

# Anestésicos Locais

Alline Campos

# Anestesia Local

“Anestesia local é a perda temporária de sensação ou dor em uma parte do corpo produzida por um agente aplicado ou injetado topicamente, sem diminuir o nível de consciência.”

## Dor



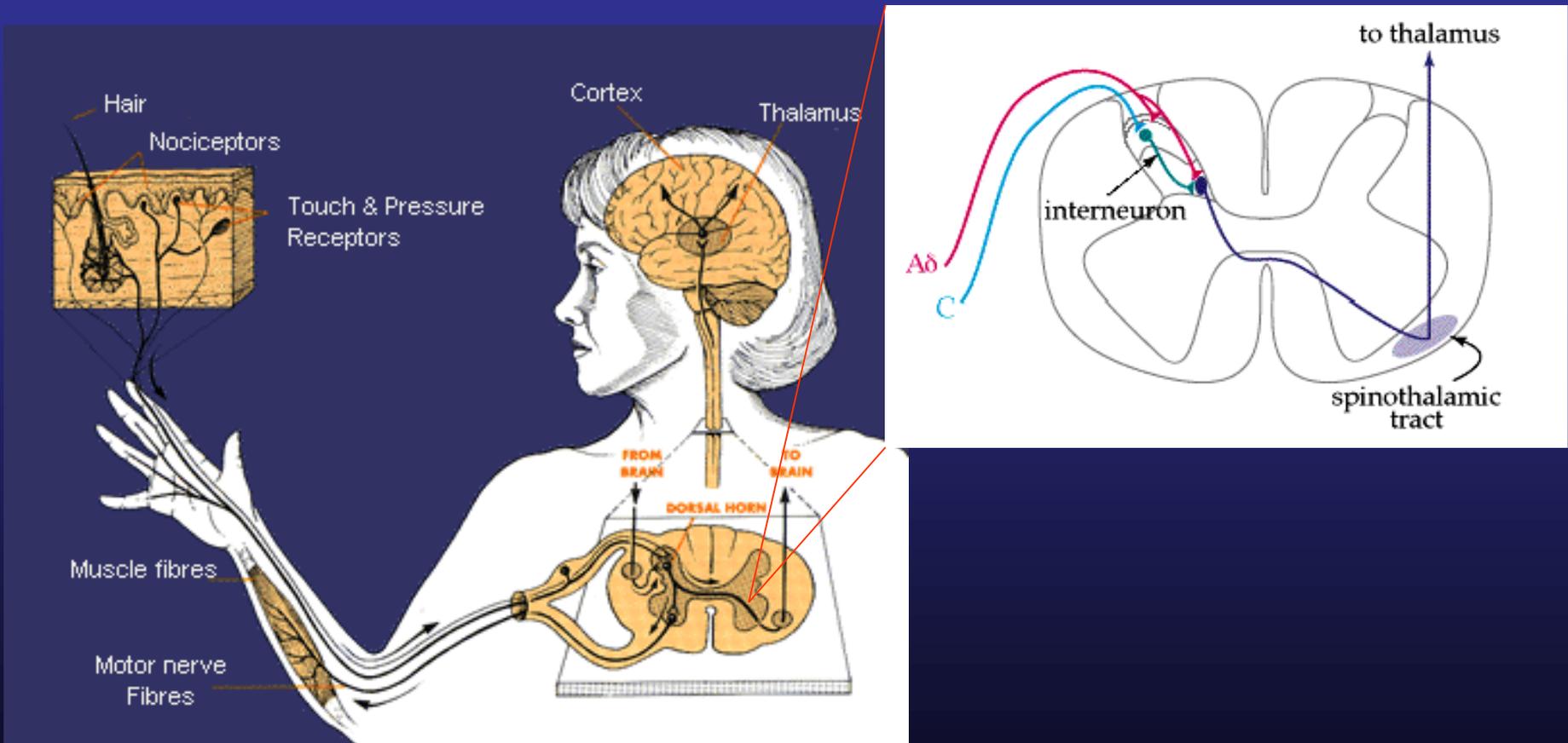
Grupo de Laocoonte- 25 a.C.  
(Agesandro, Atenodoro e Polidoro)  
Museu do Vaticano

“...Uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a lesões reais ou potenciais, descrita em termos de tais lesões”  
(MERSKY,1980, *Pain*; adotada pela *International Association for the Study of Pain*, 1996)”

*Grande valor adaptativo → sinal de perigo → dano fisiológico*

Nocicepção: processos neurais de codificação e processamento de estímulos nocivos. (Loeser and Treed, 2008; *Pain*)

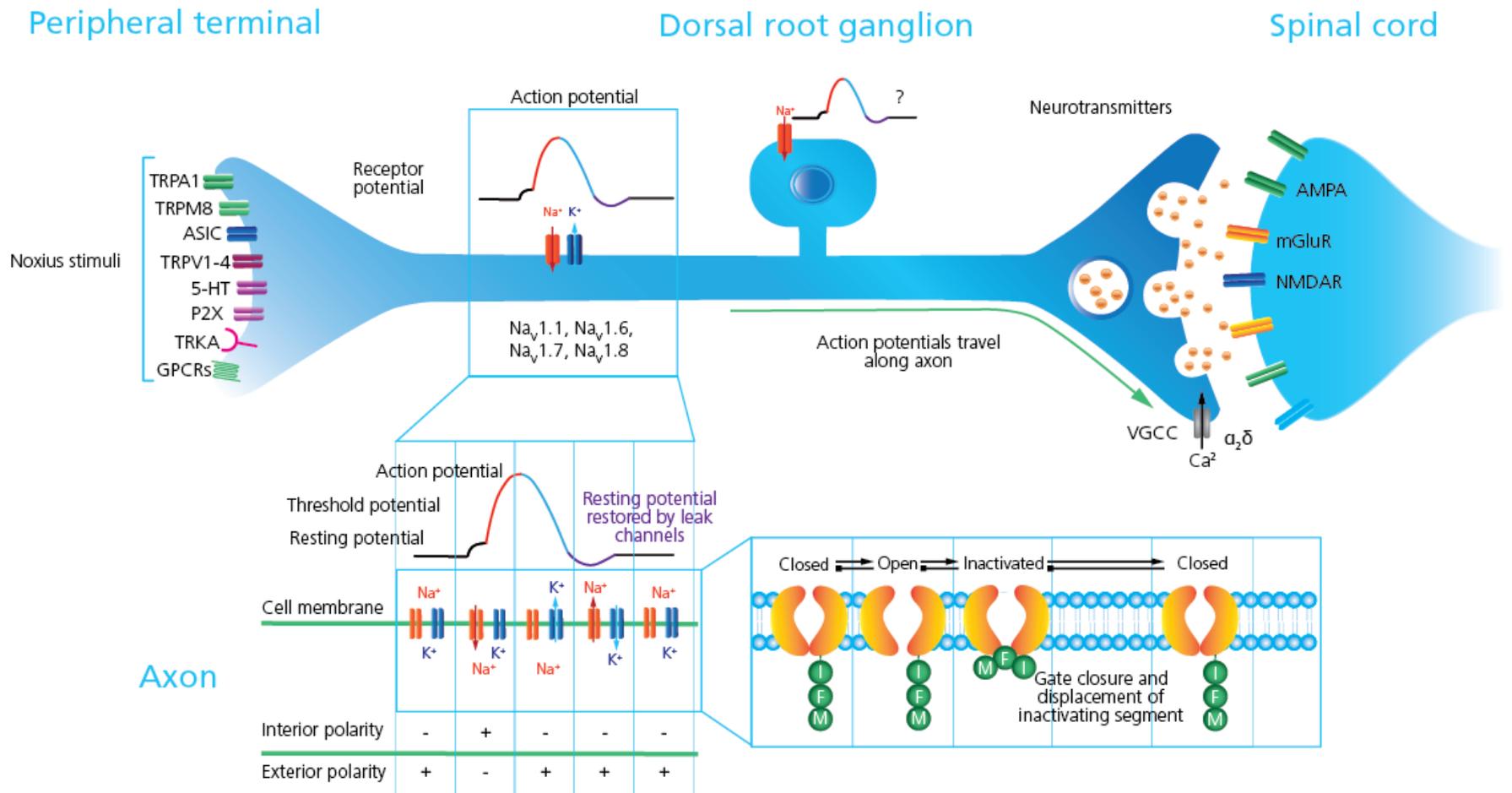
# O nociceptor e via de entrada do estímulo nociceptivo



Anders e Ryder-Rinder, 1989. Pain mechanisms: anatomy and physiology

Melzack & Wall (1965)

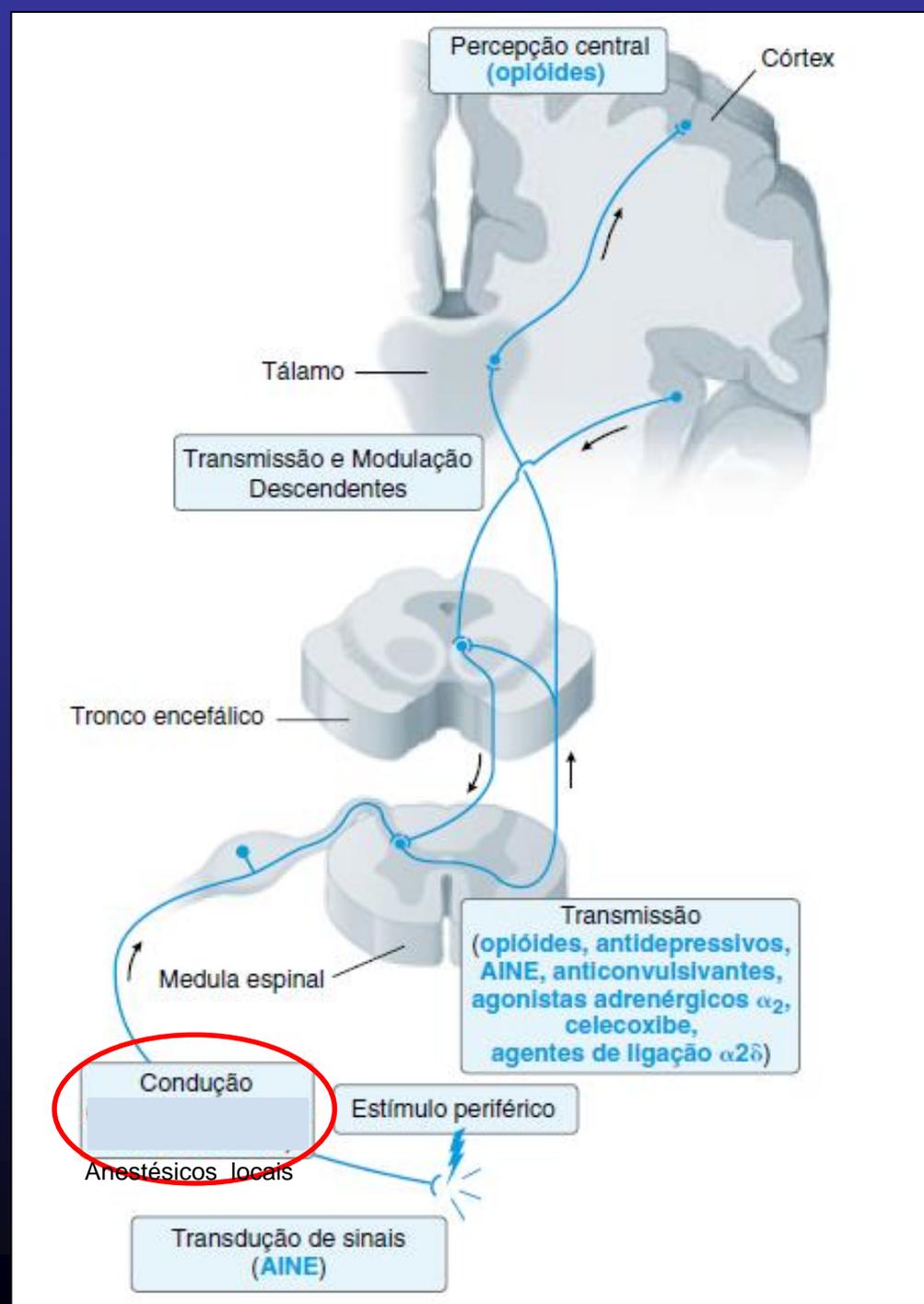
# Condução do estímulo nociceptivo

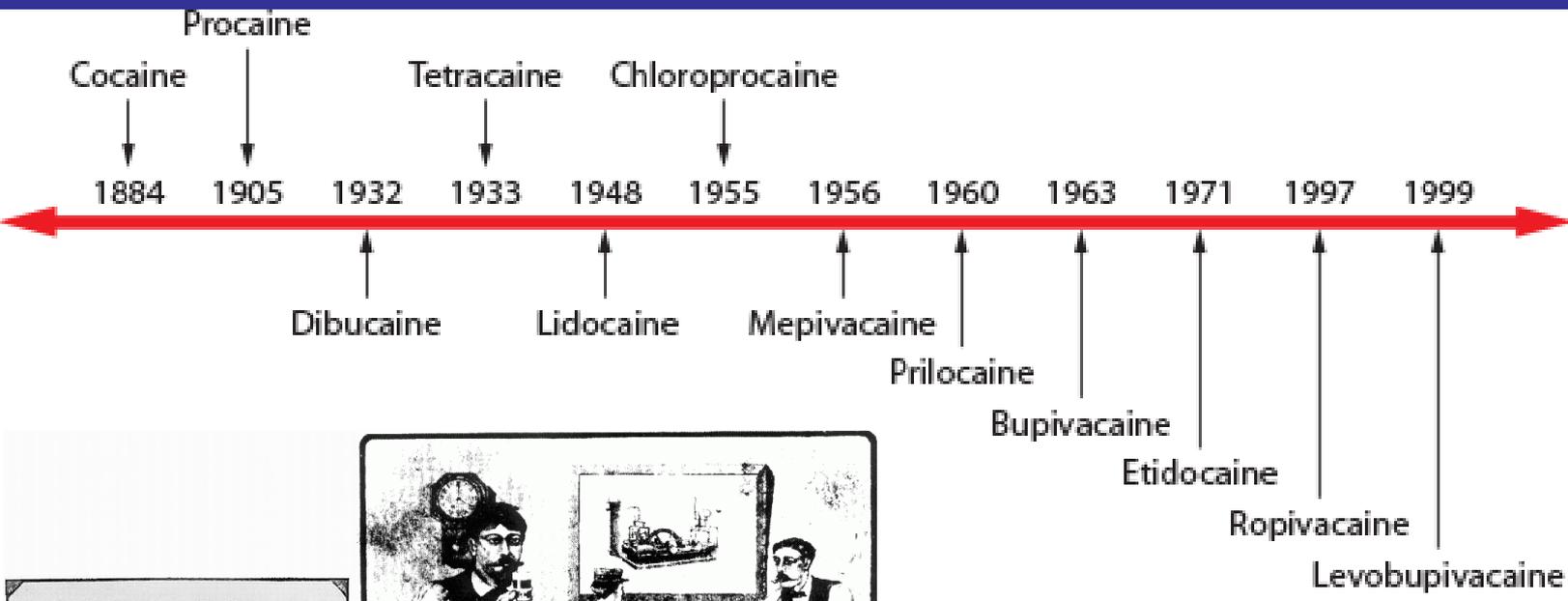


# Controle farmacológico da dor



Anestésicos locais





**COCA-COLA**  
 SYRUP AND EXTRACT.

For Soda Water and other Carbonated Beverages.

This "INTELLECTUAL BEVERAGE" and TEMPERANCE DRINK contains the valuable TONIC and NERVE STIMULANT properties of the Coca plant and Cola (or Kola) nuts, and makes not only a delicious, exhilarating, refreshing and invigorating Beverage, (dispensed from the soda water fountain or in other carbonated beverages), but a valuable Brain Tonic, and a cure for all nervous affections — SICK HEAD-ACHE, NEURALGIA, HYSTERIA, MELANCHOLY, &c.

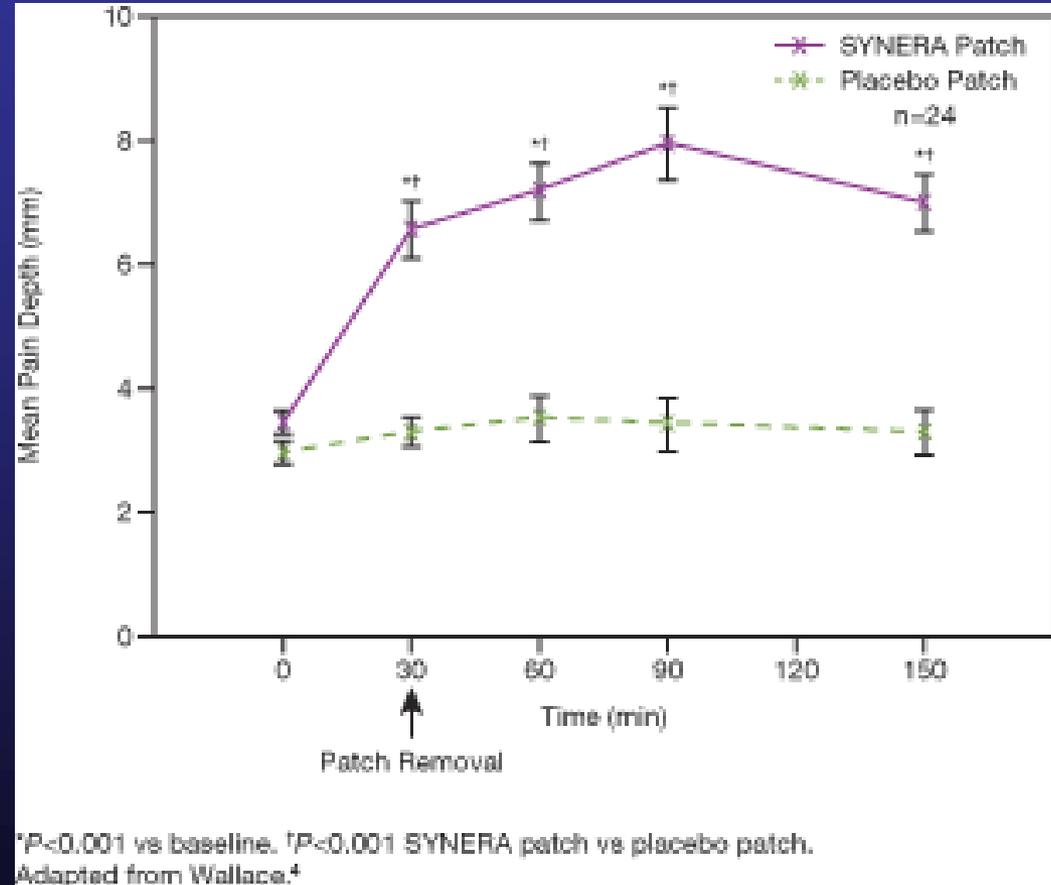
The peculiar flavor of COCA-COLA delights every palate; it is dispensed from the soda fountain in same manner as any of the fruit syrups.

*J. S. Pemberton,*  
 Chemist,  
 Sole Proprietor, Atlanta, Ga.



# Anestésicos Locais

## Controle da nocicepção



# Influenciam os efeitos dos anestésicos locais

1- pKa;

2- pH;

3- Lipossolubilidade;

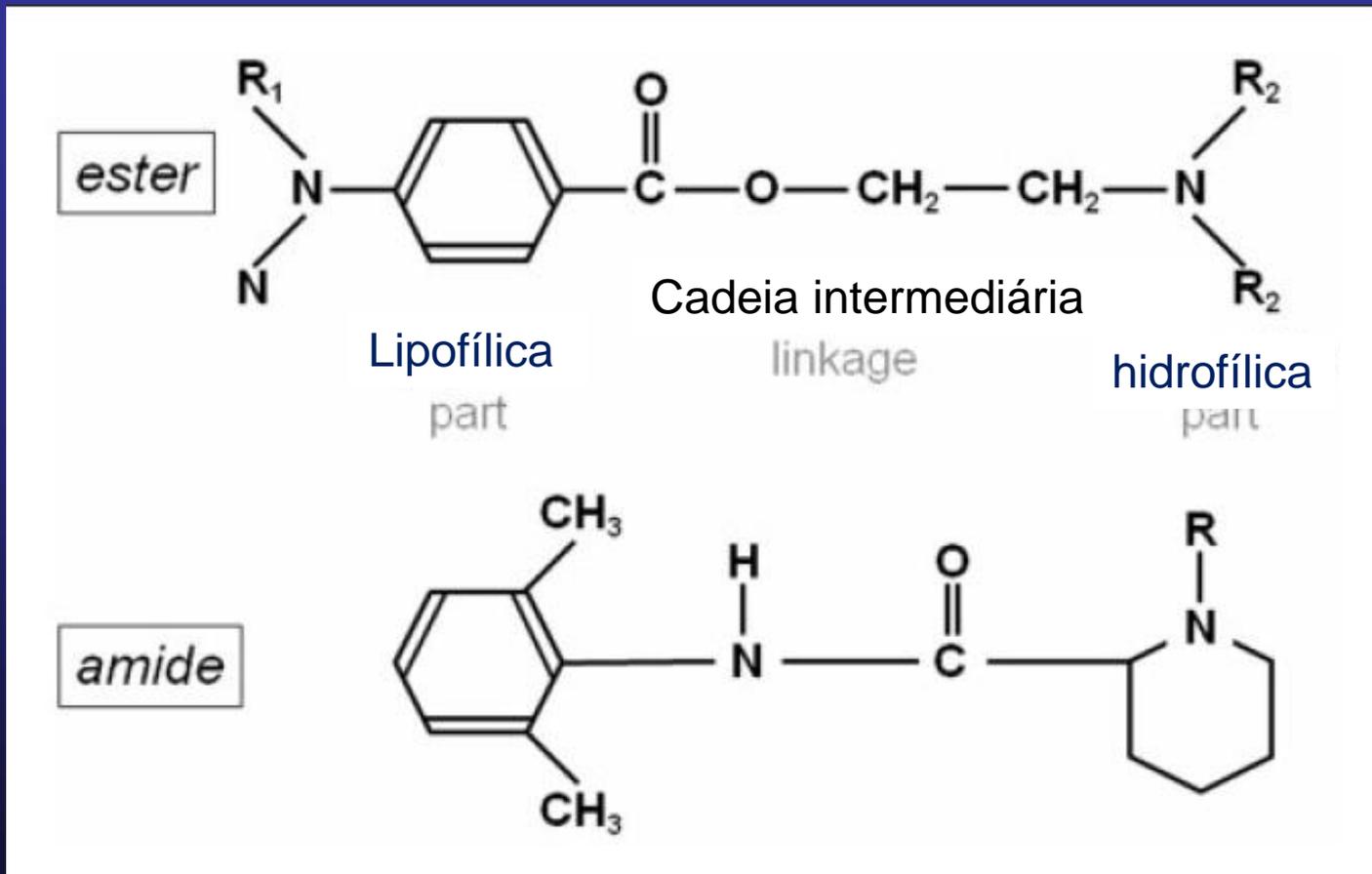
4- Cadeia intermediária;

5- Ligação com proteínas plasmáticas.

6- Sensibilidade das fibras nervosas

7- Dependência de uso

# Anestésicos Locais e previsões a partir da estrutura química



# Anestésicos Locais e previsões a partir da estrutura química

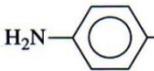
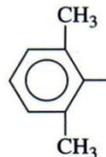
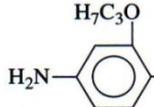
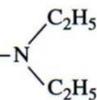
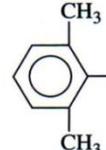
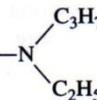
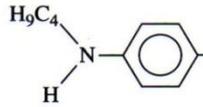
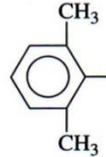
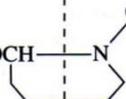
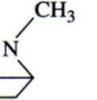
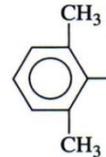
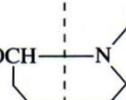
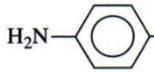
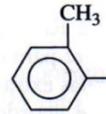
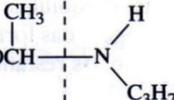
São Bases fracas

Esteres: estearases plasmáticas/figado

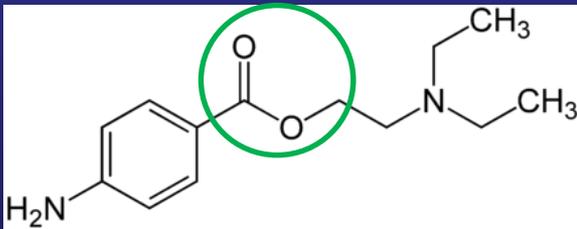
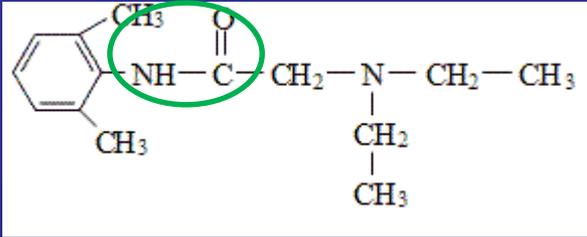
Amidas:

Tempo de ação?

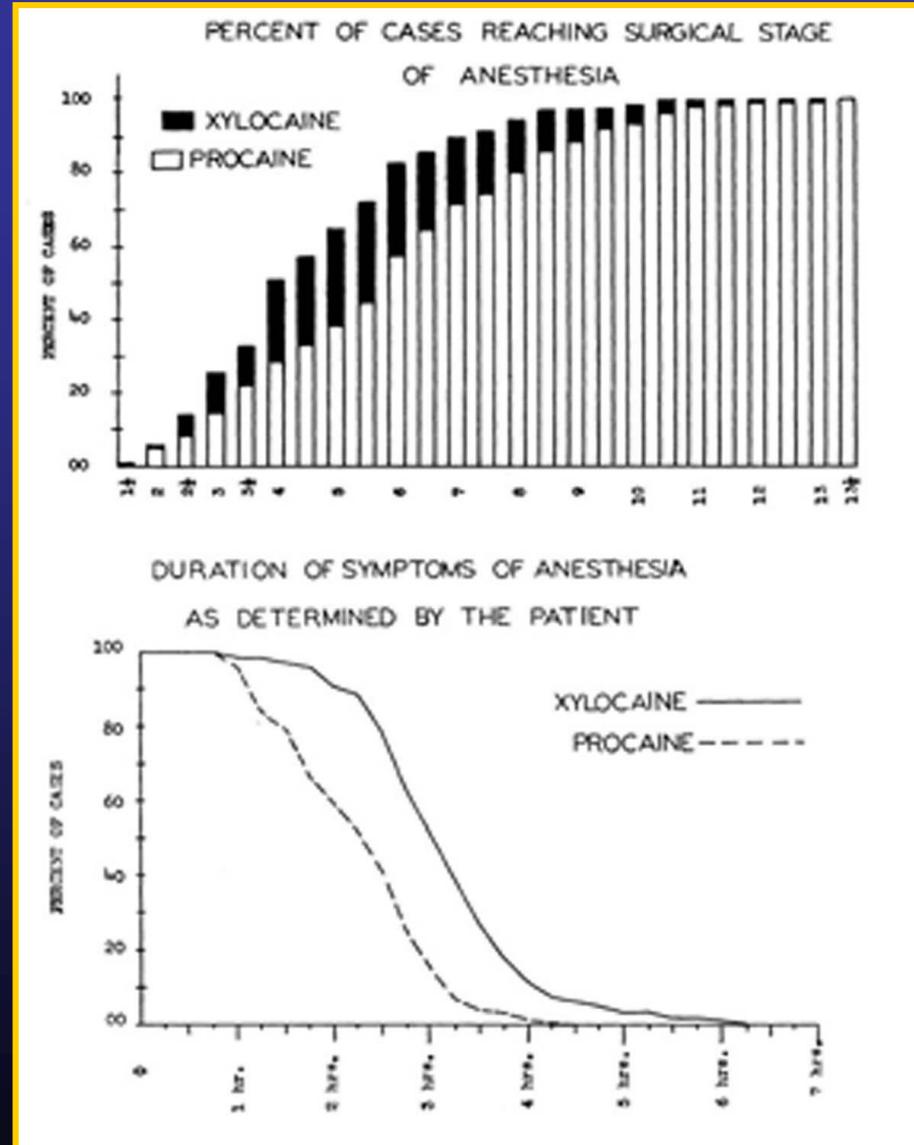
Não possui grupo amina terminal

Resíduo aromático	Cadeia intermediária	Terminação amina	Resíduo aromático	Cadeia intermediária	Terminação amina
<b>ÉSTERES</b>			<b>AMIDAS</b>		
	COOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>			NHCOCH <sub>2</sub>	
<b>Procaina</b>			<b>Lidocaína</b>		
	COOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>			NHCOCH	
<b>Propoxicaína</b>			<b>Etidocaína</b>		
	COOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>			NHCOCH	
<b>Tetracaína</b>			<b>Mepivacaína</b>		
	COOCHCH <sub>2</sub> CH			NHCOCH	
<b>Cocaína</b>			<b>Bupivacaína</b>		
	COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>			NHCOCH	
<b>Benzocaína</b>			<b>Prilocaína</b>		

# Estrutura química e tempo de ação

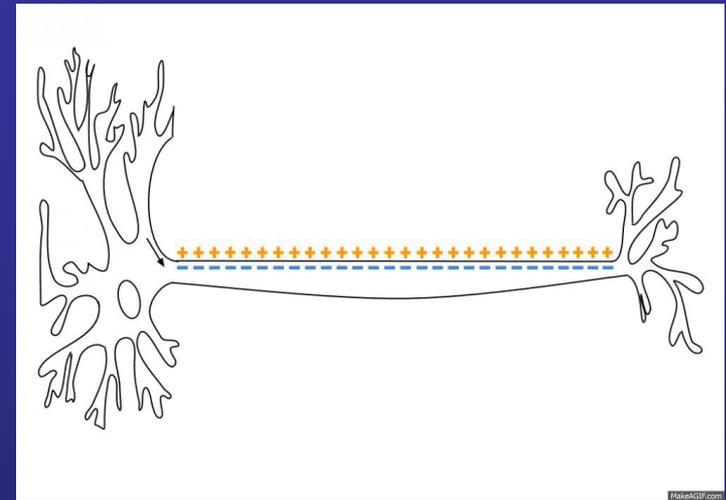
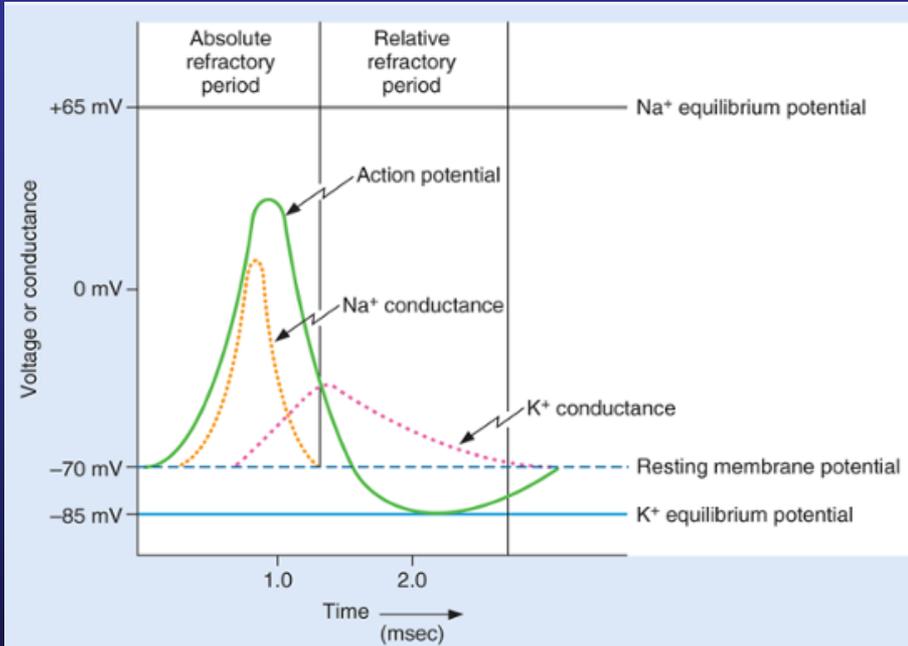


Lidocaina

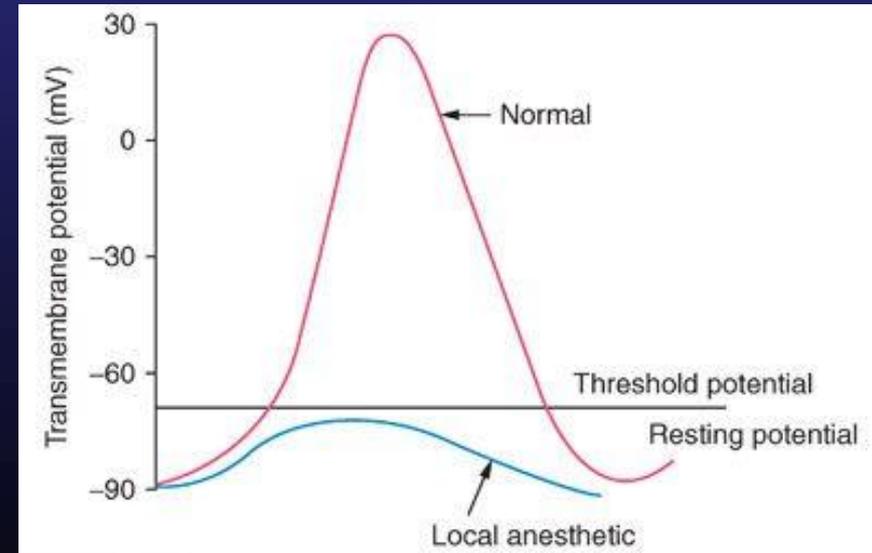


# Anestésicos Locais - Mecanismo de Ação

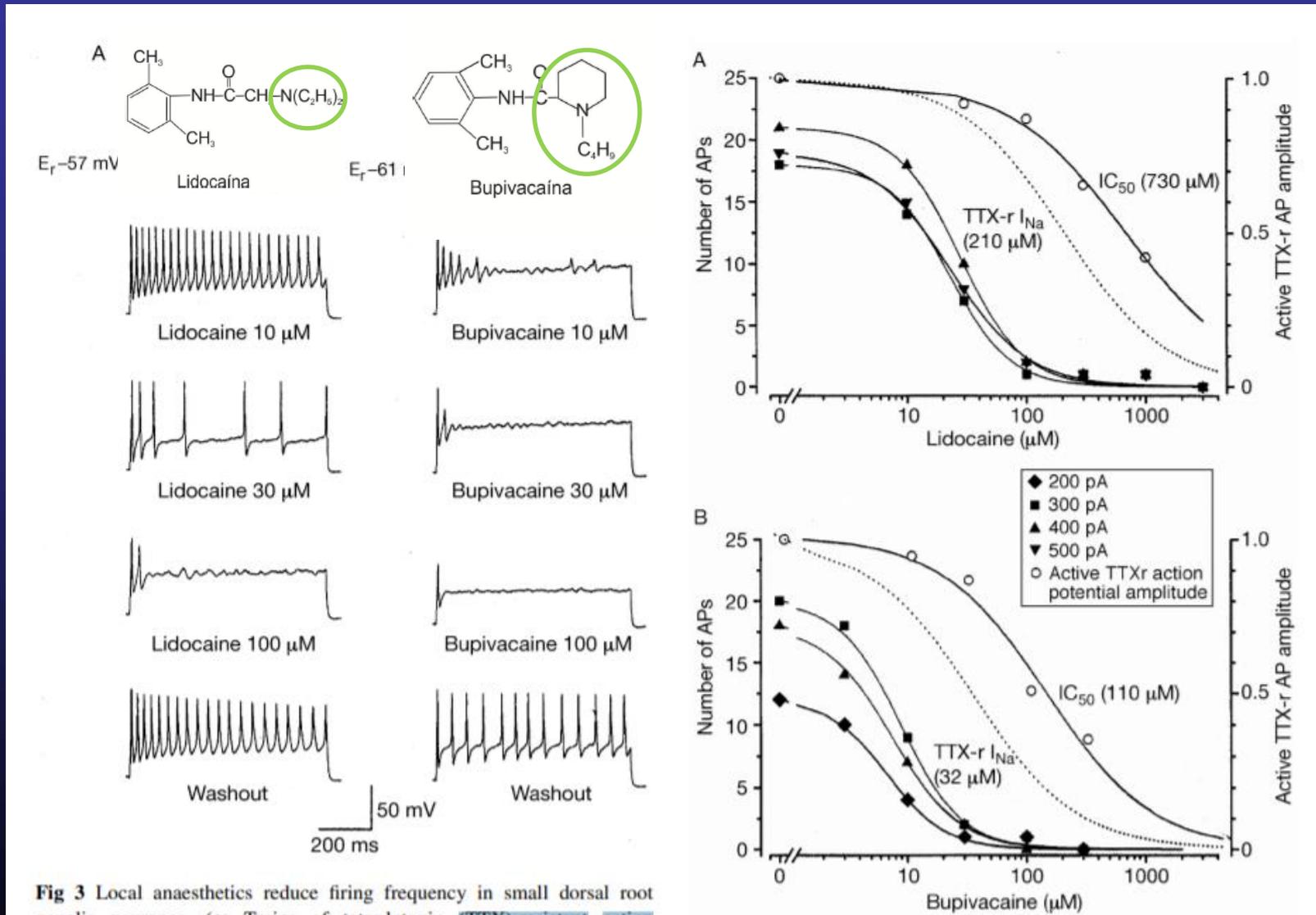
Agem prevenindo a geração e a condução do impulso nervoso



Aumentam o limiar de despolarização  
Diminuem velocidade de condução

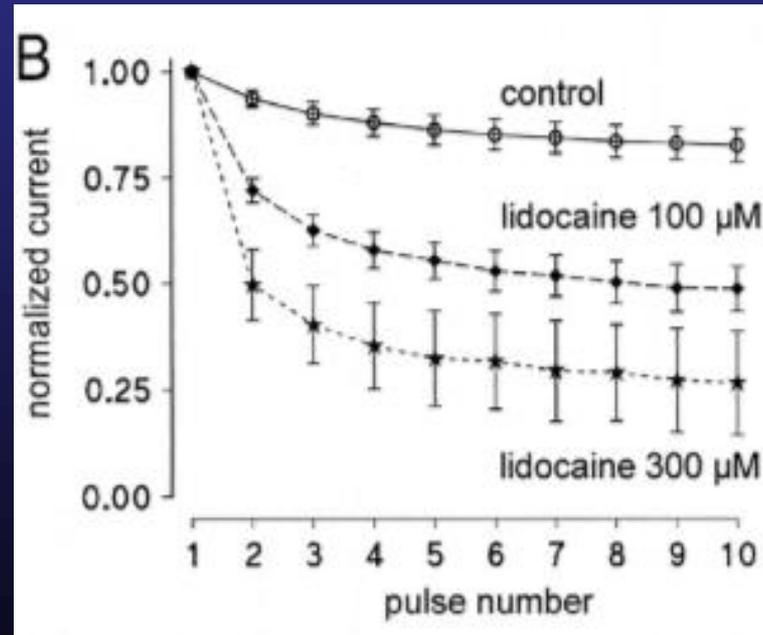
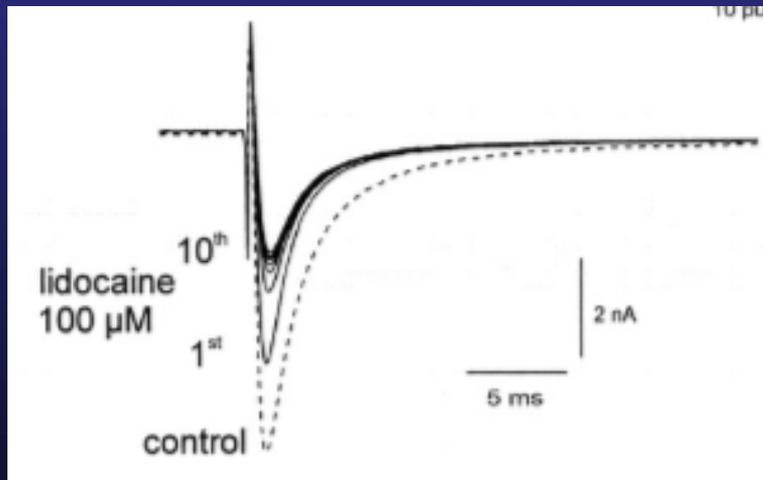


# Ações dos AL, estrutura, frequência, voltagem



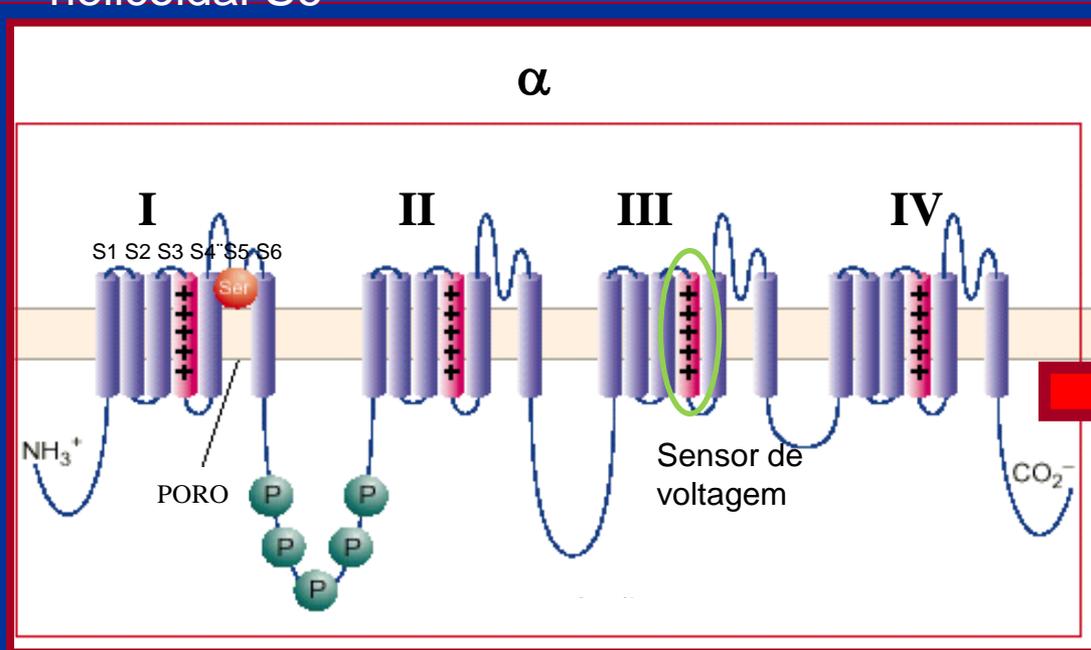
# Numero de disparos/ eficiência de bloqueio

Fibras em repouso são menos sensíveis aos AL do que as que estão sendo estimuladas

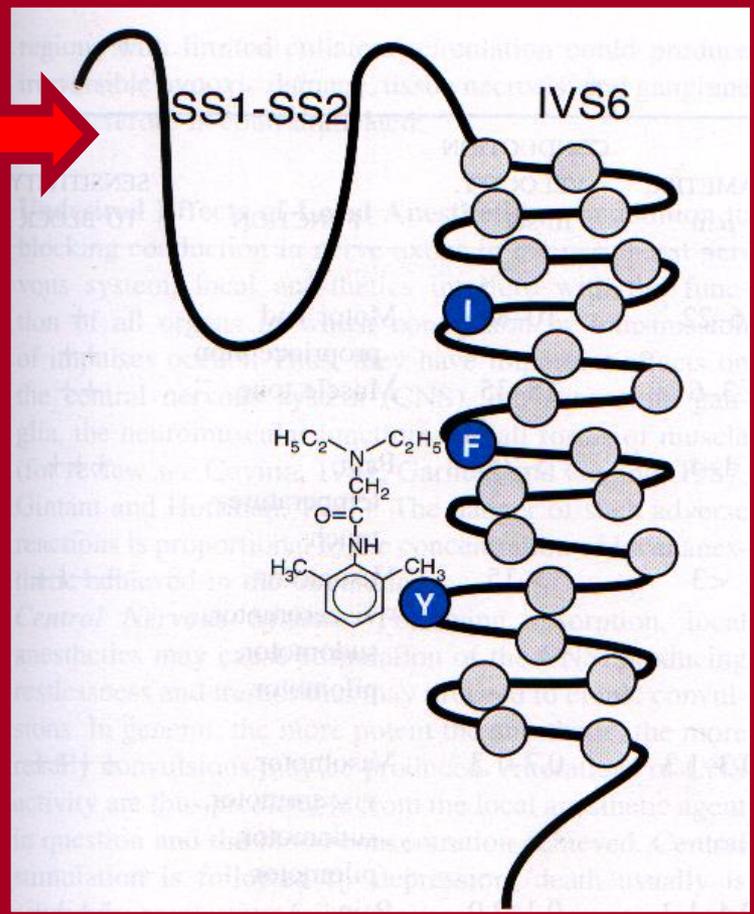


# Anestésicos Locais - Mecanismo de Ação

Bloqueio dos canais de Na<sup>+</sup> regulados por voltagem, interagindo com o domínio helicoidal S6



## Sítio de ligação



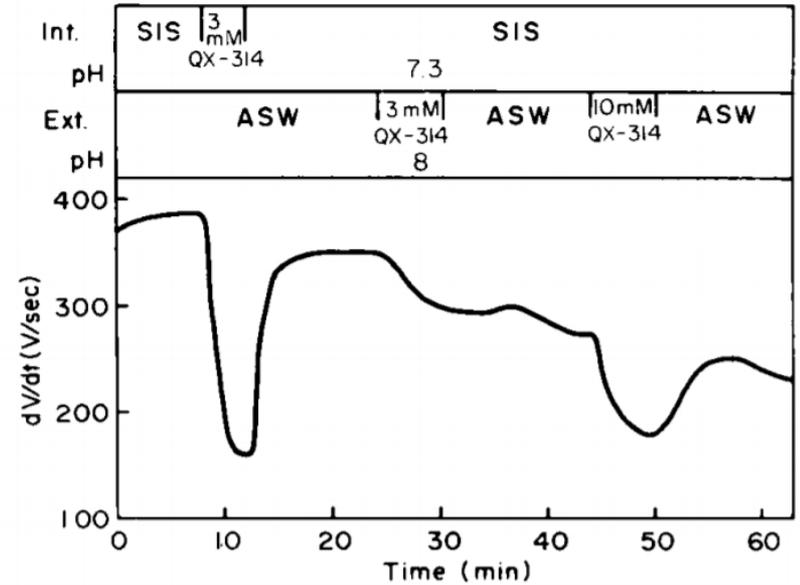
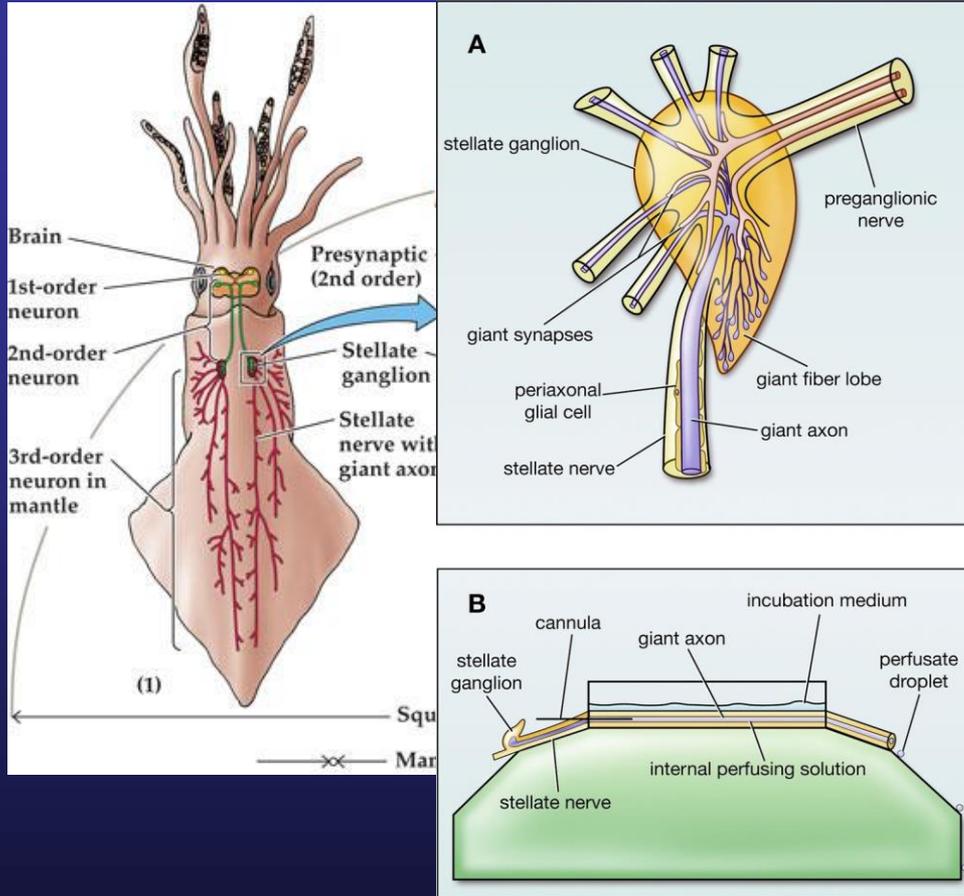
**I** ISOLEUCINA

**F** FENILALANINA

**Y** Tirosina

# Anestésicos Locais - Mecanismo de Ação

Onde?

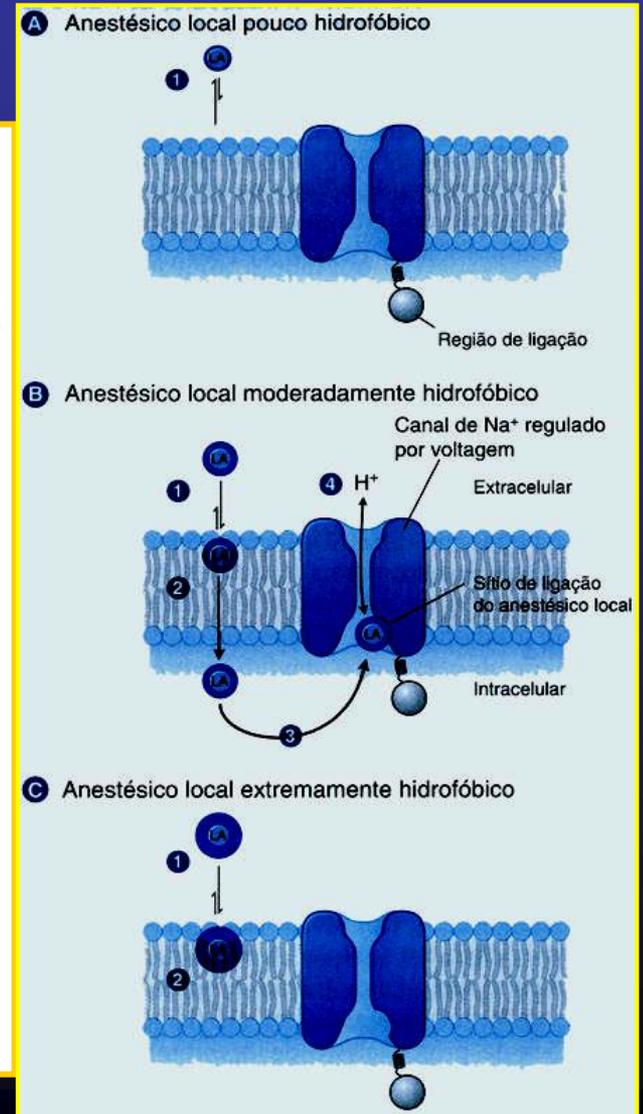
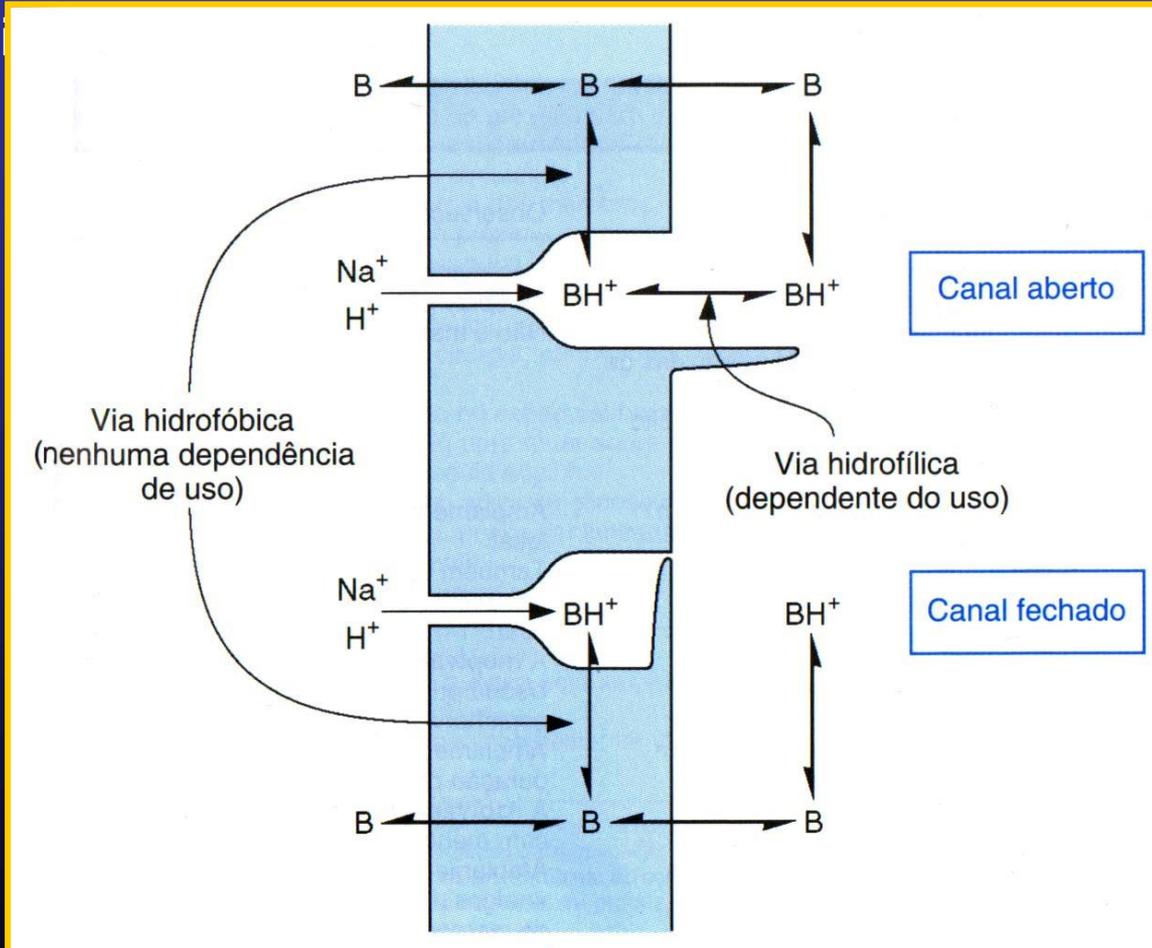


Diminuição do limiar da excitabilidade elétrica

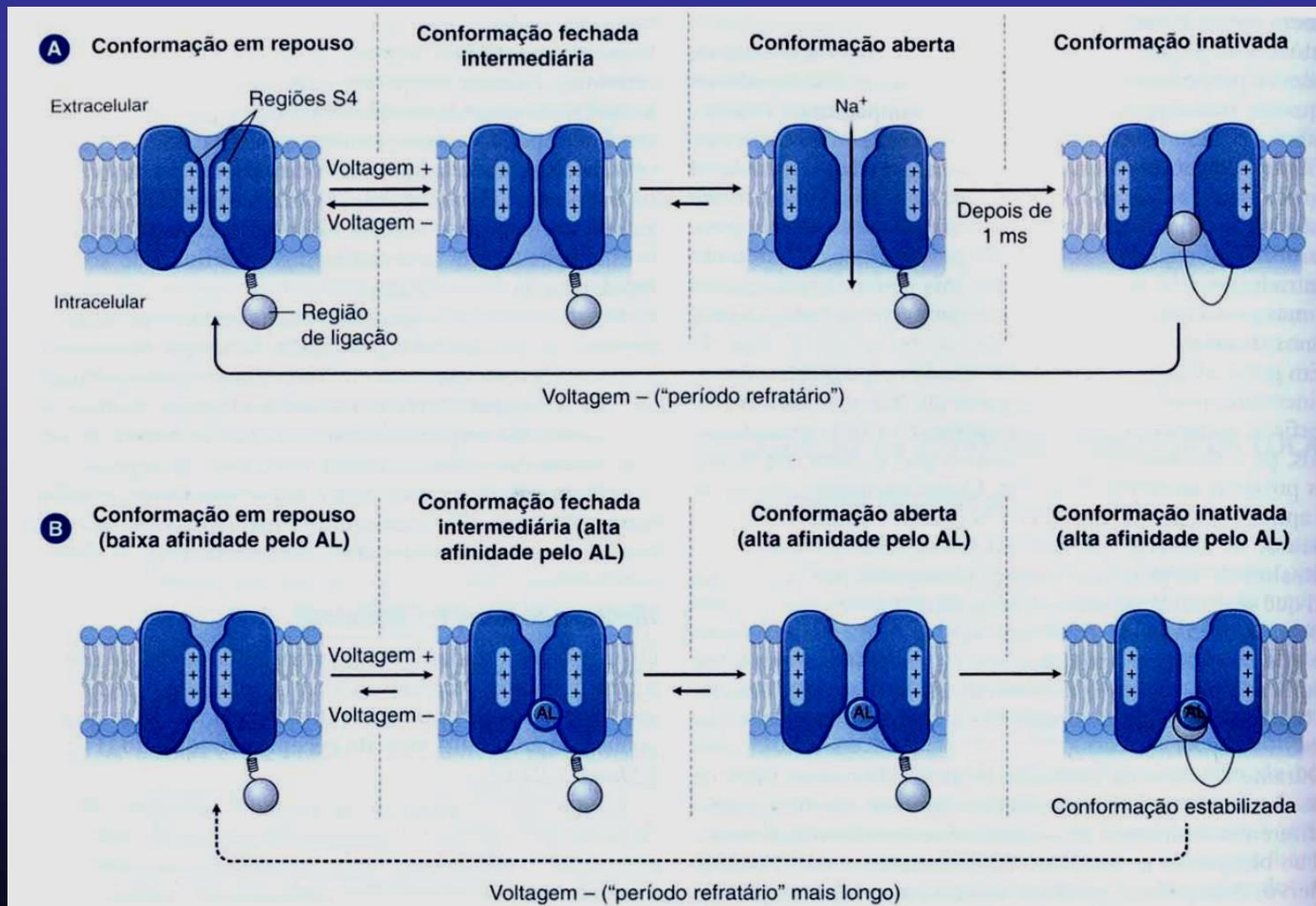
O sítio de ligação encontra-se no interior (citoplasma) da fibra/axônio

# AL: mecanismo de ação

- Formas não protonadas: difundem
- Formas protonadas canal aberto (interagem)



# AL: ligam-se mais firmemente e estabilizam o canal em seu estado inativado



# Anestésicos Locais

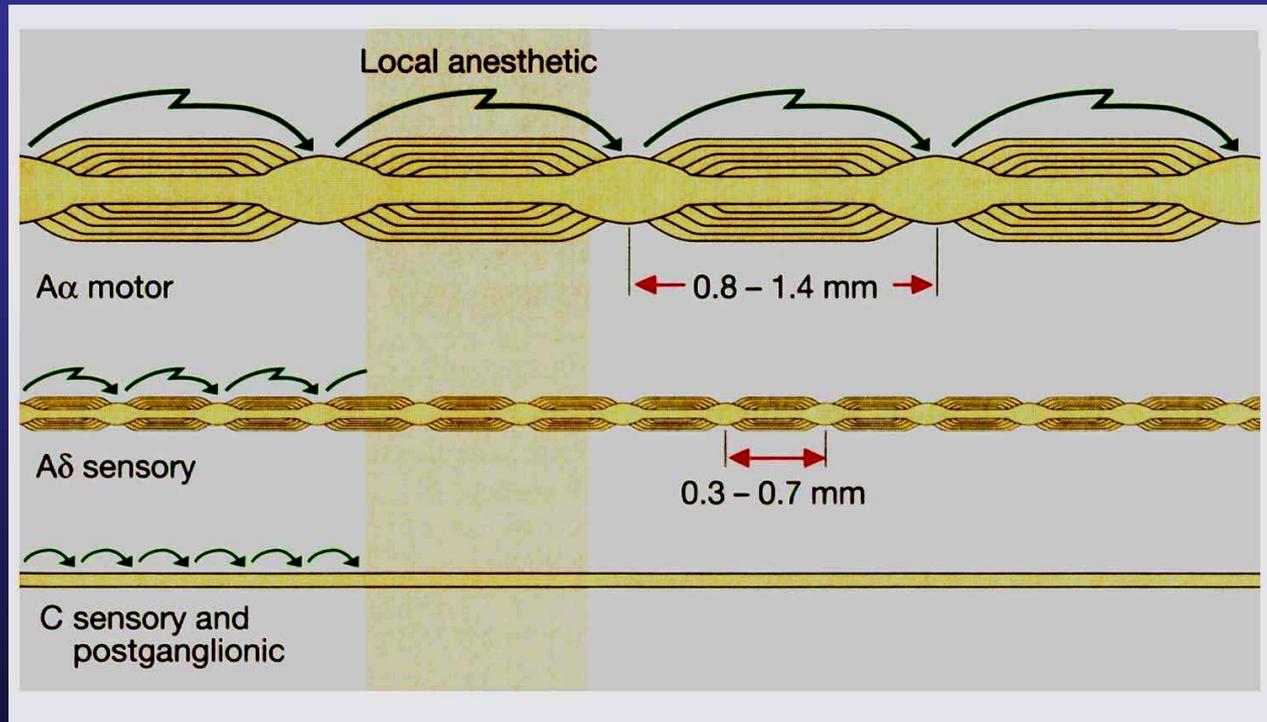
## Fatores que interferem na ação dos AL: tipo de fibra

**Table I** Classification of the peripheral nerve fibers.

Fiber type	Sensory classification	Function	Diameter (mm)	Conduction (m/s)	Local anesthetic activity	Myelinisation
A $\alpha$		Motor	12–20	70–120	+	yes
A $\alpha$	type Ia	Proprioception	12–20	70–120	++	yes
A $\alpha$	type Ib	Proprioception	12–30	70–120	++	yes
A $\beta$	type II	Proprioception	5–12	30–70	++	yes
		Touch pressure				
A $\delta$	type III	Pain	2–5	12–30	+++	yes
		Cold temperature				
		Touch				
A $\gamma$		Motor (muscle spindle)	3–6	15–30	++	yes
B		Preganglionic	<3	3–14	++++	some
		Autonomic fibers				
C dorsal root	type IV	Pain, touch	0.4–1.2	0.5–2	++++	no
		Warm and cold temperature				
C sympathetic		Postganglionic	0.3–1.3	0.7–2.3	++++	no
		Sympathetic fibers				

# Anestésicos Locais

Fatores que interferem na ação dos AL: tipo de fibra → mielinização



# Fatores que interferem na ação dos AL: pH

O pKa é o pH no qual o numero de frações ionizadas e nao ionizadas da droga estão em equilibrio

Bases fracas: pka 9

$$pK_a = pH + \log \frac{[BH^+]}{[B]}$$

Cloridratos

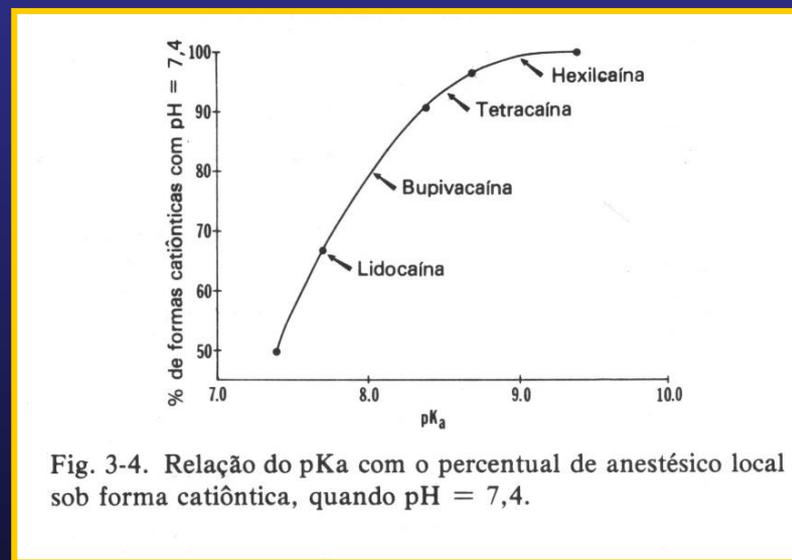
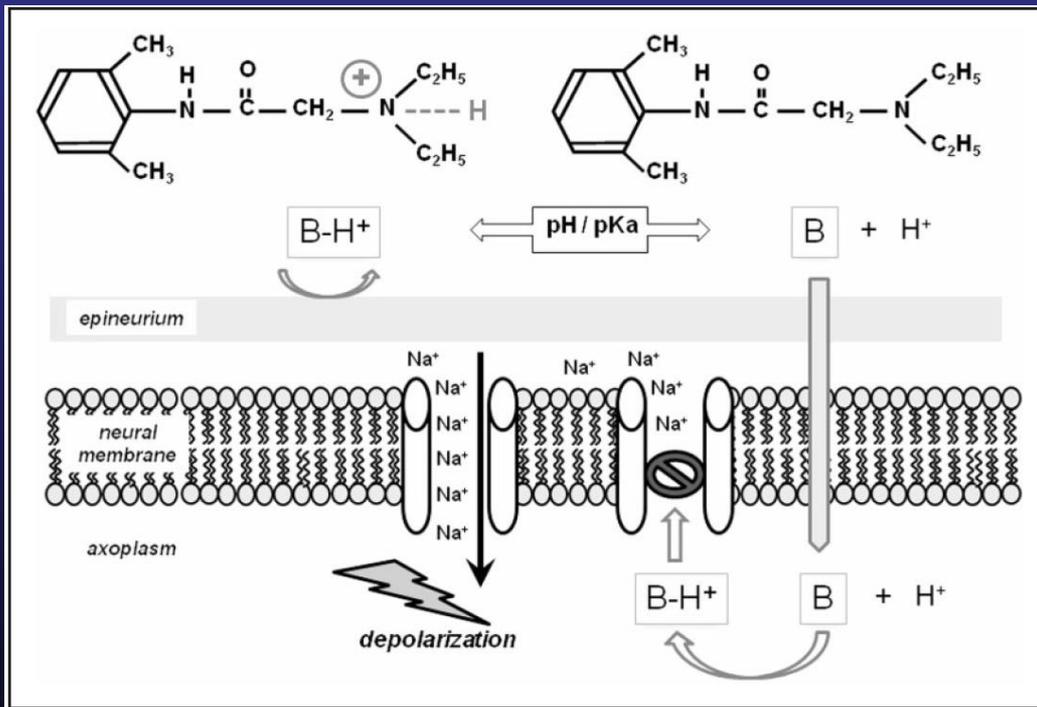
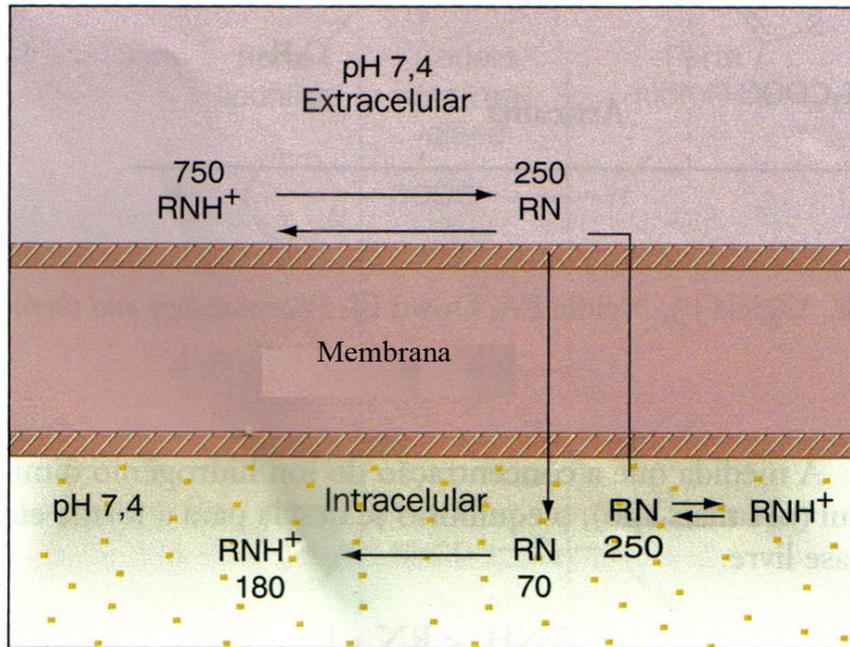


Fig. 3-4. Relação do pKa com o percentual de anestésico local sob forma catiônica, quando pH = 7,4.

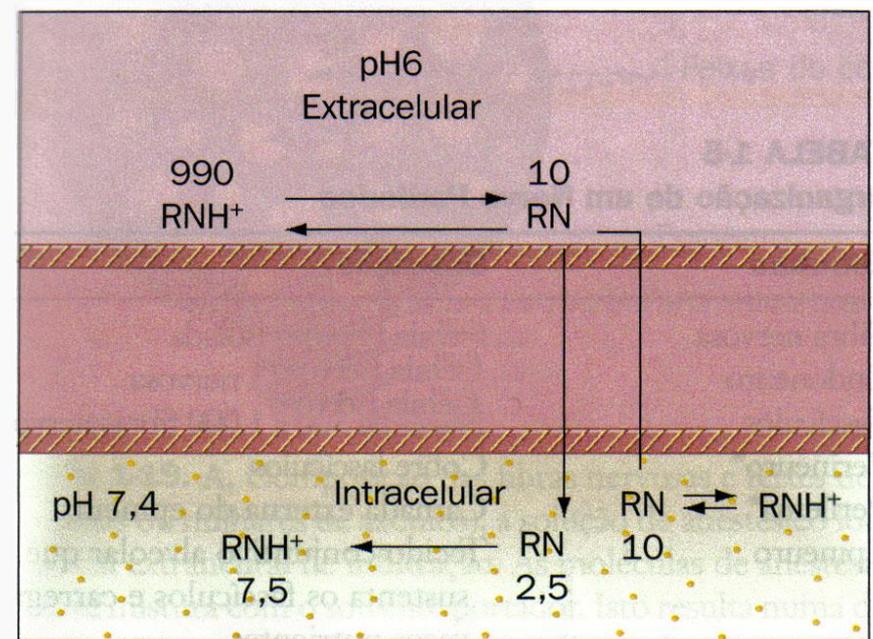
# Influência do pH do meio e o pKa nos efeitos dos AL

## Tecido Normal



**Figura 1-17.** Mecanismo de ação da molécula de anestésico local.  $pK_a$  do anestésico de 7,9; pH do tecido de 7,4.

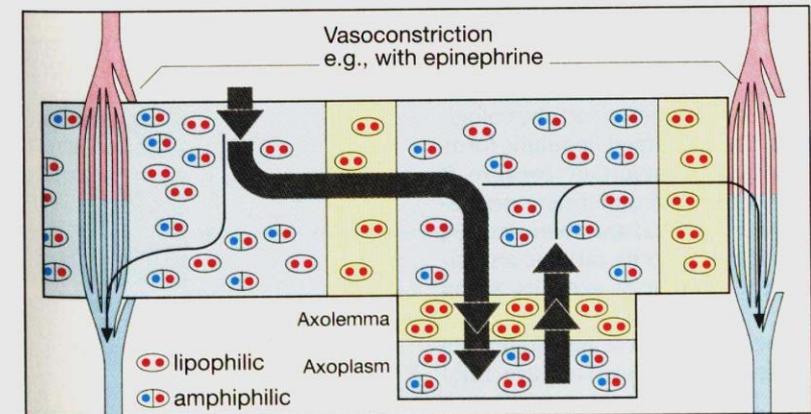
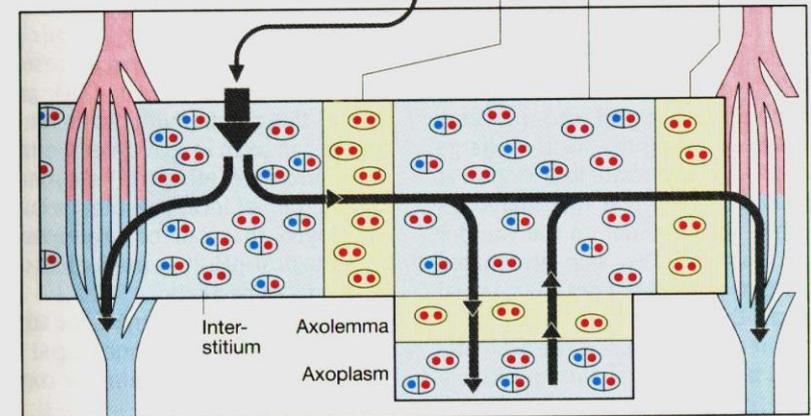
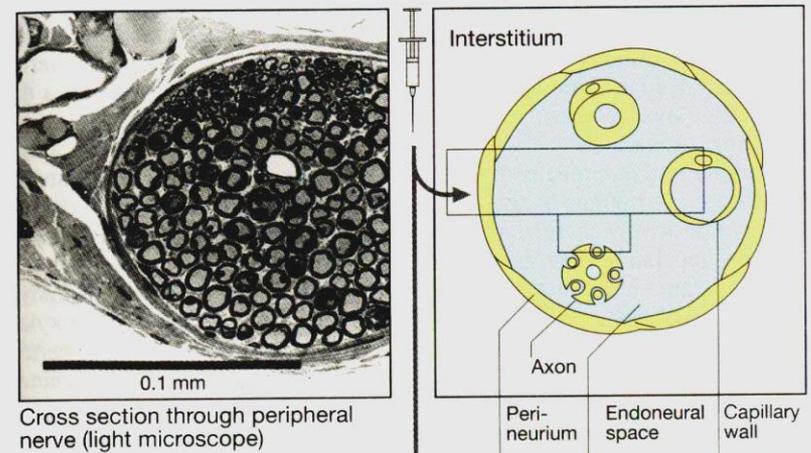
## Tecido Inflamado



**Figura 1-18.** Efeito da diminuição do pH tecidual sobre as ações de um anestésico local.

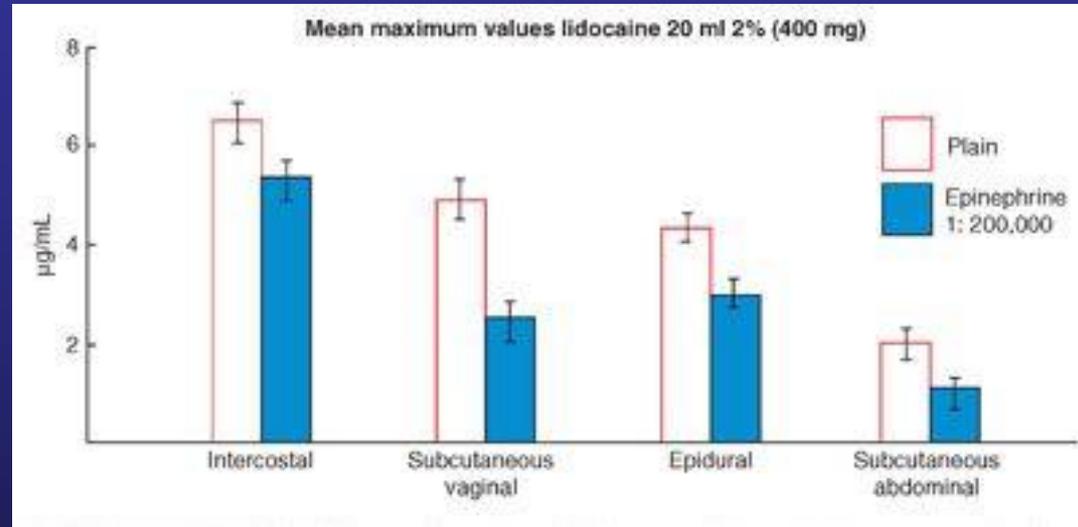
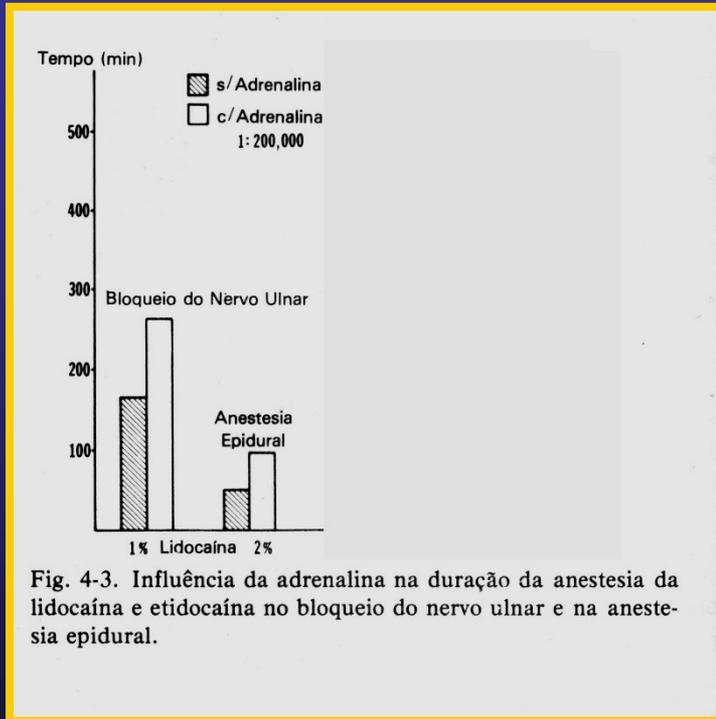
# Prologamento da ação dos anestésicos locais pela associação com vasos constritores

Tempo de ação = contato



# Anestésicos Locais

## Fatores que influenciam a ação dos AL: Associação com Vasoconstritores



Concentração plasmática

Cuidados:

Ações em  $\beta_2$  (administração intra-muscular  $\rightarrow$  vasodilatação)

Uso em áreas pouco vascularizadas  $\rightarrow$  hipóxia.

## Resumo até aqui...

1- São bases fracas, amina ou esteres (tempo de ação)

2-  $pK_a \rightarrow \downarrow pK_a$ ,  $\uparrow$  a concentração da fração não-ionizada em qualquer pH, mais rápida a ação.

2-  $pH \rightarrow \downarrow pH$ ,  $\uparrow$  predominância da fração ionizada,  $\downarrow$  concentração de AL disponível para atravessar a bicamada lipídica das membranas nervosas e alcançar o sítio de ação.

3- Lipossolubilidade:  $\uparrow$  a lipossolubilidade,  $\uparrow$  a potência,  $\uparrow$  mais rápida a ação e  $\uparrow$  tempo de ação

4- Ligação com proteínas plasmáticas:  $\uparrow$  ligação,  $\uparrow$  duração de ação;

5- Fibras condução lenta, mais sensíveis  $\rightarrow$  Nodos de Ranvier mais proximos são bloqueados mais rapidamente;

6- Dependência do uso: fibra em repouso é  $\downarrow$  sensível aos AL do que as estimuladas repetidamente.

7- Prolongamento da ação por vasoconstritores

**Table 10-1****Comparative Pharmacology of Local Anesthetics**

<b>Classification</b>	<b>Potency</b>	<b>Onset</b>	<b>Duration after Infiltration (min)</b>	<b>Maximum Single Dose for Infiltration (mg)</b>	<b>Toxic Plasma Concentration (<math>\mu\text{g/mL}</math>)</b>	<b>pK</b>	<b>Protein Binding (%)</b>
<b>Esters</b>							
Procaine	1	Slow	45–60	500		8.9	6
Chloroprocaine	4	Rapid	30–45	600		8.7	
Tetracaine	16	Slow	60–180	100 (topical)		8.5	76
<b>Amides</b>							
Lidocaine	1	Rapid	60–120	300	>5	7.9	70
Prilocaine	1	Slow	60–120	400	>5	7.9	55
Mepivacaine	1	Slow	90–180	300	>5	7.6	77
Bupivacaine	4	Slow	240–480	175	>3	8.1	95
Levobupivacaine	4	Slow	240–480	175		8.1	>97
Ropivacaine	4	Slow	240–480	200	>4	8.1	94

*(continued)*

Benzocaína: ↓ hidrosolubilidade, lentamente absorvido (menos efeitos tóxicos)

# Metabolismo

- toxicidade → absorção vs eliminação (vasoconstritor)
- Ligação proteínas plasmáticas ( reduz [ ] droga livre)
- Esteres (estearases – AchE) vs amidas (CYP) → ligam mais a ptn plasmáticas.

# Anestésicos Locais

## Toxicidade

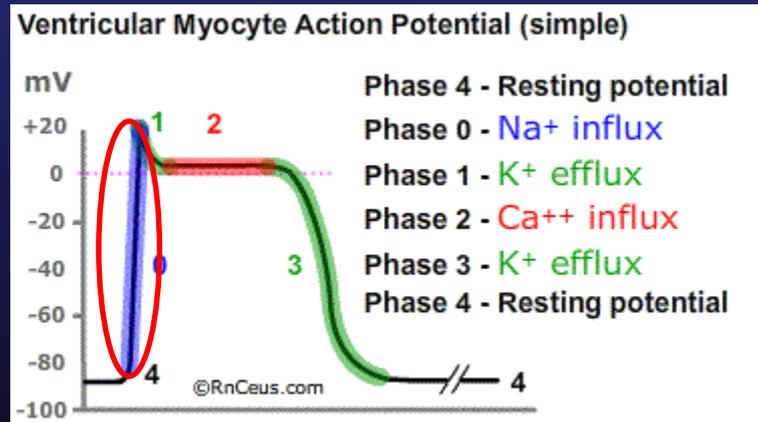
- Sistema Nervoso Central

Estimulação/depressão

- Sistema Cardiovascular

- Miocárdio (↓ v condução, inotropismo negativo)

(administração em leitos vasculares)

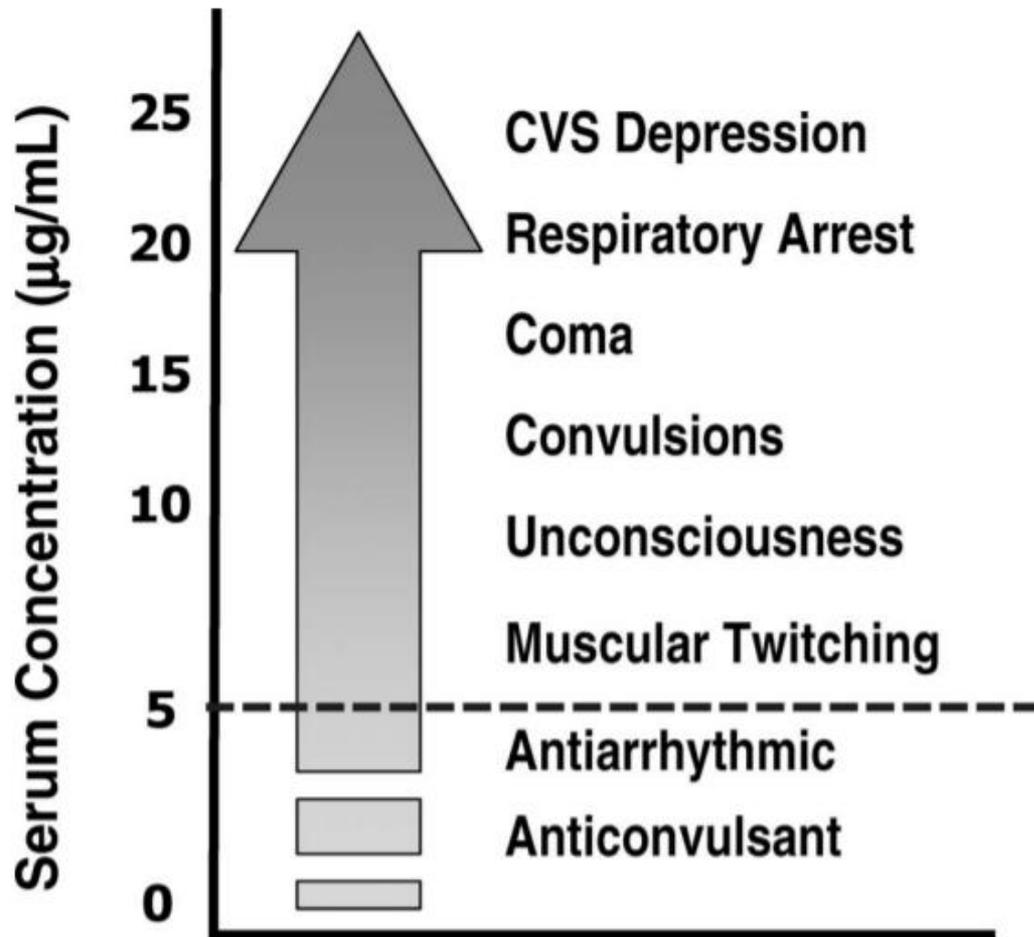


Lidocaína: arritmias ventriculares  
“dependencia de uso”

- Musculatura lisa (SN simpático) → epidural

# Anestésicos Locais

## Toxicidade



Cuidados:

- Idades extremas;
- Condições cardíacas;
- Disfunção renal e hepática;
- Gravidez;
- Sinais de toxicidade em pacientes sedados ou anestesiados (geral)

**Tabela 44.2 Métodos de administração, usos e efeitos adversos dos anestésicos locais**

Método	Usos	Fármacos	Observações e efeitos adversos
Anestesia superficial	Nariz, boca, árvore brônquica (geralmente na forma de aerossol), córnea, trato urinário Não eficaz na pele <sup>a</sup>	Lidocaína, tetracaína (ametocaína), dibucaína, benzocaína	Risco de toxicidade sistêmica quando estão envolvidas altas concentrações e grandes áreas
Anestesia infiltrativa	Injeção direta nos tecidos para alcançar os ramos e terminações nervosas Usada em pequenas cirurgias	A maioria	Adrenalina (epinefrina) ou felipressina, adicionadas frequentemente como vasoconstritores (não nos dedos das mãos ou dos pés, por receio de causar lesão isquêmica nesses tecidos) Adequada apenas para pequenas áreas, para não aumentar o risco de toxicidade sistêmica
Anestesia regional intravenosa	OAL é injetado intravenosamente distal a um manguito de pressão para suspender o fluxo sanguíneo; continua eficaz até que a circulação seja restaurada Usada para cirurgia de extremidades	Principalmente lidocaína e prilocaína	Risco de toxicidade sistêmica quando o manguito é solto prematuramente; o risco é pequeno se o manguito continuar insuflado por, pelo menos, 20 minutos
Anestesia em bloqueio nervoso	OAL é injetado próximo aos troncos nervosos (p. ex., plexo braquial, nervos intercostais ou dentários) para produzir perda de sensibilidade periférica Usada em cirurgia, odontologia, analgesia	A maioria	Menos AL é necessário do que para anestesia por infiltração É importante a colocação precisa da agulha O início da anestesia pode ser lento A duração da anestesia pode ser aumentada pela adição de vasoconstritor
Anestesia espinal	OAL é injetado no espaço subaracnóide (contendo líquido) para atuar nas raízes espinais e na medula espinal A glicose é adicionada, algumas vezes, de modo que a difusão do AL possa ser condicionada pela inclinação do paciente Usada para cirurgia do abdome, da pelve ou das pernas, principalmente quando a anestesia geral não pode ser usada	Principalmente lidocaína	Os principais riscos são bradicardia e hipotensão (em razão do bloqueio simpático), depressão respiratória (em razão dos efeitos sobre o nervo frênico ou sobre o centro respiratório); evitada por dificultar a propagação craniana É comum a retenção urinária no pós-operatório (bloqueio da atividade pélvica autônoma)
Anestesia epidural <sup>b</sup>	OAL é injetado no espaço epidural, bloqueando as raízes espinais Usos como os para anestesia espinal; também para partos sem dor	Principalmente lidocaína e bupivacaína	Efeitos adversos semelhantes aos da anestesia espinal, porém menos prováveis em razão de a difusão longitudinal do AL ser reduzida Comum a retenção urinária no pós-operatório