

Anestésicos Locais: Revisão de Considerações Farmacológicas

Daniel E. Becker, DDS* e Kenneth L. Reed, DMD-

* Diretor Associado de Educação, Residência em Prática Odontológica Geral, Miami Valley Hospital, Dayton, Ohio, e -Diretor Assistente e Dentista Assistente em Anestesia, Educação Avançada em Odontologia Geral, Dentista Assistente em Anestesia, Pós-Graduação em Odontopediatria e Anestesiologia Dentária, Centro Médico Luterano , Brooklyn, Nova York, Professor Associado Clínico, Endodontia, Cirurgia Oral e Maxilofacial e Ortodontia, Faculdade de Odontologia Herman Ostrow da Universidade do Sul da Califórnia, Los Angeles, Califórnia, Professor Assistente Afiliado, Departamento de Odontologia Restauradora, Faculdade de Odontologia, Oregon Health Science University, Portland, Oregon, Instrutor Clínico, Departamento de Odontologia, Faculdade de Medicina e Odontologia, Universidade de Alberta, Edmonton, Alberta, Canadá, e Professor Associado Residente,Universidade de Nevada Las Vegas, Faculdade de Medicina Dentária, Las Vegas, Nevada

Os anestésicos locais têm um histórico impressionante de eficácia e segurança na prática médica e odontológica. A sua utilização é tão rotineira e os efeitos adversos são tão raros que os prestadores podem, compreensivelmente, ignorar muitos dos seus princípios farmacoterapêuticos. O objetivo deste artigo de educação continuada é fornecer uma revisão e atualização da farmacologia essencial para as diversas formulações de anestésicos locais em uso atualmente. Considerações técnicas serão abordadas em um artigo subsequente.

Palavras-chave: Anestésicos locais; Farmacologia; Toxicidade de drogas; Odontologia.

eu anestésicos oculares interrompem a condução neural por interrompendo o influxo de íons de sódio através de canais ou ionóforos dentro das membranas neuronais. Normalmente, esses canais existem em estado de repouso, durante o qual a entrada dos íons sódio é negada. Quando o neurônio é estimulado, o canal assume um estado ativado ou aberto, no qual os íons sódio se difundem para dentro da célula, iniciando a despolarização. Após esta mudança repentina na voltagem da membrana, o canal de sódio assume um estado inativo, durante o qual o influxo adicional é negado enquanto os mecanismos de transporte ativo devolvem os íons de sódio para o exterior. Após esta repolarização, o canal assume seu estado normal de repouso. Uma apreciação desses estados dos canais de sódio ajuda a explicar a sensibilidade preferencial dos anestésicos locais para diversas classes de fibras neuronais.

Os anestésicos locais têm maior afinidade pelos receptores dos canais de sódio durante seus estados ativados e inativados do que quando estão em estado de repouso.^{1,2} Portanto, as fibras neurais com taxas de disparo mais rápidas são mais suscetíveis à ação anestésica local. Além disso, fibras menores são geralmente mais suscetíveis, porque um determinado volume de anestésico local

A solução pode bloquear mais facilmente o número necessário de canais de sódio para que a transmissão do impulso seja totalmente interrompida. Por essas razões, as minúsculas fibras autonômicas de disparo rápido são as mais sensíveis, seguidas pelas fibras sensoriais e, finalmente, pelas fibras motoras somáticas.^{1,2} O anestesiologista que bloqueia nervos espinhais mistos está perfeitamente consciente dessas sensibilidades diferenciais. À medida que os pacientes se recuperam da raquianestesia, eles primeiramente recuperam a função motora voluntária, depois a sensação retorna e, finalmente, podem urinar (controle autônomo). O dentista geralmente é poupadão dessa consideração porque os ramos do nervo trigêmeo anestesiados para procedimentos odontológicos são compostos apenas por pequenas fibras sensoriais de disparo rápido. No entanto, as muitas classes de fibras sensoriais também variam em seus diâmetros e taxas de disparo. Por exemplo, as fibras da dor são mais sensíveis do que aquelas que transmitem pressão e propriocepção. Um paciente pode permanecer perturbado por uma sensação de pressão, apesar da anestesia completa das fibras dolorosas.

PROPRIEDADES GERAIS DOS ANESTÉSICOS LOCAIS

A estrutura molecular de todos os anestésicos locais consiste em 3 componentes: (a) anel aromático lipofílico, (b) ligação intermediária éster ou amida e (c) amina terciária. Cada um desses componentes contribui com propriedades clínicas distintas para a molécula. (Veja a Figura 1.)

Recebido em 10 de janeiro de 2012; aceito para publicação em 20 de fevereiro de 2012.

Endereço de correspondência para Dr. Daniel E. Becker, Miami Valley Hospital, Medical Education, One Wyoming St, Dayton, OH 45409; debecker@mvh.org .

Anesth Prog 59:90^102 2012
E2012 pela Sociedade Odontológica Americana de Anestesiologia

ISSN0003-3006/12
SSDI0003-3006(000)

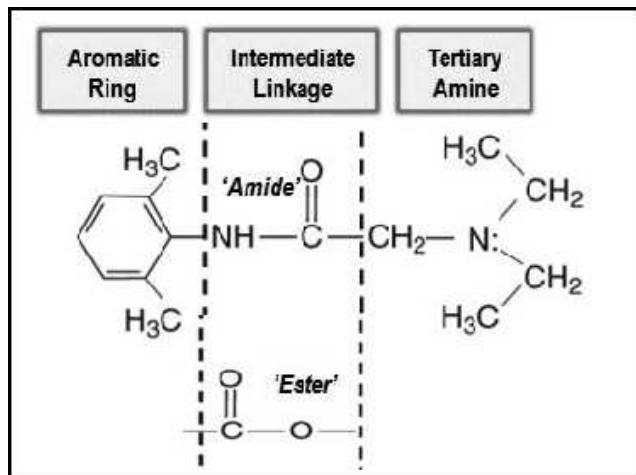


Figura 1.Estrutura anestésica local.

Potência Anestésica

Os anestésicos locais variam em sua potência, permitindo concentrações que variam normalmente de 0,5 a 4%. Isto é em grande parte o resultado de diferenças na solubilidade lipídica, o que aumenta a difusão através das bainhas nervosas e das membranas neurais. Esta propriedade é determinada pelo anel aromático e suas substituições, juntamente com aquelas adicionadas à amina terciária. Por exemplo, a bupivacaína é mais lipossolúvel e potente que a articaína, permitindo que seja formulada como uma concentração de 0,5% (5 mg/mL) em vez de uma concentração de 4% (40 mg/mL).

Hora de início

A maior solubilidade lipídica de um medicamento não apenas aumenta a potência, mas também permite uma difusão mais rápida através das membranas celulares. Para anestésicos locais, isso acelera o início da anestesia em fibras isoladas durante estudos *in vitro*, mas deve-se considerar que outros fatores entram em jogo clinicamente. Por exemplo, as propriedades vasodilatadoras inerentes podem promover a absorção sistêmica antes que o anestésico atinja a membrana nervosa. A alta solubilidade lipídica pode impedir a dispersão pelos fluidos teciduais e também promove o sequestro nos tecidos adiposos vizinhos ou nas bainhas de mielina. Em ambos os casos, um número menor de moléculas atinge a membrana neuronal e o início é retardado. Portanto, diferentemente dos estudos *in vitro* de fibras isoladas, a maior solubilidade lipídica geralmente retarda o início da anestesia no ambiente clínico. A injeção de concentrações mais altas que permitem que um maior número de moléculas alcance a membrana e acelere o início pode compensar essa influência. Embora a bupivacaína e a articaína sejam ambas altamente lipossolúveis, a concentração de 4% de articaína proporciona um início de ação muito mais rápido.

Apesar da miríade de fatores que influenciam a quantidade de anestésico local que chega às fibras nervosas, o fator mais importante que determina o início da anestesia é a proporção dessas moléculas que existem em um estado lipossolúvel, em vez de solúvel em água. A amina terminal ilustrada na Figura 1 pode existir numa forma terciária (3 ligações) que é solúvel em lípidos, ou como uma forma quaternária (4 ligações) que é carregada positivamente e torna a molécula solúvel em água. Para que a base do anestésico local seja estável em solução, ela é formulada como um sal cloridrato. Como tal, as moléculas existem num estado quaternário solúvel em água no momento da injeção e são incapazes de penetrar no neurônio. Portanto o tempo para início da anestesia local está diretamente relacionado à proporção de moléculas que se convertem em terciárias, estrutura lipossolúvel quando exposta ao pH fisiológico (7,4). Essa proporção é determinada pela constante de ionização (*pKa*) do anestésico e é calculada pela equação de Henderson-Hasselbalch:

$$\log(\text{forma catiônica} / \text{forma não carregada}) = \text{pKa} - \text{pH}$$

Em termos mais simples, se um anestésico local tivesse um *pKa* de 7,4 e fosse injetado em tecidos com um pH fisiológico de 7,4, 50% das moléculas existiriam na forma quaternária (catiônica) e 50% existiriam na forma terciária. formulário (não cobrado); apenas metade das moléculas seriam lipossolúveis e capazes de penetrar no neurônio. Infelizmente, o *pKa* de todos os anestésicos locais é superior a 7,4 (pH fisiológico) e, portanto, uma proporção maior de moléculas existe na forma quaternária, solúvel em água, quando injetadas em tecido normal. A ressalva clínica é que quanto maior o *pKa* de um anestésico local, menos moléculas estarão disponíveis na sua forma lipossolúvel. Isso atrasará o início. Além disso, o ambiente ácido associado aos tecidos inflamados reduz o seu pH bem abaixo de 7,4 e favorece o quaternário, configuração solúvel em água ainda mais. Isto foi sugerido como uma explicação para a dificuldade ao tentar anestesiar tecidos inflamados ou infectados.^{1,2} Nessas situações, por exemplo, a bupivacaína (*pKa* 8,1) seria menos desejável que a mepivacaína (*pKa* 7,6).

Deve ser esclarecido, entretanto, que uma vez que as moléculas terciárias entram no neurônio, elas se reionizam para a forma quaternária, à qual se atribui o bloqueio real do canal de sódio. A sequência de eventos que leva ao bloqueio neural é ilustrada na Figura 2.

Metabolismo e Eliminação

A cadeia ou ligação intermediária fornece uma base conveniente para a classificação dos anestésicos locais e

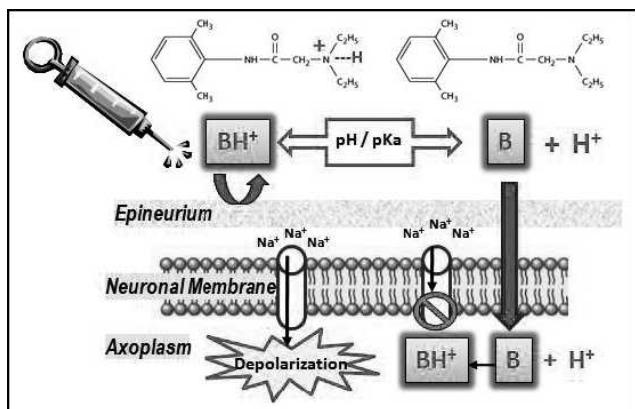


Figura 2. Ação anestésica local. Um anestésico local injetado existe em equilíbrio como um sal quaternário (BH^+) e base terciária (B). A proporção de cada um é determinada pelo pKa do anestésico e pelo pH do tecido. A base lipossolúvel (B) é essencial para a penetração tanto do epineuro quanto da membrana neuronal. Assim que a molécula atinge o axoplasma do neurônio, a amina ganha um íon hidrogênio, e esta forma quaternária ionizada (BH^+) é responsável pelo próprio bloqueio do canal de sódio. O equilíbrio entre (BH^+) e (B) é determinado pelo pH dos tecidos e pelo pKa do anestésico (pH/pKa).

também determina seu padrão de eliminação. As amidas são biotransformadas no fígado, mas os ésteres são hidrolisados na corrente sanguínea pelas esterases plasmáticas. Os anestésicos locais do tipo éster não são mais embalados em cartuchos odontológicos e são usados com pouca frequência, com exceção da benzocaína, encontrada em diversas preparações anestésicas tópicas. Articaine é único nesse aspecto. É classificada como uma amida de acordo com a sua ligação intermediária, mas também contém uma cadeia lateral éster no seu anel aromático. A hidrólise desta cadeia lateral torna a molécula inativa e, portanto, é eliminada de maneira idêntica aos ésteres anestésicos.

Duração da Ação

Os anestésicos locais variam em sua duração de ação devido principalmente às diferenças em sua afinidade pelas proteínas. Como a maioria dos medicamentos, os anestésicos locais ligam-se reversivelmente às proteínas plasmáticas enquanto circulam na corrente sanguínea. Esta propriedade é expressa como a porcentagem de medicamento circulante que está ligado às proteínas e também se correlaciona com a afinidade do anestésico pelas proteínas nos canais de sódio. Quanto maior a tendência de ligação às proteínas, mais tempo o anestésico sustentará o bloqueio neural. Por exemplo, a bupivacaína exibe 95% de ligação às proteínas em comparação com 55% da mepivacaína, e isso é creditado pela diferença na duração do bloqueio neural.

A duração da anestesia também é influenciada pelo tempo que um anestésico local permanece próximo ao nervo neural.

fibras. O sequestro local de anestésicos altamente lipossolúveis pode permitir a liberação contínua para as membranas neurais, prolongando a duração, mas a constrição da vasculatura vizinha é mais significativa nesse aspecto. Por esse motivo, vasopressores são adicionados a muitas formulações para retardar a absorção e prolongar a anestesia. Isto é particularmente importante porque os próprios anestésicos locais variam na sua capacidade de produzir vasodilatação. Por exemplo, quando usada sem vasopressores, a lidocaína encurta sua própria duração dilatando a vasculatura local, enquanto a mepivacaína e a bupivacaína não o fazem. Formulações simples de lidocaína podem ser úteis para procedimentos breves após infiltração, mas sua eficácia para bloqueio nervoso é baixa.

TOXICIDADE ANESTÉSICA LOCAL

A toxicidade sistêmica atribuída aos anestésicos locais depende da dose, mas a compreensão dessas doses nem sempre é uma questão simples. O uso de cartuchos anestésicos em odontologia infelizmente gerou descuido na avaliação da quantidade real de anestésico que administraramos aos nossos pacientes. Lamentavelmente, esta prática continua a ser cultivada durante a graduação e em muitas publicações odontológicas respeitadas. Um cartucho dentário representa um volume, não uma dose que é mais apropriadamente expressa em miligramas ou microgramas. Além disso, os cartuchos dentários geralmente contêm dois medicamentos: um anestésico local e um vasopressor, cada um com uma dose separada. Para complicar ainda mais, os cartuchos dentários contêm volumes peculiares, como 1,7 ou 1,8 mL. A soma dessas questões torna difícil o cálculo da dosagem real e se presta à memorização das quantidades por cartucho, em vez da apreciação real das doses adequadas. Esta prática torna-se ainda mais complicada quando os cartuchos contêm diversas concentrações de anestésicos locais e vasopressores. Para simplificar os cálculos de dosagem, é aconselhável abortar o conceito de cartuchos e considerar que cada um contém 2 mL de volume. Isto superestimar a quantidade administrada a um paciente, o que é uma prática segura. Por exemplo, quando 4 isto superestimar a quantidade administrada a um paciente, o que é uma prática segura. Por exemplo, quando 4K cartuchos foram administrados, estime-o em 9 mL. Esta unidade de volume pode ser mais facilmente convertida na dose aproximada de cada medicamento em miligramas ou microgramas conforme ilustrado na Tabela 1.

À medida que os anestésicos locais são absorvidos no local da injeção, a sua concentração na corrente sanguínea aumenta e o sistema nervoso periférico e o sistema nervoso central (SNC) são deprimidos de uma forma dependente da dose. (Ver Figura 3.) Baixas concentrações séricas são usadas clinicamente para suprimir arritmias cardíacas e convulsões, mas ironicamente, concentrações mais altas induzem atividade convulsiva. As crises convulsivas são

Tabela 1. Aproximação de Dosagens*

Anestésico Local (Concentração Percentual)	Epinefrina (razão de concentração)
Mover decimal um espaço para a direita 5mg/mL:	Memorizar 1: 100.000 510eug/mL
3,0% 530 mg/mL	1: 50.000 50 dobro disso (20eug/mL) 1:
0,5% 55 mg/mL	200.000 5 metade disso (5eug/mL)
Exemplo 1: 3K cartuchos (<7 mL): lidocaína a 2% 1: 100.000 epinefrina 7ml320mg5140 mg de lidocaína	7ml310eug570eug epinefrina
Exemplo 2: 2K cartuchos (<5 mL): 4% de articaína 1: 200.000 epinefrina 5ml340mg5200 mg de articaína	5ml35eug525eug epinefrina

* Considere os cartuchos anestésicos como contendo <2 mL, e não 1,7 ou 1,8 mL. Esse erro superestimar a dosagem e, portanto, é uma prática segura.

a consequência inicial com risco de vida da overdose de anestésico local. Presumivelmente, isso se deve à depressão seletiva dos tratos inibitórios centrais, que permitem que os tratos excitatórios fiquem descontrolados. À medida que as concentrações séricas continuam a aumentar, todas as vias são inibidas, resultando em coma, parada respiratória e, eventualmente, colapso cardiovascular. A evidência de toxicidade da lidocaína pode começar em concentrações 0,5eug/mL, mas as crises convulsivas geralmente requerem concentrações . 10eug/mL.

É essencial que os anestésicos locais sejam respeitados como depressores do SNC e potencializem qualquer depressão respiratória associada a sedativos e opioides. Além disso, as concentrações séricas necessárias para produzir convulsões são mais baixas se houver hipercapnia (dióxido de carbono elevado). Este é o caso quando a depressão respiratória é produzida pela administração concomitante de sedativos e opioides. Goodson e Moore documentaram consequências catastróficas dessa interação medicamentosa em pacientes pediátricos que receberam sedação durante o procedimento, juntamente com dosagens excessivas de anestésicos locais.³

Embora todos os anestésicos locais apresentem risco comparável de toxicidade no SNC, deve-se notar que a bupivacaína

apresenta maior potencial de toxicidade cardíaca direta do que outros agentes.^{1,2}A explicação não está totalmente estabelecida, mas acredita-se que esteja relacionada ao fato de a bupivacaína ter maior afinidade pelas configurações inativas e em repouso dos canais de sódio e se dissociar desses canais mais lentamente. Isto atrasa a recuperação dos potenciais de ação, tornando os tecidos cardíacos suscetíveis a arritmias. Esta preocupação é relevante para certos procedimentos médicos, durante os quais a bupivacaína é administrada em doses muito elevadas. Nunca foi encontrado que ocorresse com doses até o máximo recomendado em anestesia dentária.

A questão óbvia é qual a concentração sérica sistêmica após a administração de uma determinada dose de anestésico local. Em 1972, Scott et al publicaram um de uma série de estudos clínicos de referência avaliando variáveis que determinam concentrações subsequentes de lidocaína e prilocaina no soro.⁴Não é surpreendente que as concentrações séricas variem de acordo com a vascularização relativa dos tecidos nos quais o anestésico foi injetado. Utilizando lidocaína 400 mg, os níveis séricos mais elevados ilustrados na Figura 4 seguiram-se à infiltração da mucosa vaginal e os mais baixos seguiram-se à infiltração abdominal subcutânea. Em cada caso, entretanto, o nível sérico máximo ocorreu 20^30 minutos após a injeção isolada de lidocaína. Independentemente da via de administração, os níveis máximos foram reduzidos e a taxa de absorção foi retardada pela adição de epinefrina 1:200.000 à solução anestésica local. É razoável supor que as concentrações sistêmicas após a injeção submucosa na cavidade oral se aproximariam daquelas após a injeção na mucosa vaginal devido à vascularização semelhante. Infelizmente, existem poucos estudos odontológicos que abordam doses mais altas de anestésicos locais. No entanto, Hersh e cols.⁵publicaram um estudo impressionante que encontrou resultados comparáveis após múltiplas injeções intraorais totalizando 7 cartuchos (1,7 mL cada 5,480 mg) de articaína contendo epinefrina 1: 200.000. (Ver Figura 4.) Pode-se razoavelmente concluir que aderir às dosagens máximas recomendadas publicadas para anestésicos locais

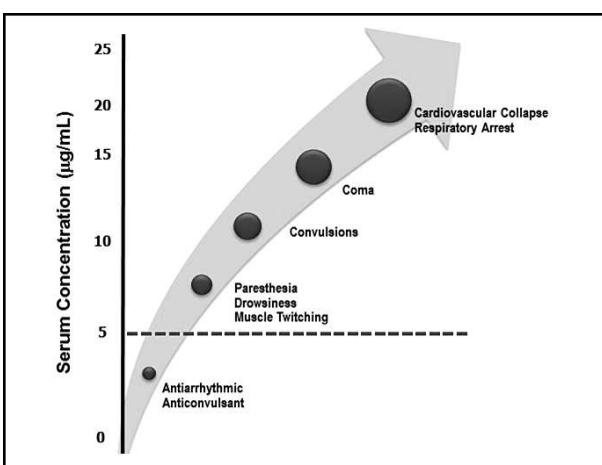


Figura 3. Concentrações séricas aproximadas e influências sistêmicas da lidocaína.

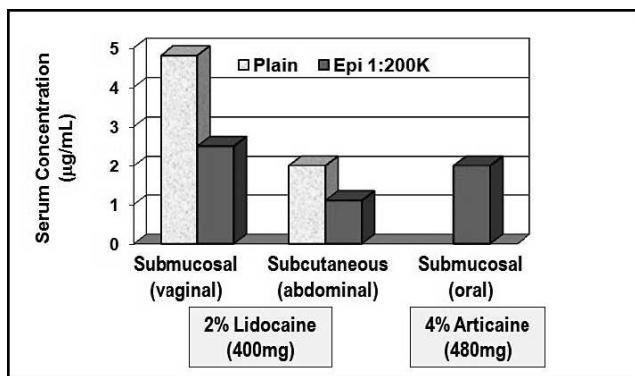


Figura 4. Concentrações séricas de anestésico local. (Veja o texto para explicação. Adaptado de Scott et al⁴ e Hersh et al.⁵)

não resultará em níveis séricos sistêmicos que se aproximem daqueles associados à toxicidade.

Variáveis adicionais também foram abordadas por Scott et al.⁴ Como esperado, a dosagem e a velocidade da injeção estavam diretamente relacionadas à concentração sérica. A concentração de uma solução, por exemplo, 2 versus 4%, não era relevante; as concentrações séricas foram relacionadas à dosagem total. A administração de 20 mL de 2% ou 10 mL de 4% (400 mg) produziu a mesma concentração sérica. Ao utilizar lidocaína ou outros anestésicos, independentemente da concentração formulada, deve-se considerar a dosagem (miligramas) administrada e não o volume (mililitros ou cartuchos).

Contrariamente ao pensamento convencional, a idade ou o peso de um paciente não prevê a concentração sérica sistêmica após doses calculadas em miligramas por idade (anos) ou miligramas por quilograma. No entanto, no manejo de pacientes pediátricos, as dosagens máximas são convencionalmente expressas em mg/kg, e isso deve ser seguido por precaução. No entanto, é de pouca relevância para adultos e deve-se seguir as orientações expressas em dose máxima em miligramas, independentemente do peso ou idade. Obviamente, esta quantidade máxima não deve ser ultrapassada no cálculo das doses em mg/kg para crianças grandes.

Ao considerar a toxicidade de qualquer classe de medicamentos, deve-se estar atento aos metabólitos, bem como ao medicamento original. Um metabólito da prilocaina, o toluidina, pode oxidar o ferro na hemoglobina a partir de ferroso (Fe^{2+}) em férrico (Fe^{3+}). Os hemes assim alterados não se ligam ao oxigênio e os hemes normais na mesma molécula de hemoglobina não liberam prontamente seu oxigênio. Essa forma de hemoglobina é chamada de metemoglobinina e, quando 0,1% da hemoglobina total está tão alterada, a condição é chamada de metemoglobinemia. Os pacientes parecem cianóticos e tornam-se sintomáticos quando a proporção de metemoglobinina excede 15%. Saturação de hemoglobina por oximetria de pulso (SpO_2) diminuirá apesar da evidência clínica de oxigenação e ventilação eficazes. Para

Por exemplo, as leituras do oxímetro de pulso podem ser <90%, mas a tensão arterial real de oxigênio (PaO_2) pode estar dentro da faixa normal (0,80 mm Hg). A condição torna-se fatal quando os níveis de metemoglobinina excedem 50 ^ 60% e é tratada com azul de metileno intravenoso, que reduz os hemes ao seu estado normal. É improvável que a metemoglobinemia atribuída à prilocaina siga a administração das doses recomendadas. Raramente pode-se encontrar paciente com metemoglobinemia hereditária, o que contraindica o uso de prilocaina.

Alergia a Anestésicos Locais

Não é incomum que os pacientes afirmem que são alérgicos a anestésicos locais. Após um questionamento cuidadoso, entretanto, geralmente se descobre que o que eles vivenciaram foi um episódio de síncope associado à injeção ou palpitações cardíacas atribuídas à epinefrina contida na solução ou liberada endogenamente. As reações alérgicas após injeções de anestésicos locais são mais provavelmente atribuíveis aos conservantes (metilparabeno) ou antioxidantes (sulfitos) contidos na solução.⁷ O metilparabeno está incluído em frascos multidose para prevenir o crescimento microbiano. Não é mais encontrado em frascos de dose única ou cartuchos odontológicos. Os sulfitos previnem a oxidação dos vasopressores e são incluídos apenas nos cartuchos odontológicos que contêm epinefrina ou levonordefrina.

As reações alérgicas são desencadeadas por mecanismos imunológicos pelos quais os linfócitos são sensibilizados ao antígeno e, após exposição subsequente, mediadram uma série de alterações fisiopatológicas. Gell e Coombs primeiramente categorizaram as reações de hipersensibilidade (alérgicas) como Tipo I a IV, com base em mecanismos imunológicos distintos.⁸ As reações do tipo I ocorrem minutos após a provocação e são mediadas por anticorpos ou imunoglobulina E (IgE) produzida pelos linfócitos B. Este é o tipo mais comumente provocado por componentes de formulações de anestésicos locais, por linfócitos T sensibilizados. Este tipo de reação aos anestésicos locais foi implicado apenas raramente.

Para que os medicamentos sejam imunogênicos, eles devem ter grande peso molecular e possuir múltiplas valências para serem reconhecidos pelas células imunológicas.⁹ Proteínas grandes, como a insulina de origem animal, atendem a esses requisitos e estão bem estabelecidas como imunogênicas. A maioria das moléculas de medicamentos são muito pequenas e, na verdade, combinam-se com outras moléculas que atuam como transportadores para induzir uma reação alérgica. No caso dos antibióticos sulfonamidas, por exemplo, o anel fenil contendo uma substituição de amina é o responsável pela formação do

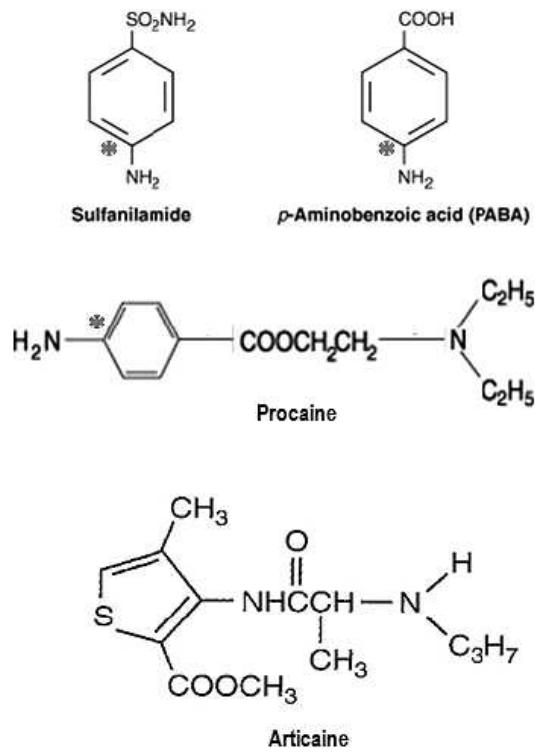


Figura 5.Estruturas moleculares e alergenicidade. A imunogenicidade é atribuída a medicamentos que possuem um anel fenil com uma substituição de paraamina. Isto é encontrado em antibióticos sulfonamidas e compostos contendo ácido para-aminobenzóico (PABA), como certos filtros solares e cosméticos. Também é encontrado em conservantes metilparabeno e anestésicos locais ésteres, como a procaína. As ligações éster (procaína) ou cadeias laterais (articaína) não são imunogênicas, nem o átomo de enxofre de um anel tiofeno (articaína). * indica porção imunogênica.

complexo imunogênico. Esta porção é comum a outros derivados do ácido para-aminobenzóico (PABA), como o metilparabeno e alguns, mas não todos, anestésicos locais de éster. Nestes casos pode haver potencial para alergenicidade cruzada porque eles têm esta estrutura molecular em comum, por exemplo, antibióticos sulfa, metilparabeno e ésteres de PABA.

É descuidado descrever os ésteres como mais alergênicos que as amidas quando se discute anestésicos locais. Um éster é apenas uma ligação química e não confere imunogenicidade a um composto. Pelo contrário, é um componente molecular unido por esta ligação que é o culpado. Este equívoco fez com que vários agentes fossem rotulados incorretamente como alergênicos cruzados com antibióticos sulfonamídicos. A articaína é classificada como um anestésico local amida devido à ligação entre seu anel lipossolúvel e a amina terminal. Seu anel tiofeno contém um átomo de enxofre, que não possui propriedade imunogênica, e uma cadeia lateral éster que torna o composto inativo após a hidrólise. No entanto, a articaína não libera um metabólito semelhante ao PABA.

e não apresenta preocupação quanto à imunogenicidade cruzada com sulfonamidas. Em contraste, a procaína é representativa dos ésteres derivados do PABA e a hidrólise liberta uma porção que é potencialmente imunogénica (Figura 5).

Um equívoco final diz respeito aos sulfitos. Estes estão incluídos em soluções anestésicas locais contendo vasopressores para evitar sua oxidação. Eles são compostos inorgânicos ($2\text{ENT}\ddot{\text{AO}}_3$) que foram implicados em reações alérgicas, mas não têm relação com a imunogenicidade atribuída a compostos relacionados ao PABA. Esses agentes também são usados como antioxidantes em frutas e vegetais frescos para preservar sua cor e aparência geral. É significativo que pacientes que alegam alergia a esses alimentos possam apresentar reações cruzadas com soluções anestésicas locais contendo vasopressores, pois contêm esses mesmos sulfitos.

Relatos de reações alérgicas a anestésicos locais têm aparecido na literatura científica com certa frequência.^{10,11} No entanto, é difícil compreender a precisão ou a frequência real devido à inconsistência nos métodos de confirmação que incluem testes cutâneos, injeções intradérmicas e desafios provocativos de drogas. Em muitos casos não houve confirmação do verdadeiro culpado, do conservante ou do anestésico local real. Além disso, apenas alguns confirmaram realmente a presença de IgE ao medicamento agressor através de testes de imunotransferência. Uma extensa análise desta literatura foi recentemente fornecida por Speca et al.¹²

Em praticamente todos os relatos de casos, os pacientes apresentaram de fato sinais e sintomas consistentes com uma reação alérgica. Se a patogênese real foi verdadeiramente imunomediada (alergia) é provavelmente mais acadêmico do que pragmático. O evento final nestas reações é atribuído à síntese e liberação de mediadores denominados coletivamente como autacóides, dos quais a histamina e os leucotrienos são os mais significativos. Esses autacóides não apenas produzem efeitos diretos nos tecidos, mas também podem recrutar várias células inflamatórias que contribuem para a chamada resposta de fase tardia, que pode demorar dias após a provocação. Na verdade, não é incomum que os medicamentos gerem estes autacóides por ações que não são imunomediadas e, portanto, não são corretamente classificados como alergia. A meperidina estimula a liberação de histamina dos mastócitos, e antiinflamatórios não esteróides podem promover a síntese de leucotrienos. Nesses casos, a resposta do paciente foi convencionalmente rotulada como pseudoalérgica, para distingui-la da alergia verdadeira, que é imunomediada.

Se um paciente descrever uma reação que seja pelo menos clinicamente consistente com alergia, o dentista deverá evitar usar o agente agressor até ser avaliado por um especialista.

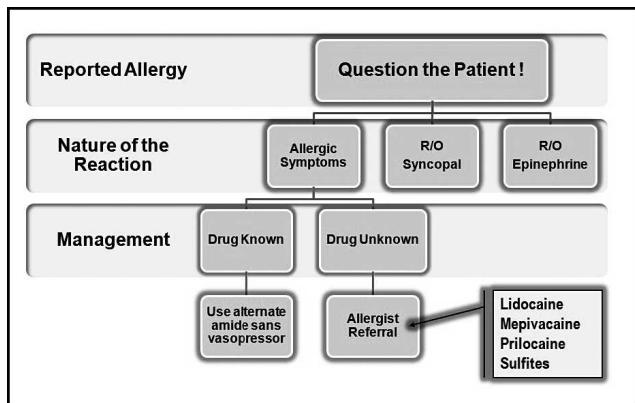


Figura 6. Manejo de pacientes alérgicos a anestésicos locais. Exclua reações comuns mal interpretadas como alergia, por exemplo, síncope e taquicardia. Em seguida, estabeleça que a natureza da reação pelo menos se assemelhava a uma reação de hipersensibilidade, por exemplo, erupção cutânea, prurido, urticária ou dispneia. Se o medicamento for conhecido, escolha outra amida, livre de vasopressor, para que não haja presença de sulfitos. Caso contrário, encaminhe o paciente a um alergista, para teste de sulfitos e anestésicos locais exemplares, como lidocaína, mepivacaína e pri locaína. (Adaptado de deShazo e Kemp.¹³)

alergista. Caso um anestésico seja necessário antes que a autorização médica possa ser obtida, a escolha mais sábia seria a mepivacaína ou a prilocaina sem vasopressores. A sabedoria convencional sustenta que, se os anestésicos locais realmente produzem alergias, os ésteres de PABA seriam mais prováveis do que os anestésicos locais de amida. Além disso, ao evitar soluções que contenham vasopressores, evita-se quaisquer bissulfitos incluídos como antioxidantes. A sensibilidade a vários sulfitos é possível, especialmente em pacientes asmáticos ou atópicos. Esses princípios são a base para o fluxograma apresentado na Figura 6. Nunca deve ser negado ao paciente o benefício da anestesia local com base em suposições erradas em relação à alergia.

Toxicidade Local

A necrose isquêmica dos tecidos pode ocorrer após injeções de anestésicos locais. Isto pode ser devido à natureza irritante de uma solução, à pressão de grandes volumes ou à constrição da vasculatura por vasopressores. Esta preocupação é maior quando se injeta na mucosa aderida, como o palato duro. Há também uma preocupação crescente em relação à neurotoxicidade direta relacionada a formulações contendo altas concentrações, como articaína a 4% e prilocaina.

Haas e Lennon relataram um aumento na incidência de parestesias no Canadá após a introdução da articaína em meados da década de 1980.¹⁴ Somente em 1993, foram relatados 14 casos de parestesia, todos atribuídos à articaína ou à prilocaina. Quando a articaína foi a primeira

submetido para aprovação à Food and Drug Administration dos Estados Unidos, foi identificado como tendo maior risco de parestesia do que a lidocaína.

Mais recentemente, Garisto e cols.¹⁵ revisaram alegações de parestesia nos Estados Unidos durante o período de novembro de 1997 a agosto de 2008 e encontraram 248 casos de parestesia após procedimentos odontológicos. A maioria dos casos (<95%) envolveu bloqueios do nervo mandibular e em 89% deles o nervo lingual foi afetado. Em comparação com outros anestésicos locais, a parestesia foi 7,3 vezes mais provável com articaína a 4% e 3,6 vezes mais provável com prilocaina a 4%. Achados semelhantes de relatos de parestesia na Dinamarca foram publicados por Hillerup et al.¹⁶ Estes dados podem ser ainda mais significativos quando se considera o número de casos que podem muito bem não ser notificados.

Embora a comunidade odontológica tenha demorado a chegar a um consenso sobre esta questão, deve-se notar que a literatura de anestesia médica é enfática ao afirmar que uma maior concentração de soluções anestésicas locais aumenta o risco de neurotoxicidade direta aos troncos nervosos: "Todos os medicamentos locais clinicamente usados os anestésicos podem produzir toxicidade direta aos nervos se atingirem concentrações intraneurais suficientemente altas. Os médicos devem estar cientes de que as concentrações das soluções anestésicas locais formuladas são neurotóxicas por si só e que a sua diluição, *in situ* ou no tecido, é essencial para uma utilização segura."¹

Este fato é ainda apoiado por Hillerup et al., que demonstraram maior toxicidade neural de 4 em comparação com articaína a 2% em preparações de nervo ciático.¹⁷ Tal como acontece com todos os medicamentos, cada médico precisa realizar uma análise de risco-benefício antes de usar um medicamento. Somente se o benefício do uso de articaína superar o risco para este médico neste paciente deverá ser considerado para uso. Talvez seja sensato limitar o uso de concentrações de 4% para infiltração e evitar seu uso para bloqueios nervosos, optando por agentes formulados em concentrações mais baixas.^{15,16}

COMPARAÇÕES COM ANESTÉSICOS LOCAIS

A lidocaína continua a se destacar como o anestésico local mais utilizado nos Estados Unidos, mas todos esses agentes têm eficácia comparável. Eles diferem em potência e em vários parâmetros farmacocinéticos que explicam as diferenças no início e na duração da anestesia. A seleção de um determinado agente deve levar em consideração a duração do procedimento planejado e questões relativas às concentrações vasopressoras. Para procedimentos demorados, a bupivacaína é a escolha lógica, mas tem sido apontada como um dos agentes mais dolorosos durante a injeção, de acordo com estudos que

Mesa 2. Anestésicos locais disponíveis em cartuchos^{21,22}

Formulação	Dose Máxima, mg/kg (Total)	Eliminação TK _b (min)	Duração da anestesia		
			Infiltração		Pulpar
			Bloquear	Tecido macio	
Lidocaína a 2% (simples)	4,5 (300)	96	5 minutos	-	2 horas
1: 100.000/1: 50.000 epinefrina	7 (500)		55 ^ 65 minutos	80 ^ 90 minutos	3 ^ 5 horas
3% de mepivacaína (simples)	6,6 (400)	114	20^30 minutos	45 ^ 65 minutos	2 ^ 3 horas
(2%) 1: 20.000 levonordefrina 4%	7 (550)		40 ^ 60 minutos	60 ^ 90 minutos	3 ^ 5 horas
prilocaina (simples)	6 (400)*	96	10^15 minutos	45 ^ 65 minutos	3 ^ 4 horas
1: 200.000 epinefrina	6 (400)*		35 ^ 45 minutos	50 ^ 70 minutos	3 ^ 6 horas
Articaína 1: 200.000/ 1: 100.000 epinefrina	5^7 (500)-	20	60 ^ 75 minutos	90 ^ 120 minutos	3 ^ 5 horas
Bupivacaína 1: 200.000 epinefrina	(90)`	210	30 ^ 45 minutos	4^7h	8 ^ 12 horas

* A dose de prilocaina é conservadora; algumas referências permitem 8 mg/kg e 600 mg no total.

- A dose de articaína é de 7 mg/kg na bula dos EUA, mas a bula do Canadá sugere 5 mg/kg para crianças. A dose total para adultos não foi publicada, mas com base no peso médio convencional de um adulto de 70 kg, um total de 500 mg é sugerido.

`Não aprovado pela FDA para crianças menores de 16 anos.

compararam vários anestésicos.^{18^20} Uma estratégia é fornecer os 60^90 minutos iniciais de anestesia usando um agente menos irritante (lidocaína ou prilocaina) e depois reinjetar bupivacaína no tecido anestesiado para fornecer analgesia durante o período pós-operatório. Essa estratégia é mais eficaz após bloqueios nervosos; uma duração mais curta da anestesia pulpar deve ser prevista após a infiltração. (Ver Tabela 2.)

Apesar das alegações anedóticas sobre a superioridade da articaína sobre a lidocaína no bloqueio alveolar inferior, estudos publicados encontraram pouca ou nenhuma diferença, especialmente quando os dentes são sintomáticos.^{22^24} Qualquer ligeira vantagem da articaína é compensada pelo seu maior risco de parestesia abordado acima. No entanto, para infiltração da mandíbula, a articaína é claramente superior e não apresenta risco de toxicidade neural, a menos que seja injetada perto do nervo mentoniano.^{22,25,26} A superioridade da articaína pode ser explicada pela sua alta solubilidade lipídica e pela concentração de suas formulações. Ao contrário de outros anestésicos que possuem benzeno como anel aromático, a articaína possui um anel tiofeno e substituições que conferem maior solubilidade lipídica do que outros anestésicos locais, com exceção da bupivacaína. Esta propriedade deveria ter permitido a sua formulação em menor concentração, mas na verdade foi formulada como uma solução a 4%. Além de a articaína ser mais lipossolúvel, sua formulação fornece maior número de moléculas do que igual volume de lidocaína a 2%, por exemplo. Até o momento não houve estudos publicados comparando articaína com soluções de lidocaína a 4% para infiltração mandibular. A lidocaína nesta concentração apresentaria um risco inaceitável de toxicidade sistêmica,

Embora a articaína seja classificada como uma amida, devido à ligação da sua cadeia intermediária, o anel tiofeno também contém uma cadeia lateral éster. Esta cadeia é hidrolisada pelas esterases plasmáticas, tornando a molécula inativa. O resultado é que a articaína tem meia-vida de eliminação de apenas 20^40 minutos, em comparação com 0,90 minutos para a lidocaína e outras amidas que requerem depuração hepática. Por esse motivo, a articaína apresenta menor risco de toxicidade sistêmica durante consultas prolongadas quando são administradas doses adicionais de anestésico. Lembre-se, entretanto, que uma concentração de articaína a 4% contém o dobro da dose de lidocaína a 2% por volume administrado, e suas doses máximas recomendadas são idênticas.

DOSES MÁXIMAS PARA ANESTÉSICOS LOCAIS

Com base nos dados originalmente apresentados por Scott et al,⁴ lidocaína 400 mg injetada por via submucosa produz concentrações séricas sistêmicas bem abaixo dos níveis tóxicos. Essa é aproximadamente a quantidade encontrada em 10 cartuchos de anestésico odontológico, e esse número tem sido citado historicamente como o limite por consulta odontológica. Apesar do fato de que quantidades um pouco maiores podem ser utilizadas quando formuladas com vasopressores, esta sugestão é obviamente uma diretriz segura para a lidocaína.

A meia-vida de eliminação ($T_{1/2b}$) dos vários anestésicos locais varia de 90 minutos para agentes convencionais como a lidocaína a 0,200 minutos para agentes como a bupivacaína. Este declínio começa após o pico da concentração sérica ser atingido: aproximadamente 20 minutos apenas com anestésicos⁴ <20^30 minutos para aqueles combinados com vasopressores.^{5,27} Uma vez

Se a concentração máxima for atingida, doses adicionais serão absorvidas à medida que as doses originais diminuem. Este é um momento perigoso porque não é possível prever com precisão a concentração sérica em qualquer período. Além disso, as respostas dos pacientes seguem um padrão de distribuição em forma de sino e tornam esses cálculos teóricos ainda mais problemáticos. Lembre-se de que as funções hepática e renal diminuem 50% aos 65 anos²⁸ os betabloqueadores reduzem o fluxo sanguíneo hepático. A articaína é a exceção porque possui uma cadeia lateral éster e é inativada no soro pelas colinesterases plasmáticas.

Frequentemente o dentista administra uma combinação de formulações anestésicas locais, e deve-se considerar que os efeitos sistêmicos dessas combinações seguem princípios de soma.¹ Ao aderir às diretrizes de dosagem máxima, os efeitos sistêmicos de vários agentes devem ser considerados como aditivos. Por exemplo, se você administrou metade da dose máxima de lidocaína e deseja adicionar bupivacaína, reduza a dose máxima pela metade.

VASOPRESSORES

Vasopressores são drogas que proporcionam constrição dos vasos sanguíneos ativando os receptores alfa-1 adrenérgicos. Eles são combinados com anestésicos locais para proporcionar hemostasia no campo operatório e retardar a absorção do anestésico. A absorção retardada de anestésicos locais não apenas reduz o risco de toxicidade sistêmica, mas também prolonga a duração da anestesia. A adrenalina é o agente mais utilizado para esse fim, apesar de apresentar considerável estimulação cardíaca devido à sua ação adicional como agonista beta-1 adrenérgico.

Apesar da popularidade da epinefrina 1:100.000, concentrações superiores a 1:200.000 (5eug/mL) oferecem pouca ou nenhuma vantagem. Concentrações maiores não proporcionam melhor início ou duração do bloqueio do nervo alveolar inferior.^{29,30} Nem concentrações mais altas reduzem as concentrações séricas do anestésico local.^{4,5} No entanto, concentrações maiores, por exemplo, 1: 100.000 (10eug/mL) e 1: 50.000 (20eug/mL), pode proporcionar melhor hemostasia quando infiltrado no sítio cirúrgico quando essa influência é desejada.

Influências cardiovasculares

Para abordar adequadamente as questões de segurança, deve-se primeiro apreciar os princípios de cálculo de dosagem apresentados na Tabela 1 deste artigo. Há um debate contínuo sobre as influências deletérias da epinefrina em pacientes com doenças cardiovasculares. Muitas vezes isso

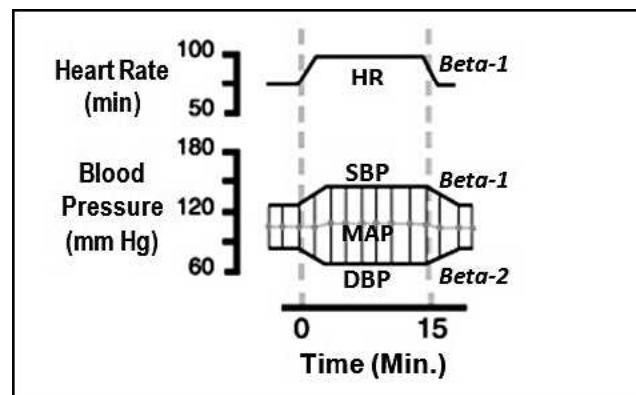


Figura 7. Efeitos cardiovasculares da epinefrina.³¹ O gráfico a seguir ilustra a resposta cardiovascular típica à epinefrina administrada como infusão intravenosa contínua de 10eug/min. (Esta é a quantidade contida em 1 mL de uma concentração de 1: 100.000.) A adrenalina aumenta a frequência cardíaca (FC) ativando os receptores beta-1 no nó sinoatrial, o marcapasso normal do coração. Também ativa os receptores beta-1 nas células do miocárdio, aumentando sua contratilidade e aumentando a pressão arterial sistólica (PAS). No entanto, ativa receptores beta-2 nas artérias sistêmicas, produzindo vasodilação. Este declínio na resistência arterial produz uma redução na pressão diastólica (PAD). Esses efeitos resultam em pouca alteração da pressão arterial média (PAM).

a disputa continua sem que se aprecie totalmente a ação e os efeitos reais desta droga comumente usada. A adrenalina atua como agonista nos receptores alfa, beta-1 e beta-2. Estas ações são responsáveis pelos seus efeitos no sistema cardiovascular, conforme ilustrado na Figura 7. Antes de analisar esta figura, é importante esclarecer um equívoco comum. O dentista considera a epinefrina um vasoconstritor com base em seus efeitos quando administrada nos tecidos submucosos. Isso ocorre porque os minúsculos vasos neste local contêm apenas receptores alfa. As artérias sistêmicas maiores que determinam a resistência arterial e a pressão arterial diastólica contêm muito mais receptores beta-2 do que receptores alfa e, após a absorção, doses baixas de epinefrina produzem dilatação desses vasos.

Ensaios clínicos confirmaram inequivocamente que mesmo pequenas dosagens de epinefrina em soluções anestésicas locais influenciam a função cardiovascular. Dionne et al.³² estudaram a influência de 3 cartuchos de lidocaína a 2% com epinefrina 1: 100.000 (.60eug epinefrina). A injeção submucosa desta dosagem aumentou o débito cardíaco, a frequência cardíaca e o volume sistólico. A resistência arterial sistêmica foi reduzida e a pressão arterial média permaneceu essencialmente inalterada. Da mesma forma, Hersh et al.³³ observaram resultados semelhantes após a administração de articaína contendo 1: 100.000 (.120eug) e 1: 200.000 (.60eug) epinefrina, com maior resposta a partir da dosagem mais elevada. Essas descobertas são consistentes

Tabela 3. Ações da epinefrina versus levonordefrina

Afinidade do Receptor	Epinefrina			Levonordefrina	
	Beta-1	Beta-2	Alfa	Beta-1	Alfa
Vasoconstricção submucosa			q		q
Frequência cardíaca	q			q, q*	
Pressão arterial sistólica	q			q	
Pressão arterial diastólica			Q-		
Pressão arterial média		«		q*	q

* O aumento da pressão arterial média pode levar à influência vagal reflexa, diminuindo o aumento da frequência cardíaca.
- Dilatação das artérias sistêmicas devido ao número predominante de receptores beta-2 versus receptores alfa.

com influências bem estabelecidas, conforme ilustrado na Figura 7.

Os resultados de estudos como os que acabamos de mencionar devem ser vistos em perspectiva. Por exemplo, a influência de ,120eug epinefrina publicada por Hersh et al foi menor: aumentos da frequência cardíaca de 8 ^ 10 batimentos por minuto e alterações da pressão arterial de 0,5 mm Hg em média. No entanto, os 14 participantes estavam em perfeita saúde, com sinais vitais em repouso com média de 68 para frequência cardíaca, 125 mm Hg para pressão sistólica e 73 mm Hg para pressão diastólica. Além disso, eles não estavam tomando medicamentos significativos. Obviamente, tais indivíduos podem tolerar facilmente as dosagens administradas, mas deve-se notar que 2 destes participantes saudáveis relataram palpitações.

Mesmo pequenas doses de epinefrina produzem efeitos cardiovasculares; isso é inequívoco. A questão é se as influências cardiovasculares da epinefrina representam ou não um risco significativo para pacientes com graus variados de comprometimento. Padrões e diretrizes continuam a ser promovidos, mas na verdade são todos anedóticos. Sugerir que seja imposto um limite de "2 cartuchos" para pacientes com doenças cardiovasculares é uma atitude inaceitável.^{33,34} Em última análise, a decisão exige que o dentista exerça um julgamento clínico sólido com base numa análise minuciosa de cada paciente em consideração. Se for indicada uma consulta com o médico do paciente, discuta a faixa de dosagem prevista em termos de microgramas, não de concentrações ou cartuchos. Por exemplo, se forem planejados 2^4 cartuchos de anestésico local, explique que você usará 40^80eug de epinefrina infiltrada na submucosa, não 2 ^ 4 cartuchos de epinefrina 1: 100.000. O médico não está familiarizado com a dosagem expressa em cartuchos ou concentrações. Como referência, considere que a dose convencional de epinefrina para o manejo de uma reação alérgica é de 0,3 mg ou 300 mg.eug. Um médico geralmente se preocupará com doses de 100eug ou maior.

Levonordefrin (NeoCobefrin) é o vasopressor combinado com formulações de mepivacaína a 2% nos Estados Unidos. Assemelha-se mais à noradrenalina

rina do que epinefrina, sem atividade nos receptores beta-2. Por esse motivo, eleva não apenas a pressão arterial sistólica, como a epinefrina, mas também a pressão arterial diastólica e média. Em alguns pacientes, isso pode desencadear uma influência vagal reflexa na frequência cardíaca que pode compensar parte da estimulação direta do receptor beta-1 da frequência cardíaca. No entanto, estudos que avaliam as influências cardiovasculares após injeções intraósseas encontraram pouca diferença entre epinefrina e levonordefrina.^{33,34} Isto provavelmente é explicado pela rápida absorção, que permite a estimulação direta do beta-1 antes que as respostas reflexas à pressão arterial média intervenham. Uma comparação entre epinefrina e levonordefrina é apresentada na Tabela 3.

As doses máximas permitidas de vasopressores não foram estabelecidas. Expressar limites em termos de nomeações é impraticável; o tempo de tratamento pode ser tão breve quanto 30 minutos ou até 3 ^ 4 horas. Além disso, a influência de uma determinada dose de vasopressor entre os pacientes é altamente variável. As influências máximas da epinefrina são geralmente observadas dentro de 5^10 minutos após a injeção e declinam rapidamente; epinefrina e levonordefrina são catecolaminas e são rapidamente metabolizadas pela catecol-o-metiltransferase. Na verdade, a meia-vida de eliminação da maioria das catecolaminas é de apenas 1^3 minutos. Geralmente, as influências hemodinâmicas são observadas minutos após a injeção e diminuem completamente em 10^15 minutos. Uma dose de epinefrina de 40eug (aproximadamente 2 cartuchos contendo epinefrina 1: 100.000) é a limitação de dose mais conservadora e frequentemente citada para pacientes com doença cardiovascular significativa. Deve ser esclarecido que esta diretriz reflete mais adequadamente os períodos de 30 minutos e não os compromissos. Uma sugestão mais racional é basear a dosagem na avaliação do paciente, e não nas quantidades máximas. Por exemplo, se por algum motivo o estado médico de um paciente estiver em questão, um protocolo sensato é registrar a frequência cardíaca e a pressão arterial basais no pré-operatório e novamente a cada 20^40eug administrado. Isso equivaleria a 1 ^ 2 cartuchos contendo 1: 100.000

concentração de epinefrina. Praticamente qualquer paciente pode tolerar as influências cardiovasculares desta quantidade. Se o paciente permanecer estável, doses adicionais podem ser administradas e seguidas por um padrão semelhante de reavaliação dos sinais vitais.

Interações medicamentosas

As potenciais interações medicamentosas foram abordadas minuciosamente em um artigo anterior de educação continuada nesta revista.³⁵ O mais importante destes está relacionado com uma possível estimulação cardiovascular melhorada. Os vasopressores encontrados nas formulações anestésicas locais apresentam efeitos cardiotônicos, e isso pode se tornar mais significativo quando os pacientes são medicados com qualquer medicamento de influência semelhante. Estes incluem antidepressivos tricíclicos e inibidores da monoamina oxidase, digoxina, hormônio tireoidiano ou qualquer um dos simpaticomiméticos usados para controle de peso ou transtornos de déficit de atenção. Os vasopressores não são contraindicados nestes pacientes, mas devem ser administrados com cautela da maneira abordada acima para pacientes clinicamente comprometidos. Para pacientes com suspeita de abuso de drogas estimulantes, por exemplo, cocaína, pode ser aconselhável evitar totalmente os vasopressores.

O uso cauteloso de vasopressores também é recomendado para pacientes medicados com betabloqueadores não seletivos. Ao contrário dos agentes seletivos que bloqueiam apenas os receptores beta-1 no coração, os agentes não seletivos também bloqueiam os receptores beta-2 vasculares. Neste caso, a ação alfa-agonista dos vasopressores torna-se mais pronunciada e tanto a pressão arterial diastólica como a média podem tornar-se perigosamente elevadas. Isso geralmente é acompanhado por uma súbita diminuição reflexa da frequência cardíaca. As consequências significativas desta interação estão bem documentadas.^{36 ^ 38} A interação com betabloqueadores segue um curso de tempo idêntico ao observado para respostas cardiovasculares normais à epinefrina. Começa após a absorção no local da injeção, que geralmente atinge o pico em 5 minutos e diminui nos 10 ^ 15 minutos subsequentes. Os vasopressores não são contra-indicados em pacientes que tomam betabloqueadores não seletivos, mas as doses devem ser conservadoras e a pressão arterial monitorada periodicamente durante a administração, conforme descrito acima. Fios de retração gengival impregnados com epinefrina racêmica devem ser evitados. Esses produtos contêm epinefrina em quantidades muito superiores às contidas nas formulações anestésicas locais.

REVERSÃO ANESTÉSICA LOCAL

Para encerrar, deve ser mencionado que foi introduzido um agente reversor de anestésico local que efetivamente

reverte a influência dos vasopressores nos vasos submucosos. A fentolamina (OraVerse) é um bloqueador do receptor alfa formulado em cartuchos odontológicos. Quando injetado no mesmo local onde o anestésico foi administrado, os vasos se dilatam, levando à maior absorção do anestésico local, o que encurta a duração da anestesia.²⁷ Provavelmente terá uso limitado devido ao seu custo e ao fato de que a anestesia sustentada geralmente é um benefício durante o período pós-operatório para o controle da dor. No entanto, pode ser útil no tratamento de crianças pequenas ou pacientes com necessidades especiais que podem ser propensos a lesões autoinflacionadas enquanto os tecidos permanecem dormentes. Uma consideração também pode ser dada ao paciente diabético ou idoso frágil, para quem a ingestão nutricional adequada pode ser prejudicada pela dormência prolongada. A reversão também pode ser oferecida ao paciente ocupado que deve retornar ao trabalho e se comunicar de forma eficaz.

REFERÊNCIAS

1. Berde CB, Strichartz GR. Anestésicos locais. Em: Moleiro RD, Eriksson LI, Fleisher LA, et al, eds. Anestesia de Miller. 7^a edição. Filadélfia, Pensilvânia: Elsevier, Churchill Livingstone; 2009.
2. Katzung BG, PF branco. Anestésicos locais. Em: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, ed. Farmacologia Básica e Clínica. 11^a edição. Nova York, NY: McGraw-Hill Companies Inc; 2009.
3. Goodson JM, Moore PA. Reações com risco de vida após sedação terpedodontica: uma avaliação das interações medicamentosas de narcóticos, anestésicos locais e antieméticos. J Am Dent Assoc. 1983;107:239^245.
4. Scott DB, Jebson PJR, Braid DP, et al. Fatores que afetam níveis plasmáticos de lidocaína e prilocaina. Brit J Anaesth. 1972;44:1040^1049.
5. Hersh EV, Giannakopoulos H, Levin LM, et al. A farmacocinética e os efeitos cardiovasculares da articaína em altas doses com epinefrina 1: 100.000 e 1: 200.000. J Am Dent Assoc. 2006;137:1562^1571.
6. Benz Ej. Distúrbios da hemoglobina. In: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, et al, eds. Princípios de Medicina Interna de Harrison. 18^a edição. Nova York, NY: McGraw Hill; 2012.
7. Schatz M. Reações adversas aos anestésicos locais. Eu sou munol Allergy Clin North Am. 1992;12:585^609.
8. Gell PGH, Coombs RRA. Classificação de reações alérgicas ações responsáveis pela hipersensibilidade clínica e pela doença. In: Gell PGH, Coombs RRA, Hachmann PJ, ed. Aspectos Clínicos da Imunologia. 3^a edição. Oxford, Inglaterra: Blackwell Scientific; 1975.
9. Adkinson NF Jr. Alergia a medicamentos. In: Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW, et al, eds. Alergia de Middleton: Princípios e Prática. 6^a edição. Filadélfia, Pensilvânia: Mosby Inc; 2003.
10. Gall H, Kaufmann R, Kalveram CM. Reações adversas aos anestésicos locais: análise de 197 casos. J Allergy Clin Immunol. 1996;97:933^937.

11. BerkunY, Ben-Zvi A, LevyY, Galili D, Shalit M. Avaliação de reações adversas a anestésicos locais: experiência com 236 pacientes.*Ann Alergia Asma Immunol.*2003;91: 342^345.
12. Speca SJ, Boynes SG, Cuddy MA. Reações alérgicas a formulações anestésicas locais.*Dent Clin Norte Am.* 2010;54:655^664.
13. deShazo RD, Kemp SF. Reações alérgicas a medicamentos e agentes biológicos.*JAMA.*1997;278:1895^1906.
14. Haas DA, Lennon D. Um estudo retrospectivo de 21 anos de relatos de parestesia após administração de anestésico local.*J Can Dent Assoc.*1995;61:319^330.
15. Garisto GA, Gaffen AS, Lawrence HP, Tenenbaum HC, Haas DA. Ocorrência de parestesia após administração de anestésico local odontológico nos Estados Unidos.*J Am Dent Assoc.*2010;141:836^844.
16. Hillerup S, Jensen RH, Ersboll BK. Lesão do nervo trigêmeo associada à injeção de anestésicos locais: lesão por agulha ou neurotoxicidade?*JAM Dent Assoc.*2011;142:531^539.
17. Hillerup S, Bakke M, Larsen JO, Thomsen CE, Gerds TA. Neurotoxicidade dependente da concentração da articaína: um estudo eletrofisiológico e estereológico do nervo ciático de rato. *Anesth Analg.*2011;112:1330^1338.
18. Morris R, McKay W, Mushlin P. Comparação da dor associada à infiltração intradérmica e subcutânea com várias soluções anestésicas locais.*Anesth Analg.*1987;66:1180^1182.
19. Wahl MJ, Overton D, Howell J, Siegel E, Schmitt MM, Muldoon M. Dor na injeção de prilocaina simples vs. Um estudo prospectivo duplo-cego. *J Am Dent Assoc.* 2001;132:1396^1401.
20. Wahl MJ, Schmitt MM, Overton DA, Gordon MK. Dor por injeção de bupivacaína com epinefrina vs. prilocaina pura.*J Am Dent Assoc.*2002;133:1652^1656.
21. Yagiela JA. Anestésicos locais. In: Dionne RA, Phero JP, Becker DE, ed. *Manejo da dor e ansiedade no consultório odontológico.* St Louis, Missouri: WB Saunders/Elsevier Science; 2002.
22. Brandt RG, Anderson PF, McDonald NJ, Sohn W, Peters MC. A eficácia anestésica pulpar da articaína versus lidocaína em odontologia: uma metanálise.*J Am Dent Assoc.* 2011;142:493^504.
23. Malamed SF, Gagnon S, Leblanc D. Eficácia da articaína: um novo anestésico local amida.*J Am Dent Assoc.* 2000;131:635^642.
24. Mikesell P, Nusstein J, Reader A, Beck M, Weaver J. Uma comparação de articaína e lidocaína para bloqueios do nervo alveolar inferior.*J Endod.*2005;31:265^270.
25. Robertson D, Nusstein J, Reader A, Beck M, McCartney M. A eficácia anestésica da articaína em bucal infiltração dos dentes posteriores inferiores.*J Am Dent Assoc.* 2007;138:1104^1112.
26. Abdulwahab M, Boynes S, Moore P, et al. A eficácia de seis formulações anestésicas locais usadas para anestesia por infiltração bucal mandibular posterior.*J Am Dent Assoc.* 2009;140:1018^1024.
27. Moore PA, Hersh EV, Papas AS, et al. Farmacocinética da lidocaína com epinefrina após reversão da anestesia local com mesilato de fentolamina.*Anesth Prog.*2008;55: 40^48.
28. Montamat SC, Cusack BJ, Vestal RE. Manejo da terapia medicamentosa em idosos.*N Engl J Med.*1989;321: 303^309.
29. Dagher FB, Yared GM, Machtou P. Uma avaliação de lidocaína a 2% com diferentes concentrações de epinefrina para bloqueio do nervo alveolar inferior.*J Endod.*1997;23:178^180.
30. Tofoli GR, Ramacciato JC, de Oliveira PC, et al. Comparação da eficácia da articaína a 4% associada à epinefrina 1: 100.000 ou 1: 200.000 no bloqueio do nervo alveolar inferior.*Anesth Prog.*2003;50:164^168.
31. Westfall TC, Westfall DP. Agonistas e antagonistas adrenérgicos. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, ed. *Goodman e Gilman, As Bases Farmacológicas da Terapêutica.* 12ª edição. Nova York, NY: McGraw-Hill Companies Inc; 2011.
32. Dionne RA, Goldstein DS, Wirdzek PR. Efeitos da pré-medicação com diazepam e anestésico local contendo epinefrina nas respostas cardiovasculares e catecolaminas à cirurgia oral.*Anesth Analg.*1984;63:640^646.
33. Guglielmo A, Reader A, Nist R, Beck M, Weaver J. Eficácia anestésica e efeitos na frequência cardíaca da injeção intraóssea suplementar de mepivacaína a 2% com levonordefrina 1: 20.000. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*1999;87:284^293.
34. Lawaty I, Drum M, Reader A, Nusstein J. Uma comparação prospectiva, randomizada e duplo-cega de mepivacaína a 2% com levonordefrina 1: 20.000 versus lidocaína a 2% com epinefrina 1: 100.000 para infiltrações maxilares.*Anesth Prog.* 2010;57:139^144.
35. Becker DE. Interações medicamentosas adversas.*Anesth Prog.* 2011;58:31^41.
36. Foster CA, Aston SJ. Intereração propranolol-epinefrina: um desastre potencial.*Plast Reconstr Surg.*1983;72:74^78.
37. Gandy W. Intereração severa epinefrina-propranolol.*Ann Emerg Med.*1989;18:98^99.
38. Mito RS, Yagiela JA. Resposta hipertensiva à levonordefrina em paciente recebendo propranolol: relato de caso. *J Am Dent Assoc.*1988;116:55^57.

PERGUNTAS DE EDUCAÇÃO CONTINUADA

1. Todos os itens a seguir influenciam a duração da anestesia local, EXCETO:
- A. Adição de vasopressor à formulação
 - B. Constante de dissociação (pK_a) do anestésico local
 - C. Afinidade relativa de ligação às proteínas do anestésico local
 - D. Propriedade vasodilatadora relativa do anestésico local
2. A dose máxima recomendada de lidocaína com epinefrina é de 500 mg e de 90 mg para bupivacaína. A anestesia é difícil de obter e você administrou 6 cartuchos de lidocaína a 2% com epinefrina para remover 4 terceiros molares. Os molares inferiores permanecem sensíveis e você opta por reinjetar usando bupivacaína a 0,5% 1:200.000 epinefrina. administrador? (Suponha 2mL por cartucho.)
- R. 2 ^ 3
 - B. 4 ^ 5
 - C. 8 ^ 9
 - D. 10 ^ 11
3. O risco de neurotoxicidade direta dos anestésicos locais está mais intimamente associado a qual das seguintes características?
- A. Maior concentração
 - B. Maior solubilidade lipídica
 - C. pH mais alto
 - D. Menor pK_a
4. Qual das alternativas a seguir é a consequência inicial com risco de vida mais comum da overdose de anestésico local?
- A. Reações anafiláticas
 - B. Ataque convulsivo
 - C. Parada respiratória
 - D. Fibrilação ventricular