

NÍVEIS SANGÜINEOS DE ANESTÉSICOS LOCAIS:

Significação Clínica

DR. D. B. SCOTT, FFARCS (*)

Os níveis sangüíneos refletem o equilíbrio entre a absorção, distribuição e eliminação de uma droga no momento da amostragem sangüínea.

São muito importantes os fatores que influenciam na absorção de um anestésico local, pois estão diretamente relacionados com os níveis capazes de determinar toxicidade. Todos eles são analisados em detalhe.

A eliminação depende principalmente da redistribuição pela corrente sangüínea nos diversos tecidos e em parte a de-sintoxicação pelo fígado.

O uso de lidocaina venosa, por injeção única ou por infusão contínua, no tratamento de arritmias cardíacas, merece alguns comentários.

Quando um anestésico local é injetado no organismo ocorre uma série bastante complexa de fatos relacionados com a absorção, distribuição e eliminação da droga. A medida do nível sangüíneo indica apenas o equilíbrio entre esses processos no momento da amostragem sangüínea.

A absorção na corrente sangüínea ocorre em velocidade variável, de acordo com o suprimento sangüíneo do local da injeção. A droga é então distribuída para os tecidos corporais que podem ser divididos em dois grupos, os que captam a droga rapidamente (incluindo o cérebro, miocárdio, pulmões e fígado) e aqueles que captam a droga lentamente (incluindo os músculos e a gordura). Esta situação está expressa diagramaticamente na Fig. 1.

Quando aparece toxicidade por anestésico local seu efeito principal se faz sobre os sistemas nervoso central e cárdio-vascular (particularmente o miocárdio). Trabalhos realizados em animais com lidocaina e prilocaina marcada com

(*) Anestesiista Consultante da Royal Infirmary de Edinburgo, Escócia.

AP 2153

C¹⁴ (1,7), mostraram que os níveis teciduais destas drogas no cérebro e no miocárdio acompanham intimamente os níveis sanguíneos. Portanto, o nível sanguíneo pode indicar com precisão razoável o aumento e a queda do nível cerebral e do miocárdio. Parece razoável, portanto, usar os níveis sanguíneos como uma indicação de toxicidade. Quando a droga está sendo dada, para um efeito parenteral e não por seu efeito local (e.g. para combater arritmias cardíacas durante infarto do miocárdio), o nível sanguíneo pode ser usado como medida da eficácia terapêutica.

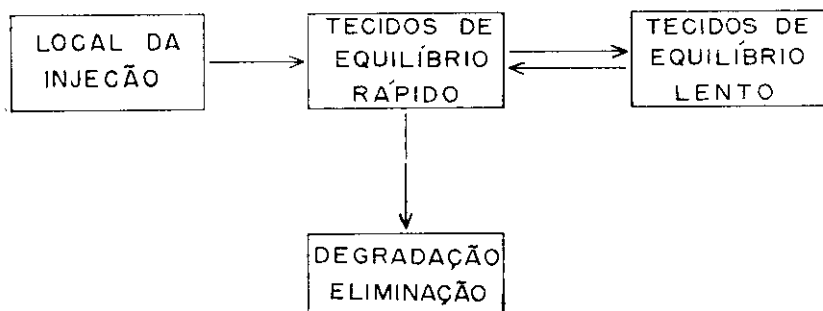


FIGURA 1

Representação diagramática da absorção, distribuição e eliminação dos anestésicos locais.

Os níveis sanguíneos nos quais há possibilidade de ocorrer toxicidade variam bastante de paciente para paciente. Dentro dos limites da variação individual, contudo, é possível dar cifras médias para a maioria das drogas comumente existentes. A lidocaina é a droga mais amplamente investigada e o trabalho de Foldes e col. (4) e Engleson e col. (3) indicaram que os sintomas tóxicos iniciais começam a aparecer num nível sanguíneo em torno de 5µg/ml (2). Existem poucos dados dos casos em que ocorreu morte por sobredose mas os dados obtidos em macacos parecem indicar que os níveis deveriam estar na região de 20-30µg/ml (8).

Os efeitos tóxicos começam com entorpecimento da língua e da boca, tonteira, prosseguindo para abalos musculares e eventualmente, convulsões epileptiformes. A depressão do sistema cárdiovascular (uma associação de depressão miocárdica e vasodilatação periférica) não é vista até que apareçam as convulsões.

A prilocaína causa efeitos tóxicos mais ou menos nos mesmos níveis sanguíneos da lidocaina mas é menos tóxica

devido a sua distribuição mais ampla e eliminação mais rápida. Considera-se geralmente que a mepivacaína é comparável a lidocaina com respeito a toxicidade, chegando a níveis sanguíneos semelhantes. A bupivacaína causa toxicidade em níveis em torno de 1-1.5 μ g/ml. Contudo, devido a sua maior potência (0.5 por cento compara-se com lidocaina a 2 por cento) apresenta ainda um bom índice terapêutico. Os fatores que podem influenciar a absorção são extremamente importantes em relação com a toxicidade e podem ser enumerados como se segue:

- a — Local da injeção.
- b — Droga usada.
- c — Associação de adrenalina.
- d — Concentração da solução.
- e — Velocidade da injeção.
- f — Dosagem da droga.
- g — Peso e idade dos pacientes.

Foi possível quantificar esses fatores por um estudo de níveis sanguíneos após injeção dos anestésicos locais lidocaina e prilocaina¹⁰⁾. Em resumo pode se tirar as seguintes conclusões:

CONC. PLASMA

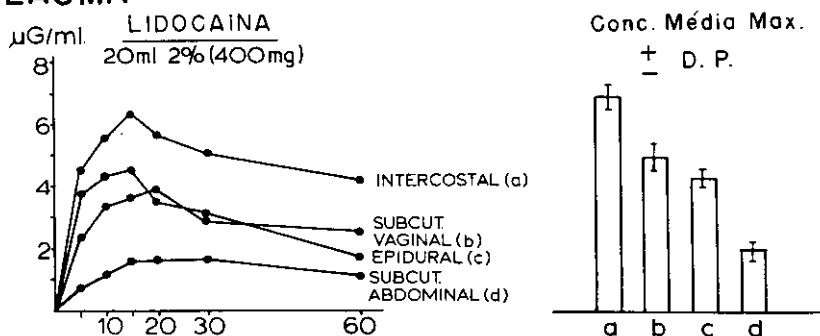


FIGURA 2

Níveis plasmáticos de lidocaina após injeção de 400 mg de lidocaina em quatro locais diferentes.

a. *Local da injeção* — Como seria de esperar o nível sanguíneo depende da vascularização do local (Fig. 2). Dos locais comumente usados, o bloqueio intercostal atinge os níveis mais altos enquanto que a injeção subcutânea numa área relativamente avascular, e.g. parede abdominal, atinge

os níveis mais baixos. É importante notar a grande diferença entre o maior e o mais baixo um fatos de X 4). A não observância deste fato pode levar a toxicidade quando forem injetadas áreas altamente vascularizadas.

Os dados relacionados com os níveis sanguíneos atingidos após anestesia tópica especialmente na nebulização traqueobronquicas são bastante discrepantes. Alguns autores encontraram níveis bastante baixos ⁽¹²⁾ enquanto outros observaram o oposto ⁽¹¹⁾. Parece que a diferença se deve as quantidades capazes de chegar aos alvéolos dos pulmões pelos quais a absorção será muito rápida. A absorção pelas mucosas da faringe, traquéia e brônquios não é rápida e se acontecer deglutição a droga não apenas será absorvida len-

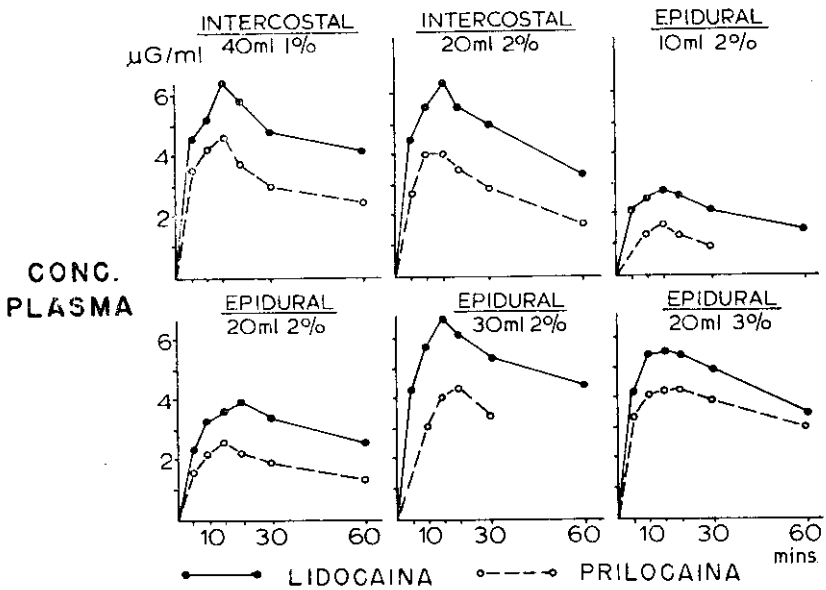
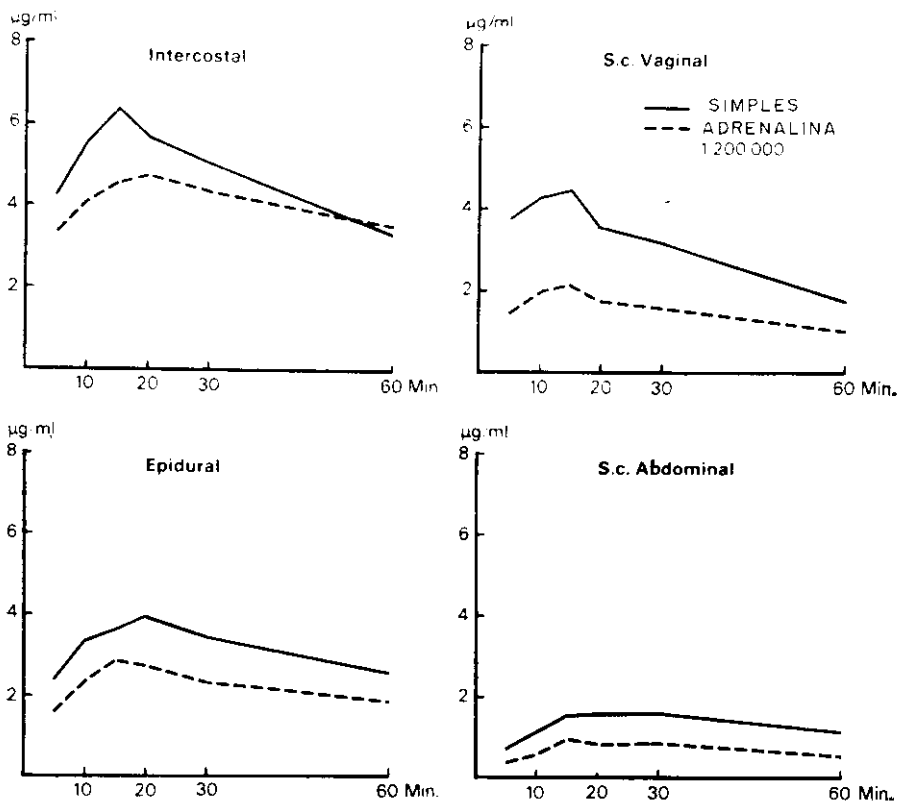


FIGURA 3

Níveis plasmáticos de lidocaina e prilocaína injetadas na mesma dosagem e nos mesmos locais.

tamente mas terá que passar pelo fígado que a destrói em sua maior parte antes que atinja a circulação geral. A maior diferença nas sérias relacionadas relaciona-se provavelmente ao fato da nebulização ser feita em pacientes conscientes (onde a tosse e a deglutição previnirão que grande parte da droga chegue ao alvéolo), ou em pacientes inconscientes (onde a nebulização ficará confinada a laringe e traquéia e a droga será conduzida para o alvéolo por ventilação artificial).

LIDOCAINA 20 ml 2 % (400 mg)



Valores médios máximos

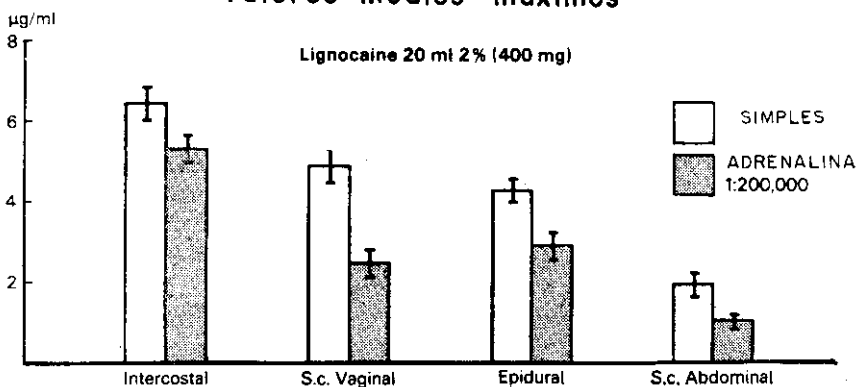
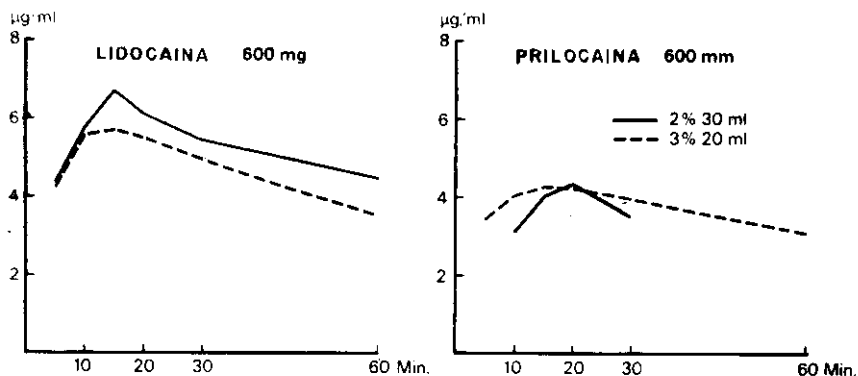


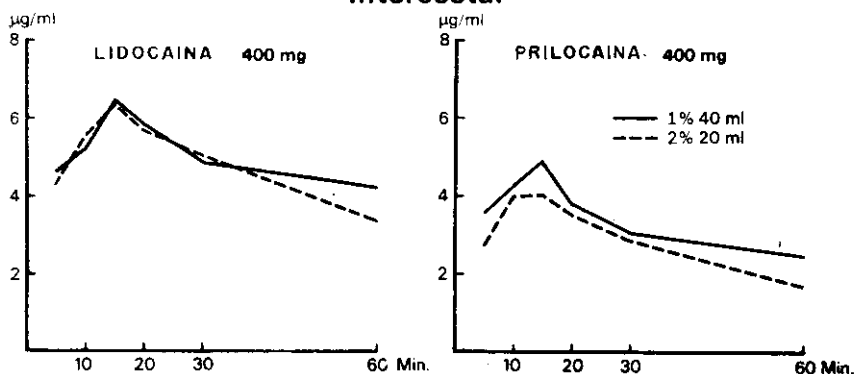
FIGURA 4

Níveis plasmáticos de lidocaina com e sem adrenalina. Notar o efeito maior da adrenalina em locais subcutâneos.

Epidural



Intercostal



Valores médios máximos

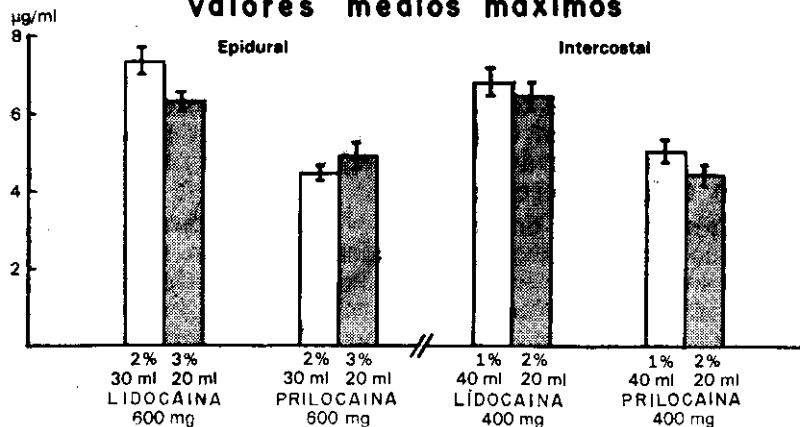


FIGURA 5

Níveis plasmáticos de lidocaina e prilocaína dada em diferentes concentrações e na mesma dose.

b. *Droga usada* — A prilocaina sempre apresenta nível sanguíneo mais baixo que a lidocaina (Fig. 3). É provável que certos locais, particularmente locais subcutâneos, são mais influenciados pela adrenalina do que outros.

A concentração ótima de adrenalina é 1:200.000, sendo que concentrações mais altas produzem muito pouco aumento na vasoconstrição enquanto que 1:400.000 não apresenta efeito vasoconstritor.

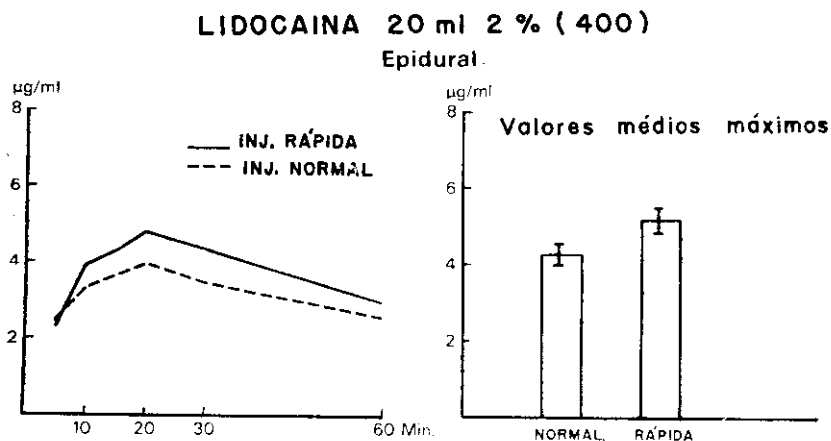


FIGURA 6

Níveis plasmáticos de lidocaina após injeções, normal (60 seg.) e rápida (15 seg.) no espaço epidural.

Apesar das afirmativas em contrário, todos os anestésicos locais (excluindo a cocaina) são vasodilatadores, embora variem em relação com o grau de dilatação que produzem. Portanto, é pouco provável que a adrenalina difira em seu efeito com drogas diferentes.

d. *Concentração da solução* — Durante muito tempo foi admitido que o aumento da concentração da solução de anestésico local aumentava a sua toxicidade. Entretanto, os dados de níveis sanguíneos mostraram que esse conceito é falso (Fig. 5). Jebson (9) mostrou que concentrações de lidocaina até a 10 por cento não dão níveis sanguíneos maiores do que a 2 por cento desde que seja usada a mesma dose da droga.

e. *Velocidade da injeção* — Isto faz pouca diferença para injeções que não sejam as por via venosa (Fig. 6). Com a via venosa, contudo, a velocidade pode ser bastante crítica

especialmente em condições de débito cardíaco baixo quando podem ser atingidos altos níveis (5) e o cérebro e miocárdio recebem a maior proporção do débito cardíaco do que o normal.

f. *Dosagem da droga* — Tem sido demonstrado que a correlação entre dosagem e nível sanguíneo é razoavelmente linear dentro da faixa de dosagem usada na prática clínica (Fig. 7).

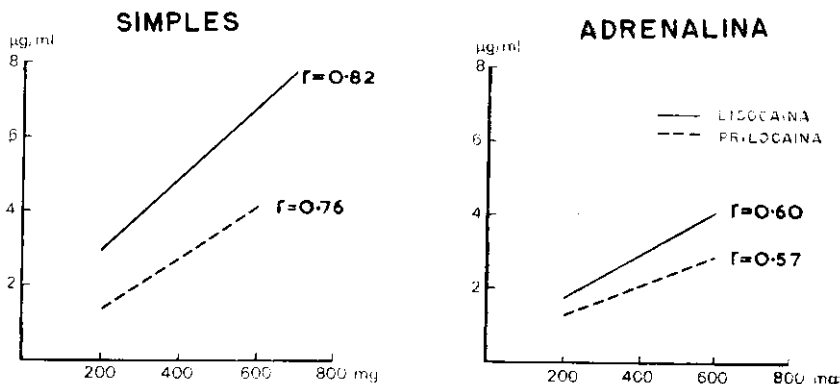


FIGURA 7

Linhas de regressão para níveis plasmáticos de dosagem para lidocaina e prilocaína com e sem adrenalina.

g. *Peso e idade dos pacientes* — Não se pode encontrar correlação entre peso ou idade e nível sanguíneo em adultos (Fig 8 e 9). No caso do peso corporal essa falta de correlação é provavelmente devida a diferenças no peso corporal e como resultado da presença ou ausência de tecido adiposo que tem pouco papel no comportamento farmacocinético dos anestésicos locais.

Esses dados obtidos de adultos não podem ser extrapolados para crianças, quando, naturalmente devem ser empregadas dosagens menores. Em adultos, entretanto, o uso de dosagem em base de mg/kg não é desejável e pode conduzir a uma sobredose em pacientes obesos.

ELIMINAÇÃO DOS ANESTÉSICOS LOCAIS

Dois fatores são responsáveis pela queda observada no nível sanguíneo que ocorre após ter sido atingido o nível máximo. Em primeiro lugar deve-se a redistribuição, especial-

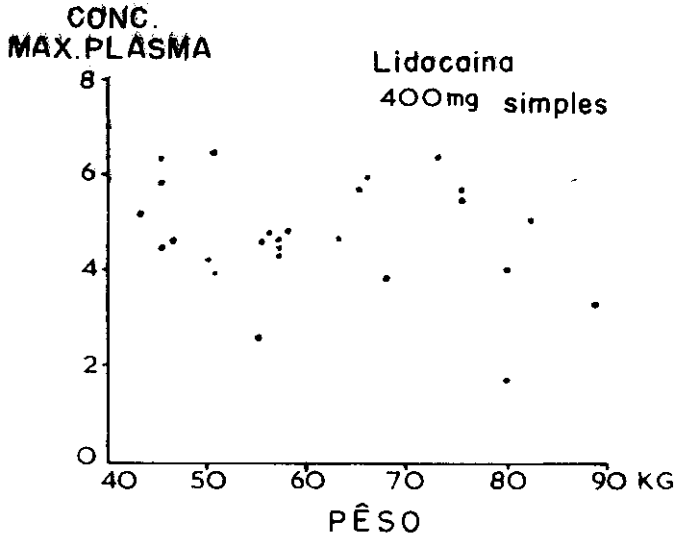


FIGURA 8

Níveis plasmáticos máximos após injeção epidural traçados em relação ao peso corporal.

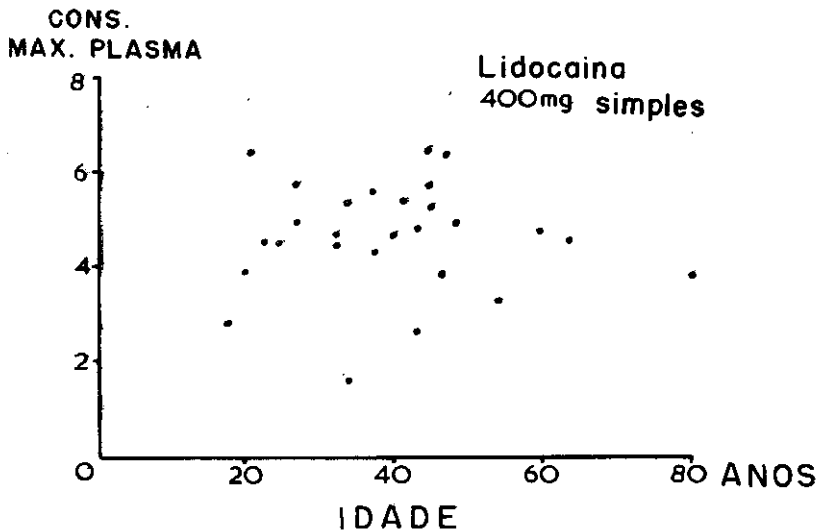


FIGURA 9

Níveis plasmáticos máximos após injeção epidural traçados em relação com idade.

mente para o espaço de equilíbrio lento, e secundariamente como resultado da eliminação da droga. Afora a procaína, tetracaina, e a clorprocaína que são ésteres e portanto facilmente hidrolizadas no sangue, a maioria dos anestésicos locais em uso clínico são destruídos no fígado, sendo que apenas menos de 1 por cento é eliminado sem alterações. Deste modo a eficiência do fígado é crítica em relação com a queda do nível sanguíneo.

Harrison e Alderman (5) mostraram que o fluxo sanguíneo hepático fica bastante reduzido em estados de choque e baixo débito cardíaco. Em tais circunstâncias a eliminação das drogas cessa virtualmente e podem ser atingidos níveis sanguíneos muito elevados por infusões contínuas como as que são usadas no infarto do miocárdio (6). Deve-se também tomar cuidado em pacientes com insuficiência hepática.

NÍVEIS SANGUÍNEOS NO TRATAMENTO DE ARRITMIAS

A lidocaina permanece sendo uma das drogas mais populares no tratamento de arritmias cardíacas, especialmente em arritmias ventriculares que aparecem durante a evolução do infarto do miocárdio. A lidocaina com esse propósito é geralmente usada por via venosa seja por injeção única ou por infusão contínua, embora ocasionalmente seja usada a via intramuscular. Existe uma concordância geral de que o nível sanguíneo se relaciona com a eficácia clínica pois de fato este reflete o nível no miocárdio. Geralmente é necessário elevar o nível sanguíneo acima de 1 $\mu\text{g/ml}$ antes que se observe um efeito antiarrítmico. Este efeito aumenta com o nível sanguíneo que vai até 10 $\mu\text{g/ml}$. Deve ser lembrado, contudo, que a toxicidade pode se tornar desagradável com níveis acima de 5 $\mu\text{g/ml}$.

SUMMARY

BLOOD LEVELS OF LOCAL ANAESTHETICS: CLINICAL SIGNIFICANCE

Blood level indicates the balance between absorption, distribution and elimination of a drug at the time of blood sampling.

The factors which can affect absorption are extremely important in regard to toxicity and are analysed as follow: a) site of injection; b) drug used; c) addition of adrenaline; d) concentration of solution; e) speed of injection; f) dosage of the drug; and; g) weight and age of patients.

Elimination of local anesthetics depends mainly on the redistribution, and detoxification specially by the liver.

A few remarks are made on the treatment of arrhythmias by injection of lidocaine.

REFERÊNCIAS

1. Akerman B, Astom A, Ross S and Telc A — Studies on the absorption, distribution and metabolism of labelled prilocaine and lidocaine in some animal species. *Acta pharmacol (Kbh.)*, 24:389, 1966.
2. Bromage P R and Robson J G — Concentrations of lignocaine in the blood after intravenous, intramuscular, epidural and endotracheal administration. *Anaesthesia*, 6:461, 1961.
3. Englesson S, Eriksson E, Wahlgvist S and Ortengren B — Differences in tolerance to intravenous xylocaine and citanest (L.67), a new local anaesthetic. *Proc. First European Congress of Anaesthesiology. Proc.* 2:206, 1962.
4. Foldes F F, Molloy R, McNall P G and Koukal L R — Comparison of toxicity of intravenously given local anaesthetic agents in man. *J amer med Ass*, 192, 14:1493, 1960.
5. Harrison D C and Alderman E L — Lidocaine in Treatment of Ventricular Arrhythmias (eds. Julian, D G and Scott, D B), p 178. Edinburg, Livingstone, 1971.
6. Jebson P — Intramuscular lignocaine 2 per cent and 10 per cent *Brit Med J*, 3:566, 1971.
7. Katz J — The distribution of C¹⁴-labelled lidocaine injected intravenously in the rat. *Anesthesiology*, 29:249, 1968.
8. Munson, E S, Martucci R W and Wagman I H — *Brit J Anaesth* In press, 1973.
9. Prescott L F and Nimmo J — Lidocaine in Treatment of Ventricular Arrhythmias (eds. Scott, D B and Julian, D B p 168. Edinburgh, Livingstone, 1971.
10. Scott D B, Jebson P J R, Braid D P, Ortengren B and Frisch P — Factors affecting plasma levels of lignocaine and prilocaine. *Brit J Anaesth* 44:1040, 1972.
11. Telivuo L — An experimental study on the absorption of some local anaesthetics through the lower respiratory tract. *Acta Anaesth Scandinav. Supplementum XVI*, p 121, 1965.
12. Thornton J A — Clinical evaluation of Citanest. *Acta Anaesth Scandinav. Supplementum XVI* p 313, 1965.



IV CONGRESSO EUROPEU DE ANESTESIOLOGIA

Madri — 5-11 de setembro de 1974