

## Cem Anos Mais Dois na Anestesia Regional

Realizou-se de 20 a 23 de março de 1986, em San Antonio, Texas, USA, o 11.<sup>o</sup> Encontro Anual da Sociedade de Anestesia Regional. Neste evento, um auspicioso acontecimento teve lugar: a concessão da mais alta distinção da American Society of Regional Anesthesia (ASRA), o Prêmio Labat (Gaston P. Labat Award), ao eminente Prof. Benjamin G. Covino, Ph.D., M.D. do Departamento de Anestesia do Brigham and Women's Hospital da Universidade de Harvard, Boston, Massachusetts, USA.

O Prêmio Labat é uma homenagem ao Dr. Gaston P. Labat, que foi fundador da ASRA em 1923 sendo também o autor do primeiro livro sobre Anestesia Regional<sup>1</sup>. A cerimônia de entrega desta honraria é sempre precedida de conferência magna (Labat Lecture), e neste ano o eleito Prof. Covino, discorreu sobre o tema "Cem anos mais dois da Anestesia Regional"<sup>2</sup>.

O que foi a oração do Prof. Covino?

Sendo um estudioso da Farmacologia dos anestésicos locais, autor de vários livros, com uma bagagem científica de reconhecimento internacional com grandes contribuições à investigação dos efeitos cardiotoxicos dos anestésicos locais, o conferencista começou sua oração, fazendo um retrospecto do primeiro século da Anestesia Regional. A partir de 1884 quando o jovem médico austríaco Carl Köller introduziu a cocaína na prática clínica, os avanços técnicos, farmacêuticos e científicos foram magnificamente rememorados até 1984, nestes cem anos do nascimento da Anestesia Regional.

No início deste segundo século, afirma o Prof. Covino que houve poucas novidades, a não ser sob o aspecto toxicológico dos anestésicos locais. Todavia grandes progressos estão em andamento quanto a:

- I) desenvolvimento de novas técnicas;
- II) descoberta de novos anestésicos locais;
- III) estudos científicos

I) O grande avanço no desenvolvimento de novas técnicas refere-se à anestesia intrapleural. Basicamente esta técnica consiste: abordagem do espaço intrapleural, por via intercostal com uma agulha que ao atingir o espaço entre as pleuras percebe-se perda de resistência à semelhança do que ocorre na técnica peridural. Um cateter é então passado através da agulha e 20 ml de um anestésico local convencional são injetados, difundindo-se retrogradamente (back

wander fashion) bloqueando assim os nervos intercostais.

Esta técnica foi experimentada no Serviço de Anestesia do Brigham and Women's Hospital, em oito pacientes, com múltiplas fraturas de costelas e esmagamento torácico. Os pacientes apresentam dificuldade respiratória com alto  $PCO_2$  e tremenda dor. Com a técnica intrapleural e injeção de 20 ml de bupivacaína a 0,25 e a 0,50%, ocorreu um dramático alívio da dor, com melhoria da respiração e dos níveis de  $PCO_2$ . Um aspecto muito interessante desta técnica é com relação aos níveis plasmáticos do anestésico local: quando comparados 400 mg de lidocaína usados na clássica técnica intercostal com a mesma dose na técnica intrapleural, os níveis plasmáticos são respectivamente:  $5 \mu g.ml^{-1}$  e  $2 \mu g.ml^{-1}$ , fato este que vem demonstrar a grande margem de segurança do método.

II) Em termos de desenvolvimento farmacêutico, pela obtenção de novas drogas, este segundo século tem se mostrado promissor:

- a. descoberta de um novo agente tópico;
- b. uso do metoxiflurano encapsulado em lecitina, promovendo analgesia;
- c. descoberta de um novo agente da família da mepivacaína.

a. Nesta virada do segundo século um novo agente tópico está surgindo. Este novo agente está em experimentação e se designa pela sigla E.M.L.A., que significa mistura de anestésicos locais. É uma formulação composta de mistura da forma básica de lidocaína e da forma básica da prilocaína, com a propriedade de anestesiar a pele íntegra, um avanço que nunca ocorreu no passado. A idéia é originária da Suécia e esta formulação é promissora em pacientes pediátricos e cardíacos. As experimentações têm sido conduzidas com ensaios duplo cego com placebo. O E.M.L.A. é aplicado no dorso de uma mão e no dorso da outra mão o placebo. Uma agulha é introduzida e os pacientes não referem dor do lado no qual o E.M.L.A. foi utilizado. O tempo de contacto com a pele intensifica o efeito.

b. O encapsulamento de metoxiflurano está sendo usado em experimentação animal. Como é sabido<sup>3</sup>, drogas e outras substâncias podem ser incorporadas em lipossomas. Atualmente este artifício está sendo muito investigado para a aplicação de medicamentos. As substâncias,

incorporadas em lipossomas, são distribuídas nas camadas aquosas ou fosfolipídicas, de acordo com suas propriedades físico-químicas, microgotas de metoxiflurano foram encapsuladas em lecitina e a formulação injetada na cauda do rato, comparativamente com lidocaína e bupivacaína. Aplicou-se estímulos elétricos, observando-se o que acontecia com o aumento da voltagem até a reação à dor. Os três agentes promoveram o aumento do limiar da dor. O metoxiflurano, porém, não parecia ser tão eficiente quanto a lidocaína e bupivacaína. Todavia a atividade dos anestésicos locais desapareceram após uma hora e meia e três horas respectivamente, enquanto o metoxiflurano conservou sua atividade por vinte e quatro horas. Acredita o Prof. Covino que esta investigação é um campo aberto para a utilização de outros agentes anestésicos, sob a forma encapsulada, e que a analgesia conferida pelo metoxiflurano não se presta para utilização na anestesia peridural pela difícil difusibilidade. Em contrapartida pode vir a ser de utilidade em feridas cirúrgicas e para prolongar a analgesia pós-operatória.

c. No que diz respeito à descoberta de um novo anestésico local convencional, estudos estão sendo conduzidos, depois de um hiato de vários anos. Foi obtido um composto da família da mepivacaína e se encontra sob investigação animal. Trata-se de um composto com um grupamento propila, enquanto a mepivacaína contém um grupamento metila e a bupivacaína um grupamento butila.

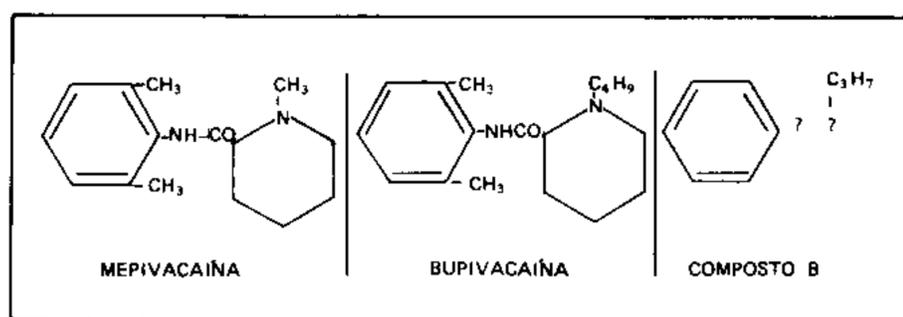


Gráfico 1

Investigações realizadas em um modelo peridural no cão, demonstraram que o novo composto na concentração de 1% produzia um profundo bloqueio motor e com maior duração que com a bupivacaína a 0,75%. Este composto é intermediário entre a mepivacaína e bupivacaína, quanto à lipossolubilidade. Em relação ao aspecto da toxicidade, os experimentos estão sendo conduzidos com doses convulsivantes, comparativamente entre lidocaína e bupivacaína. Doses crescentes foram

aplicadas no cão acordado e sedado, e se os animais sobrevivessem, as doses eram repetidas em dias subseqüentes. Com este protocolo pode-se concluir que o novo composto quando comparado à bupivacaína é significativamente menos cardiotoxico, pois os animais apresentaram baixa incidência de disritmias ventriculares. Esta é uma promessa de um novo agente de longa duração de ação, mais potente que a bupivacaína e mais seguro.

III) No que se refere a estudos científicos estão sendo desenvolvidas sofisticadas técnicas fisiológicas para investigar a interação anestésico local-receptor nas membranas dos nervos e nas membranas da célula cardíaca. Em uma preparação fibras de Purkinje-músculo ventricular, de coração de coelho, o Prof. Covino e equipe estudaram as alterações eletrofisiológicas conseqüentes à aplicação de anestésicos locais. Basicamente elas estimularam a preparação e através de microeletrodos registraram o potencial transmembrana. Com doses crescentes de lidocaína e bupivacaína obtiveram uma redução da amplitude do potencial de ação e da máxima velocidade de despolarização, sugestivo do bloqueio dos canais de sódio. A bupivacaína deprime em maior intensidade de tal modo que  $1 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$  de bupivacaína produz o mesmo efeito que  $10 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$  de lidocaína.

Se os tecidos eram expostos a uma alta concentração, equivalente a concentração que se obtém quando 200 ml são acidental e rapidamente injetados na veia, ocorre um fenômeno peculiar na fase de platô do potencial de ação: as fibras de Purkinje despolarizam e repolarizam e começam a despolarizar e novamente repolarizar com ondas alternadas. Durante a fase de platô, há íons cálcio movendo-se através das membranas cardíacas, sugerindo que os anestésicos locais atuam não somente nos canais de sódio mas também nos canais de cálcio. A importância deste fato é que quando se chega a este nível ( $30 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$  de bupivacaína em contato com a preparação por 3 min) o bloqueio entre as fibras de Purkinje e o músculo cardíaco assemelha-se a uma típica situação de disritmia cardíaca.

Estudos recentes foram desenvolvidos na Suécia, com uma sofisticada preparação de músculo papilar, visando investigar o efeito dos anestésicos locais sobre o canal de cálcio. O músculo foi despolarizado com a finalidade de bloqueio dos canais de sódio. Quando atingida a despolarização, a repolarização ocorria porque

os íons potássio continuavam ativos; então se obtinha ainda uma onda de despolarização lenta que reflete o fluxo de cálcio através da membrana celular. A aplicação de bupivacaína em baixa concentração lentificava a onda de despolarização devido ao influxo de cálcio. Em altas concentrações havia um bloqueio completo das ondas lentas sugerindo que na verdade a bupivacaína bloqueia os canais de cálcio.

Estas investigações vêm reforçar a nossa hipótese da existência de sinergismo entre anestésicos locais e bloqueadores de entrada de cálcio, em trabalho realizado no Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo<sup>4</sup>.

Em Las Vegas, durante o 60<sup>o</sup> Congresso da International Anesthesia Research Society, no Curso de Reciclagem, um debate foi travado entre o Prof. Covino e o Prof. Stanley, da Universidade de Utah, cada um defendendo as razões para a escolha da anestesia regional e anestesia geral respectivamente. No seu desafio, o Prof. Stanley afirmou que "a Anestesia Regional estava agora enfadonha e que não havia nada de novo na Anestesia Regional...". O Prof. Covino na sua conferência, cita este fato, em parte concordando sob certos aspectos, quanto ao início deste segundo século,

excluindo apenas os estudos sobre toxicidade que caracterizaram esta fase. Todavia, o seu contendor não teve razões para fazer tal assertiva em se considerando o presente da Anestesia Regional, em termos dos progressos técnicos, farmacêuticos e científicos.

Maria P.B. Simonetti  
 Instituto de Ciências Biomédicas  
 Departamento de Farmacologia  
 Universidade de São Paulo  
 Alameda Franca, 1436/161  
 01422 – São Paulo, SP

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Covino B G – One hundred years plus 2 of Regional Anesthesia Labat Lecture. 11<sup>th</sup> Annual Meeting Regional Anesthesia. The American Society of Regional Anesthesia. San Francisco, Texas, USA, 1986.
2. Labat G – Regional Anesthesia: Its Technic and Clinical Application. Philadelphia: WB Saunders, 1922.
3. Bowman W C, Rand M J – Absorption, distribution and metabolism of drugs. In Textbook of Pharmacology Second Edition Cap. 40, 30. Blackwell Scientific Publication, 1980.
4. Simonetti M P B – Contribuição ao Estudo dos Efeitos de Anestésicos Locais no Coração: Papel do Cálcio. Tese apresentada ao Departamento de Fisiologia e Biofísica do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para a obtenção de título de Doutor em Ciências, 1983.