

Anestesia Regional Intravenosa, Farmacocinética Concentrações sanguíneas de anestésicos locais

Almiro dos Reis Júnior, EA ¶

Reis Júnior A – Anestesia Regional Intravenosa, Farmacocinética. Concentrações sanguíneas de anestésicos locais. Rev Bras Anest 30: 3: 203 - 210, 1980

São revistos aspectos farmacocinéticos especiais da anestesia regional intravenosa, durante os períodos isquêmico e pós - isquêmico, analisados dados de literatura sobre níveis de diversos agentes anestésicos em sangue arterial e de veia de membro anestesiado ou contralateral e relacionadas observações clínicas e laboratoriais que comprovam o comportamento bifásico das curvas de concentração plasmática. Finalmente, são estudados os principais fatores capazes de interferir nos valores sanguíneos de anestésicos locais.

Unitermos: TÉCNICA DE ANESTESIA, regional intravenosa, ANESTÉSICO; local, lidocaína, bupivacaína, prilocaína, FARMACOCINÉTICA; nível sanguíneo, anestésico local.

Farmacocinética inclui absorção, distribuição, biotransformação e eliminação. A anestesia regional intravenosa apresenta dois aspectos farmacocinéticos especiais: 1) não existe absorção do anestésico local, por ser diretamente introduzido no sistema venoso do membro e distribuído por todo compartimento vascular regional, em grande parte migrando através das paredes da árvore venosa para o líquido extravascular, onde fica retido durante a isquemia e 2) depois do desgarroteamento, ocorre rápida penetração de anestésico local na corrente circulatória.

Assim, o conhecimento do destino de anestésicos locais introduzidos por via venosa em membro isquêmico é de importância fundamental para o emprego da anestesia regional intravenosa. Através desse entendimento será possível aplicar princípios técnicos e clínicos destinados a prevenir e tratar complicações decorrentes de ações tóxicas desses fármacos.

NÍVEIS SANGUÍNEOS DE ANESTÉSICOS LOCAIS

Período isquêmico

Hargrove e col²⁰ não conseguiram detectar lidocaína na circulação sistêmica antes da liberação do garrotea-

mento, mas Cotev e col^{8, 9} o fizeram em sangue venoso axilar e Thorn - Alquist⁴⁰ em sangue venoso cubital homolateral e sangue arterial, mas as concentrações foram baixas e sem importância tóxica. Isso ocorreu porque alguma quantidade de anestésico local pode escapar da porção anestésica do membro, pela rede vascular da medula óssea, que não é bloqueada pelo torniquete.

Período pós - isquêmico

Com a retirada do garrote e a brusca restauração do fluxo sanguíneo, o anestésico local é lançado na circulação. Níveis sanguíneos de diversos anestésicos locais foram determinados em sangue de: a) veia proveniente da região anestesiada; b) artéria pulmonar; c) artéria periférica e d) veia de membro contralateral. Os estudos existentes são apresentados a seguir.

Alguns dos resultados relativos à lidocaína, mais utilizada entre nós, são apresentados nas Fig. 1, 2 e 3, embora obtidos em diferentes condições. Nenhum autor estudou simultaneamente as concentrações de anestésicos locais em sangue venoso homo e heterolateral e em sangue de artéria pulmonar e periférica.

a) **Concentrações de anestésicos locais em sangue homolateral:** Thorn - Alquist⁴⁰ estudou em sangue de veia cubital as concentrações de lidocaína e prilocaína associadas (50 mg de cada agente) após 15 minutos de isquemia com garrote no terço médio do antebraço. Os ápices de concentração, 30 segundos depois do desgarroteamento, variaram entre 6,3 e 24,8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ para a lidocaína e entre 5,2 e 24,8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ para prilocaína. Depois de 4,5 minutos baixaram para 5,6 - 12,6 e 5,1 - 13,4 $\mu\text{g}/\text{ml}$, respectivamente. Durante a fase de declínio da curva, um segundo ápice de concentração foi observado, ocorrendo 2,5 - 4,0 minutos depois do desgarroteamento. Na Fig. 1 são apresentados os resultados obtidos com lidocaína por essa autora, em três voluntários. Também Evans e col¹⁸ determinaram as concentrações de lidocaína e prilocaína em sangue venoso homolateral e encontraram valores máximos em torno de 40 e 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$, respectivamente, que baixaram para 15 e 6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ aos 15 minutos, 6 e 7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ aos 30 minutos e 4,5 e 5,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ aos 60 minutos. Chamaram a atenção para que os níveis sanguíneos encontrados depois de 60 minutos foram 10 - 20 vezes mais elevados que aqueles registrados simultaneamente em sangue venoso contralateral.

Após injeção de 1,24 mg/kg de bupivacaína em 10 pacientes, Watson e col⁴³ verificaram as concentrações em sangue da veia subclávia do membro anestesiado ou da veia cava superior. Registraram os valores médios de 17,4, 7,1 e 2,7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ depois de 1,2 e 4 minutos de restauração da circulação, respectivamente. Também Evans e col¹⁸ re-

¶ Anestesiologista do Serviço Médico de Anestesia de São Paulo, Hospital Osvaldo Cruz, São Paulo, SP.

Correspondência para Almiro dos Reis Júnior
Rua Feliciano Maia, 173 - 04503 - São Paulo, SP.

Recebido em 4 de março de 1980

Aceito para publicação em 4 de junho de 1980

Direitos Reservados à Sociedade Brasileira de Anestesiologia

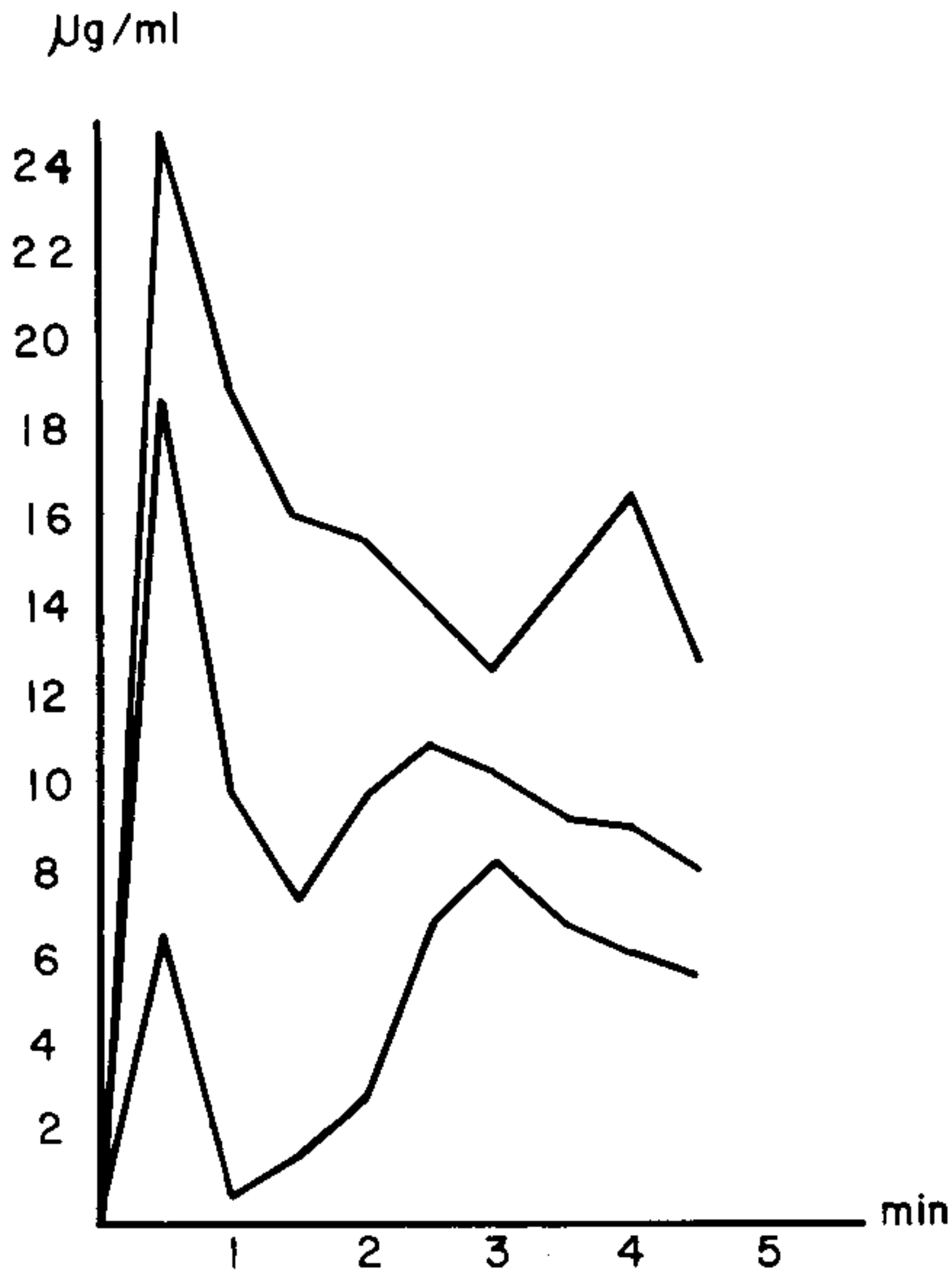


Fig. 1 Concentrações de lidocaína em sangue venoso cubital homolateral. Garrote no terço médio do antebraço. Dose usada: 50 mg (solução a 0,5% em mistura prilocaína 0,5% 50 mg). Tempo de garroteamento: 15 minutos. Cada curva representa os resultados obtidos em um voluntário, por Thorn - Alquist⁴⁰.

gistraram concentrações de bupivacaína em sangue de veia de fossa antecubital tendo obtido, 18,0, 7,0, 4,5 e 4,0 $\mu\text{g/ml}$ depois de 2, 15, 30, 60 minutos do desgarroteamento, respectivamente. Os mesmos autores determinaram os níveis de HS³⁷, um anestésico local estruturalmente semelhante à bupivacaína, e anotaram valores de 12, 9, 5 e 4 $\mu\text{g/ml}$ após 2, 15, 30 e 60 minutos do desgarroteamento, respectivamente.

Clauberg e col⁷ dosaram mepivacaína em sangue de veia subclávia e encontraram concentrações máximas de 38 - 77 $\mu\text{g/ml}$, 30 - 60 segundos depois do desgarroteamento.

Evans e col¹⁸ estudaram as concentrações sanguíneas de etidocaína e registraram valores de 13, 6, 4 e 4 $\mu\text{g/ml}$ após 2, 15, 30 e 60 minutos de restauração do fluxo sanguíneo no membro anestesiado.

Em cães, com lidocaína marcada com C¹⁴ Cotev e col^{8, 9} obtiveram valor máximo em sangue venoso axilar de 21 $\mu\text{g/ml}$, imediatamente após a retirada do torniquete, que se reduziu à metade em 10 minutos. Contudo, mesmo depois de 60 minutos ainda foi possível detectar níveis significativos do anestésico local. Também encontraram constantemente um segundo pico de concentração, em torno de 20 minutos.

b) **Concentrações de anestésicos locais em sangue de artéria pulmonar:** Tucker e col⁴² determinaram as con-

centrações de anestésico local em sangue de artéria pulmonar após anestesia regional intravenosa. Com 3 mg/kg de lidocaína, obtiveram níveis de 4,72 a 10,74 $\mu\text{g/ml}$ em 15 segundos, de 2,43 a 5,82 $\mu\text{g/ml}$ em 1 minuto, de 1,2 a 1,35 em 10 minutos e de 0,55 a 0,75 $\mu\text{g/ml}$ em 30 minutos (Figura 2).

c) **Concentrações de anestésicos locais em sangue arterial periférico.** Após injeção de 200 mg de lidocaína, Erikson e col¹⁷ estudaram em 5 pacientes, os níveis arteriais. Os valores médios, obtidos em 1, 2 e 3 minutos, foram os seguintes: 4,5, 3,7 e 2,8 $\mu\text{g/ml}$. Os ápices de concentração foram registrados em 30 - 45 segundos (5 $\mu\text{g/ml}$). Tucker e col⁴² encontraram níveis sanguíneos máximos de lidocaína, geralmente aos 30 segundos, de até 21,65 $\mu\text{g/ml}$. Na maioria das vezes foram inferiores e dependeram principalmente da concentração da solução usada (0,5 - 10%) e no tempo de garroteamento (10 - 45 minutos), (Fig. 2).

Eriksson e col¹⁷ dosaram prilocaína em sangue arterial após injeção de 200 mg. Os valores médios, registrados 1, 2 e 3 minutos, foram 2,7, 2,3 e 1,5 $\mu\text{g/ml}$. O nível máximo (2,8 $\mu\text{g/ml}$) foi determinado em 45 - 60 segundos. Hargrove e col¹⁹, encontraram concentrações arteriais de 6,3, 2,6, 1,8 e 1,2 $\mu\text{g/ml}$, 0,5, 1, 2 e 3 minutos depois do desgarroteamento.

Eriksson e col¹⁷, utilizando tempos de garroteamento de 60 e 30 minutos e 100 mg de cada droga em mistura e em solução a 0,25%, encontraram ápices de concentração plasmática de 1,3 - 1,9 $\mu\text{g/ml}$ para a lidocaína e de 1,1 - 1,5 $\mu\text{g/ml}$ para a prilocaína, registrados em torno de 1 e 2 minutos, respectivamente. Também Thorn - Alquist⁴⁰, em sangue de artéria contralateral, obteve valores máximos que oscilaram entre 2,8 e 3,4 $\mu\text{g/ml}$ para a lidocaína e entre 2,3 e 3,1 $\mu\text{g/ml}$ para a prilocaína, alcançados em 15 - 30 segundos, quando as utilizou associadas. Também registrou a ocorrência de um segundo pico de concentração.

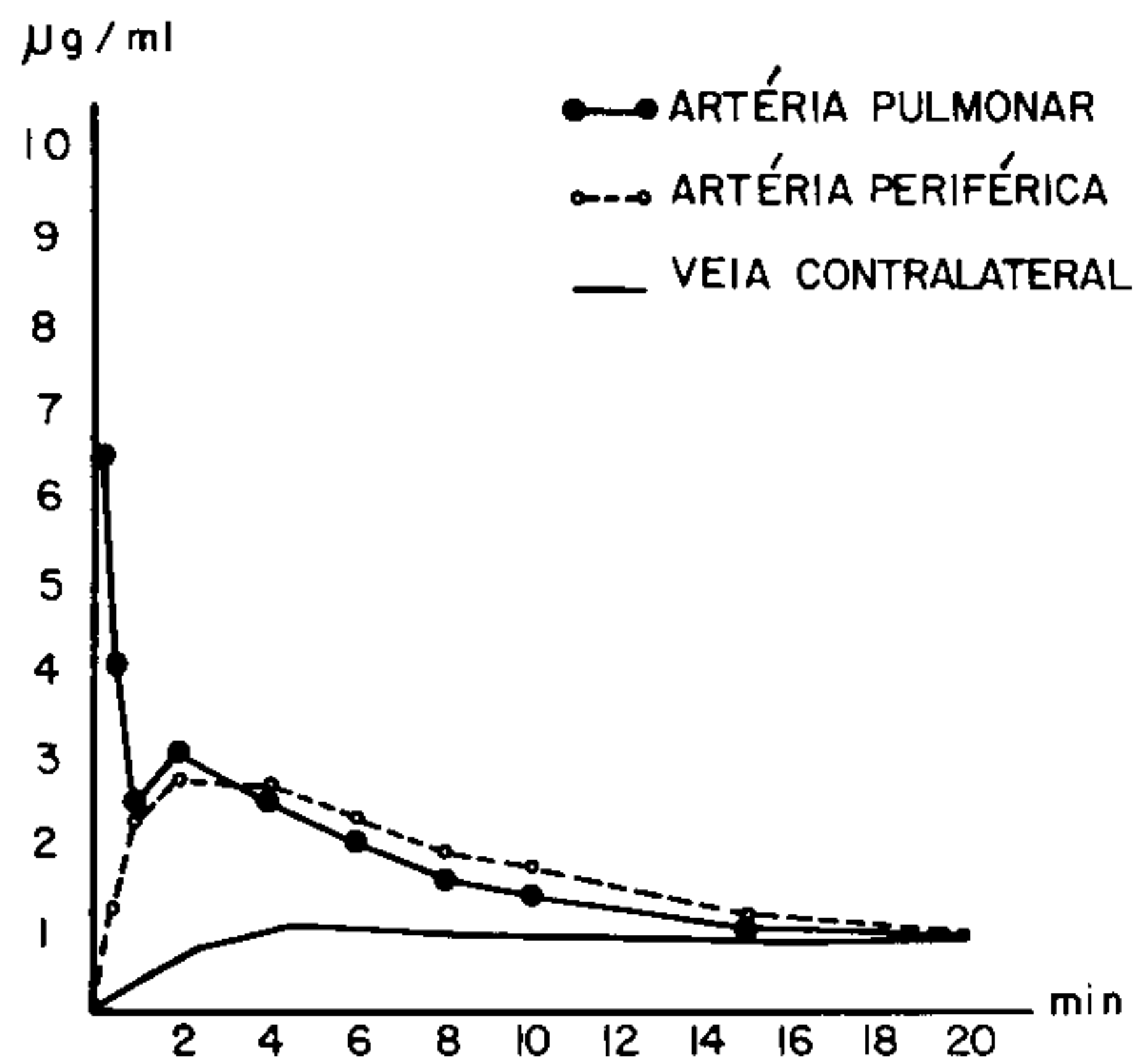


Fig. 2 Concentrações de lidocaína em sangue arterial pulmonar e periférico, e venoso contralateral. Dose usada: 3 mg/kg (solução a 0,5%). Tempo de garroteamento: 45 minutos. Construída com dados de Tucker e col⁴².

Watson e col⁴³ observaram valores médios para bupivacaína de 7,1 $\mu\text{g/ml}$, 4,6 $\mu\text{g/ml}$ e 2,5 $\mu\text{g/ml}$ após 1, 2 e 4 minutos de restauração do fluxo sanguíneo do membro. Comparando esses resultados com os determinados em sangue de veia subclávia do lado anestesiado ou cava superior, notaram, aos 4 minutos, pouca diferença entre as concentrações arterial e venosa, embora estas fossem inicialmente bem mais elevadas.

Clauberg e col⁷ dosaram mepivacaína em sangue arterial. Encontraram concentrações máximas de 5,1 - 5,3 $\mu\text{g/ml}$, 2 - 3 minutos depois do desgarroteamento.

d) **Concentrações de anestésicos locais em sangue venoso periférico (contralateral).** Auberger e col³, Bell e col⁴, Brow⁵, Brow e col⁶, Clauberg e col⁷, Dunbar e col¹², Evans e col¹⁸, Hargrove e col^{19, 20, 21}, Harris²², Harris e col²³, Ishibashi e col²⁷, Marsan e col³¹, Mazze e col^{32, 33}, Merrifield e col³⁴ e Tucker e col⁴² pesquisaram níveis de lidocaína em sangue venoso de membro contralateral. Utilizaram-na em doses que variaram de 1,5 e 6,0 mg/kg, em anestésias regionais intravenosas de extremidade superior ou inferior. Os tempos de isquemia oscilaram entre 5 a 120 minutos, na maioria das vezes entre 20 e 45 minutos. Os picos de concentração ocorreram em 0,5 - 15 minutos, geralmente em torno de 5 minutos. Os ápices médios de concentração variaram de 0,35 a 5,90 $\mu\text{g/ml}$. Alguns autores detectaram lidocaína na circulação venosa durante muitas horas. Para melhor exposição elaboramos a Figura 3, a partir de dados de Auberger e col³, Dunbar e col¹², Merrifield e col³⁴ e Tucker e col⁴², que estudaram seriadamente as concentrações de lidocaína em sangue venoso contralateral.

Após injeção de 1,5 a 6 mg/kg de prilocaína, Auberger e col^{2, 3}, Evans e col¹⁸ e Hargrove e col¹⁹ investigaram os níveis sanguíneos venosos contralaterais. Os ápices foram atingidos em 3 - 10 minutos e alcançaram valores de 0,2 - 5,0 $\mu\text{g/ml}$. Cretella¹⁰ dosou prilocaína em sangue venoso contralateral em 11 pacientes nossos, que submetemos a anestesia regional intravenosa de membros superiores e inferiores, com doses de 160 - 405 mg, empregando o método da cromatografia em fase gasosa (Fig. 4), tendo encontrado valores médios de 1,4 - 1,5 - 1,6 - 1,7 - 1,7 - 1,6 e 1,1 $\mu\text{g/ml}$ em 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 10

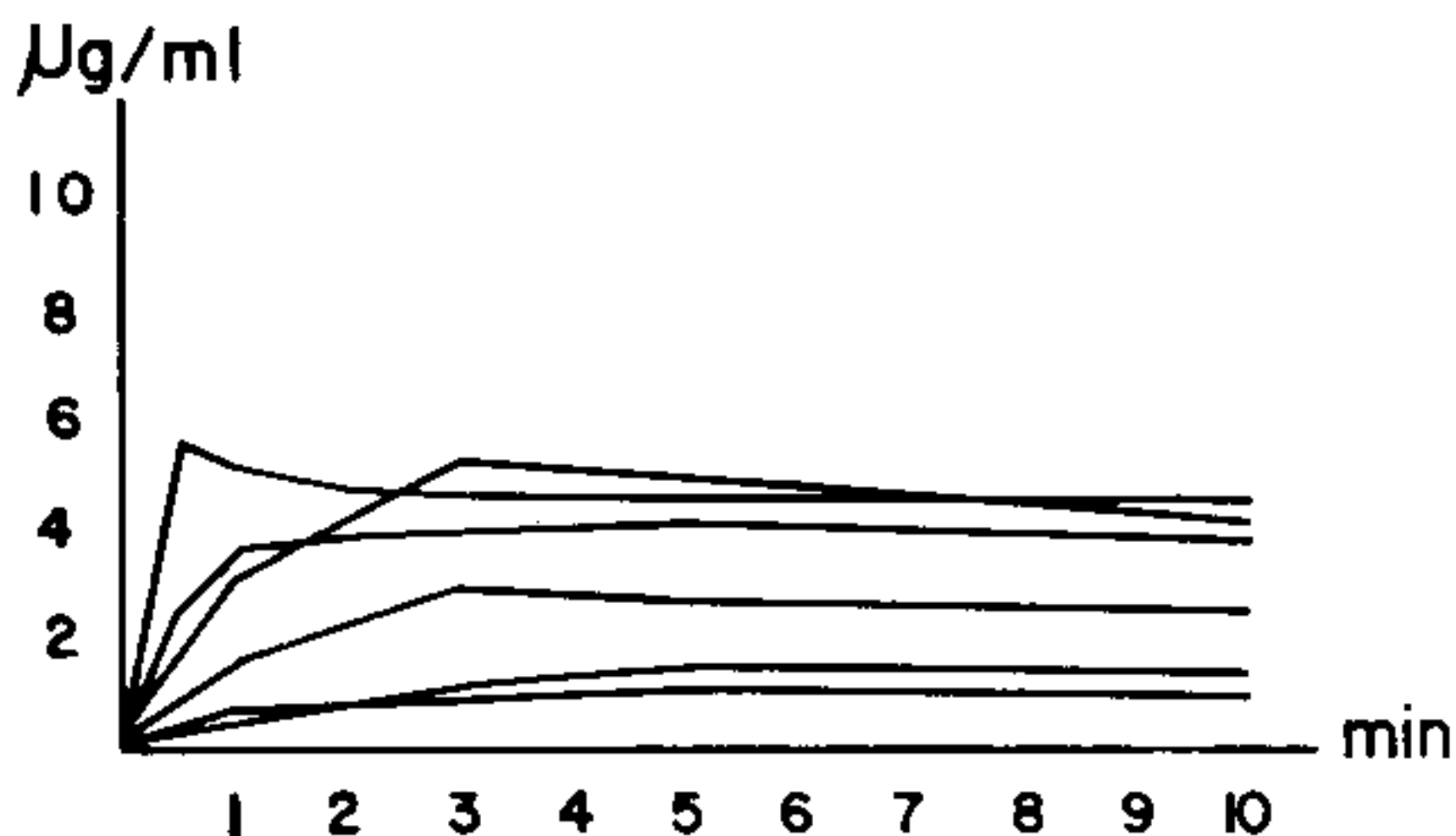


Fig. 3 Concentrações de lidocaína em sangue venoso contralateral depois do uso da droga em diferentes doses e condições técnicas. As curvas representam resultados obtidos por Auberger e col^{2, 3}, Merrifield e col³⁴, Thorn - Alquist e col⁴⁰ e Tucker e col⁴².

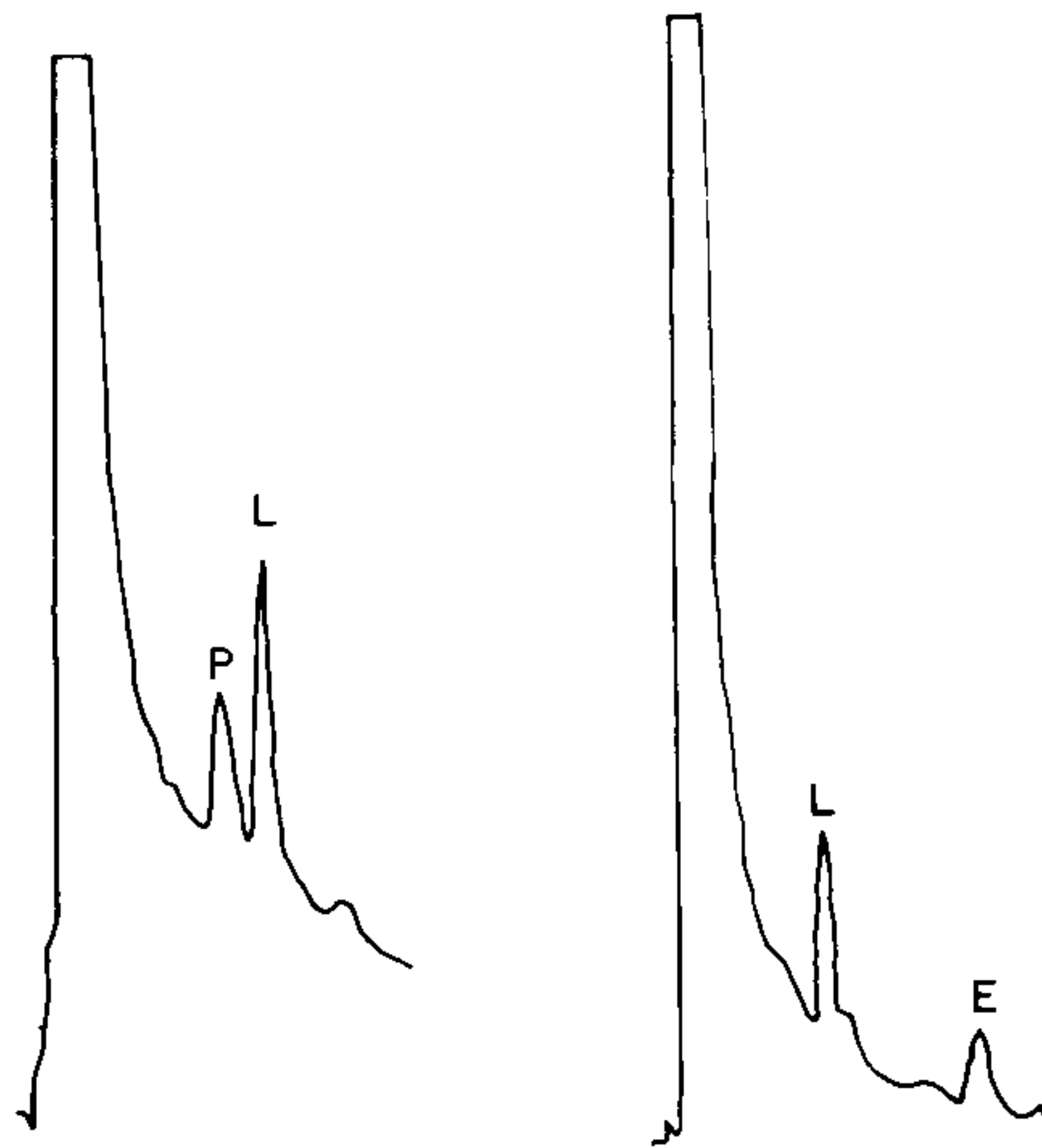


Fig. 4 Cromatogramas de amostras sanguíneas após anestésias regionais com 240 mg de prilocaína (P) e 48 mg de etidocaína (E). Cromatógrafo CG - 27, detector de ionização de chama; coluna de vidro 1,8 m x 1/8", cromossorb W silanizado 80 - 100 mesh, SE 30 2,5%; TD 260°C; TC 175 - 180°C; fluxo N₂ 40 ml/min; sens 1 x 10⁻¹⁰ A. Lidocaína (L) como padrão. Cortesia de Cretella¹⁰.

e 15 minutos, respectivamente, e máximo de 3,75 $\mu\text{g/ml}$.

Thorn - Alquist⁴⁰, empregando solução a 0,25% de lidocaína e prilocaína (100 mg de cada), registraram níveis plasmáticos máximos de 0,30 - 0,90 $\mu\text{g/ml}$ e 0,24 - 0,33 $\mu\text{g/ml}$, em 3 - 18 e 3 - 12 minutos, respectivamente.

Evans e col¹⁸ usando 50 mg de bupivacaína, registraram, aos 2, 10, 30 e 60 minutos depois do desgarroteamento, valores de 0,30, 0,40, 0,20 e 0,18 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente. Com o HS³⁷ obtiveram concentrações sanguíneas de 0,3, 0,3, 0,2 e 0,2 $\mu\text{g/ml}$ depois de 2, 10, 30 e 60 minutos de desgarroteamento, respectivamente.

Harris²² e Harris e col²³, com 3,0 mg/kg de cloroprocaina, encontraram níveis máximos de 0,9 $\mu\text{g/ml}$, 8 minutos depois da liberação do garroteamento.

Heinonen e col²⁵, Auberger e col³ e Clauberg e col⁷ com mepivacaína, 2 - 6 mg/kg, em membro superior e/ou inferior, obtiveram concentrações sanguíneas máximas, em 2 - 10 minutos, de 2,6 - 5,0 $\mu\text{g/ml}$, em média.

Evans e col¹⁸, com 50 mg de etidocaína, registraram concentrações do anestésico local em sangue venoso contralateral, 2 - 10 - 30 e 60 minutos após o desgarroteamento, de 0,65 - 0,35 - 0,18 e 0,13 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente. Cretella¹⁰ encontrou concentração máxima de 1,95 $\mu\text{g/ml}$ de etidocaína, 2 minutos depois do desgarroteamento de membro superior de paciente que submetemos a anestesia regional intravenosa com 48 mg (0,92 mg/kg) da droga. A Fig. 4 ilustra o procedimento laboratorial.

Comportamento bifásico das curvas de concentração sanguínea de anestésicos locais. Uma vez desgarroteado o membro, o anestésico local distribui-se no compartimen-

to intravascular, o qual deixa por três vias. Uma delas, irreversível, remove a droga exponencialmente, por biotransformação e excreção. As demais, são reversíveis^{28, 42}. Níveis teciduais de lidocaína marcada com C¹⁴, obtidos experimentalmente por Knapp e col³⁰ em necropsia de três macacos adultos (*Macaca speciosa*), 30 minutos depois do desgarroteamento, variaram entre 20,60 e 1,56 nanocuries por grama de tecido. Os valores mais elevados foram registrados nos tecidos muscular e cerebral; decaíram nos tecidos sanguíneo, hepático, esplênico, renal, cardíaco, linfático e útero - ovariano.

O lançamento na circulação sistêmica do anestésico local retido no membro ocorre em duas fases distintas. Inicialmente, de maneira imediata, apenas a porção da droga contida no sistema venoso deixa a região anestesiada^{29, 30}. O anestésico restante retorna para o compartimento intravascular de modo gradual. Os níveis máximos são atingidos rapidamente em sangue venoso homolateral, em seguida em sangue arterial e mais tardiamente em sangue venoso contralateral (Fig. 1, 2 e 3). As curvas de concentração apresentam valores decrescentes ao longo do tempo.

Observações clínicas sugerem ser bifásica a liberação de anestésicos locais para a circulação sistêmica.

Depois do desgarroteamento, a anestesia dura normalmente menos de dez minutos mas, muitas vezes, é possível continuar o ato operatório por tempo superior. Se o manguito for reinflado, mesmo depois de vários minutos, a anestesia pode permanecer presente até uma hora⁵.

Quando empregada a anestesia regional intravenosa contínua, é suficiente, após o primeiro desgarroteamento, injetar metade da dose anestésica inicial para a continuação da intervenção cirúrgica; num terceiro período operatório, muitas vezes não é necessário administrar mais anestésico⁵.

Restaurado o fluxo sanguíneo no membro anestesiado, ainda persiste uma analgesia pós - operatória que pode ser superior a 60 minutos, pouco dependente da droga utilizada³⁷. Foi observado em voluntários que a analgesia residual, variável com o anestésico, pode alcançar duas ou mais horas¹⁸.

Uma questão poderia ser levantada. Que fator seria responsável pelo prolongamento da anestesia quando da reinstalação do garroteamento? Seria ela mantida por suficiente quantidade de anestésico na região e/ou pelo restabelecimento de condições anaeróbicas no membro? Esse último fator poderia ter participação importante e, assim, a pronta recuperação da sensibilidade e da força muscular estaria mais relacionada à restauração da oxigenação regional do que à remoção do agente anestésico⁵. Contudo, a nosso ver, seria difícil explicar, através desse mecanismo, a prolongada analgesia residual, desde que as condições locais de oxigenação são restabelecidas em poucos minutos.

Pesquisas laboratoriais também comprovam a liberação bifásica de anestésicos locais no período pós - isquêmico da anestesia regional intravenosa.

Os valores obtidos 30 segundos depois do desgarroteamento, em veia que drena sangue da região anestesiada, faz supor que pelo menos uma parte considerável da droga injetada permanece na luz vascular até esse momento. Entretanto, como os anestésicos locais atualmente em

uso não são metabolizados na extremidade isquêmica, se toda a dose administrada penetrasse na circulação sistêmica rapidamente após a liberação do garroteamento, as curvas de concentração sanguínea deveriam ser semelhantes àquelas encontradas depois da injeção direta de igual quantidade do mesmo fármaco. Não é isso que ocorre.

Hargrove e col¹⁹ observaram, em anestesia regional intravenosa, concentrações de prilocaína em sangue venoso de membro contralateral sempre mais baixas, e nestas condições mantidas por tempo prolongado, quando comparadas àquelas obtidas depois da injeção direta da droga. Determinações de níveis arteriais durante anestesia regional intravenosa mostraram que o ápice de concentração foi obtido em 30 segundos e seguido por rápida queda da curva. Em contraste, quando da administração direta da droga, elevaram-se lentamente nos primeiros 30 segundos, mais agudamente nos 30 segundos seguintes e finalmente alcançaram um pico no término da injeção. Houve, portanto, concentrações sanguíneas prolongadamente altas. Os resultados desse estudo indicam que em anestesia regional intravenosa a droga não é, de imediato, totalmente liberada na corrente circulatória mas que isto acontece apenas com 25 - 30% da dose injetada; os restantes 70 - 75% difundem-se em velocidade muito menor.

Tucker e col⁴² verificaram que os níveis máximos de lidocaína em sangue arterial e de veia contralateral foram 20 - 80% mais baixos durante anestésias regionais intravenosas que após administração da mesma dose por via venosa, em 3 minutos. O lançamento da droga na circulação sistêmica foi bifásico, havendo liberação inicial de menos de 30% da dose injetada, seguida por uma gradual penetração da porção restante. Depois de 30 minutos, cerca de 55% da dose administrada ainda permanecia na região anestesiada.

Que boa parte do anestésico local injetado permanece na região anestesiada comprovaram Evans e col¹⁸, registrando concentrações de vários fármacos 10 - 20 vezes mais elevadas em sangue venoso homolateral relativamente àquelas encontradas no membro contralateral. Clauberg e col⁷, Hargrove e col^{19, 21} e Tucker e col⁴² registraram que a permanência do anestésico local nos tecidos pode ser comprovada provocando-se uma nova fase de liberação acelerada da droga pela execução de exercícios musculares com o membro anestesiado, mesmo 12 - 15 minutos depois do desgarroteamento.

A explicação para o segundo ápice de concentração não é clara segundo alguns autores^{8, 9, 15, 17, 40, 41}. Poderia depender de hiperemia pós - isquêmica^{9, 40}, embora nem sempre haja correspondência entre o aparecimento desse novo pico e o comportamento do fluxo sanguíneo regional. É pouco provável que tenha relação com o fluxo linfático⁹. Poderia decorrer da movimentação do membro anestesiado, hipótese mais aceitável e sugerida por Tucker e col⁴², que não encontraram nova elevação da curva após investigação por 30 minutos das concentrações de lidocaína em sangue arterial.

Importância toxicológica das concentrações sanguíneas de anestésicos locais: Embora o comportamento clínico do doente submetido a uma anestesia regional nem sempre guarde relação direta com os níveis plasmáticos

de anestésicos locais⁴² e nem sempre seja fácil prever o limiar tóxico para um determinado agente, já que existem grandes variações individuais¹⁵, o desenvolvimento de reações tóxicas, tanto em anestesia regional intravenosa como em qualquer outro tipo de anestesia regional, é particularmente dependente de concentrações elevadas e rapidamente estabelecidas ou prolongadamente mantidas^{8, 16, 19, 20, 39}.

As dosagens em sangue venoso contralateral refletem mal as concentrações de anestésicos locais que atingem cérebro e coração nos primeiros minutos do período pós-isquêmico. Determinações desse tipo têm mostrado que os níveis máximos desses agentes são semelhantes ou mesmo inferiores àqueles encontrados em outros métodos de anestesia regional.

Dunbar e col¹³ e Mazze e col³³ em estudos comparativos demonstraram as seguintes concentrações máximas de lidocaína: anestesia regional intravenosa, $1,5 \pm 0,2 \mu\text{g/ml}$; bloqueio do plexo braquial por via axilar, $2,5 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$; anestesia peridural lombar, $3,1 \pm 0,7 \mu\text{g/ml}$ e anestesia peridural sacra, $1,8 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$.

A pesquisa dos níveis de anestésicos locais em sangue venoso proveniente diretamente da região anestesiada e que vai alcançar o lado direito do coração é também de importância relativa. Como exposto anteriormente, os anestésicos locais, mesmo quando usados em pequenas doses, podem ser encontrados em sangue venoso homolateral em concentrações extremamente variáveis e muitas vezes altas (Fig. 1). Mas miocárdio e sistema nervoso central recebem uma concentração muito menor desses agentes. Watson e col⁴³, comparando níveis de bupivacaína obtidos em sangue arterial e de veia subclávia do lado anestesiado ou cava superior, inicialmente bem mais elevados, aventaram a hipótese de absorção ou metabolismo da droga durante passagem pelos pulmões. Teoria semelhante foi admitida por Tucker e col⁴² que apontaram concentrações mais altas de lidocaína na artéria pulmonar, relativamente àquelas encontradas em artéria braquial, demonstrando o papel dos pulmões em proteger o cérebro e outros órgãos vitais de altos níveis de anestésicos locais. Irestedt e col²⁶, entretanto, embora não excluam tal possibilidade, não obtiveram resultados capazes de suportá-la. Mas de real valor é a diluição do anestésico local que chega ao átrio direito, como comprovaram Tucker e col⁴² em sangue venoso e de artéria pulmonar (Fig. 2).

Deve-se admitir, portanto, que dosagens realizadas em sangue arterial refletem mais acuradamente as concentrações de anestésicos locais que vão ter ao cérebro e miocárdio^{40, 42, 43}. Depois de algum tempo, as concentrações arteriais e venosas tornam-se praticamente iguais (Fig. 2).

Fatores que poderiam influir nas concentrações sanguíneas de anestésicos locais. Embora nem sempre seja fácil estabelecer a importância relativa de cada um, vários fatores, passíveis ou não de controle médico, poderiam interferir na velocidade com que uma quantidade de anestésico deixa a região anestesiada e, assim, nas curvas de concentração plasmática da droga. Tais conhecimentos são de importância, pois permitem melhor planejamento e mais correta condução da anestesia.

Local de administração da droga anestésica. Níveis

sanguíneos obtidos após anestésias regionais intravenosas com 200 e 400 mg de lidocaína em membros superiores e inferiores foram comparados por Auberger e col², que não encontraram diferenças estatisticamente significantes.

Dessangramento do membro. Segundo Haynes e col²⁴, bom dessangramento leva o agente a concentrar-se mais nos tecidos da extremidade, a permanecer em menor quantidade na luz vascular e, assim, retornar mais lentamente para a circulação geral. Contudo, Eriksson^{14, 15} e Eriksson e col¹⁷ compararam níveis arteriais de lidocaína em dois grupos de doentes nos quais se executou ou não dessangramento do membro com faixa elástica e não encontraram diferenças.

Nível de garroteamento. Interfere na medida em que modifica a capacidade vascular da região anestesiada e permite alterar volume e dose de anestésico.

Tempo de isquemia pré - injeção do anestésico local. Períodos de isquemia de 15 ou mais minutos, poderiam levar a alterações na permeabilidade vascular e na distribuição intra e extravascular de anestésicos locais e permitir o uso de menores doses. O procedimento foi adotado por Bell e col⁴, Harris²² e Harris e col²³ que encontraram baixos níveis sanguíneos desses agentes. Infelizmente, não foi realizado estudo comparativo entre o grupo que sofreu isquemia pré - injeção e aquele em que o anestésico local foi administrado logo após a interrupção circulatória. Portanto, além da possibilidade de diminuição da dose, não foi comprovada uma influência do procedimento nas concentrações sanguíneas de anestésicos locais.

Solução anestésica. Influi na medida em que variam agente anestésico, concentração, volume e dose empregadas.

O anestésico local interfere na dependência das características da solução anestésica mas também de outros fatores como capacidade de produzir vasodilatação local, fixação e acúmulo em tecidos orgânicos, biotransformação e eliminação. Assim, mesmo quando utilizados em mistura e em concentrações, volumes e doses iguais, dois diferentes anestésicos tendem a produzir curvas de concentração distintas. Isso foi bem demonstrado para a lidocaína e a prilocaína por Eriksson¹⁵, Eriksson e col¹⁷ e Thorn - Alquist⁴⁰. A prilocaína produziu curvas de concentração mais baixas, tanto em sangue arterial como venoso contralateral, e ápices mais lentamente atingidos, provavelmente por diferenças na distribuição e na biotransformação. Não houve diferenças nos níveis do sangue venoso proveniente da região anestesiada, mostrando que os anestésicos fixam-se igualmente nos tecidos do membro. Estudos com injeções diretas de anestésicos locais na circulação geral, como as de Arthur e col¹ com mepivacaína e prilocaína, as de Scott e col³⁸ com bupivacaína e etidocaína e as de Munson e col³⁵ que associaram lidocaína e etidocaína e, ainda, lidocaína e tetracaína, têm comprovado o diferente comportamento farmacocinético de anestésicos locais usados em condições iguais.

Tucker e col⁴² mostraram que, para doses iguais, os níveis sanguíneos máximos de lidocaína a 0,5%, são inferiores àqueles encontrados com solução a 1,0%, ou seja, para doses iguais, níveis plasmáticos mais baixos são produzidos por um maior volume de solução anestésica, provavelmente por maior difusão regional da droga. Isso pode ser profundamente influenciado por modificações

metabólicas e ácido - básicas que ocorrem num membro submetido a demorada interrupção circulatória. Também o volume do compartimento vascular em relação àquele da extremidade pode interferir.

A dose utilizada, é fator de capital importância no estabelecimento de concentrações sistêmicas de anestésicos locais.

Intervalo entre a administração do anestésico local e o desgarroteamento. A difusão do anestésico local para fora do espaço intravascular requer tempo. Reações tóxicas freqüentes tem sido registradas quando a liberação do torniquete é feita apenas 5 minutos depois da injeção. Para evitar o fato, tempos maiores de isquemia foram propostos para permitir dispersão mais efetiva do anestésico local para o espaço extravascular. A questão foi estudada por diversos autores 7, 15, 17, 19, 21, 25, 33, 40, 42, 43.

Clauberg e col⁷ registraram concentrações mais elevadas de mepivacaína em sangue de veia subclávia quando o intervalo de administração do anestésico local/desgarroteamento foi reduzido de 36 para 18 minutos. Em sangue arterial e venoso contralateral não houve diferença significativa entre os dois grupos. Eriksson e col¹⁷ demonstraram que as concentrações arteriais de lidocaína e prilocaína usadas em mistura foram ligeiramente mais baixas quando o torniquete foi aplicado por 60 minutos, relativamente àquelas registradas com 30 minutos de isquemia. Tucker e col⁴² verificaram que os níveis máximos de lidocaína em sangue arterial foram inversamente proporcionais aos intervalos injeção/desgarroteamento, que variaram entre 10 e 45 minutos. Watson e col⁴³, empregando bupivacaína e tempos de isquemia superiores a 30 minutos, estabeleceram apenas uma pobre correlação entre duração do garroteamento e concentrações arteriais e venosas, embora tenha havido uma tendência para valores mais baixos quando usadas interrupções circulatórias mais prolongadas.

Outros autores 19, 21, 25, 33, 40 chegaram a conclusões diferentes. Contudo, dosaram os anestésicos em sangue venoso contralateral, que, segundo Tucker e col⁴², pode não permitir o estudo correto do problema. Hargrove e col^{19, 21}, utilizando lidocaína e garroteamentos de 5 e 30 minutos, não estabeleceram correlação entre tempo de administração e concentração sanguínea. Heinonen e col²⁵, com mepivacaína e intervalos de interrupção circulatória em torno de 60 minutos, Mazze e col³³, com lidocaína e intervalos de poucos minutos ou superiores a uma hora entre a injeção e a liberação do anestésico local e Thorn - Alquist⁴⁰, dosando lidocaína e prilocaína após períodos de isquemia de 15 e 35 minutos, chegaram a resultados semelhantes. Segundo Mazze e col³³, o doente com o mais curto tempo de garroteamento teve a concentração mais alta e aquele com o mais longo período de bloqueio circulatório teve a terceira mais elevada. De um modo geral, quanto mais longa a isquemia, maior foi o nível plasmático máximo de anestésico local.

Concluimos que concentrações sanguíneas de anestésicos locais são pouco dependentes da duração de isquemias superiores a 20 minutos, especialmente as arteriais que são as mais importantes.

Técnica de desgarroteamento. Discute-se sobre as repercussões nas concentrações plasmáticas de anestésicos locais da maneira de realizar a manobra de desinflação/in-

flação/desinflação do garrote. Deve-se ter em mente que os níveis venosos axilares máximos de anestésicos locais são atingidos em 30 segundos ou pouco mais.

Clauberg e col⁷, em sangue de veia subclávia, encontraram concentrações de mepivacaína sempre mais elevadas quando o desgarroteamento foi realizado de uma só vez. Merrifield e col³⁴ investigaram os níveis sanguíneos de lidocaína em voluntários, desgarroteando o membro de uma só vez ou efetuando reinflações repetidas do torniquete após 1,5 - 2,5 segundos e 5, 45, 90 segundos. Não encontraram diferenças importantes, embora as concentrações sanguíneas máximas tenham sido mais elevadas quando de desgarroteamento único. Concluíram que o período de liberação do manguito deve ser da ordem de 5 - 10 segundos. Tempos mais curtos fazem pouca diferença. Intervalos maiores permitem a entrada em circulação de quantidades excessivas de anestésico local. A conclusão semelhante chegou Thorn - Alquist⁴⁰ ao considerar que a manobra da reinflação deve ser executada antes de 30 segundos se se pretende reduzir a concentração inicial máxima do anestésico local.

A liberação intermitente do agente anestésico torna-se mais importante nas isquemias de curta duração. Na ocorrência de reações tóxicas sistêmicas, a reinflação do garrote serve para prevenir que quantidades adicionais de anestésico alcancem o coração ou o sistema nervoso central¹³.

Hiperemia pós - isquêmica. Embora dure apenas 5 - 10 minutos, ela aumenta 5 - 6 vezes o fluxo sanguíneo na região¹¹. Isso eleva a velocidade com que o anestésico local deixa a extremidade e facilita a sua difusão do espaço extravascular para o intravascular^{8, 10}. Drummond¹¹ mostrou, entretanto, que prilocaína e bupivacaína minimizam o aumento do fluxo sanguíneo regional, por redução do tono muscular ou, mais provavelmente, bloqueando parcialmente a vasodilatação pós - isquêmica normal.

Atividade muscular. Clauberg e col⁷, Hargrove e col^{19, 21} e Tucker e col⁴² demonstraram que quando um doente executa exercícios musculares com o membro anestesiado, mesmo 10 - 15 minutos depois do desgarroteamento, pode haver uma nova fase de liberação acelerada de anestésico local para a circulação geral.

Uso de anestesia regional intravenosa: 1) **contínua**; 2) **em mais de uma extremidade** ou 3) **concomitante com bloqueio de troncos nervosos**. Interfere fundamentalmente na dependência de: a) dose total de anestésico local empregada; b) intervalo de tempo entre os desgarroteamentos de membros submetidos a anestésias regionais intravenosas ou entre instalação de anestesia troncular e desgarroteamento de membro que recebeu anestesia regional intravenosa.

Brown e col⁶ estudaram as concentrações de lidocaína em veia contralateral quando de anestésias regionais intravenosas em duas extremidades, realizadas em seqüência e com desgarroteamentos intervalados por períodos mínimos de 40 minutos. Encontraram níveis máximos de 4,3 $\mu\text{g/ml}$ após o primeiro e de 4,0 $\mu\text{g/ml}$ depois do segundo desgarroteamento, em ambos os casos em 5 minutos. Brown⁵, usando anestesia regional intravenosa contínua com cerca de 3 mg/kg, 1,5 mg/kg e 0 - 0,7 mg/kg de lidocaína para três administrações seguidas, obteve concentrações máximas em veia contralateral de

0,9 , 2,1 e 1,4 $\mu\text{g/ml}$, 5 minutos depois do primeiro (85 minutos), segundo (70 minutos) e terceiro (55 minutos) períodos de isquemia, respectivamente. Também empregamos prilocaína em membro superior e inferior, 200 mg em cada extremidade, com intervalo de 25 minutos entre os desgarroteamentos; as concentrações venosas contralaterais, determinadas por Cretella¹⁰, foram 1,45 , 1,30 e 1,35 $\mu\text{g/ml}$, em 1, 5 e 10 minutos, e 0,80 , 1,13 e 1,25 $\mu\text{g/ml}$, em 0, 2 e 10 minutos, respectivamente.

Condições gerais do doente. A persistência de concentrações sanguíneas elevadas de um anestésico local depende principalmente de sua distribuição e biotrans-

formação⁴². Assim, níveis plasmáticos mais altos devem ser esperados em pacientes com baixo débito cardíaco e reduzido fluxo sanguíneo hepático, com comprometimento da perfusão pulmonar ou outra patologia capaz de alterar a distribuição e o metabolismo do anestésico⁴².

Erros técnicos. O desencadeamento de reações tóxicas sistêmicas têm dependido de erros grosseiros de técnica³⁶: a) uso de doses muito altas; b) colocação de extremidade proximal de cateter aquém da região isquêmica; c) pressão de garroteamento insuficiente e d) desgarroteamento precoce.

Agradecimentos: À Srta. Gladys Negrão dos Reis, pelas figuras aqui apresentadas.

Reis Júnior A – Intravenous Regional Anesthesia and Pharmacokinetics: Local anesthetic blood levels
Rev Bras Anest 30: 3: 203 - 210, 1980

Some special pharmacokinetic aspects of intravenous regional anesthesia are reviewed, during ischemic and post - ischemic periods, data on the literature about levels of various anesthetic agents in the arterial and venous blood of the anesthetized member or the other are studied and also reported clinical and laboratorial observations which confirm the biphasic circulatory liberation of anesthetics. Finally, the major factors which may interfere on the plasmatic concentrations of local anesthetics are studied.

Key - Words: ANESTHETIC TECHNIQUE; intravenous regional, ANESTHETIC; local, lidocaine, bupivacaine, prilocaína, etidocaína, mepivacaine, tetracaine, PHARMACOKINETICS; blood level, local anesthetic.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arthur G R, Scott D H T, Boyes R M, Scott D B – Pharmacokinetic and clinical pharmacological studies with mepivacaine and prilocaína. Br J Anaesth 51: 481 – 485, 1979.
2. Auberger H – Venose blut - und methamoglobin - konzentrationen bei intravenosen regional - analgesie mit prilocaín. Acta Anaesth Scandinav Suppl 23: 387 – 394, 1966.
3. Auberger H, Iffland R – Plasmakonzentrationen verschiedener lokalanasthetika von amidstruktur bei der intravenosen regional - anasthesie der oberen und unteren gliedmaßen. Z Prakt Anasth 2: 395 – 400, 1967.
4. Bell H M, Slatter E M, Harris W H – Regional anesthesia with intravenous lidocaine. JAMA 186: 544 – 549, 1963.
5. Brown E M – Continuous intravenous regional anesthesia. Acta Anaesth Scandinav Suppl 36: 39 – 45, 1969.
6. Brown E M, Smiler B G, Wenokur M E – Intravenous regional anesthesia for sequential operations on two extremities. Anesthesiology 35: 223 – 225, 1971.
7. Clauberg G, Schlaegel U, Hartter P – Die Intravenose regionale lokalanaesthesie im bereich der oberen extremitad. Anaesth 21: 277 – 291, 1972.
8. Cotev S, Robin C G – Experimental studies on intravenous regional anaesthesia using radioactive lignocaine. Br J Anaesth 38: 936 – 940, 1966.
9. Cotev S, Robin C G – Experimental studies on intravenous regional analgesia using radioactive lidocaine. Acta Anaesth Scandinav Suppl 36: 127 – 130, 1969.
10. Cretella Y A C – Determinação quantitativa de lidocaína, prilocaína e etidocaína em sangue pela cromatografia em fase gasosa. Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP para obtenção do grau de Mestre em Farmácia e Bioquímica, área de Análises Toxicológicas, São Paulo, 1979.
11. Drummond G B – Effects of regional intravenous anesthesia on blood flow. Br J Anaesth 47: 237 – 240, 1975.
12. Dunbar R W, Mazze R I – Intravenous (IV) regional anesthesia. Med Bull U.S. Army, Europe 23: 52 – 53, 1966.
13. Dunbar R W, Mazze R I – Intravenous regional anesthesia: . . . experience with 779 cases. Anesth Analg (Cle) 46: 806 – 812, 1967.
14. Eriksson E – Discussion on clinical usefulness. Acta Anaesth Scandinav Suppl 36: 53 – 67, 1969.
15. Eriksson E – The effects of intravenous local anesthetic agents on the central nervous system. Acta Anaesth Scandinav Suppl 36: 79 – 102, 1969.
16. Eriksson E – Discussion on pharmacological considerations. Acta Anaesth Scandinav Suppl 36: 135 – 142, 1969.
17. Eriksson E, Persson A, Ortengren B – Intravenous regional anaesthesia – an attempt to determine the safety of the method and a comparison between prilocaína. Acta Chir Scandinav Suppl 358: 47 – 54, 1966.
18. Evans C J, Dewar J A, Boyes R N, Scott D B – Residual nerve block following intravenous regional anaesthesia. Br J Anaesth 46: 668 – 670, 1974.
19. Hargrove R L, Hoyle J R, Boyes R N, Beckett A H – Blood levels of local anesthetics following intravenous regional anesthesia. Acta Anaesth Scandinav Suppl 36: 115 – 120, 1969.
20. Hargrove R L, Hoyle J R, Parker J B R, Beckett A H, Boyes R N – Intravenous regional analgesia. Br Med J 1: 1249, 1965.
21. Hargrove R L, Hoyle J R, Parker J B R, Beckett A H, Boyes R N – Blood lignocaine levels following intravenous regional analgesia. Anaesthesia 21: 37 – 41, 1966.
22. Harris W H – Choice of anesthetic agents for intravenous regional anesthesia. Acta Anaesth Scandinav Suppl 36: 47 – 52, 1969.

23. Harris W H, Slater E M, Bell H M – Regional Anesthesia by the intravenous route. JAMA 194: 1273 – 1276, 1965.
24. Haynes C D, Traer J W, Smith C A, Steinhaus J E, Mitchell W A, Klebanoff G – Intravenous regional anesthesia. Am Surg 33: 682 – 686, 1967.
25. Heinonen J, Solonen K A, Tarkkanen L – Serum mepivacaine concentrations after intravenous regional anaesthesia. Ann Chir Gynaec Fenn 56: 472 – 473, 1967.
26. Irestedt L, Andreen M, Belfrage P, Fagerstrom T – Elimination of bupivacaine (Marcain) after short intravenous infusion in the dog: with special reference to the role played by the liver and lungs. Acta Anaesth Scandinav 22: 413 – 422, 1978.
27. Ishibashi T, Onchi Y, Okuda T – New method of local anesthesia for operations on the upper extremity. Regional intravenous injection of local anesthetic and its concentration in the blood. Jap J Anaesth 15: 239 – 244, 1966.
28. Jong R H de, Heavner J E, Oliveira L de – Intravascular lidocaine compartment: kinetics of bolus injection. Anesthesiology 37: 493 – 497, 1972.
29. Knapp R B – The physiological mechanism behind intravenous regional anesthesia. Acta Anaesth Scandinav Suppl 23: 605 – 609, 1966.
30. Knapp R B, Weinberg M – Drug distribution following intravenous regional anesthesia. JAMA 199: 760 – 762, 1967.
31. Marsan C, Rouillet J – L'anesthésie régionale par xylocaine en chirurgie de la main. Anesth Analg (Paris) 26: 777 – 797, 1969.
32. Mazze R I, Dunbar R W' – Plasma lidocaine concentrations after caudal, lumbar epidural, axillary block, and intravenous regional anesthesia. Anesthesiology 27: 574 – 579, 1966.
33. Mazze R I, Dunbar R W – Intravenous regional anesthesia - report of 497 cases with a toxicity study. Acta Anaesth Scandinav Suppl 36: 27 – 34, 1969.
34. Merrifield A J, Carter S J – Intravenous regional analgesia: lignocaine blood levels. Anesthesia 20: 287 – 293, 1965.
35. Munson E S, Paul W L, Embro W J – Central - nervous - system toxicity of local anesthetic mixtures in monkeys. Anesthesiology 46: 179 – 183, 1977.
36. Reis Júnior A dos – Anestesia venosa regional: acidentes e complicações (revisão). Rev Bras Anest 24: 289 – 308, 1974.
37. Reis Júnior A dos – Anestesia venosa regional: latência e analgesia pós - isquêmica – estudo comparativo utilizando bupivacaína, etidocaína, lidocaína e prilocaína. Rev Bras Anest 25: 558 – 570, 1975.
38. Scott D B, Jebson P J R, Boyes R N – Pharmacokinetic study of the local anaesthetics bupivacaine (marcain) and etidocaine (duranest) in man. Br J Anaesth 45: 1010 – 1012, 1973.
39. Steinhaus J E – Discussion on pharmacological considerations. Acta Anaesth Scandinav Suppl 36: 135 – 142, 1969.
40. Thorn - Alquist A M – Blood concentrations of local anaesthetics after intravenous regional anaesthesia. Acta Anaesth Scandinav 13: 229 – 240, 1969.
41. Thorn - Alquist A M – Intravenous regional anaesthesia. Acta Anaesth Scandinav Suppl 40: 1 – 35, 1971.
42. Tucker G T, Boas R A – Pharmacokinetic aspects of intravenous regional anesthesia. Anesthesiology 34: 538 – 549, 1971.
43. Watson R L, Brown P W, Reich M P – Venous and arterial bupivacaine concentrations after intravenous regional anesthesia. Anesth Analg (Cle) 49: 300 – 304, 1970.

Resumo de Literatura

MEDIDA DO VOLUME SANGUÍNEO MULTIRREGIONAL. FENÔMENO DE AUTORREGULAÇÃO VASCULAR CEREBRAL

Os autores estudaram o volume sanguíneo cerebral regional (VSCR), durante a hipotensão arterial induzida pelo nitroprusiato de sódio, em 29 doentes com aneurisma (14), meningioma (6) e malformação arterio-venosa (1).

A técnica de estudo do VSCR consistiu no método da medida da atividade de hemácias marcadas com ^{99m}Tc.

Os resultados mostraram dois tipos de variações. Nas regiões sadias, o VSCR e a pressão arterial média (PAM) variaram no sentido inverso. Esse modo de variação é chamado de "variação ativa". Entretanto, nas regiões patológicas, o VSCR varia no mesmo sentido que a PAM, sendo esse modo de variação denominado "variação passiva". Também foi observado que nas regiões sadias existe passagem de "variação ativa" para a "variação passiva", quando a PAM se situa entre 5,85 a 6,91 kPa (44 a 52 mm Hg).

Esses resultados demonstraram que nas regiões sadias existe manutenção da autorregulação, o que não ocorre nas áreas patológicas. Nestas, a variação do VSCR, no mesmo sentido da PAM mostra que o débito sanguíneo não é mais mantido constante, por perda da autorregulação. O mesmo acontece nas áreas sadias, quando a PAM atinge níveis de 5,85 a 6,91 kPa (44 a 52 mm Hg).

(Mésure du Volume sanguin multirégional phenomene d'autorégulation vasculaire cérébral. D. Ancrì, B. Pertuiset, A. Lienhart, J. Y. Basset, M. F. Longchamp. Rev Neurol, Paris, 135 (4), 365 - 374, 1979). (Cremonesi E).