

## FARMACOLOGIA CLÍNICA COMPARATIVA DOS ANESTÉSICOS LOCAIS (\*)

DR. BENJAMIN G. COVINO, Ph.D. (\*\*)

AP 2158

Recentemente certo número de estudos bem traçados elucidaram as propriedades farmacológicas e anestésicas de vários anestésicos locais. Assim, variáveis como a frequência da obtenção da anestesia, tempo de latência e duração da anestesia sensorial e motora tem sido avaliadas para alguns dos agentes padrões, por exemplo, lidocaína e mepivacaína, tanto quanto para novos agentes como a bupivacaína e a prilocaína. Ao mesmo tempo, estudos de tolerância elaborados no homem, incluindo registros eletroencefalográficos, com medidas hemodinâmicas delinearão a toxicidade sistêmica dos analgésicos locais. Além disso, com o advento da metodologia específica e analítica sensitiva, por exemplo, a cromatografia gasosa, determinações precisas dos níveis sanguíneos de vários agentes tem sido feitos correlacionando estes níveis com efeitos toxicológicos.

A possibilidade de medir acuradamente os níveis sanguíneos dos anestésicos locais, tornou possível uma variedade de investigações clínicas e farmacológicas. Assim são atualmente conhecidos, a intensidade de absorção nos vários locais de administração, a capacidade de união com as proteínas, a intensidade de desaparecimento do sangue, as características de distribuição tissular, locais e velocidade de metabolização, e processos excretórios de muitos anestésicos locais foram estudados.

Certas correlações de interesse são deduzidas destes dados. Por exemplo, considerações sobre potência intrínseca, características de difusão, capacidade de conjugação protéica e duração da analgesia, indicam que estes agentes com alta capacidade de união com proteínas tendem a possuir uma potência intrínseca maior e dão um maior tempo de analgesia, mas a difusão no local dos receptores é mais lenta conforme indicam os tempos de latência — (tabela 7).

Os anestésicos locais modernos, baseados nestas observações, podem ser classificados em: A) agentes de início de ação rápida, potência moderada e duração moderada, por exemplo, lidocaína, mepivacaína e prilocaína; ou B) agentes com início de ação

(\*) Reproduzido com permissão de Anesthesiology 35:(2), 153-167, 1971.

(\*\*) Diretor Científico da Sessão de Pesquisa da Astra Pharmaceutical Products Inc. Worcester, Mass U.S.A.

*moderado, alta potência e longa duração, como a tetracaina e a bupivacaina.*

*Com as técnicas científicas atuais será possível elucidar as propriedades anestésicas, farmacodinâmicas e farmacocinéticas de qualquer anestésico que apareça futuramente, provendo uma melhor base científica antes de sua introdução na prática clínica.*

A possibilidade que um composto químico tem de aliviar ou prevenir uma dor localizada não é difícil de avaliar. Contudo, com o conhecimento e metodologia agora existentes não é adequado nem aceitável determinar simplesmente que um novo agente possa interferir com a condução do tecido nervoso. Então, quando um novo agente é introduzido na prática clínica, devem ser dadas informações sobre a sua potência relativa, potência local e toxicidade sistêmica comparada com anestésicos locais padrões e outros dados farmacológicos tais como absorção, distribuição e locais de metabolismo.

As necessidades para uma anestesia regional variam consideravelmente, dependendo da condição do paciente, tipo, grau e etiologia da dor e do procedimento cirúrgico como é pouco provável que qualquer entidade química possa ser adequada para todos os procedimentos cirúrgicos. A seleção do agente adequado para uma medicação específica requer conhecimento tanto de sua especificidade anestésica como de suas propriedades farmacológicas. Apresentam-se a seguir uma revisão sobre o estudo de alguns anestésicos locais padrões, com dados conhecidos, junto a alguns anestésicos novos. Ao mesmo tempo, é feita uma tentativa de definir os dados que deveriam ser avaliados antes da introdução do novo anestésico na prática corrente.

### INTRODUÇÃO A FARMACOLOGIA

A anulação da condução nervosa pode ser avaliada diretamente por meio da técnica do nervo isolado <sup>(1)</sup>. O nervo ciático da rã tem sido o mais freqüentemente usado, mas pode se lançar mão de nervos de mamíferos, tal como o vago do coelho <sup>(2)</sup>. Este procedimento nos dá informações sobre a potência anestésica de um novo composto, potência relativa comparada com um anestésico padrão, o tempo do início do bloqueio de condução (latência), e rapidez de recuperação. As características de difusão através a bainha nervosa podem ser determinadas comparando o tempo da instalação do bloqueio de condução em um nervo isolado íntegro e noutro des-

provido de bainha de mielina (2). Truant e Takman demonstraram em traçado cinético o bloqueio do potencial de ponta monofásico A. do nervo ciático com procaína, lidocaína e tetracaína (3). Destes dados pode-se determinar as potências relativas destes três agentes (procaína = 1, lidocaína = 4, tetracaína = 25), o tempo relativo de início de bloqueio nervoso (procaína = lidocaína > tetracaína) e a duração relativa de ação (tetracaína > lidocaína > procaína) (tabela I). Estudos semelhantes tem sido feitos para dois anestésicos locais relativamente novos, a prilocaína, e a bupivacaina. Em concentrações equipotentes a prilocaína (20mM) tem um início de ação de 4 minutos e uma recuperação de 30 minutos, enquanto para a bupivacaina (5mM) estes tempos são de 5 minutos e 100 minutos, respectivamente.

TABELA I

**PROPRIEDADES ANALGÉSICAS DOS ANESTÉSICOS LOCAIS COM A PREPARAÇÃO NERVO CIÁTICO ISOLADO DA RA**

	Concentração (mM)	Potência Relativa	Tempo de latência (*)	Duração (+)
Procaína	20	1	4	16
Lidocaína	5	4	4	16
Tetracaína	0.8	25	9	130

(\*) Tempo necessário para produzir uma redução de 50% na amplitude do potencial de ponta monofásico A.

(+) Tempo necessário para o potencial de ponta monofásico A retornar a amplitude de controle após a substituição do anestésico local por solução de Ringer.

Estudos em animais "in vivo" podem também prover informações úteis. Botões intradérmicos e bloqueios do nervo ciático em ratos foram empregados por muitos anos para avaliar a atividade anestésica de novos compostos (4). Recentemente, tem sido desenvolvidas (5) técnicas para produzir anestesia peridural em gatos. Com estas técnicas pode-se comparar a frequência da obtenção da anestesia, tanto quanto o início e duração da anestesia com vários agentes, bem como avaliar a toxicidade nervosa potencial local, e sistêmica. A Tabela II mostra as potências relativas e durações da anestesia de vários agentes na preparação nervo ciático do rato "in vivo" e na preparação peridural do gato. Como se vê nas Tabelas I e II, há uma correlação razoável entre dados obtidos "in vitro" e "in vivo" tanto para potência como para duração da anestesia.

TABELA II

POTÊNCIAS RELATIVAS E DURAÇÕES ANALGÉSICAS DE ANESTÉSICOS LOCAIS DETERMINADAS «IN VIVO» POR BLOQUEIO DO NERVO CIÁTICO DE RATOS E TÉCNICAS DE BLOQUEIO PERIDURAL NO GATO

	Concentração (por cento)	Potência Relativa	Duração analgésica média (± D.F. min)	
			Bloqueio ciático no rato	Bloqueio peri- dural no gato
Lidocaína	2	1	125 ± 8	115 ± 7
Mepivacaína	2	1	156 ± 22	—
Prilocaina	2	1	123 ± 6	248 ± 12
Tetracaína	0.5	4	245 ± 39	131 ± 2
Bupivacaína	0.5	4	212 ± 34	227 ± 5

Os agentes anestésicos locais diferem da maioria das drogas porque eles são aplicados em áreas específicas onde vão exercer suas ações farmacológicas primárias. Contudo, estes agentes também são absorvidos sistemicamente e podem afetar outros órgãos de ataque que não os nervos periféricos. Os sistemas nervoso central e cárdiovascular são particularmente susceptíveis as ações dos anestésicos locais, uma vez que estas drogas tendem a exercer um efeito generalizado em todas as membranas excitáveis. Neste particular, os efeitos cárdiovasculares da lidocaína tem sido bem estudados, em parte devido a seu uso corrente como antiarrítmico (6,7,8).

Uma vez que são semelhantes as ações cárdiovasculares da maioria dos agentes anestésicos locais, a propriedade da lidocaína é representativa da farmacologia cárdiovascular deste grupo de agentes. Com níveis sanguíneos (0 a 5 µg/ml) alcançado com doses normais (por exemplo 300 mg administrados no espaço peridural), as modificações na condução cárdíaca, excitabilidade, refratariedade e resistência vascular periférica são mínimas. Contudo, com níveis sanguíneos tóxicos (5 a 10 µg/ml) há depressão da condução e da excitabilidade cárdíaca, que podem levar a um bloqueio aurículo-ventricular e até a parada cárdíaca. Ao mesmo tempo, há depressão da contratilidade e ocorre vasodilatação periférica que levam a uma diminuição do débito cárdíaco e da pressão arterial.

A atividade do sistema nervoso central (SNC) pode ser alterada pelos anestésicos locais. Tais como no sistema cárdiovascular, com níveis sanguíneos tóxicos normais, os efeitos sobre o SNC são mínimos; no entanto, níveis sanguíneos elevados provocam alterações importantes do SNC. Inicial-

mente há depressão dos neurônios inibitórios, que provavelmente causa o aumento da irritabilidade do SNC e convulsões<sup>(9)</sup>. Um aumento drástico dos níveis sanguíneos resulta em depressão geral do SNC, conduzindo a parada respiratória.

Com a utilização da cromatografia de gás, autoradiografia e outras técnicas analíticas, tornou-se possível medir mais apuradamente os níveis no sangue e nos tecidos, da maioria dos anestésicos locais. Por exemplo, um estudo sobre a absorção, distribuição e metabolismo da lidocaína e prilocaína revelou que a lidocaína é mais rapidamente absorvida em áreas muito vascularizadas.

No entanto a distribuição nos tecidos é semelhante para os dois agentes com exceção do pulmão e cérebro, onde foram encontrados quantidades muito grandes de prilocaína. A prilocaína parece também ser mais rapidamente metabolizada pelas células hepáticas. Tais estudos são importantes pois possibilitam explicar o baixo nível sanguíneo e a curta meia vida da prilocaína no sangue humano quando comparada a lidocaína. Estudos autoradiográficos de ratos após administração venosa e subcutânea de mepivacaína revelaram que esta substância se acumula rapidamente no fígado, rins, glândulas salivares e cérebro<sup>(11)</sup>. Assim, a absorção, distribuição, metabolismo e excreção deveriam ser investigados durante a avaliação farmacológica pré-clínica de qualquer anestésico local novo.

A toxicidade potencial de um novo composto deveria ser completamente avaliada antes do início de investigações farmacológicas humanas. Os padrões para estudos toxicológicos de várias categorias de drogas, incluindo anestésicos locais, já foram definidos<sup>(12)</sup>.

## FARMACOLOGIA CLÍNICA

### *Determinação inicial de atividade anestésica local e irritação tissular potencial.*

Os estudos iniciais no homem de um novo anestésico local em potencial são dirigidos usualmente para uma avaliação simples de analgesia sensitiva localizada. Isto pode ser feito por meio de botões intradérmicos<sup>(13,14)</sup>. Desde que, a dose é pequena pode-se antecipar um perigo mínimo quanto a toxicidade sistêmica. Para assegurar que sejam obtidas um máximo de informações em qualquer estudo na espécie humana, estes deverão ser conduzidos sob condições cuidadosamente controladas. A comparação com um agente anestésico local padrão deverá ser feita, e deverá ser usada uma téc-

nica padronizada, por exemplo, picada da agulha para determinar a frequência com que a anestesia é obtida, o tempo de latência e a duração da anestesia. Em seguida, o local da injeção será examinado quanto a edema, inflamações e necrose, tanto como sinais de possível irritação local. Os resultados obtidos utilizando a técnica do botão intradérmico estão resumidos na Tabela III.

TABELA III

DURAÇÕES ANALGÉSICAS DE ANESTÉSICOS LOCAIS DETERMINADAS PELA TÉCNICA DE BOTÃO INTRADÉRMICO NO HOMEM

	Concentração (por cento)	Duração analgésica média (min.)	
		estudo 1 (13)	estudo 2 (14)
Procaína	0.5	—	20 (15 — 30)
Lidocaína	0.5 — 2.0	108.5 ± 13.7	75 (30 — 240)
Mepivacaína	0.5	—	108 (15 — 240)
Prilocaina	2.0	100.8 ± 20.6	—
Bupivacaína	0.5	252.8 ± 34.3	—

Após a determinação que um composto pode produzir uma anestesia adequada sem irritação local, serão iniciados estudos limitados de bloqueio periférico. Albert e Löfstrom descreveram um método para avaliar as propriedades anestésicas locais de novos agentes com a técnica de bloqueio do nervo cubital<sup>(15)</sup>. A anestesia sensitiva foi avaliada pelo teste da picada e o bloqueio motor pela motilidade do dedo. Por meio desta técnica, o início e a duração da anestesia sensitiva e o bloqueio motor foi determinado para um grande número de anestésicos locais. Os resultados de Albert e Löfstrom indicam que a lidocaína e a mepivacaína tem um início de ação semelhantes, enquanto a procaína é significativamente mais lenta. No entanto, a mepivacaína tem uma duração de ação mais longa que a lidocaína que por sua vez é maior que a procaína. Uma medida de potências relativas também se pode obter por esta técnica, mostrando que em concentrações de 0,5 e 1% a incidência de bloqueios incompletos foi significativamente maior com procaína que com lidocaína e mepivacaína.

Com respeito a novos agentes, a prilocaína foi comparada com a lidocaína. O início de ação foi semelhante, mas a prilocaína a 1% sem adrenalina produz uma anestesia mais longa (98 ± 13 min) que a lidocaína a 1% sem adrenalina

(35  $\pm$  14 min) (16). Subseqüentemente a avaliação da mepivacaína, tetracaína e bupivacaína mostram que estes três agentes tem um início de ação semelhantes. Contudo, a ação de bupivacaína 0,25% (45  $\pm$  23 min) é significativamente maior que a da mepivacaína a 1% (211 + 18 min) ou a da tetracaína a 0,25% (135  $\pm$  18 min). Todas as soluções continham adrenalina a 1:200.000 (17).

O bloqueio dos nervos intercostais é também um excelente método de estudo para anestesia sensitiva. Podem ser feitas injeções bilaterais permitindo uma comparação simultânea das propriedades de um novo agente com um outro padrão, no mesmo individuo. Moore e col. usaram esta técnica para comparar as propriedades anestésicas da lidocaína, mepivacaína, tetracaína e bupivacaína (18). Em concentrações equipotentes a média do início de ação mais baixa foi de 3,6  $\pm$  0,7 min para lidocaína e a mais alta de 6,2  $\pm$  2,3 min para bupivacaína, enquanto a duração da anestesia foi mais alta para a bupivacaína 623  $\pm$  106 mn e a menor 157  $\pm$  44 min para a lidocaína. Os resultados obtidos pelo bloqueio do nervo cubital e intercostal estão na Tabela IV. Os resultados das duas técnicas são idênticos com respeito a duração de ação dos vários agentes. A única diferença diz respeito a tetracaína, que tem uma duração consideravelmente mais curta nos estudos pelo bloqueio do nervo cubital comparados aos do nervo intercostal

TABELA IV

DURAÇÃO DE ANALGESIA COM ANESTÉSICOS LOCAIS DETERMINADAS POR BLOQUEIO PADRÃO DO NERVO CUBITAL E BLOQUEIO DO NERVO INTERCOSTAL (\*)

	Concentração (por cento)	Duração analgésica média (min.)	
		Bloqueio do nervo cubital (16-17)	Bloqueio do nervo intercostal (18)
Lidocaína	1	190 $\pm$ 14	157 $\pm$ 44
Mepivacaína	1	211 $\pm$ 18	196 $\pm$ 50
Tetracaína	0.25	135 $\pm$ 18	429 $\pm$ 93
Bupivacaína	0.25	415 $\pm$ 23	623 $\pm$ 106

(\*) Todas as soluções continham adrenalina a 1: 200.000

Para se obter um método mais objetivo para abolição da dor e outros índices do efeito anestésico, é empregada a estimulação elétrica particularmente na avaliação de preparações para anestesia tópica e anestésicos locais para uso odontoló-

gico. Adriani e col. avaliam a potência de anestésicos tópicos pela estimulação elétrica da ponta da língua (19). Giddon e assistentes estudaram várias concentrações tópicas de lidocaína por meio da estimulação elétrica da gengiva. A medida mais precisa para os agentes anestésicos injetados é preconizada por Bjorn, usando o estímulo elétrico da polpa dentária (21,22). Por este método é avaliada e descrita frequência da obtenção de anestesia, o tempo de latência, a duração e a difusão, de vários anestésicos locais (22).

Em decorrência, para prover informações sobre as potências dos anestésicos locais "in vivo" e definir suas propriedades farmacológicas, estas técnicas padrões dão informações valiosas na viabilidade da combinação de um agente vasoconstritor com o anestésico local. Por exemplo, Albert e Löfstrom (23) verificaram que a adição de adrenalina a 1:200.000 a "xilocaína" a 1% aumenta a duração da ação anestésica local de  $35 \pm 14$  min a  $190 \pm 14$  min. Por outro lado a adição de adrenalina 1:200.000 a prilocaína a 1% e a mepivacaína a 1% prolongam a duração anestésica de  $98 \pm 13$  min a  $186 \pm 11$  min e de  $111 \pm 15$  min a  $211 \pm 18$  min. respectivamente. Assim sendo a lidocaína beneficia-se mais da adição de um vasoconstritor que a prilocaína e a mepivacaína. Estes achados sugerem que a lidocaína possui uma maior ação vasodilatadora que a prilocaína e a mepivacaína, ou que estes agentes possuem um forte efeito antiadrenalina.

#### ESTUDOS DE TOLERANCIA HUMANA

A avaliação clínica farmacológica precoce deverá incluir estudos de tolerância em voluntários. Estes estudos são realizados pela administração venosa da droga com a medida concomitante dos níveis sanguíneos. Os indivíduos submetidos a estes estudos serão observados cuidadosamente, e feitas medidas objetivas para avaliação das funções do SNC e cardiovascular (por exemplo, eletroencefalografia, eletrocardiografia, débito cardíaco) e laboratoriais (por exemplo, contagem de células sanguíneas, nitrogênio uréico do sangue, fosfatase alcalina, bilirrubina) a fim de detectar alterações nas funções orgânicas. Estes estudos serão do tipo dose-resposta e tentarão estabelecer a relação entre a dose administrada e níveis sanguíneos obtidos e alterações no sistema nervoso central, sistema cardiovascular e outras funções orgânicas. Vários tipos de estudo de tolerância com anestésico local já foram realizados (24,25). Em geral, estes estudos indicam uma boa correlação entre a velocidade de distribuição nos tecidos, a intensidade da degradação química e a toxicidade sistêmica. Assim



Foldes e col demonstraram que os anestésicos locais do tipo éster, que são hidrolisados no sangue, tendem a ser menos tóxicos, que os agentes do tipo amida, que não são hidrolisáveis e dependem das enzimas hepáticas, para seu metabolismo.

Além disso, estes agentes do tipo éster que sofrem hidrólise rápida tendem a ser menos tóxico que aqueles mais lentamente hidrolizadas. Um estudo similar comparando a prilocaína com a lidocaína demonstrou que a prilocaína desaparece do sangue mais rapidamente e é metabolizada mais rapidamente, sendo menos tóxica para o SNC e sistema cardiovascular. Jorfeldt e col. <sup>(26)</sup> realizaram um estudo comparativo das tolerâncias a administração venosa da mepivacaína e bupivacaína, um novo anestésico local disponível no momento. Em doses equipotentes não houve diferença entre a toxicidade sistêmica e a intensidade de desaparecimento do sangue foi idêntica.

#### DISTRIBUIÇÃO DAS DROGAS

Tal como a maioria dos medicamentos, a eficiência clínica e a toxicidade dos anestésicos locais são influenciadas por fatores tais como a absorção sistêmica do local da injeção, a distribuição, o metabolismo e a excreção. A cromatografia de gás possibilita uma medida sensível das concentrações sanguínea e tissular dos anestésicos locais. Seus resultados indicam que a média de absorção é função principalmente de:

1. *Características farmacológicas da droga* — Assim, a intensidade de absorção da lidocaína foi significativamente maior que da prilocaína, sendo a diferença atribuída a maior vasodilatação da lidocaína.

2. *O local da injeção* — A absorção ocorre mais rapidamente e em maior extensão após bloqueio de nervo intercostal que após bloqueio peridural. Um estudo semelhante com bupivacaína revelou uma intensidade mais rápida de absorção sistêmica depois de bloqueio de plexo axilar quando comparado com a peridural.

3. *Adição de vasoconstritor* — A intensidade de absorção sistêmica da lidocaína diminui significativamente quando é adicionada adrenalina a solução anestésica.

Esses achados tem implicações práticas, desde que a absorção vascular mais lenta possibilita a utilização de maior quantidade de anestésico local para difusão pela bainha do nervo, resultando numa incidência maior de êxito, num bloqueio mais profundo e na maior duração da anestesia. Ainda mais, a absorção mais lenta e um menor nível sanguíneo máximo do anestésico diminuirão a toxicidade sistêmica. Con-

tudo, quando a absorção é retardada por um agente vasoconstritor, deve ser considerada a toxicidade potencial do próprio vasoconstritor.

A distribuição tissular do anestésico é importante uma vez que também pode influir sobre a toxicidade sistêmica. Vários estudos compararam a distribuição dos anestésicos locais no plasma e nas hemácias. A lidocaína tem uma maior relação plasma/hemácia (1,34), que a prilocaína (0,88) <sup>(25)</sup>. Quando foram comparadas as relações plasma/eritrócito da lidocaína (2,1), mepivacaína (2,6) e bupivacaína (7,8 <sup>(29)</sup>), o grau de união (afinidade) plasma/proteína foi também correlacionado com este índice. Assim a bupivacaína, que tem maior capacidade para conjugação com a proteína plasmática, tem também a mais alta relação plasma/eritrócito. As diferenças arteriovenosas para vários anestésicos locais também foram determinadas <sup>(25)</sup>. Simultaneamente medidas de amostras da artéria braquial e da veia antecubital mostraram diferenças arteriovenosas significativas para lidocaína e prilocaína. As médias das concentrações do sangue veno-arterial foram  $0,73 \pm 0,03$  para lidocaína e  $0,47 \pm 0,03$  para prilocaína. Assim a velocidade de difusão no músculo parece ser consideravelmente mais lenta para a prilocaína que para lidocaína, o que pode explicar o nível sanguíneo mais baixo da prilocaína. Recentemente uma avaliação clínica detalhada da bupivacaína foi apresentada por Moore e col <sup>(30)</sup>. Neste estudo o nível arterial máximo de bupivacaína foi de 20 a 40% mais alto que os níveis venosos simultâneos.

A maioria dos agentes usados clinicamente, por exemplo lidocaína, mepivacaína, prilocaína e bupivacaína, são amidas. Estudos em animais revelam que o fígado é o local primário do metabolismo para este tipo de anestésicos. Estudos no homem também indicam o fígado como o principal local de metabolismo. Harrison e col, mediram os níveis de lidocaína na artéria e veia hepática; destes valores, calculando o fluxo sanguíneo hepático, eles concluíram que  $70 \pm 16\%$  da lidocaína injetada é metabolizada no fígado <sup>(31)</sup>. Além disso foi verificado que, a rapidez de desaparecimento da lidocana do sangue diminuiu quando este agente foi administrado a pacientes cujos fígados foram removidos no decorrer de cirurgia de transplante hepático. Esta é mais uma evidência de que o fígado é o local principal de metabolização <sup>(32)</sup>. É importante identificar o principal local de metabolismo, pois um paciente com doença hepática severa será mais sensível a toxicidade sistêmica de um agente desintoxicado primariamente no fígado, como os anestésicos do tipo amida. O metabolismo preciso, no homem, dos agentes do tipo amida ainda não está esclarecido. Já foi descrito o destino metabólico da lidocaína e

mepivacaína, em várias espécies animais <sup>(33,34)</sup>. Contudo, ainda faltam, estudos confirmatórios no homem.

A excreção urinária dos anestésicos locais no homem tem sido estudada nos últimos anos. Beckett e col. acharam menos de 1% de lidocaína não modificada, na urina de pacientes após 24 horas da injeção venosa. Estudos em homem, da depuração da lidocaína e prilocaína revelam que estas são inversamente proporcionais ao pH urinário, sugerindo que a exceção ocorre por difusão não iônica <sup>(35)</sup>.

Deve ser feita certa menção a distribuição das drogas numa categoria especializada, ou seja, através a placenta na mulher grávida. Muitas informações sobre níveis sanguíneos materno-fetal dos anestésicos locais, apareceram recentemente (Tabela V). Os valores da relação média entre o sangue da veia do cordão umbilical e o sangue materno (V.U./M) variam de 0.52 a 0.69. Em quatro destes estudos a média dos valores variou somente de 0.52 a 0.57.

Em geral, é aceito que os anestésicos locais atravessam a placenta por difusão passiva. Contudo, a intensidade e o grau de difusão variam significativamente entre os agentes. A bupivacaína tem a relação V.U./M mais baixa (0.31 a 0.44), a prilocaína a mais alta (1.00 a 1.18). As relações V.U./M da lidocaína e mepivacaína são semelhantes, ocupando posições intermediárias (0.52 a 0.71). Numerosos fatores provavelmente influenciam sobre a difusão placentária. Os dados da Tabela V indicam que a relação V.U./M não é influenciada pela via de administração, ou pelo nível sanguíneo materno. Assim, por exemplo, a relação V.U./M da mepivacaína em duas investigações separadas foram semelhantes (0.69 e 0.71), enquanto que os níveis sanguíneos maternos mostraram uma notável diferença (2.9 e 6.9  $\mu\text{g/ml}$ ). Existe uma correlação inversa entre a capacidade de conjugação com as proteínas e a relação V.U./M destes agentes. Dos anestésicos contidos na Tabela V, a bupivacaína tem a mais alta capacidade de união com a proteína (84%) e a relação V.U./M. mais baixa (0.31 a 0.44); a prilocaína tem a mais baixa capacidade de conjugação com a proteína e a mais alta relação V.U./M (1.00 — 1.18). Novamente estes valores são intermediários para lidocaína e mepivacaína, sendo assim, a capacidade de conjugação com as proteínas pode ser um dos principais fatores na regulação da difusão através a placenta.

#### INTERAÇÃO DAS DROGAS

As interações de várias drogas usadas concomitantemente é de grande interesse em medicina. Infelizmente, poucas

TABELA V  
TRANSMISSÃO PLACENTÁRIA DE ANESTÉSICOS LOCAIS

	Via de administração	Número de pacientes	Nível sanguíneo venoso ou arterial materno (mg/ml)	Nível da veia umbelical (mg/ml)	Média V U / M	Referência
Bupivacaína	Peridural	12	0.26 (0.12 — 0.41)	0.11 (0.04 — 0.25)	0.44 (0.14 — 0.86)	37
	Peridural	23	0.26 (0.10 — 0.76)	0.08 (0.02 — 0.25)	0.31 (0.10 — 0.67)	38
Lidocaína	Peridural	6	1.81 (0.25 — 3.46)	1.00 (0.25 — 3.46)	0.57 (0.42 — 0.70)	37
	Peridural	13	2.82 (1.1 — 4.7)	1.43 (0.6 — 2.2)	0.56 (0.25 — 1.00)	39
	Venosa	9	2.8 ± 1.1	1.6 ± 0.94	0.55 (0.26 — 0.97)	40
	Peridural	7	2.2 (0.2 — 5.3)	0.9 (0.2 — 1.6)	média 0.52	41
	Peridural	27	2.7 (0.2 — 5.5)	1.3 (0.4 — 3.4)		
	Paracervical	23	3.5 (0.7 — 6.0)	1.3 (0.2 — 3.4)	± 0.23	
	Peridural	19	1.39 ± 0.51	0.83 ± 0.35	0.60 ± 0.14	42
	Peridural	27	1.23 ± 0.09	0.8 ± 0.06	0.67	43
Peridural	46	2.6 ± 1.3	1.8 ± 0.9	0.69	44	
Mepivacaína	Peridural	5	6.9 (3.9 — 8.6)	4.9 (2.5 — 7.9)	0.69 (0.49 — 0.92)	45
	Peridural	56	2.91 ± 0.23	1.9 ± 0.16	0.71 ± 0.04	46
Prilocaina	Peridural	43	1.1 (0.0 — 2.7)	1.3 (0.4 — 3.5)	1.18	47
	Peridural	35	1.03 ± 0.07	1.07 ± 0.14	1.03	43
	Peridural	40	1.5 ± 1.0	1.5 ± 0.8	1.00	40

são as informações existentes de estudos realizados no homem atualmente sobre as interrelações entre anestésicos e outras classes de drogas; tendo sido realizados em animais. Esses estudos revelaram:

1. O bloqueio neuromuscular é potencializado pelos anestésicos locais <sup>(84)</sup>. Por exemplo: a apnéia produzida pela succinilcolina pode ser significativamente prolongada pela lidocaína <sup>(49)</sup>.

2. Em cães, a iproniazida, isoniazida e o cloranfenicol podem prolongar os sintomas tóxicos dos anestésicos locais, enquanto o fenobarbital pode reduzir sua toxicidade cumulativa <sup>(50)</sup>.

3. A prometazina e a meperidina podem potencializar a ação convulsiva dos anestésicos locais <sup>(51)</sup>.

Assim, os anestésicos locais interagem com drogas de outras classes. Ora, desde que os anestésicos locais mais comumente usados são metabolizados primariamente no fígado, qualquer droga que interfira no sistema enzimático pode influir no metabolismo e subseqüentemente nas propriedades farmacológicas e toxicológicas dos anestésicos locais tipo amida.

#### EFICACIA CLÍNICA

A aceitação dos anestésicos locais para uso rotineiro na prática clínica, depende das características do agente. A administração peridural dos anestésicos locais provavelmente permite a melhor avaliação crítica de um novo composto em condições clínicas práticas, desde que é possível determinar o tempo de latência, duração e qualidade da anestesia sensitiva e motora, tanto quanto outros fatores, como o grau de relaxamento abdominal.

Bromage e col. descreveram um método compreensivo para avaliar o perfil analgésico de um anestésico local após administração peridural <sup>(32)</sup>. Além disso, Bromage fez uma revisão sobre a fisiologia e farmacologia da anestesia peridural <sup>(32)</sup>. Fatores tais como idade e estado físico do paciente exercem considerável influência na ação farmacológica dos medicamento injetados no espaço peridural, assim, é importante que qualquer estudo para avaliar o perfil analgésico de um agente utilizando esta técnica, seja bem traçado e cuidadosamente controlado.

Os anestésicos locais foram avaliados em muitos estudos após administração peridural (Tabela VI). Embora sejam óbvias as diferenças entre estes estudos, com respeito à valores absolutos de tempo de latência e duração da analgesia, estes provavelmente são atribuíveis a diferenças técnicas. Contudo, estes estudos estabelecem certas diferenças entre

TABELA VI

**AVALIAÇÃO COMPARATIVA DOS AGENTES USADOS PARA  
ANESTESIA PERIDURAL (\*)**

	Concentração (por cento)	Tempo/latência (min.) (média ± D.P.)	Duração analgésica média	Referência
Lidocaína	2	5.5 ± 1.2	97 ± 19.2	54
	2	5.07 ± 0.58	156.6 ± 0.58	55
Prilocaína	2	7.3 ± 1.5	97 ± 10.5	54
	2	6.5 ± 0.8	135 ± 5	56
Mepivacaína	2	6.5 ± 0.5	149 ± 9	56
Tetracaína	0.25	14.5 ± 0.65	334 ± 15.1	57
	0.5	6.6	145.7 ± 22.4	58
Bupivacaína	0.5	5.8	196 ± 31.3	58
	0.5	8.1 ± 0.8	208 ± 23	56
	0.5	6.27 ± 1.19	228 ± 23	55
	0.5	10.8 ± 0.65	423 ± 15.1	57

(\*) Todas as soluções continham adrenalina 1: 200.000

TABELA VII

**POTENCIA RELATIVA, CAPACIDADE DE CONJUGAÇÃO PROTEICA, TEMPO  
DE LATÊNCIA E DURAÇÃO ANALGÉSICA DOS ANESTÉSICOS LOCAIS**

	Potência relativa (*)	Proteína mar- cada (x) (por cento)	Tempo de latên- cia médio (xx) (min.)	Duração analgê- sica média (xx) (min.)
Lidocaína	1	52	5.0 — 5.5	97 — 156
Mepivacaína	1	65	6.5	149
Prilocaína	1	—	6.5 — 7.3	97 — 135
Tetracaína	4	—	6.6 — 14.5	145 — 334
Bupivacaína	4	84	5.8 — 10.8	196 — 423

(\*) Potências relativa conforme foram determinadas por estudos em nervo ciático isolado da rã.

(x) Dados de combinação proteica tirados de Tucker e cols. (29)

(xx) Tempos de latência médios e durações analgésicas forma tirados de dados de anestesia peridural no homem da tabela 6.

os agentes avaliados. Assim, parece que os anestésicos locais correntemente usados podem ser separados em dois grupos, baseado na duração da analgesia. A lidocaína, mepivacaína e prilocaína tem efeitos analgésicos de duração moderada e a bupivacaína e tetracaína podem ser classificados como agentes de longa duração.

### SUMMARY

#### COMPARATIVE CLINICAL PHARMACOLOGY OF LOCAL ANESTHETIC AGENTS

In recent years a number of well designed studies have elucidated the anesthetic and pharmacologic properties of various local analgesic agents. Thus, such variables as frequency of attainment of anesthesia, time to onset, and duration of sensory and motor anesthesia have been evaluated for some of the standard agents, e.g. lidocaine and mepivacaine, as well as for several of the newer local anesthetics, such as prilocaïne and bupivacaine. In addition, elaborate human tolerance studies including electroencephalographic recordings and hemodynamic measurements have delineated the potential systemic toxicities of local anesthetics. Furthermore, with the advent of specific and sensitive analytical methodology, e.g., gas chromatography, precise determinations of the blood levels of various agents have been made and these levels correlated with toxicologic effects.

The ability to measure tissue levels of local anesthetics accurately has made possible a variety of clinical pharmacologic investigations. Thus, rates of absorption from various sites of administration, protein-binding capacities, rates of disappearance from blood, patterns of tissue distribution, sites and rates of metabolism, and excretory processes of many local anesthetics are now known.

Certain interesting correlations emerge from this wealth of data. For example, a consideration of intrinsic potency, diffusion characteristics, protein-binding capacity, and duration of analgesia indicates that agents with high protein-binding capacities tend to possess greater intrinsic potency and produce longer lasting analgesia, but diffuse more slowly to the receptor sites, as indicated by longer times to onset of anesthetic action (table 7). On the basis of these observations, modern local anesthetics can be classified as either: A) agents of rapid onset, moderate potency, and moderate duration, e.g., lidocaine, mepivacaine, prilocaïne; or B) agents of moderate time to onset, high potency, and long duration, e.g., tetracaine, bupivacaine.

With the present scientific techniques it should be possible to elucidate the anesthetic, pharmacodynamic, and pharmacokinetic properties of any future local anesthetics, to provide a more scientific basis for their introduction into clinical practice.

### REFERENCIAS

1. Mauro A, Truant A P, McCawley E L — Electrophysiological methodology for studies in neuropharmacology. *Yale J Biol Med* 21:113, 1948.
2. Ritchie J M, Ritchie B, Greengard P — The effect of the nerve sheath on the action of local anesthetics. *J Pharmacol Exp Ther* 150:160, 1965.
3. Truant A P, Takman B — Differential physical-chemical and neuropharmacologic properties of local anesthetic agents. *Anesth Analg* 38:478, 1959.
4. Truant A P — Studies on the pharmacology of meprylcaine (Oracaine), a local anesthetic. *Arch Int Pharmacodyn* 115:483, 1958.
5. Duce B R, Zelechowski K, Camougis G, et al — Experimental epidural anesthesia in the cat with lignocaine and ethocaine. *Brit J Anaesth* 41:579, 1969.

6. Davis L D, Temte J V — Electrophysiological actions of lidocaine on canine ventricular muscle and Purkinje fibers. *Circ Res* 24:639, 1969.
7. Bigger J T, Mandel W J — Effect of lidocaine on conduction in canine Purkinje fibers and at the ventricular muscle-Purkinje fiber junction. *J Pharmacol Exp Ther* 172:239, 1970.
8. Austen W G Moran J M — Cardiac and peripheral vascular effects of lidocaine and procainamide. *Amer J Cardiol* 16:701, 1965.
9. Tanaka K, Yamasaki M — Blocking of cortical inhibitory synapses by intravenous lidocaine. *Nature* 209:207, 1966.
10. Åkerman B, Åstrom A, Ross S, et al — Studies on the absorption, distribution, and metabolism of labelled prilocaine and lidocaine in some animal species. *Acta Pharmacol (Kobenhavn)* 24:389, 1966.
11. Kristerson L, Hoffman P, Hansson E — Fate of mepivacaine in the body: I. Whole-body autoradiographic studies of the distribution of <sup>14</sup>C-labelled mepivacaine in mice. *Acta Pharmacol (Kobenhavn)* 22:205, 1965.
12. Goldenthal E I — Current views on safety evaluation of drugs. *FDA Papers* 2:3, 1968.
13. Swerdlow M, Jones R — The duration of action of bupivacaine, prilocaine and lignocaine. *Brit J Anaesth* 42:335, 1970.
14. Gramling Z W, Ellis R G, Volpitta P P — Clinical experiences with mepivacaine (Carbocaine). *J Med Ass Georgia* 53:16, 1964.
15. Albért J, Löfström B — Bilateral ulnar nerve blocks for te evaluation of local anesthetic agents. *Acta Anaesth Scand* 5:99, 1961.
16. Albért J, Löfström B — Bilateral ulnar nerve blocks for the evaluation of local anaesthetic agents. *Acta Anesth Scand* 9:203, 1965.
17. Albért J, Löfström B — Bilateral ulnar nerve blocks for the evaluation of local anaesthetic agents. *Acta Anaesth Scand* 9:1, 1965.
18. Moore D C, Bridenbaugh L D, Bridenbaugh P O, et al — Bupicacaine for peripheral nerve block. A comparison with mepivacaine, lidocaine and tetracaine. *Anesthesiology* 32:460, 1970.
19. Adriani J, Zepernick R, Arens J, et al — The comparative potency and effectiveness of topical anesthetics in man. *Clin Pharmacol Ther* 5:49, 1964.
20. Giddon D B, Quadland M, Rachwall P C, et al — Development of a method for comparing topical anesthetics in different application and dosage forms. *J Oral Ther* 4:270, 1968.
21. Bjorn H — Electrical irritation of theets and its application of dentistry. *Svensk Tandlak T* 39:suppl 1946.
22. Bjorn H, Huldt S — The efficacy of Xylocaine as a dentau terminal anesthetic compared to that of procaine. *Svensk Tandlak T* 40:831, 1947.
23. Albért J, Löfström B — Effects of epinephrine in solutions of local anaesthetic agents. *Acta Anaesth Scand suppl* XVI, 71, 1965.
24. Foldes F F, Davidson G M, Duncalf D et al — The intravenous toxicity of local anesthetic agents in man. *Clin Pharmacol Ther* 6:328, 1965.
25. Erikson E, Englesson S, Wahlqvist S, et al — Study on the intravenous toxicity in man and some in vitro studies on the distribution and absorability. *Acta Chir Scand suppl* 358:25, 1966.
26. Jorfeldt, L Löfström B, Pernow B et al — The I V toxicity of LAC-43 in dog and man, evaluated by physiological methods. *Proc III World Congress of Anaesthesia, São Paulo, 1964.*
27. Braid D P, Scott D B — The systemic absorption of local anesthetic drugs. *Brit J Anaesth* 37:394, 1965.
28. Yoshikawa K, Mima T, Egawa J — Blood level of Marcaine(R) (LAC-43) in axillary plexus blocks, intercostal nerve bloks and epidural anaesthesia. *Acta Anaesth Scand* 12:1, 1968.
29. Tucker G T, Boyes R N, Bridenbaugh P O, et ai — Binding or anilide-type local anesthetics in human plasma. *Anesthesiology* 33:287, 1970.



30. Moore D C, Bridenbaugh L D, Bridenbaugh P O, et al — Bupivacaine, a review of 2,077 cases. *JAMA* 214:713, 1970.
31. Harrison D C, Stetson R E, Constantino R T — The relationship of blood levels, infusion rates and metabolism of lidocaine to its antiarrhythmic action, Symposium on Cardiac Arrhythmias. Edited by E Sandoe, E Flensted-Jensen, K H Olesen. pp. 427-444, 1970.
32. Aldrete J A, Homatas J, Boyes R N, et al — Effects of hepatectomy on the disappearance rate of lidocaine from blood in man and dog. *Anesth Analg* 49:687, 1970.
33. Hollunger G — On the metabolism of lidocaine. *Acta Pharmacol* 17:356, 1960.
34. Hansson E, Hoffman P, Kristerson L — Fate of mepivacaine in the body: II. Excretion and biotransformation. *Acta Pharmacol* 22:213, 1965.
35. Beckett A H, Boyes R N, Parker J B R — Determination of lignocaine in blood and urine, in human subjects undergoing local analgesic procedures. *Anaesthesia* 20:294, 1965.
36. Eriksson E, Granberg R, Ortengren B — Study of the renal excretion of prilocaine and lidocaine. *Acta Chir Scand suppl* 358:55, 1966.
37. Thomas J, Climie C R, Mather L E — The maternal plasma levels and placental transfer of bupivacaine following epidural analgesia. *Brit J Anaesth* 41:1035, 1969.
38. Reynolds F, Taylor G — Maternal and neonatal blood concentrations of bupivacaine. *Anaesthesia* 25:14, 1970.
39. Thomas J, Climie C R, Mather L E — Placental transfer of lignocaine following lumbar epidural administration. *Brit J Anaesth* 40:965, 1968.
40. Shnider S M, Way E L — The kinetics of transfer of lidocaine (Xilocaine(R)) across the human placenta. *Anesthesiology* 29:944, 1968.
41. Shnider S M, Way E L — Plasma levels of lidocaine (Xylocaine(R)) in mother and newborn following obstetrical conduction anesthesia. *Anesthesiology* 29:951, 1968.
42. Fox G J, Houle G L — Transmission of lidocaine hydrochloride across the placenta during caesarian section. *Canad Anaesth Soc J* 16:135, 1969.
43. Hehre F W, Hook R, Hon E H — Continuous lumbar peridural anesthesia in obstetrics. VI: The fetal effects of transplacental passage of local anesthetic agents. *Anesth Analg* 48:909, 1969.
44. Epstein B S, Banerjee S G, Coakley C S — Passage of lidocaine and prilocaine across the placenta. *Anesth Analg* 47:223, 1968.
45. Moore D C, Bridenbaugh L D, Bagdi P A, et al — Accumulation of mepivacaine hydrochloride during caudal block. *Anesthesiology* 29: 585, 1968.
46. Morishima H O, Daniel S S, Finster M, et al — Transmission of mepivacaine hydrochloride (Carbocaine(R)) across the human placenta. *Anesthesiology* 27:147, 1966.
47. Poppers P J, Finster M — The use of prilocaine hydrochloride (Citanest(R)) for epidural analgesia in obstetrics. *Anesthesiology* 29:1134, 1968.
48. Katz R L, Gissen A J — Effect of intravenous and intra-arterial pocaline and lidocaine on neuromuscular transmission in man. *Acta Anaesth Scand suppl* 36:103, 1969.
49. DeKornfeld T J, Steinhaus J E — The effect of intravenously administered lidocaine and succinylcholine on the respiratory activity of dogs. *Anesth Analg* 38:173, 1959.
50. Heinonen J — The effect of drugs on the duration of toxic symptoms caused by sublethal doses of local anaesthetics. *Acta Pharmacol (Kobenhavn)* 21:155, 1964.
51. Smudski J W, Sprecher R L, Elliot H W — Convulsive interactions of promethazine, meperidine and lidocaine. *Arch Oral Biol* 9:595, 1964.
52. Bromage P R, Burfoot M F, Crowell D E et al — Quality of epidural blockade. I: Influence of physical factors. *Brit J Anaesth* 36:342, 1964.

53. Bromage P R — Physiology and pharmacology of epidural analgesia. *Anesthesiology* 28:592, 1967.
54. Bromage P R, Burfoot M F, Crowell D E, et al — Quality of epidural blockade. III: Carbonated local anaesthetic solutions. *Brit J Anaesth* 39:1, 1967.
55. Rubin A P, Lawson D I F — A controlled trial of bupivacaine. *Anaesthesia* 23:327, 1968.
56. Ekblom L, Widman B — A comparison of the properties of LAC-43, prilocaine and mepivacaine in extradural anaesthesia. *Acta Anaesth Scand suppl* XXI, 33, 1966.
57. Wott M J, Ross D M, Atkinson R S — A double blind trial of bupivacaine and lignocaine. *Anaesthesia* 23:331, 1968.
58. Bromage P R — A comparison of bupivacaine and tetracaine in epidural analgesia for surgery. *Canad Anaesth Soc J* 16:37, 1969.



## XX CONGRESSO BRASILEIRO DE ANESTESIOLOGIA

4 a 9 DE NOVEMBRO DE 1973

*Local:* Palácio das Convenções Anhembi — São Paulo.

### *Programação Científica*

- 1 — Curso com 12 conferências: “Conceitos Atuais em Respiração”, “Fisiologia” e “Fisioterapia” ministrado pelos Profs. H. Bendixen, J. Severinghaus, T. Smith e M. Rigatto.
- 2 — Farmacologia — conferência sobre Psicofarmacologia.
- 3 — Condutas Clínicas:
  - a — Mesas Redondas, versando sobre aspectos clínicos nas coronariopatias e nas nefropatias;
  - b — Distúrbios Respiratórios durante anestesia;
  - c — Anestesia e risco profissional;
  - d — Psicofarmacologia e anestesia.
- 4 — Palestras de Atualização.