

TOXICIDADE DOS ANESTÉSICOS LOCAIS: AVANÇOS NA TERAPÊUTICA

LOCAL ANESTHETICS TOXICITY: ADVANCES IN THERAPY

Luíza P. Cordeiro¹

¹ Discente do curso de Medicina do Unifeso

Vera A. Pettersen²

² Professora Doutora em Anestesiologia pela UFRJ e docente do Unifeso

RESUMO

Introdução: Os anestésicos locais (ALs) são substâncias utilizadas desde o século XIX com propriedades geradoras de bloqueio de funções sensitivas, motoras e autonômicas sem causar inconsciência. Apesar das contribuições tanto para a cirurgia quanto para a anestesiologia, os ALs também possuem malefícios ao Sistema Cardiovascular (SCV) e ao Sistema Nervoso Central (SNC) em virtude da sua ágil elevação da concentração plasmática podendo gerar toxicidade. A monitorização do paciente exposto a essa classe de fármacos é crucial para a detecção precoce de alterações como arritmias, colapso cardiovascular, redução do nível de consciência, convulsões e coma. Esses sintomas demonstram a perda do equilíbrio das funções corpóreas em consequência da interação entre a substância administrada e o organismo ocasionando efeitos nocivos.

Objetivo: Esse trabalho tem o intuito de revisar os aspectos farmacológicos da toxicidade dos ALs através da revisão de bibliografia.

Métodos: Trata-se de uma busca de dados com indexação científica no LILACS, SciELO e PubMed. Trabalhos em língua distinta do português e inglês foram excluídos dessa revisão. **Conclusão:** Apesar da extensa aplicabilidade dos ALs na prática clínica das áreas de saúde, a perspicácia em reconhecer um quadro de intoxicação e o conhecimento do profissional quanto às vantagens trazidas pela terapêutica com a emulsão lipídica (EL) nessas situações são os responsáveis por reduzir a morbidade e mortalidade relacionadas à toxicidade dessa classe de fármacos.

Descritores: Anestésicos Locais; Toxicidade; Intoxicação anestésica; Tratamento.

ABSTRACT

Background: Local anesthetics (ALs) are substances used since the 19th century that have properties capable of generating the blockade of sensory, motor and autonomic functions without generating unconsciousness. However, along with its benefits for both surgical and anesthesiology, ALs have also brought threats to the Cardiovascular System (SCV) and the Central Nervous System (CNS) due to its agile increase in plasma concentration, which can generate toxicity. The monitoring of the patient exposed to this class of drugs is crucial for the early detection of alterations such as arrhythmias, cardiovascular collapse, reduced level of consciousness, seizures and coma, since these symptoms are able to explain the loss of the balance of the bodily functions as a consequence of the interaction between the administered substance and the organism leading to harmful effects.

Objective: This review aims to review the pharmacological aspects of AL toxicity by reviewing the literature.

Methods: It is a search of data with scientific indexing in LILACS, SciELO and PubMed. Works in languages other than Portuguese and English were excluded from this review.

Conclusion: In spite of the wide clinical applicability of ALs in the clinical practice of several health areas, the insight in quickly recognizing a poisoning situation as well as the professional's knowledge about the benefits brought about by the lipid emulsion (EL) therapy in these situations are the main factors responsible for reducing the morbidity and mortality related to the toxicity of this class of medicine.

Keywords: Local anesthetics; Toxicity; Anesthetic poisoning; Treatment.

INTRODUÇÃO

Os ALs são drogas administradas em diversas vias e em forma de bloqueios periféricos, em aplicações cutâneas e em analgesia do neuroeixo^{1,2}. Para a segurança do seu uso, existem doses máximas estabelecidas. Essas variam caso o anestésico esteja associado com vasoconstrictores, como a adrenalina, responsáveis por retardar a absorção anestésica².

Além dos vasoconstrictores, existem outros fatores que influenciam na absorção sistêmica do AL. Portanto, antes de utilização dessa classe de fármacos, é necessária atenção quanto à dose administrada no tecido, a vascularização do sítio onde o anestésico for injetado e as propriedades físico-químicas do fármaco eleito para o procedimento².

Os ALs quando usados em doses excessivas ou quando injetados inadvertidamente em um vaso, geram desequilíbrio orgânico com sintomas de intoxicação no SNC e SCV que, se não identificados precocemente, podem levar o paciente a graves complicações e até ao óbito³.

Por isso, os profissionais que manejam dessa classe medicamentosa devem ter domínio quanto ao mecanismo de ação, bem como as drogas e as doses mais seguras para prevenir a toxicidade. Além disso, o paciente deve ser orientado quanto aos sintomas como alterações gustativas, tontura e parestesia para que quanto antes iniciarem o profissional execute as condutas cabíveis².

Dentre as terapêuticas discutidas na intoxicação por ALs está a infusão de emulsão lipídica (EL), o Intralipid®. Essa solução é citada nos trabalhos recentes como o principal antídoto para reverter a toxicidade anestésica⁴.

Apesar dos avanços no tratamento da toxicidade pelos ALs, estes precisam ser estudados e usados com cautela a fim de não ameaçarem a saúde e bem-estar dos pacientes⁵.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Este trabalho tem o objetivo de revisar os aspectos farmacológicos da toxicidade dos ALs.

Objetivos secundários

Identificar o mecanismo de ação dos ALs; compreender os efeitos da toxicidade no SNC e no SCV; Conhecer as formas de prevenir a intoxicação por ALs; revisar o manuseio da toxicidade.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão literária em artigos nas línguas portuguesa e inglesa no período de fevereiro a novembro de 2017 nas plataformas de indexação científica LILACS (<http://lilacs.bvsalud.org>), SciELO (<http://www.scielo.br>) e PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>). As palavras-chaves utilizadas na busca foram: Anestésicos Locais, Toxicidade, Intoxicação anestésica e Tratamento. Incluídos editoriais da Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Trabalhos que não apresentavam uma abordagem direta do tema discutido foram excluídos dessa revisão.

REVISÃO LITERÁRIA

Histórico

Os ALs surgiram após pouco mais de seis décadas do início da anestesia geral. Químicos, médicos e pesquisadores do séc. XIX procuravam uma substância que gerasse um bloqueio sensitivo, por meio da inibição da excitabilidade e condutibilidade do potencial de ação, sem gerar inconsciência⁶.

Em 1860, Albert Niemann, isolou o alcaloide cloridrato de cocaína durante a elaboração da sua tese de mestrado, viabilizando os pesquisadores a estudarem as propriedades da substância. Ele foi o pioneiro na utilização do termo “cocaína”, usado até a atualidade⁷.

Sigmund Freud estudou a substância isolada e seus efeitos fisiológicos em 1884, utilizando a mesma como terapia para a depressão. Em junho do mesmo ano publicou o *Über Coca*, um artigo de revisão elucidando aspectos botânicos e de plantio, e relatando ações terapêuticas, antieméticas e sedativas do cloridrato de cocaína⁷.

Carl Koller, em agosto de 1884, elaborou um experimento para avaliar o efeito da cocaína na córnea e conjuntiva de animais⁶. Para isso, convocou seu assistente Gartner, diluiu uma pequena quantidade de cloridrato de cocaína em água destilada e aplicou em um dos olhos de uma rã⁶. A partir desse experimento, pôde avaliar comparativamente as respostas motoras reflexas da rã aos estímulos nociceptivos no olho exposto com o olho não exposto a solução. Da mesma forma fez em um coelho e um cachorro. Em todos os experimentos obtiveram o mesmo resultado: córneas expostas não apresentavam reação a cortes e arranhões em sua superfície, fato que acontecia nas córneas incólumes do cloridrato de cocaína^{6,7}.

Para reconhecer a eficácia do anestésico nos humanos, Carl Koller realizou o teste em seu assistente Gartner e vice-versa e, neste último experimento, ambos não sentiram nada ao tocarem suas córneas, expostas à solução, com a cabeça de alfinetes⁶.

Diante desse feito, Koller redigiu um relato sobre seus experimentos com o cloridrato de cocaína e a descoberta acerca das propriedades anestésicas da mesma, em cirurgias oftalmológicas, difundiu-se rapidamente para países como Áustria e EUA. A partir desse experimento, houve um bombardeio de publicações e novas pesquisas a respeito do tema e o uso do clorofórmio em procedimentos oftalmológicos estava cada dia mais ameaçado⁸.

A cocaína era o único AL conhecido e utilizado clinicamente até 1890, quando o farmacêutico William Ritsert, desenvolveu o primeiro anestésico local sintético derivado do ácido benzóico: a benzoína⁴. Essa apresenta a desvantagem de ter baixa solubilidade em água, o que a tornou inviável para aplicações injetáveis e, como consequência, inutilizada durante anos até a descoberta do seu efeito anestésico tópico⁸.

Em 1905, Heinhorn e Braun sintetizam a procaína por meio do ácido para-aminobenzoico. A síntese da mesma trouxe consigo várias vantagens ao se comparar com a benzovacaína, a começar por sua maior solubilidade em água, compatibilidade para usos sistêmicos e menor toxicidade⁷.

Já a lidocaína surgiu 38 anos após a procaína. O responsável por sua síntese, a partir da anilina, foi o químico Nils Lofgren. Foi o primeiro AL do tipo amida, ou seja, com probabilidades reduzidas de produzir reações alérgicas e, devido a suas propriedades, até os dias atuais está presente na prática clínica e cirúrgica⁹.

Apesar da hegemonia da lidocaína sobre vários ALs, após seu surgimento ainda vieram novas descobertas. A começar pela bupivacaína em 1963 que revolucionou a anestesia loco regional devido ao seu tempo de ação prolongado^{8,9}. Contudo, na década de 70, ocorreram inúmeras mortes após anestesia regional com uso de bupivacaína, decorrentes da cardiotoxicidade dessa substância⁴.

Assim, em 1988 surge a ropivacaína, um enantiômero levógiro puro com propriedades mais seletivas, maior segurança de uso, latência longa e, não obstante, de elevado custo. Esta última se tornou disponível no mercado somente em 1996, após passar por extensos estudos^{8,10}.

Por fim, em 2001 surgiu a levobupivacaína, o isômero S- da bupivacaína. É um AL de longa duração, muito seguro para anestésias regionais. Possui menor toxicidade no SNC e SCV que a bupivacaína. Em contrapartida, suas propriedades tóxicas se sobrepõem às da ropivacaína¹¹.

Mecanismo de ação

Os ALs são fármacos com estrutura específica. Agem nos nervos periféricos após atravessar a membrana plasmática e atingir a membrana neuronal no meio intracelular e são responsáveis por bloquear os canais de sódio na membrana celular do neurônio¹².

Esses canais iônicos são glicoproteínas que contêm uma subunidade A na qual o AL se liga e inativa a condução iônica. Assim, a despolarização celular não ocorre e o potencial de ação não é propagado^{7, 12,13}.

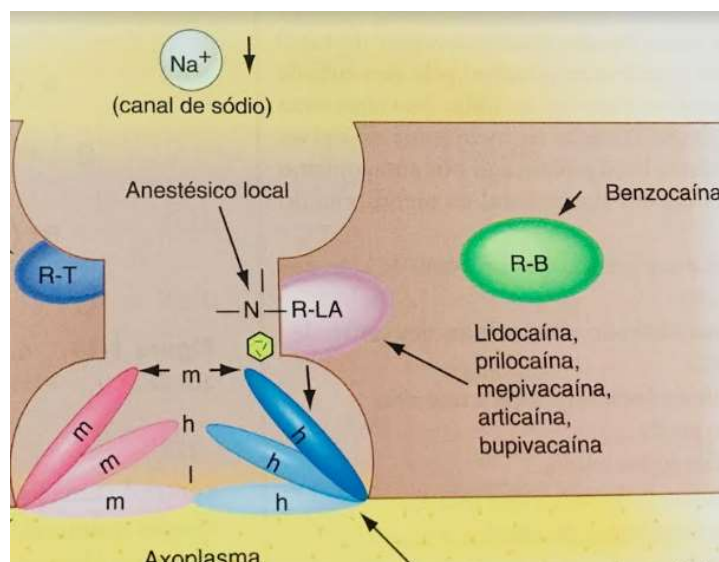


Figura 1: Ligação do anestésico local ao seu receptor bloqueando o canal de sódio. (Malamed et al, 2013).

A hipótese de receptor guardado (*receptor guarded*) proposta por Starmer em 1987 justifica as afinidades distintas do anestésico local com o receptor, a depender principalmente da maneira como

o canal de sódio está conformado no momento em que entra em contato com a substância farmacológica¹³. Assim, através de rearranjos na conformação do canal de sódio, o sítio receptor é exposto ou omitido de maneira que há maior afinidade ao anestésico local quando o canal se encontra em estado inativado ou em repouso¹⁴.

Outra teoria da expansão da membrana plasmática defende que há uma ação da forma não ionizada dos ALs na porção externa da membrana plasmática, modificando a permeabilidade e a fluidez da membrana. A conformação dos canais de sódio também é alterada de maneira a inativá-los^{13,14}.

Os ALs agem no nervo periférico, e cada nervo é formado por fibras nervosas de tipos distintos, podendo ser fibras A, B ou C, cada uma com uma velocidade de condução específica e com uma sensibilidade ao anestésico local. As fibras mielinizadas conseguem obter um bloqueio mais rápido se comparadas às fibras não mielinizadas com mesmo diâmetro. O mesmo é válido para fibras finas que são mais rapidamente atingidas que fibras mais grossas¹³.

Fibra	Diâmetro (µm)	Mielina	Velocidade de Condução (m·s ⁻¹)
A α	6 – 22	Sim	30 – 120
A γ	3 – 6	Sim	15 – 35
A δ	1 – 4	Sim	5 – 25
B	< 3	Sim	3 – 15
C	0,3 – 1,3	Não	0,7 – 1,3

Tabela 1: Classificação de cada fibra nervosa (Barash et al, 2001).

Esse bloqueio é autolimitado e atinge a totalidade das membranas nervosas excitáveis que estiverem em contato com o anestésico administrado. As fibras de dor, fibras motoras, sensitivas e autonômicas são atingidas. O AL inicia ação da periferia para o centro do nervo e o bloqueio segue uma ordem de acometimento, começando por fibras motoras, mais periféricas, para em seguida bloquear a sensibilidade dolorosa, cujas fibras são mais centrais^{12,14}.

Propriedades físico-químicas:

O AL é uma molécula formada por uma porção lipofílica: o anel benzênico e outra porção hidrófila e ionizável composta por uma amina¹⁴. Estas porções se unem entre si através de uma cadeia intermediária que pode ser tanto uma ligação do tipo éster (-C-O) como uma ligação do tipo amida (-C-NH). Assim, a depender do tipo de ligação da cadeia intermediária é possível classificar o anestésico em amino-éster ou amino-amida¹⁴.

As ligações do tipo éster tendem a sofrer hidrólise, tendo, portanto, uma duração curta. Além disso, as esterases plasmáticas hidrolisam o éster produzindo o ácido paraminobenzoico (PABA), um

metabólito com grande potencial alergênico^{12, 14}. Já as amino-amidas, além possuírem termoestabilidade, serem metabolizadas pelo citocromo P450 no fígado e poderem sofrer o processo de autoclave, possuem uma meia vida longa, sendo por esses motivos as mais usadas clinicamente¹⁴.

Os ALs são classificados como bases fracas, podendo ter a apresentação ionizada ou não ionizada. O PKa de uma base fraca é responsável por definir o pH no qual ambas as apresentações coexistam, de maneira equilibrada. Quanto menor o PKa, menor o tempo de latência do anestésico local¹².

No pH 7,4, ou seja, o pH fisiológico, os ALs de forma ionizada se apresentam em maior proporção do que os de forma não ionizada. Isso ocorre porque o PKa de todos os ALs é superior ao pH do organismo. A lidocaína, por exemplo, tem 7,9 de PKa, enquanto a bupivacaína tem um valor de 8,1. Assim, ao compararmos ambas as drogas em um mesmo pH haverá uma fração ionizada da bupivacaína superior a fração ionizada da lidocaína^{12,13}.

As drogas que possuem uma fração não ionizada superior à fração ionizada têm mais facilidade de atravessar a membrana lipídica da célula e atingir o seu sítio de ação, são mais potentes. Isso ocorre porque ao se reduzir o PKa de uma substância em um determinado pH, há um aumento da quantidade da forma lipofílica. Portanto, a lidocaína, ao ter um PKa menor que a bupivacaína, tem uma capacidade maior de se internalizar na célula e um tempo de latência menor^{7,12}.

Quanto ao tempo de duração de um anestésico local, esse depende da capacidade de ligação a proteínas de cada fármaco. O AL possui atividade quando encontrado na forma livre. Assim, drogas com alta capacidade de ligação a proteínas possuem um maior tempo de duração do que as que possuem capacidade de ligação reduzida e rapidamente atuam em seu sítio. Comparando a capacidade de ligação da bupivacaína de 97% e em contrapartida a de 65% da Lidocaína, entende-se que a bupivacaína tem um tempo de duração superior à Lidocaína.¹⁴

Toxicidade no Sistema Nervoso Central

Apesar das vantagens trazidas com o uso dos ALs, essa classe medicamentosa atravessa rapidamente a barreira hemato-encefálica e, a depender da dose, do grau de absorção sistêmica, ou da sua injeção intravascular inadvertida, pode trazer prejuízos ao SNC. Os ALs bloqueiam os canais de sódio rápidos no tecido neuronal e estudos mostram haver comprometimento das células de Schwann com redução do fluxo sanguíneo nos neurônios e, por fim, isquemia³.

Os anestésicos com propriedades lipofílicas e com alta capacidade de ligação a proteínas tendem a apresentar uma fase de excitação breve e leve. Já os agentes anestésicos com menor ligação a proteínas costumam cursar com sintomas excitatórios de maior intensidade. Os de longa duração como a levobupivacaína possuem menor potencial de toxicidade ao SNC do que a bupivacaína já que apresentam maior tolerabilidade a altas doses antes do surgimento de um quadro convulsivo⁵.

Os sinais clínicos variam conforme a concentração plasmática do AL e da velocidade em que essa concentração é obtida. Com o aumento dos níveis plasmáticos, os centros responsáveis por processos cognitivos e de raciocínio são deprimidos².

As queixas são referentes à supressão das vias inibitórias no cérebro, com distúrbios sensoriais e visuais. As principais são gosto metálico na boca, agitação e convulsões. Já inerente à inibição das fibras excitatórias pode surgir apneia, redução do nível de consciência e coma. Existem ainda sinais inespecíficos como diplopia, zumbido e parestesiaperioral⁴. Diante de qualquer sintoma neurológico ou mudança de estado mental, deve-se considerar fortemente a toxicidade anestésica sistêmica^{4,5}.

Acerca das convulsões, quando essas ocorrem são de duração curta e autolimitadas a fim de viabilizar a recirculação cerebral. Com isso, há redistribuição do anestésico, reduzindo a concentração local da droga e viabilizando a recuperação do paciente.²

Toxicidade no Sistema Cardiovascular

Os ALs também agem diretamente no SCV. No coração eles atuam como depressores da condução dos estímulos cardíacos pelo nó átrio ventricular, pois esses atuam nas fibras miocárdicas quando essas se encontram em repouso².

Quando o AL utilizado é a lidocaína, se seus níveis plasmáticos forem inferiores a 5µg/ml não são capazes de gerar efeitos cardiotóxicos. Em contrapartida, a bupivacaína penetra rapidamente na fibra miocárdica enquanto sua saída ocorre de forma lentificada. Desse modo, o intervalo diastólico não possui tempo suficiente para que a bupivacaína seja liberada e a cada novo ciclo cardíaco mais canais se tornam ocupados intensificando a depressão miocárdica⁵.

Outro acontecimento secundário a administração de doses elevadas de AL, como a prilocaína, é a conversão da hemoglobina em meta-hemoglobina, uma proteína sem capacidade de ligação com o oxigênio e incapaz de levar o mesmo aos tecidos. O resultado é a hipóxia tecidual e uma anemia funcional².

A toxicidade cardiovascular é multifatorial e complexo. Pode se apresentar em três fases. Sintomas como hipertensão e taquicardia configuram a primeira fase e seguidos a eles surgem a depressão do músculo miocárdio e a hipotensão, que configuram a fase intermediária. Mais tardiamente, sintomas da terceira fase aparecem entre eles a vasodilatação periférica, a bradicardia e até arritmias como a fibrilação atrial e a taquicardia ventricular^{2,5}.

As arritmias ocorrem devido a inibição da condução nervosa do nó sino e atrioventricular quando em contato com os anestésicos. Assim, há um alargamento do complexo QRS devido ao prolongamento do espaço PR, gerando bloqueios átrio ventriculares de diferentes graus e arritmias cardíacas⁴.

O intervalo da primeira fase para a terceira é um breve espaço de tempo e, quanto antes as alterações forem identificadas mais rapidamente será suspenso o anestésico local e feitas as demais condutas frente à intoxicação. Quando a terceira fase é atingida, sintomas de fibrilação atrial e assistolia são dificilmente revertidos².

Prevenção

O local de administração, o tipo de AL e a dose por peso são fatores predisponentes para a intoxicação¹⁹. Dentre as medidas de precaução estão o uso de baixas dosagens, doses fracionadas, seleção de fármacos com menor cardiotoxicidade, realização de ultrassonografia para guiar o local da injeção e marcadores de injeção intravascular^{3,5}.

A administração de ALs deve ser limitada a menor dose efetiva. O fracionamento da dose administrada, com aspirações frequentes e monitorização, também reduz a concentração arterial máxima do AL⁵.

Os ALs menos tóxicos, como os levogiros ropivacaína e levobupivacaína, são eleitos por serem mais seguros. No entanto, isso não anula necessidade de cautela, pois ambos agentes são causadores de toxicidade¹⁶.

Bloqueios de nervos periféricos guiados pela ultrassonografia estão associados a riscos reduzidos de intoxicação por ALs¹⁶. O ultrassom permite a localização precisa do tecido neuronal, reduzindo a dose utilizada e consequentemente a toxicidade.^{3,18}

Por último, a epinefrina tem aplicabilidade como marcador de injeção intravascular^{4,5}. No interior do vaso essa pode produzir elevação de aproximadamente 15 mmHg na pressão arterial sistêmica ou queda de 25% da amplitude da onda T em DII. Também é responsável por reduzir o pico de concentração plasmática dos ALs. Apesar da ação vasoconstritora local capaz de exacerbar a neurotoxicidade, as vantagens da sua utilização se mostram superiores aos riscos^{16,20}.

Tratamento

Diante da suspeita de intoxicação, a administração de ALs deve ser imediatamente suspensa. O profissional deve chamar ajuda para realizar acesso venoso e solicitar o Kit de EL^{2,16}. Equipamentos de ressuscitação devem estar disponíveis⁴.

É preciso manter a via respiratória do paciente pérvia. Se necessário, a intubação orotraqueal deve ser realizada². A oferta de O₂ a 100% aumenta o limiar convulsivo melhorando o prognóstico do quadro. Também evita que o paciente evolua com hipoxemia. Em casos de acidose metabólica a hiperventilação está indicada^{1,2,16}.

No controle de convulsões, os benzodiazepínicos são recomendados por não gerarem instabilidade cardiovascular excessiva. Contudo, por possuírem propriedades de depressão respiratória, o profissional precisa dispor de aparato para ventilar o indivíduo artificialmente^{5,18}.

Em caso de parada cardiorrespiratória deve-se iniciar a ressuscitação cardiopulmonar para manter a perfusão tissular. A ventilação eficaz acelera a recuperação por facilitar a remoção dos ALs no tecido cardíaco. Arritmias, hipotensão e bradicardia devem ser conduzidas conforme os protocolos convencionais^{3,4,15}.

A epinefrina é indicada nesses casos por melhorar a resistência vascular sistêmica e a contratilidade miocárdica. Deve ser administrada em doses reduzidas, pois valores superiores a 1mcg/kg podem produzir arritmias e convulsões^{4,16}.

A lidocaína e os bloqueadores de canais de sódio devem ser evitados. Já os bloqueadores dos canais de cálcio e beta bloqueadores, por possuírem efeito vasodilatador e depressor miocárdico, não devem ser administrados. Assim, a amiodarona é a droga indicada nesses casos^{16,17}.

A administração da EL, o Intralipid[®], é priorizada nos casos de intoxicação por possuir um elevado índice terapêutico¹⁶. Estudos recentes demonstram sua capacidade de atenuar a progressão da toxicidade e, em pacientes alérgicos à soja e ovos, os benefícios da EL se sobrepõem à reação alérgica^{1-4,16}. O uso de EL se mostra tão efetivo que desde 2010 foi incorporada pela American Heart Association no tratamento de cardiotoxicidade por ALS²⁰.

Avanços na terapêutica

Antes do surgimento da EL, o *bypass* cardiopulmonar era a única opção frente a paradas cardíacas causadas por a intoxicação anestésica. Era um procedimento complexo de se realizar em circunstâncias onde o tempo é crucial para a reversão do quadro. Assim, com a EL, de fácil aplicabilidade e de eficácia comprovada nos casos de toxicidade, essa passou a ser a primeira opção frente a quadros de toxicidade sistêmica^{4,20}.

A EL, segundo a teoria *lipidsink*, forma um compartimento lipídico que desconecta os ALS dos seus receptores. Além disso, fornece ácidos graxos como substrato de energia ao metabolismo cardíaco já que a bupivacaína inibe a oxidação desses lipídios. Também recupera a função dos cardiomiócitos através de um sistema inotrópico/ inotrópico é capaz de aumentar o cálcio intracelular. Os mecanismos citados parecem ocorrer sinergicamente^{3,20}.

É composta de triglicerídeos de cadeia longa provenientes do óleo de soja, do glicerol e dos fosfolipídios de ovos e possui a praticidade de poder ser infundida em veias periféricas por possuir baixa osmolaridade⁴. Em adultos com uma média de 70kg a dose é 100ml em bólus por um minuto, seguida de infusão contínua de 15ml/kg/h mantida até dez minutos após a melhora hemodinâmica do paciente^{16,20}.

Pacientes submetidos a administração de EL devem avaliar laboratorialmente a amilase e lipase a fim de afastar o quadro de pancreatite. Alterações nos eletrólitos, na hemoglobina e no perfil lipídico também são esperadas^{15,16}.

Mesmo após a reversão do quadro de intoxicação, o paciente deve estar sob observação quanto à recidiva de sintomas por no mínimo 12 horas. A decisão de prosseguir com a cirurgia deve ser avaliada de maneira individualizada¹⁶.

DISCUSSÃO

A toxicidade sistêmica dos ALS é uma complicação que representa uma ameaça à vida e deve-se ter em mente sempre que o AL é utilizado. Estudos atuais vêm mostrando que medidas preventivas e avanços tecnológicos, tais como a ultrassonografia, tendem a reduzir esses efeitos adversos¹⁹.

Entretanto, com o surgimento de novas técnicas, como o bloqueio do plano transversal do abdome (TAP) e as anestésias infiltrativas onde se utiliza grandes doses de ALS os profissionais devem

estar familiarizados com essa condição. Udelsmann A. et al.⁴ relatam que a utilização dos ALs mesmo por mãos hábeis não está isenta de riscos.

A introdução da EL, como o Intralipid[®], trouxe grande impacto na reversão de intoxicações anestésicas. Experimentos sobre a toxicidade dos ALs, realizado por Melo et al.¹⁵, mostram que a exposição de porcos a altas doses do AL bupivacaína não só gera inúmeros efeitos hemodinâmicos, como também demonstra que o grupo tratado com EL tem reversão da instabilidade hemodinâmica superior ao grupo controle.

Ao analisar a administração precoce da EL em intoxicações por ALs, tanto Goyal R et al.¹, quanto Christie LE et al.³ defendem que diante de sinais típicos de toxicidade deve ser administrada a EL. Os autores também enfatizam que seu uso não deve mais se restringir a uma tentativa de reanimação sem sucesso e sim precocemente.

Por fim, Cox B. et al.⁵ abordaram em seu trabalho, por mais estudos e tecnologias devam ser investidos nesse tema. Entretanto, o melhor tratamento para a intoxicação por ALs é a prevenção.

A vigilância é necessária na realização de procedimentos com potencial para a toxicidade sistêmica. Há muitos relatos na literatura de complicações com ALs na circulação sistêmica por não anestesiológicos. Embora as estratégias sejam utilizadas para reduzir o risco, elas não impedem que ele ocorra. As complicações são raras, mas podem ser fatais.

Avanços na terapia e no conhecimento da EL vêm produzindo uma medida segura diante dos eventos temerários e o progresso provavelmente irá melhorar a segurança dos ALs no futuro. A identificação rápida da intoxicação pelo AL e o acesso à EL pode salvar vidas, mas os anestesiológicos necessitam expandir esse conhecimento para locais fora da sala de cirurgia, como nos ambulatórios, especialmente para os não anestesiológicos que utilizam o AL. O “kit EL” com as atuais recomendações deve estar prontamente disponível para todos, inclusive dentistas e cirurgiões que frequentemente utilizam esses fármacos²⁰.

CONCLUSÕES

Diante do exposto, apesar de episódios de intoxicação por anestésicos locais serem raros, se não conduzidos adequadamente podem ser fatais. Assim, os profissionais cirurgiões e anestesistas requerem conhecimento profundo acerca dos desequilíbrios hemodinâmicos causados pela toxicidade sistêmica.

Todas as medidas preventivas devem ser tomadas para evitar essa emergência. O profissional precisa detectar precocemente a intoxicação e instituir o gerenciamento apropriado de resgate. Também deve expandir o conhecimento dos ALs para todos os profissionais que os utilizam, anestesiológicos e não anestesiológicos.

Por último, a terapia lipídica é uma solução de primeira linha para os casos de intoxicação devido à sua eficácia e aos seus baixos riscos comprovados. Assim, os profissionais devem conhecê-la

e os “Kits de EL” devem estar disponíveis em todos os ambientes hospitalares onde indivíduos são expostos a altas doses de ALs.

REFERÊNCIAS

1. Goyal R, Shukla RN. Local anesthetic systemic toxicity (LAST) e Should we not be concerned? *Medical Journal Armed Forces India* 68 (2012) 371 e375.
2. Barbosa MPL, Boni CLA, Andrade FCJ. Conduta na intoxicação por anestésicos locais. *Rev Med Minas Gerais* 2010; 20(4 Supl 1): S24-S30
3. Christie LE, Picard J, Weinberg GL. Local anaesthetic systemic toxicity. *BJA Education*, 15 (3): 136–142 (2015).
4. Uldesmann A, Dreyer E, Melo MDS. Lipídios nas intoxicações por anestésicos locais. Artigo de Revisão do Arquivo Brasileiro de Cirurgia Digestiva de São Paulo: Julho/setembro 2012.
5. Cox B, Durieux ME, Marcus MA. Toxicity of local anesthetics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2003 Mar;17(1):111-36.
6. Jr AR - Anestesia Regional Intravenosa - Primeiro Centenário (1908-2008). Início, Desenvolvimento e Estado Atual. *Rev Bras Anesthesiol*, 2008; 58:229-322.
7. Byck R - Freud e a Cocaína, Rio de Janeiro, Espaço e Tempo, 1989; 3-372.
8. Patrocínio MCA, – Efeito farmacológicos do Telocinobufagin, um bufadienolídeo oriundo das glândulas paratíreas do Bufo paracnemis: estudo comparativo com o anestésico local bupivacaína, 2004; 30
9. Vale NB, Delfino J, Vale LFB - A Serendipidade na Medicina e na Anestesiologia, 2005. 12-25.
10. Ruetsch YA, From cocaine to ropivacaine: the history of local anesthetic drugs. *Curr Top Med-Chem.* 2001 Aug;1(3):175-82.
11. Whiteside JB, A evolução dos anestésicos locais. *Curr Top MedChem.* 2001 Aug; 1(3):175-82.
12. Alves RIL: Anestésicos Locais- Universidade Fernando Pessoa- Porto, Outubro de 2013
13. FARMACOLOGIA DOS ANESTÉSICOS LOCAIS- Dr. Hilary Edgcombe, Dr. Graham Hocking John Radcliffe Hospital, Oxford, UK. Tutorial de anestesia da semana. Sociedade Brasileira de Anestesiologia.
14. Araújo DR, Paula E, Fraceto LF. Anestésicos locais: Interação com membranas biológicas e com o canal de sódio voltagem-dependente. Artigo de revisão. *Quím. Nova* vol.31 no.7 São Paulo 2008.
15. Melo MDS, Bonfim MR, Dreyer E. Alterações hemodinâmicas na terapia por emulsão lipídica (SMOFlipid) na intoxicação por bupivacaína em suínos. Original Article of Anesthesia. *Acta Cirúrgica Brasileira - Vol. 27 (4) 2012.*
16. El-Boghdadly K, Chin KJ. Local anesthetic systemic toxicity: continuing Professional development. *Can J Anesth/J Anesth* (2016) 63:330-349.
17. Cangiani LM, Nakashima ER, Gonçalves TAM, Pires CP, Bagatini A. ATLS de Técnicas de Bloqueios Regionais. Sociedade Brasileira de Anestesiologia 3ª edição, 2013, 48-50.
18. Barrington MJ, Kluger R. Ultrasound guidance reduces the risk of local anesthetic systemic toxicity following peripheral nerve blockade. *RegAnesth Pain Med* 2013; 38: 289-97
19. Ciechanowicz S., and Patil V, Lipid Emulsion for Local Anesthetic Systemic Toxicity. *Anesthesiol Res Pract*, vol 2012.