

REAÇÕES TÓXICAS AOS ANESTÉSICOS LOCAIS

DR. JOHN E. STEINHAUS (*)

AP2159

Os anestésicos locais têm efeitos sistêmicos potentes que incluem convulsão, depressão respiratória e depressão circulatória. As causas mais comuns destes efeitos colaterais são a sobredose e a absorção sanguínea rápida. O tratamento deve ser dirigido para realizar ventilação com oxigênio, manutenção circulatória e controle das convulsões seja com tiobarbiturato ou com succinilcolina.

Toda a terapêutica medicamentosa traz consigo a possibilidade de toxicidade ou de reações desagradáveis. A natureza inerente a este problema pode ser destacada pela avaliação básica de uma droga, quer dizer, do seu índice terapêutico que compara as doses terapêutica e tóxica. Este aspecto pode ser complicado, conforme pode ser ilustrado pelo fato de que, um determinado efeito farmacológico de uma droga pode ser tóxico em certa situação e terapêutico em outra. Por exemplo, a depressão miocárdica devida a lidocaina pode ser tóxica durante uma anestesia local, mas terapêutica num tratamento anti-arritmico, dependendo da dosagem e das necessidades terapêuticas. Os anestésicos locais mostram uma diferença bastante grande entre as reações tóxicas, pois a convulsão tipo grande mal, a manifestação tóxica mais comum, é resultante do efeito terapêutico, isto é, do bloqueio local de um nervo. A natureza localizada de um bloqueio nervoso leva os médicos a ignorarem a absorção sistêmica e os efeitos farmacológicos potenciais correlatos que ocorrem com todos os bloqueios nervosos locais, em maior ou menor grau. O efeito tranqüilizante discreto dos anestésicos locais, encontrado muito frequentemente, pode passar despercebido se a atenção estiver voltada principalmente para o cirurgião e para outras observações. A explicação das

(*) Professor e Chefe do Serviço. Departamento de Anestesiologia, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia, U.S.A.

reações tóxicas aos anestésicos locais como sendo "sensibilidade" tem servido como refúgio para os mal informados conduzindo a mau tratamento, prevenção ineficiente, negando ao "paciente sensível" o uso de agentes terapêuticos de valor ⁽¹⁾. Uma avaliação cuidadosa dos casos relatados de toxicidade aos anestésicos locais quase que invariavelmente demonstra sobredoses relativa ou absoluta sem provas substanciais de uma verdadeira característica alérgica.

EFEITOS SOBRE O SISTEMA NERVOSO CENTRAL

As convulsões foram sempre reconhecidas como a característica mais comuns de uma manifestação tóxica intensa a estas drogas. A natureza espetacular desta complicação centralizou a atenção indevidamente sobre a convulsão, especialmente se esta for avaliada sobre o ponto de vista do perigo de vida. As contraturas tipo grande mal relacionadas com a eletrochoqueterapia ou a epilepsia apresentam consequências sérias mas que nunca são fatais. O excesso de atenção no tratamento da convulsão tem posto em perigo os pacientes, com freqüência, devido ao tratamento com um barbiturato ou um relaxante muscular, que podem aumentar a depressão respiratória ou cardíaca provocando parada cardíaca.

A ação bifásica dos anestésicos locais sobre o cérebro, que inclui efeitos estimulantes sobre os centros superiores e ação depressora sobre os centros inferiores do cérebro, tem sido freqüentemente esquecida em face da convulsão ⁽²⁾. O aspecto mais importante é a manutenção de oxigenação adequada qualquer que seja a causa da ineficiência da respiração. Deve ser notado, contudo, que as convulsões provocam um grande aumento na demanda de oxigênio, que freqüentemente produz uma hipóxia intensa e acidose respiratória, no paciente durante o tratamento, dando mais ênfase a necessidade crítica para ventilar o paciente. O controle das convulsões é desejável mas secundário ao apoio da respiração.

Como já foi afirmado previamente, os efeitos iniciais sobre o sistema nervoso central produzidos por um anestésico local são geralmente sintomas subjetivos que podem ser semelhantes aos de um tranqüilizante, os mesmos que são vistos após álcool etílico. A lidocaina, que tem sido administrada por via venosa com finalidade terapêutica, causa freqüentemente um zumbido fino e uma sensação de calor na região oral com vários graus de disartria. Embora possa ser notada em diferentes pacientes e com os vários anestésicos locais, a variação de efeitos é semelhante e geralmente não é desagradável para o paciente. A interpretação pode ser con-

fusa pois o efeito da droga pode interagir com apreensão intensa e perturbação emocional que o paciente apresenta no início do procedimento. Uma paciente de 32 anos que, em nosso serviço, estava sendo induzida para uma histerectomia abdominal caiu numa impressionante "seqüência de lamúrias e choro" como conseqüência de uma administração venosa de 150 mg de lidocaina, antes que se provocasse inconsciência com uma dose subsequente de tiopental.

A ação complexa destas drogas é revelada ainda mais por sua ação anticonvulsivante conhecida e seu uso no *status epilepticus*, assim como por sua ação convulsivante em alta dosagem. Após estudos prolongados, De Jong (3) concluiu que as convulsões causadas pelos anestésicos locais se iniciam em região subcortical, mais provavelmente no sistema límbico e que uma PCO₂ aumentada diminui o limiar para o episódio convulsivo.

EFEITO CARDIOVASCULAR

O uso generalizado da lidocaina como anti-arritmico demonstrou um interessante efeito terapêutico assim como proporcionou delinear mais definitivamente a ação depressora miocárdica destas drogas. Em dosagem elevada ou com absorção rápida, quando o nível sanguíneo excede de 10 µg/ml, há grande evidência de depressão miocárdica intensa (4). Por outro lado, com dosagem controlada (5), esta ação é mínima e está bem dentro dos limites práticos, o que permite a administração de lidocaina em pacientes que estão com infarto sério do miocárdio, tanto em injeção única de 50-100 mg como numa administração venosa contínua numa velocidade de 2-3 mg/min. A ação anti-arritmica, demonstrada tanto na reversão de fibrilação ventricular (6) e no tratamento de batimentos ectópicos ventriculares é bem explicada como sendo uma estabilização de membrana das células marca-passo (5). A depressão do miocárdio é menos bem conhecida; entretanto, assemelha-se a produzida por potássio elevado e pode ser devida ao mesmo mecanismo básico. Deve ser salientado que os efeitos depressores dos anestésicos locais são somatórios aos outros depressores tais como a hipóxia e acidose, comumente presentes em pacientes que tem reações tóxicas aos anestésicos locais (7). Já foi demonstrado que o bloqueio autonômico, tal como o dos barbituratos, aumenta a depressão cardiovascular (8).

Os efeitos vasodilatadores dos anestésicos locais são aparentes quando estas drogas são dadas da maneira usual em concentrações anestésicas (tal como procaina a 0.5%) e tem

sido usados pelos médicos para dilatar veias contraídas. As concentrações sanguíneas de anestésicos locais produzidas por absorção sistêmica são muito mais baixas e a resposta vasomotora varia com diferentes agentes. A lidocaina causa aumento da pressão arterial numa alta porcentagem de pacientes anestesiados, enquanto que a procaina na mesma dosagem em mg comumente produz diminuição da pressão arterial (9). O mecanismo desta ação da lidocaina, supõe-se ser devido ao **efeito** estimulante nos centros cerebrais superiores que **se refletem** sobre o sistema nervoso simpático (10).

OUTROS SISTEMAS ORGANICOS

Em dosagem elevada os anestésicos locais causam bloqueio neuromuscular em animais experimentais e no homem. A íntima relação destas drogas com a acetilcolina tem sido citada como uma explicação para a interferência com a função neuromuscular em vários locais (11). A utilização da lidocaina venosa como auxiliar da anestesia geral parece reduzir a dosagem de relaxantes musculares necessária, entretanto, foi observado em nosso hospital, em grande série de casos, bloqueio neuromuscular prolongado com a associação de lidocaina com relaxantes musculares. A interação tóxica grave dessas drogas não parece ter nenhum significado clínico.

Todos os anestésicos locais atravessam a barreira placentária e podem causar depressão fetal grave. Embora o útero mais comumente apresente aumento de tônus e de força contrátil, ao invés de depressão, após exposição aos anestésicos locais, experimentalmente, nem o relaxamento uterino nem a estimulação representam problema clínico sério. Efeitos metabólicos graves causados por estas drogas são pouco comuns. A formação de metahemoglobina após o uso de prilocaina limitou este anestésico local, tão útil.

REAÇÕES ALÉRGICAS

Um exame dos relatos médicos sobre reações alérgicas a drogas revelará que a incidência destas reações devidas a anestésicos locais é muito baixa apesar de seu uso generalizado por muitos anos. O termo "sensibilidade" ou "hipersensibilidade" aos anestésicos locais foi usado sem definição; embora, implique num tipo de reação histamínica ou anafilatórme. Pacientes com história de reação aos anestésicos locais freqüentemente são recusados a receber as vantagens destes agentes valiosos porque diz-se que são "sensíveis" aos

anestésicos locais. Durante vários anos vimos testando agressivamente certo número de pacientes com tais histórias e não fomos capazes de demonstrar nenhuma reação aos anestésicos locais.

Relato de caso — Uma estudante de enfermagem de 21 anos tinha um nevus atrás do seu pescoço, na altura da linha de flexão. A decisão de retirar o nevus por razões cosméticas e por possível irritação do tumor era complicada por uma história de "sensibilidade" a procaina durante uma visita a seu dentista. Este episódio havia sido suficientemente grave pois que causou um período de inconsciência de 12 horas e hospitalização, quando ela tinha 17 anos. Testes de pele feitos por um cirurgião com procaina e lidocaina foram interpretados como sendo duvidosamente positivos. Não havia história alérgica, exceto para o episódio acima descrito e os testes de pele repetidos pelo serviço de anestesia foram interpretados como negativos. A paciente foi levada para a sala de operações e preparada para a cirurgia. Foi explicado a paciente que os testes realizados antes da cirurgia mostraram que haveria segurança com lidocaina. Com todas as precauções tomadas para tratar uma possível "reação anafilática" foram administradas doses de lidocaina de 1,10 e 50 mg em incrementos com intervalo de 5 minutos com monitoragem cuidadosa do sistema circulatória e observações para outros sinais de alergia. As observações foram negativas, exceto para um efeito "tranquilizante" da lidocaina. A cirurgia foi então realizada usando-se lidocaina a 0.5% em infiltração local num volume de 20 ml.

Três outros pacientes foram enviados por dentistas e dermatologistas e tiveram essencialmente o mesmo tratamento e resultado. Após estes testes todos puderam receber anestesia local para a cirurgia sem nenhum problema sério de reação de sensibilidade.

Estudos recentes de Aldrete (12) demonstraram reação alérgica ao metil parabeno, preservativo de soluções anestésicas locais, tanto quanto para os derivados do ácido para-aminobenzóico. Deve ser também destacado que os dentistas que usam diariamente anestésicos locais apresentam reações dermatológicas a estes agentes. Esta evidência com o potencial alérgico de pacientes que reagem a uma ampla variedade de agentes ou situações, incluindo temperatura e emoções, torna necessária uma avaliação cuidadosa dos pacientes com história de reações alérgicas. Testes agressivos realizados com o consentimento do paciente tornam possível administrar anestésicos locais na maioria dos casos.

TOXICIDADE COMPARATIVA DOS ANESTÉSICOS LOCAIS

A comparação de vários anestésicos locais mostra geralmente um paralelo entre sua toxicidade e potência por via venosa (13). Conseqüentemente a vantagem de um agente sobre outro é geralmente devida a duração de ação e a outros efeitos farmacológicos correlatos. Apesar da administração de anestésicos locais por via subcutânea, para estudos de toxicidade, ter muita semelhança com o uso clínico (exceto para a injeção venosa inadvertida), a variação desse dado devido a problemas de absorção e diferença entre espécies, torna a toxicidade venosa uma comparação mais útil. Numa avaliação completa entre toxicidade comparativa a distribuição e eliminação tornam-se também um fator significativo no controle de níveis sanguíneos tóxicos. A hidrólise da procaina e de anestésicos similares por uma esterase presente no sangue reduz rapidamente as concentrações tóxicas tornando possível dar grandes quantidades destas drogas desde que não seja excedido o tempo necessário para a hidrólise pela esterase.

A dibucaina por outro lado, é um anestésico local muito potente e muito tóxico que não é hidrolizado; sua eliminação e desintoxicação lentas apresentam implicações tóxicas sérias imprevisíveis pela toxicidade aguda venosa. Sua conjugação com tecidos susceptíveis, tal como o coração, é relativamente resistente e a reversão de tais efeitos depressores são extremamente difíceis. A tetracaina apresenta esta mesma propriedade mas em menor intensidade. Contudo, como ela apresenta a junção ester como a procaina, há pelo menos uma hidrólise lenta. Os anestésicos locais do tipo amida, tais como a lidocaina, não são hidrolizados pela esterase e sua toxicidade limitada depende da redistribuição do composto. Katz (14) relatou que 95% de uma dose de lidocaina injetada é removida da circulação sistêmica em 2-5 minutos. Se aparecerem reações tóxicas com esta droga a continuação da circulação permitirá sua redistribuição e a melhora dos altos níveis sanguíneos que causam os efeitos tóxicos. A este respeito, há semelhança com o tiopental, apresentando duração de ação curta com dosagens razoáveis. Se forem dadas grandes doses, 1.0 a 2.0 gramas, a redistribuição tem eficiência limitada e, conseqüentemente, podem persistir efeitos tóxicos intensos por períodos de tempo prolongados devido a desintoxicação relativamente lenta pelo fígado.

SOBREDOSE

A causa mais comum de reações tóxicas aos anestésicos locais e a sobredose. É prática bastante comum dar anestésicos locais sem notar ou registrar a droga usada, especialmente em administração tópica. A dosagem total dos anestésicos locais deve ser cuidadosamente anotada como se faz com outras drogas potentes tais como os barbituratos e os agentes cardiovasculares. Conforme já foi dito anteriormente, a potência e a toxicidade dos anestésicos locais são geralmente paralelas e as doses comumente aceitas como seguras estão apresentadas na Tabela I. Estas doses presumem um paciente pesando 70 kg, em condições de saúde. Também está descrita uma escala de dosagem baseada no peso, que é um guia melhor pois há uma diferença de duas vezes o peso para o adulto e muito maior para crianças. Deve ainda ser notado que estas dosagens presumem uma velocidade de absorção semelhante a dos locais comuns subcutâneos e perineurais que produzem um pico de concentração em 15 a 30 minutos.

TABELA I
DOSES TOLERÁVEIS DE ANESTÉSICOS LOCAIS

	Dose total para paciente médio	Dose em base de peso
Procaina	1000 mg.	14 mg./kg.
Lidocaina	500 mg.	7 mg./kg.
Carbocaina	500 mg.	7 mg./kg.
Cocaina	250 mg.	3.5 mg./kg.
Tetracaina	100 mg.	1.4 mg./kg.

Além das correções para uma base de peso, deve-se usar restrição de dosagem para o paciente grave e para o velho. Mais uma vez, quando se seleciona a dosagem total com base semelhante a usada para os agentes venosos como os tiobarbituratos, levando-se em conta o estado físico, poucas vezes ocorrem erros na dosagem.

Embora a dosagem deva ser diminuída para o idoso e para o paciente grave, ela pode ser ligeiramente aumentada se o paciente for saudável, e se demonstra boa tolerância e o

tempo de administração vai além de 30 minutos. Se for administrada uma dose elevada há uma maior obrigação do médico em observar e controlar qualquer efeito adverso.

A dosagem segura para a administração tópica está nas doses encontradas na tabela I, embora a velocidade de absorção em sua maior parte seja muito mais lenta na maioria das mucosas. A anestesia tópica para uma área altamente vascularizada, especialmente dentro da árvore tráqueo-brônquica, pode ser absorvida muito rapidamente ⁽¹⁵⁾, à semelhança de uma injeção venosa. Em diversos estudos Adriani e col ⁽¹⁶⁾ demonstraram concentrações sanguíneas elevadas a partir do trato respiratório, mas níveis mais baixos, no estômago e bexiga. Na administração venosa a velocidade de administração é muito importante pois a destruição por hidrólise da procaina ou a redistribuição, como com a lidocaina, permitirão níveis de dosagem apresentados na tabela I, se for controlada a velocidade de administração. Bromage e Robson ⁽¹⁷⁾ concluíram que não ocorre toxicidade grave com concentrações sanguíneas abaixo de 10 µg/ml num estudo de injeções controladas por via venosa e intramuscular. Os sinais graves de efeitos sistêmicos podem ser controlados parando-se a administração, como acontece com o tiopental ou outra medicação venosa.

A administração venosa de lidocaina numa dose única de 50 mg foi recomendada para o tratamento de arritmia cardíaca; mesmo doses de 100 mg são bem toleradas, exceto em pacientes muito graves ou muito pequenos. Uma velocidade de infusão de 2 mg/min, num paciente de 70 kg. por um período de horas tem sido também usada com bons resultados,

Tem sido relatados, embora com pouca frequência quando as doses são controladas, o aparecimento de reações tóxicas após a liberação de torniquete em anestesia venosa regional. Estudos com drogas radioativas relatam que aproximadamente 25% da droga chegará a circulação quando da retirada do torniquete. Um bloqueio feito num adulto médio (70 kg) limitado a 3 mg/kg ou 42 ml de solução a 0.5%, para bloquear o antebraço, dará menos de 100 mg para a circulação geral na retirada do torniquete. Uma comparação entre as concentrações sanguíneas de lidocaina após injeção venosa regional, e bloqueios axilar e epidural mostrou menores valores com a injeção venosa regional ⁽¹⁸⁾. Um estudo em voluntários nos quais foi injetada lidocaina numa dose de 3 mg/kg administrada como solução a 0.5% por via venosa regional não produziu quaisquer sintomas tóxicos quando o torniquete foi retirado após 5 minutos ⁽¹⁹⁾. As alterações ECG foram mínimas e não puderam ser diferenciadas dos traçados de rotina. As sensações subjetivas foram

menores do que as produzidas por dosagens únicas de 50 e 100 mg referidas acima. Parece que a parada cardíaca relatada por Kennedy (20) com esta técnica deve ter outra explicação. A técnica venosa regional numa dosagem de 3 mg/kg é uma técnica segura e eficiente de anestesia.

TRATAMENTO DA TOXICIDADE

Em muitas situações os anestésicos locais produzem efeitos sérios sobre o sistema nervoso central antes que se torne evidente a depressão circulatória. A natureza espetacular das convulsões centralizou a atenção sobre este fenômeno, enquanto que, a depressão respiratória é a causa mais provável da fatalidade. No tratamento da intoxicação por anestésico local o principal elemento é a ventilação com oxigênio. O aumento da demanda de oxigênio e a maior produção de CO₂ causados pelas convulsões juntamente com a interferência na ventilação causada pela intensa contração muscular, tornam desejável o controle da convulsão. A administração de tiobarbiturato por via venosa em incrementos de 50 a 100 mg, com especial atenção para o estado circulatório até que as convulsões estejam controladas é o método geralmente mais vantajoso.

TABELA II

	Anestésicos locais	Barbituratos	Succinilcolina
Convulsões	↑	↓	↓
Respiração	↓	↓	↓↓
Circulação	↓	↓	o

A administração de succinilcolina na dosagem usual também controlará as convulsões mas torna obrigatória a manutenção da via aérea e respiração artificial. Os relaxantes musculares somente devem ser usados com este propósito por médicos habituados a manterem a via aérea e em fazer respiração artificial. Em mãos experimentadas ambos os métodos para controlar as convulsões são úteis. Muitas convulsões causadas por anestésicos locais são de curta duração e auto-limitadas. A terapêutica medicamentosa para controle

de convulsões somente deve ser instituída se as convulsões forem persistentes.

A pressão arterial, o pulso e outras medidas cardiovasculares devem ser acompanhados conforme as condições permitirem. Com depressão cardíaca intensa o levarterenol é mais eficiente em combater tanto a depressão vasomotora como a cardíaca. Se ocorrer parada cardíaca deve ser instituída compressão cardíaca. A terapêutica deve ser centralizada na possibilidade de um coração intensamente deprimido, em cujo caso o levarterenol será muito útil.

A Tabela II resume a terapêutica por drogas indicando os perigos e limitações de cada terapêutica.

SUMMARY

TOXIC REACTIONS TO LOCAL ANESTHETICS

Local anesthetics have potent systemic effects which include convulsion, respiratory depression, an circulatory depression. Overdosage and rapid absorption are the most common causes of these adverse effects. Treatment should be directed toward ventilation with oxygen, circulatory support and control of convulsions with either thiobarbiturate or succinylcholine.

REFERÊNCIAS

1. Aldrete J A — An «allergic» reaction? *Anesthesiology* 32:176, 1970.
2. Jolly E R, Steinhaus J E — The effect of drugs injected into limited portions of the cerebral circulation. *J Pharmacol Exp Ther* 116:273, 1956.
3. deJong R H — *Physiology and Pharmacology of Local Anesthetics*. Thomas, Springfield, 1970, Chapter 11, p 155.
4. Stewart D M, Rogers W P, Mahaffey J E, Withedspoon S, Woods E F — Effect of local anesthetics on the cardiovascular system of the dog. *Anesthesiology* 24:620, 1963.
5. Harrison D C, Alderman E L — The pharmacology and clinical use of lidocaine as an antiarrhythmic drug. *Mod Treat* 9:139, 1972.
6. Carden N L, Steinhaus J E — Lidocaine in cardiac resuscitation from ventricular fibrillation. *Circ Res* 4:680, 1956.
7. Morishima H O, Heymann M A, Rudolph A M, Barrett C T — Toxicity of lidocaine in the fetal and newborn lamb and its relationship to asphyxia. *Amer J Obstet Gynecol* 112:72, 1972.
8. McWhirter W R, Frederickson E L, Steinhaus J E — Interactions of lidocaine with general anesthetics. *South Med J* 65:796, 1972.
9. Kimmey J R, Steinhaus J E — Cardiovascular effects of procaine and lidocaine (Xylocaine) during general anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 3:9, 1959.
10. Kao E F, Jalar U H — The central action of lignocaine and its effect on cardiac output. *Br J Pharmacol* 14:522, 1959.
11. Usubiaga J E, Moya F — Neuromuscular effects of six local anaesthetics on anaesthetized subjects. *Can Anaesth Soc J* 15:56, 1968.

12. Aldrete J A, Johnson D A — Evaluation of intracutaneous testing for investigation of allergy to local anesthetic agents. *Anesth Analg (Cleve)* 49: 173, 1970.
13. Luduena F P — Local Anesthetics, *International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics*, Vol I, Section 8. Pergamon Press, Oxford, 1972, Chapter 9.
14. Katz J — The distribution of ¹⁴C-labelled lidocaine injected intravenously into the rat. *Anesthesiology* 29:249, 1968.
15. Steinhaus J E — A comparative study of the experimental toxicity of local anesthetic agents. *Anesthesiology* 13:577, 1952.
16. Adriani J — Etiology and management of adverse reactions to local anesthetics. *Int Anesthesiol Clin* 10:127, 1972.
17. Bromage P R, Robson J G — Concentrations of lignocaine in the blood after intravenous, intramuscular epidural and endotracheal administration. *Anaesthesia* 16:461, 1961.
18. Mazze R I, Dunbar R W — Plasma lidocaine concentrations after caudal, lumbar epidural, aullary block, and intravenous regional anesthesia. *Anesthesiology* 27:574, 1966.
19. Smith C A, Steinhaus J E, Haynes C D — The safety and effectiveness of intravenous regional anesthesia. *South Med J* 61:1057, 1968.
20. Kennedy B R, Duthie A M, Prbrook G D, Carr T L — Intravenous regional analgesia: an appraisal. *Brit Med J* 1:954, 10 April, 1965.



XII CONGRESSO LATINO-AMERICANO DE ANESTESIOLOGIA

XI CONGRESSO COLOMBIANO DE ANESTESIOLOGIA

22-26 de agosto de 1973

BOGOTÁ — COLÔMBIA

Temas Oficiais:

- Fisiologia Respiratória e Anestesia
- Drogas Novas em Anestesia
- Problemas Clínicos em Anestesia
- Ensino na Anestesiologia

Todos os trabalhos a serem apresentados no Congresso devem estar relacionados aos temas oficiais e o texto completo ser enviado até o dia 22 de maio de 1973.

Secretaria: Dr. Jorge O. Reyes
Apartado Aéreo 11206
Bogotá — Colômbia