livro de anestesia de Smith e Aitkenhead. 7ª ed. São Luís: Elsevier; 2019. pág. 100e21
- Atterall WA, Swanson TM. Base estrutural para farmacologia dos canais de sódio e cálcio dependentes de voltagem. Mol Pharmacol 2015;88:141e50
- Peck TE, Hill SA, Williams M. Farmacologia para anestesia e terapia intensiva. 3ª ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2008
- Kuthiala G, Chaudhary G. Ropivacaína: uma revisão de sua farmacologia e uso clínico. Indian J Anaesth 2011;55: 104e10
- Nau C, Strichartz GR. Quiralidade medicamentosa em anestesia. Anesthesiology 2002;97:497e502
- Boucher BA, Wood GC, Swanson JM. Alterações farmacocinéticas em doenças críticas. Clínica Crítica 2006;22:255e71
- Ehrenstrof M, Reiz GM, Reiz SL. EMLA: uma mistura eutética de anestésicos locais para anestesia tópica. Acta Anaesthesiol Scand 1982;26:596e8
- Nakayama M, Sakuma Y, Imamura H, Yano K, Kodama T, Ikari K. Uma comparação da dose de agentes anestésicos e o intervalo efetivo do procedimento de bloqueio até a incisão na pele para bloqueio do plexo braquial supraclavicular guiado por ultrassom em cirurgia de extremidade superior. Asiático J Anesthesiol 2017;55: 83e6
- El-Boghdady K, Pawa A, Chin KJ. Toxicidade sistêmica do anestésico local: perspectivas atuais. Regista local Anesth 2018; 11:35e44
- Christie LE, Picard J, Weinberg GL. Toxicidade sistêmica do anestésico local. Educação continuada em anestesia. Dor no cuidado crítico 2015;15:136e42
- Guay J. Metemoglobinemia relacionada a anestésicos locais: um resumo de 242 episódios. Anesth Analg 2009;108: 837e45
- Breu A, Rosenmeier K, Kujat R, Angele P, Zink W. A citotoxicidade da bupivacaína, ropivacaína e mepivacaína em condrócitos e cartilagem humanos. Anesth Analg 2013;117:514e22
- Cruz FF, Rocco PRM, Pelosi P. Propriedades antiinflamatórias de agentes anestésicos. Cuidado crítico 2017;21:67
- Parede T, Sherwin A, Ma D, Buggy DJ. Influência das intervenções anestésicas e analgésicas perioperatórias nos desfechos oncológicos: uma revisão narrativa. Ir J Anaesth 2019; 123:135e50

15. Cakmakaya OS, Kolodzie K, Apfel CC, Pace NL. Técnicas anestésicas para risco de recorrência de tumor maligno. Revisão do sistema de banco de dados Cochrane 2014;11,CD008877
16. Hermanns H, Hollmann MW, Stevens MFe outros. Mecanismos moleculares de ação da lidocaína sistêmica na dor aguda e crônica: uma revisão narrativa. *Ir J Anaesth* 2019;123: 335e49
17. Weibel S, Jelting Y, Pace NLe outros. Infusão intravenosa contínua de lidocaína perioperatória para dor pós-operatória e recuperação em adultos. Revisão do sistema de banco de dados Cochrane 2018;4, CD009642
18. Hamilton TW, Athanassoglou V, Trivella Me outros. Bloqueio de nervo periférico com bupivacaína lipossomal para o tratamento da dor pós-operatória. Revisão do sistema de banco de dados Cochrane 2016;8,CD011476
19. Maatuf Y, Geron M, Priel A. O papel das toxinas na busca por novos analgésicos. *Toxinas* 2019;11:131
20. Messegue A, Planells-Cases R, Ferrer-Montiel A. Fisiologia e farmacologia do receptor vanilóide. *Curr Neurofarmacol* 2006;4:1e15
21. Brenneis C, Kistner K, Puopolo Me outros. Entrada celular induzida por bupivacaína de QX-314 e sua contribuição para o bloqueio nervoso diferencial. *Farmacia Br J* 2014;171:438e51
22. Hadj A, Hadj A, Hadj Ae outros. Segurança e eficácia do anestésico local bupivacaína de liberação prolongada no reparo de hérnia aberta: um ensaio clínico randomizado. *ANZ J Surg* 2012;82:251e7
23. Viscusi E, Gimbel JS, Pollack RA, Hu J, Lee GC. HTX-011 reduziu a intensidade da dor e o consumo de opioides versus bupivacaína HCl na joanectomia: resultados de fase III do estudo randomizado EPOCH 1. *Reg Anesth Pain Med* 2019; 44:700e6
24. Prasanna JS. OraVerse: reverte a dormência após procedimentos odontológicos. *J Maxillofac Cirurgia Oral* 2012;11:212e9