

INTOXICAÇÃO POR ANESTÉSICOS LOCAIS: UTILIZAÇÃO DE EMULSÃO LIPÍDICA INTRAVENOSA COMO ANTÍDOTO

Francisco Josimar Girão Júnior¹; Edilson Martins Rodrigues Neto²

¹Discente do Curso de Farmácia do Centro Universitário Católica de Quixadá; E-mail: josimarjunior77@gmail.com;

²Docente do Curso de Farmácia do Centro Universitário Católica de Quixadá; E-mail: edilsonmrneto@hotmail.com

RESUMO

A técnica anestésica local quando realizada com um produto de qualidade resulta na abolição das funções autonômicas e sensitivomotoras. Tal como outros fármacos, os anestésicos locais (AL) não estão isentos de efeitos adversos e intoxicação. As reações mais comuns atingem o coração e o Sistema Nervoso Central. A cardiotoxicidade causada por anestésicos locais é uma situação clínica de difícil manejo, tendo em vista as terapias tradicionais, que são bastante limitadas. Desse modo, é de fundamental importância avaliar a viabilidade clínica do uso de Emulsão Lipídica (EL) por via intravenosa no tratamento de intoxicações por anestésicos locais, pois essa pode ser uma alternativa terapêutica viável como procedimento de resgate. Atualmente, acredita-se, em nível hipotético, que a EL age por três mecanismos de ação distintos: Formação de uma “Armadilha Lipídica”, transporte de ácidos graxos às mitocôndrias do tecido muscular cardíaco e efeito inotrópico positivo no miocárdio. Pode-se auferir que sua utilidade clínica em colapso cardiovascular é maior nos primeiros momentos da intoxicação por AL, antes da instalação da situação de hipoxia e/ou acidose metabólica. Nesse contexto a utilização da EL como terapia na intoxicação aguda por AL surge como uma alternativa segura e eficaz, apresentando um perfil de risco muito baixo e benefícios documentados com um bom grau de evidência. Assim, é importante para a equipe cirúrgica o conhecimento dessa terapia no manejo da cardiotoxicidade causada por intoxicação aguda por AL.

Palavras-chave: Anestésicos Locais; Toxicologia; Farmacologia Clínica

INTRODUÇÃO

Quimicamente, os anestésicos locais são moléculas que podem ser separadas em três fragmentos: um grupamento amínico, secundário ou terciário, aminoderivado do álcool etílico ou do ácido acético que confere propriedades de hidrossolubilidade; um grupamento aromático, derivado do ácido benzóico, da anilina ou do tiofeno que proporciona propriedades de lipossolubilidade, fundamentais para a penetração do anestésico local na fibra nervosa; uma cadeia de hidrocarboneto intermediária contendo uma ligação de éster ou de amida, que atua na união dos dois grupamentos anteriores, sendo classificados assim como aminoésteres ou aminoamidas. A cadeia intermediária é de grande relevância, já que há grandes diferenças no grau de alergenicidade, na potência e no metabolismo, quando comparamos os dois grupos de fármacos (ADAMS, 2007; BALUGA, 2002, BRUNTON, 2012).

Os anestésicos locais são compostos básicos, porém suas preparações comerciais são sais levemente ácidos dissolvidos em soro fisiológico ou em água destilada, associados ou não a substâncias vasoconstrictoras. Após injeção no organismo, esses fármacos atravessam a membrana do axônio sob a sua forma não-ionizada, chegando à parte interior da célula nervosa, onde se ioniza, ligando-se à porção interna do canal de sódio. A ligação impede a entrada do íon sódio, bloqueando a despolarização da membrana, necessária para gerar o impulso nervoso e a condução deste ao sistema nervoso central. Assim, sensações térmicas, barométricas e dolorosas são diminuídas ou abolidas. (WANNMACHER, 2007)

Uma anestesia local realizada com um produto de qualidade e técnica adequada resulta na abolição das funções autonômicas e sensitivomotoras. A inibição da transmissão em fibras periféricas obedece a uma sequência já bem elucidada: bloqueio inicial das fibras autonômicas, responsáveis pela sensação térmica, tátil e dolorosa seguidas pelas relacionadas à pressão e vibração e por fim as proprioceptivas e motoras. Essa sequência depende do diâmetro, porção e da mielinização das fibras nervosas. A recuperação das funções nervosas se dá na ordem inversa. (RODRIGUES NETO, 2014)

Atualmente existe dificuldade em se avaliar a frequência da toxicidade no sistema cardiovascular dos anestésicos locais devido à falta de estudos em grande escala, assim como baseados em evidências; porém mesmo com a escassez de estudos pode-se citar uma taxa teórica de 0,98 reações por 1.000 procedimentos. (GÓMEZ, 2011)

Uma situação clínica bastante complexa, em tempos recentes, era uma parada cardíaca refratária às condutas clínicas clássicas como a administração de epinefrina durante procedimentos cirúrgicos ou clínicos. Um evento desse porte tinha como única opção terapêutica a realização de um *by-pass* cardiopulmonar. (LONG, 1999)

Nesse contexto a Emulsão Lipídica (EL) surge como um promissor antídoto para intoxicações por Anestésicos Locais (AL), apresentando também emprego em intoxicação por outros fármacos: bloqueadores de canal de cálcio, β -bloqueadores, antidepressivos tricíclicos e barbitúricos. (CAVE, 2009)

Segundo a literatura, as reações sistêmicas de toxicidade mais frequentes, decorrentes do uso de AL podem ser: Alérgicas; Cardiotoxicidade; Neurotoxicidade; Hematotoxicidade e Mistas. (GÓMEZ, 2011; DILLANE, 2010)

Acredita-se que eventos de toxicidade por AL em adultos possam estar sujeitos a sub-notificações, podendo ser classificados como muito raros, mas as estimativas sugerem cerca de 20 casos por 10.000 bloqueios de nervos periféricos e 1,2 para 10.000 anestésias epidurais, ocorrendo uma taxa de mortalidade em torno de 0,023 casos para 100.000. (GÓMEZ, 2011)

Tal como outros fármacos, os anestésicos locais não estão isentos de efeitos adversos. Os mais comuns atingem o coração e o sistema nervoso central. É essencial o conhecimento dos profissionais sobre os riscos inerentes à administração de anestésicos locais e a condutas para reverter sua toxicidade. (GÓMEZ, 2011)

A cardiotoxicidade causada por anestésicos locais é uma situação clínica de difícil manejo, tendo em vista as terapias tradicionais, que são bastante limitadas. (RODRIGUES NETO, 2014)

Desse modo, é de fundamental importância avaliar a viabilidade clínica do uso de EL por via intravenosa no tratamento de intoxicações por anestésicos locais, pois esse pode ser uma alternativa terapêutica viável como procedimento de resgate. (RODRIGUES NETO, 2014)

Com este trabalho objetiva-se realizar uma revisão de literatura quanto ao uso e viabilidade da EL como antídoto em situações de intoxicação por anestésicos locais.

METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão da literatura com pesquisa nos bancos de dados do Pubmed, Bireme, Lilacs e Scielo, bem como pesquisa nos periódicos fornecidos pelo Portal Brasileiro da Informação Científica sobre o assunto, sendo utilizados os descritores: anestésicos locais, emulsão lipídica e cardiotoxicidade. Foram selecionados 29 artigos publicados nos últimos oito anos, que se relacionavam com o uso da EL no tratamento da toxicidade por anestésicos locais.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A EL tem seu emprego na prática clínica consolidado como um fornecedor energético de ácidos graxos essenciais para paciente em terapia nutricional parenteral, na qual há impossibilidade de nutrição pela via enteral, quando o paciente não pode, não quer ou não deve se alimentar normalmente como: recém nascidos, pacientes submetidos a cirurgias gastrointestinais de grande porte e anorexia grave (WAITZBERG, 2006).

A infusão de EL surge como um novo método para o tratamento da toxicidade sistêmica causada por AL, demonstrando também ser uma promessa como antídoto eficaz para outras intoxicações medicamentosas causadas por fármacos lipofílicos (ROTHSCHILD, 2010; WAITZBERG, 2009).

A toxicidade dos AL é caracterizada principalmente por eventos neurotóxicos e cardiotoxicos. Em nível de sistema nervoso central ocorre uma supressão das vias inibitórias, que leva à sensação de paladar metálico podendo chegar a um evento convulsivo, sendo os eventos diretamente proporcionais às concentrações plasmáticas do toxicante; já no sistema cardíaco a toxicidade culmina em um colapso cardiovascular, caracterizado por arritmias e depressão da contração da musculatura miocárdica (UDELSMANN, 2012).

A cardiotoxicidade é comumente atribuída ao rápido aumento das concentrações plasmáticas ou doses excessivamente altas dos AL, decorrentes, geralmente, de uma técnica anestésica insatisfatória, na qual o fármaco atinge a circulação sistêmica. Esse evento segue uma via bifásica de ação: em concentrações mais baixas ocorre a ativação do sistema nervoso simpático, durante essa fase excitatória o sistema nervoso central (SNC) pode conduzir eventos de hipertensão e taquicardia. Isto pode mascarar os efeitos depressores diretos no miocárdio, que ocorrem com concentrações mais elevadas dos AL, caracterizadas por arritmias ventriculares, atrasos na condução do miocárdio e disfunção contrátil profunda levando ao colapso cardiovascular (BROWN, 2007).

O principal mecanismo de toxicidade cardíaca refere-se ao bloqueio dos canais miocárdicos de sódio voltagem-dependente, o que gera uma diminuição da duração do intervalo da onda PR e provoca um prolongamento, dose-dependente, do tempo de condução na QRS; assim como uma eventual depressão da atividade marca-passo. Um bloqueio dos canais de sódio persistente irá predispor a arritmias recorrentes. Este evento eletrofisiológico é agravado pelo efeito inotrópico negativo direto comum aos AL, que irá gerar bradicardia e hipotensão. O bloqueio dos canais de potássio e de cálcio pode contribuir para cardiotoxicidade, o que significa até três sítios de ação para toxicidade dos AL (DILLANE, 2010).

Muitas vezes, os AL estão associados, em sua formulação, com agentes vasoconstritores, estes pode ser simpaticomimético ou análogo da vasopressina. Os agentes sintéticos simpaticomiméticos e catecolaminas endógenas podem causar ativação simpática em receptores β_1 do coração, culminando em taquicardia, palpitações, arritmias e aumento do débito cardíaco; e nos receptores α_1 dos vasos sanguíneos elevação da pressão arterial por vasoconstricção. Tendo em vista que numa técnica anestésica ideal não ocorra absorção sistêmica do agente vasoconstritor, esses efeitos são mais comuns em pacientes ansiosos, nos quais a concentração de epinefrina e norepinefrina endógenas é aumentada cerca de 20 a 40 vezes durante o procedimento (MANANI, 2008).

Outro fator preocupante é a ocorrência de fibrilação atrial isolada após a administração de AL com vasoconstritor. Esse efeito ocorre devido ao aumento da contratilidade do miocárdio, sendo resultado da estimulação de receptores α cardíacos após a associação entre catecolaminas endógenas e exógenas em altas doses, como se verifica em situações de *stress* (ELADI, 2008).

Um fato interessante é a existência de uma correlação entre a lipossolubilidade do AL e inibição da contratilidade cardíaca, essa evidência adicional clinicamente relevante permite concluir que a ropivacaína é menos tóxica do que a levobupivacaína, que, por sua vez, é menos tóxica que a bupivacaína (DILLANE, 2010).

Atualmente, acredita-se, em nível hipotético, que a EL age por três mecanismos de ação distintos: Formação de uma “Armadilha Lipídica”, transporte de ácidos graxos às mitocôndrias do tecido muscular cardíaco e efeito inotrópico positivo no miocárdio (CAVE, 2009).

Na hipótese da armadilha lipídica, sendo atualmente, a mais aceita, acredita-se que a infusão de EL endovenosa irá gerar a criação e/ou expansão de uma fase altamente lipofílica no plasma, ocasionando o “aprisionamento” de fármacos com características lipofílicas, como os anestésicos locais (por conta dos grupamentos aromáticos presentes em sua estrutura que garantem um alto grau de apolaridade), repercutindo, em uma indisponibilidade biológica do fármaco para exercer sua toxicidade no seu sítio de ação. Essa teoria apresenta três observações fundamentais: a importante rapidez com que o tecido miocárdico se recupera da toxicidade de AL após a infusão de EL, podendo estar relacionada com um fenômeno físico-químico; AL podem ser fixados *in vitro* com uso de lipídeos, essa fixação aumentando de acordo com o aumento do caráter apolar de sua estrutura química e finalmente, verificou-se que em preparações experimentais com coração isolado exposto a doses tóxicas AL houve uma maior eliminação do toxicante após a introdução de EL no sistema (AYA, 2010; MARRAFA, 2012).

Em um segundo mecanismo de ação da EL, o fornecimento de ácidos graxos às mitocôndrias pode estar relacionado particularmente à ação tóxica da bupivacaína, que leva a um bloqueio dessa via metabólica. Desse modo, a infusão da EL se tornaria uma fonte exógena de ácidos graxos para as mitocôndrias do tecido cardíaco realizando uma ação opostora a esse efeito tóxico, impedindo, assim, um colapso cardiovascular (WEINBERG, 2006; SHEN, 2010).

Além desses outros mecanismos a EL ainda apresenta como ação farmacológica a modulação da contratilidade cardíaca, com o efeito inotrópico positivo. Essa ação antagoniza os efeitos depressores dos AL, sendo bastante efetiva, pois ocorre em concentrações menores que as necessárias para diminuir a concentração do AL na fase aquosa do sistema, desse modo, não podendo ser atribuída a ação da “Armadilha Lipídica”. Essa resposta é decorrente do aumento da concentração de cálcio intracelular (CAVE, 2009; BANIA, 2007, GUERET, 2007; WEINBERG, 2008).

Apesar do crescente aumento do interesse da toxicologia clínica pela utilização da EL como um produto farmacêutico para tratamento de intoxicações por AL e outros de fármacos de estrutura química predominantemente apolar e caráter físico-químico lipofílico, assim como outros fármacos o uso da EL também apresenta limitações. Uma dificuldade de seu uso clínico é a segurança da infusão rápida de uma quantidade considerável de EL, tendo em vista que seu uso clínico clássico em NPT ocorre com administração lenta e diluída (UDELSMANN, 2012).

CONCLUSÕES

A anestesia local é essencial para a realização de uma gama de procedimentos invasivos, logo é extremamente importante que o profissional tenha familiaridade com a solução anestésica que será injetada, especialmente em relação às suas ações e contra-indicações. Todos esses fatores colaboram para a prevenção de efeitos adversos sistêmicos.

Nesse contexto a utilização da EL como terapia na intoxicação aguda por AL surge como uma alternativa, segura e eficaz; apresentando um perfil de risco muito baixo, sendo os mesmo que o paciente estaria exposto em uma situação de NPT, além de ter benefícios documentados com um bom grau de evidência. Assim, é importante para a equipe cirúrgica o conhecimento dessa terapia no manejo da cardiotoxicidade causada por intoxicação aguda por AL.

REFERÊNCIAS

- ADAMS V; MARLEY J; MCCARROL C. Prilocaine induced methaemoglobinaemia in a medically compromised patient. Was this an inevitable consequence of the dose administered? **British Dental Journal** 2007; 203(10):585-587.
- BALUGA JC; CASAMAYOU R, CAROZZI, et al. Allergy to local anaesthetics in dentistry. Myth or reality. **Allergol et Immunopathol** 2002;30(1):14-19.
- BRUNTON LL; CHABNER BA; KNOLLMANN BC. Anestésicos Locais. In: **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 12ª ed. São Paulo: Artmed; 2012. p. 331-346.
- WANNMACHER L; FERREIRA MBC. Anestésicos Locais. In: WANNMACHER L, FERREIRA MBC. **Farmacologia Clínica Para Dentistas**. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007. p.154-178.
- RODRIGUES NETO EM; MARQUES LARV; LOTIF MAL; LOBO PLD; MARTINIANO CRQ; FERREIRA MAD. **Revista Eletrônica de Farmácia** 2014;11(1):p.48-60.
- GÓMEZ REV; ARAQUE HFG. Toxicity Due to Local Anesthetic Agents: Literature Review. **Revista Colombiana de Anestesiologia** 2011;39(1):40-54.
- LONG WB; ROSENBLUM S; GRADY IP. Successful resuscitation of bupivacaine-induced cardiac arrest using cardiopulmonary by-pass. **Anesth Analg Journal** 1999;69(3):403-406.
- CAVE G; HARVEY M. Intravenous lipid emulsion as antidote beyond local anesthetic toxicity: a systematic review. **Academic Emergency Medicine** 2009;16(1):815-824.
- DILLANE D; FINUCANE BT. Local anesthetic systemic toxicity. **Canadian Journal of Anesthesia** 2010;57(1):368-380.

- WAITZBERG DL; TORRINHAS RS; JACINTHO TM. New parenteral lipid emulsions for clinical use. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**. 2006;30(4):351-367.
- ROTHSCHILD, L; BERN, S; OSWALD, S, WEINBERG, G. Intravenous lipid emulsion in clinical toxicology. **Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine** 2010;18(2):35-51.
- WAITZBERG DL. **Nutrição Oral, Enteral e Parenteral na Prática Clínica**. 4ª ed. São Paulo: Atheneu: 2009.
- UDELSMANN, A.; DREYER, E.; MELO, M. D. S.; BONFIM, M. R.; BORSOI, L. F. A.; & OLIVEIRA, T. G. D.. Lipids in local anesthetic toxicity. ABCD. **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva** 2012;25(3):169-172.
- BROWN D. **Local anesthetic toxicity**. In: Finucane BT, editor. *Complications of Regional Anesthesia*. New York: Springer;2007. p. 61-73
- MANANI G, et al. Isolated atrial fibrillation (IAF) after local anaesthesia with epinephrine in an anxious dental patient. **British Dental Journal** 2008;205(10):539-541.
- ELAD S, et al. The cardiovascular effect of local anesthesia with articaine plus 1:200,000 adrenalin versus lidocaine plus 1:100,000 adrenalin in medically compromised cardiac patients: a prospective, randomized, double blinded study. **Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology Endod** 2008;105(6):725-730.
- AYA AGM; RIPART J; SEBBANE MA; de La COUSSAYE JE. Les émulsions lipidiques dans le traitement de la toxicité systémique des anesthésiques locaux: efficacité et limites **Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation** 2010;29(3):464-469.
- MARRAFFA, JM; COHEN, V; HOWLAND, MA. Antidotes for toxicological emergencies: a practical review. **American Journal of Health-System Pharmacy** 2012;69(3):199-212.
- WEINBERG G. Lipid infusion resuscitation for local anesthetic toxicity: proof of clinical efficacy. **Anesthesiology**. 2006;105(1):7-8.
- SHEN ;, WANG F; XU S; QIANG Y; LIU Y; YUAN H; ZHAO Q; FENG S; GUO X; XU J; YANG J. A Cardioprotective Alvo da Cardiotoxicidade dos Anestésicos Locais? **Revista Brasileira de Anestesiologia** 2010;60(3):445-454.
- BANIA TC; CHU J; PEREZ E et al. Hemodynamic effects of intravenous fat emulsion in an animal model of severe verapamil toxicity resuscitated with atropine, calcium, and saline. **Academic Emergency Medicine** 2007;14(1):105-111.
- GUERET G; PENNEC JP; ARVIEUX CC. Hemodynamic effects of intralipid after verapamil intoxication may be due to a direct effect of fatty acids on myocardial calcium channels. **Academic Emergency Medicine** 2007;14(4):761-765.
- WEINBERG G. Lipid infusion therapy: translation to clinical practice. **Anesth Analg Journal** 2008; 106(4):1340-1342.
- CANDELA D; LOUART G; BOUSQUET PJ; MULLER L; NGUYEN M; BOYER JC; PERAY PA; GORET L; RIPART J; LEFRANT JY; DE LA COUSSAYE JE. Reversal of bupivacaine-induced cardiac electrophysiologic changes by two lipid emulsions in anesthetized and mechanically ventilated piglets. **Anesth Analg Journal** 2010;10(4):1473-1479.
- MAZOIT JX; LE GUEN R; BELOEIL H; BENHAMOU D. Binding of long-lasting local anesthetics to lipid emulsions. **Anesthesiology** 2009;110(2):380-386.

HARVEY M; CAVE G; KAZEMI A. Intralipid infusion diminishes return of spontaneous circulation following hypoxic cardiac arrest in rabbits. **Anesth Analg Journal** 2009;108(4):1163-1168.

DRISCOLL D. Lipid injectable emulsions: pharmacopeial and safety issues. **Pharm Research Journal**. 2006;23(1):1959–1969.

ADOLPH M; HELLER AR; KOCH T; KOLETZKO B; KREYMANN KG; KROHN K; PSCHIEDL E; SENKAL M. Lipid emulsions. Guidelines on Parenteral Nutrition. **German Medical Science** 2009;18:7-23.

NEAL JM; BERNARDS CM; BUTTERWORTH JF 4TH; DI GREGORIO G; DRASNER K; HEJTMANEK MR; MULROY MF; ROSENQUIST RW; WEINBERG GL. ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. **Regional Anesthesia and Pain Medicine** 2010;35(2):152-161.