

1515

FUNDAMENTOS DA ANESTESIA LOCAL (*)

Fisiologia Aplicada

DR. RUDOLPH H. DE JONG (**)

AP1931

Nesta revisão são considerados alguns dos fatores anatômicos, fisiológicos e farmacológicos que formam as bases da anestesia local. São discutidos de início o axônio-unidade básica condutora do impulso, o nervo periférico, a difusão das drogas dentro e fora do nervo e são também mencionadas evidências laboratoriais quando de relevância clínica.

Os mecanismos pelos quais os agentes anestésicos locais tornam uma área do corpo insensível a dor são bem entendidos, ao contrário da situação da anestesia geral. A anestesia local, então, pode ser praticada como um método de precisão, não tão comum a muitas outras modalidades de terapêutica. Contudo, para que os agentes anestésicos sejam eficientes, devem ser aplicados no local correto. A destreza e o conhecimento básico desempenham importante papel no uso clínico destas drogas.

Nesta revisão são considerados alguns dos fatores anatômicos, fisiológicos e farmacológicos que formam as bases da anestesia local. São discutidos de início o axônio — unidade básica condutora do impulso — o nervo periférico, a difusão da droga dentro e fora do nervo, e são também mencionadas evidências laboratoriais, quando clinicamente relevantes. Para maior informação sobre a fisiologia da membrana os leitores podem consultar as referências de 1 a 3. O essencial sobre

(*) Publicado com licença do Editor dos «Refresher Courses in Anesthesiology, (S. G. Hershey) da American Society of Anesthesiologists (Vol. 2, 1974).

(**) Professor de Anestesiologia e Farmacologia da Escola de Medicina da Universidade de Washington, Seattle, Washington, EE.UU.

transmissão axônica, para entendimento da anestesia local, é encontrada na referência 4.

A MEMBRANA NERVOSA

A fibra nervosa (axônio basicamente é um cilindro de citoplasma protéico (axoplasma), encerrado numa membrana que o separa do líquido extracelular. Funcionalmente a membrana é a parte mais importante da fibra nervosa. Isto foi engenhosamente mostrado por uma experiência em que o axoplasma de um axônio gigante foi substituído por uma solução contendo potássio. A remoção do axoplasma não alterou significativamente as propriedades de condução do impulso do envólucro de membrana que permaneceu (5).

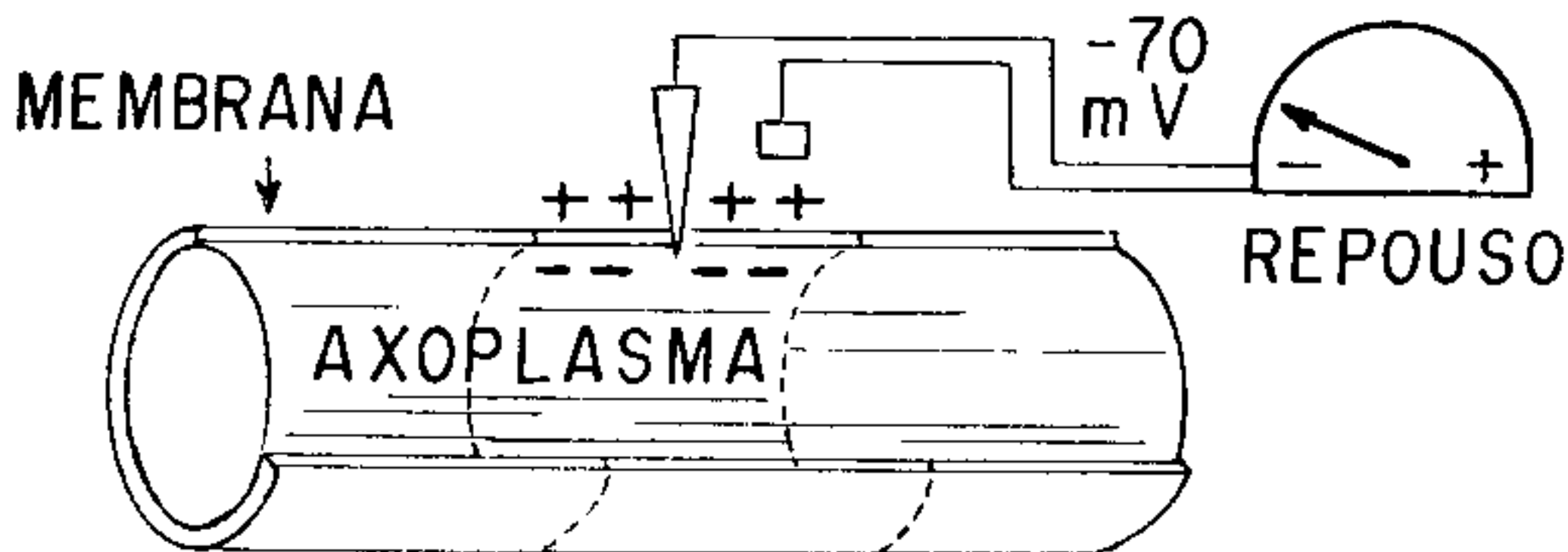


FIGURA 1

Um microeletrodo colocado na membrana axônica registra um potencial de repouso de cerca de -70 mV. Note que o interior do axônio é carregado negativamente em relação ao meio externo.

A membrana nervosa (veja fig. 1) é vista convenientemente como uma estrutura semipermeável que separa uma solução rica em potássio no lado de dentro do axônio de uma solução rica em sódio do lado de fora. Este grande gradiente de concentração iônica através a membrana dá um aumento a um potencial eletroquímico de aproximadamente -70 a -90 milivolts (mv) (aproximadamente o potencial de equilíbrio do potássio). Uma membrana com este potencial é dita polarizada, em analogia a uma pistola carregada, pronta para ser acionada por um ligeiro toque em seu gatilho.

A membrana nervosa consiste por si mesma, de dupla camada de moléculas lipídicas cobertas em cada lado por uma bainha de moléculas de proteínas (fig. 2). A proteína mesmo sendo uma camada contínua como indicada, pode estar na forma de grandes glóbulos (6). Através esta camada lipídica

correm numerosos canais (poros) que possuem o diâmetro da mesma magnitude dos pequenos íons. A largura do poro é tal que os íons potássio (K^+) e cloro podem passar livremente através os canais, enquanto o íon sódio (Na^+), mais espessos,

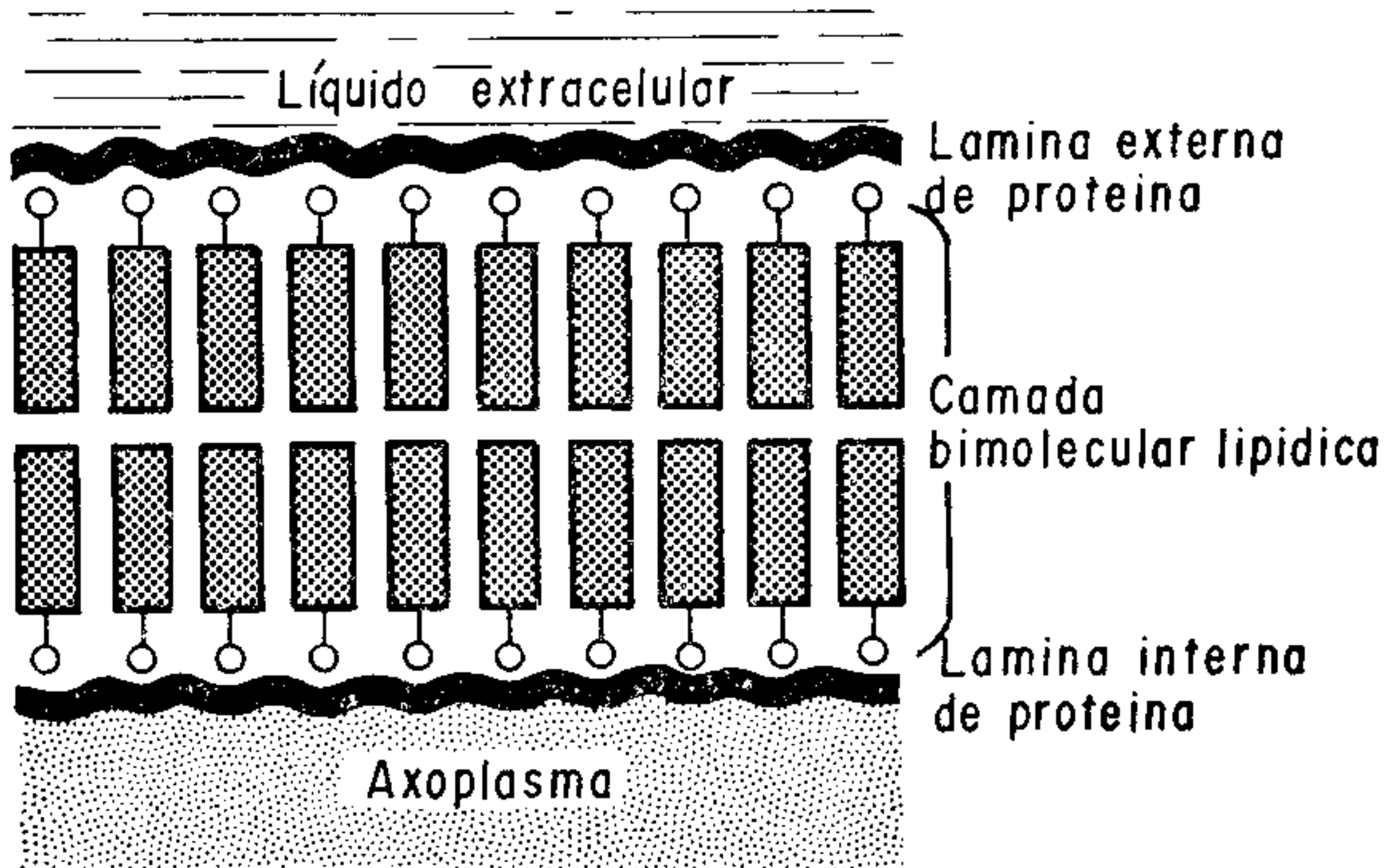


FIGURA 2

Representação muito esquematizada da membrana nervosa. O esqueleto bimolecular de moléculas de lipídios tende a deixar ser atravessado por canais para transporte iônico transmembrana.

atravessa-os somente com grande dificuldade. A exclusão seletiva da membrana ao sódio do interior do nervo é o principal responsável pela manutenção da polarização da membrana (7).

DESPOLARIZAÇÃO

Quando a membrana é acionada por um estímulo elétrico, ocorrem certo número de modificações rápidas. Os poros da membrana, que até então obstruíam a passagem de Na^+ , abrem-se agora abruptamente de modo suficiente para permitir a passagem do Na^+ do líquido extracelular para o interior do axônio (8). Desde que o interior do axônio é carregado negativamente em relação ao exterior, os íons sódio carregados positivamente migram para dentro através os canais alargados (9). O fluxo de Na^+ é tão grande que o potencial

da membrana não é apenas neutralizado, mas o ponto de neutralidade é ultrapassado, causando uma breve inversão da polaridade da membrana (fig. 3). Entretanto, rapidamente o K^+ deixa o axônio, aumentando seu gradiente de concentração externo. Assim, um campo elétrico relativamente fraco e muito rápido, pode desencadear profundas modificações de voltagem que se aproxima e frequentemente excede a 100 mV.

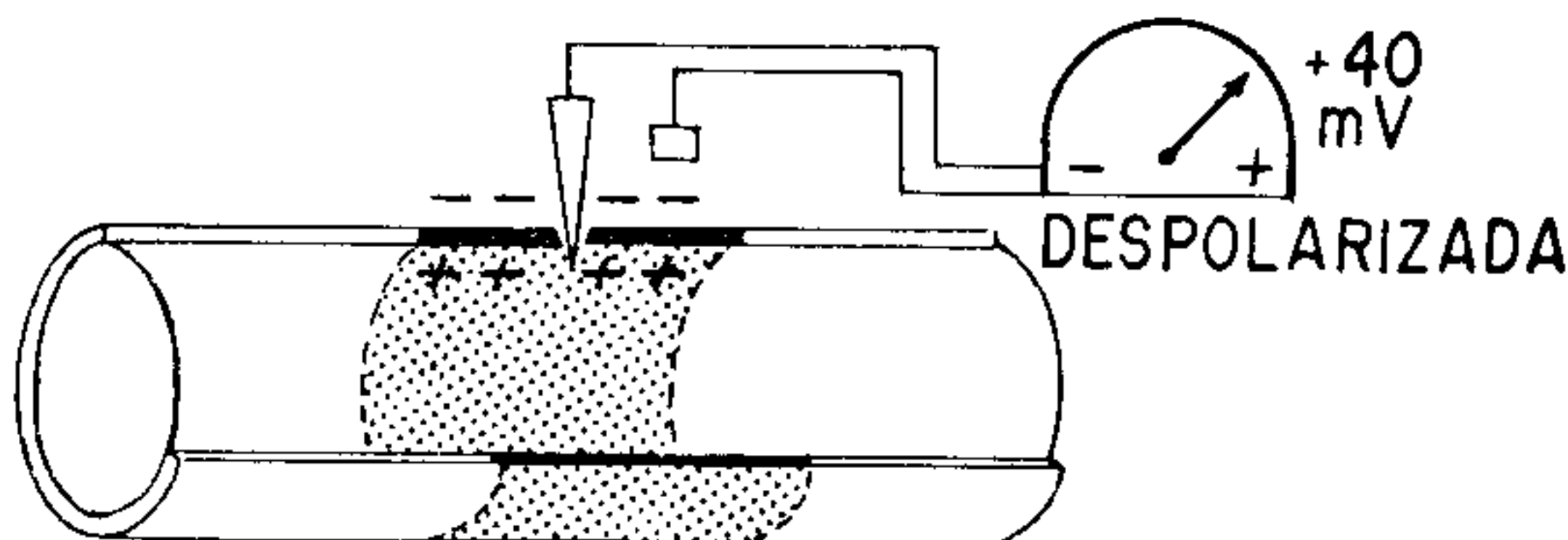


FIGURA 3

Quando uma corrente catódica rápida (estímulo) é aplicada, o potencial de membrana inverte abruptamente a polaridade. Como as áreas adjacentes da membrana permanecem inativas eles retêm a carga negativa interna mostrada na fig. 1. A área despolarizada está carregada, ao contrário das adjacentes: a corrente iniciará o fluxo em toda membrana.

A rápida modificação na voltagem da membrana é chamada despolarização e é manifestada por um potencial de ação.

TRANSMISSÃO DO IMPULSO

As alterações elétricas iniciadas pela despolarização de pequenas áreas da membrana geram campos elétricos que se estendem a vários milímetros ao longo do axônio. Estes campos induzem um fluxo de pequena corrente nas áreas adjacentes, iniciando desta maneira a despolarização de novos locais. A corrente avançando de traz para frente mais tarde gera campos que induzem a despolarização a distâncias cada vez maiores ao longo do axônio (1,3). Então, as modificações elétricas geradas localmente (o impulso), uma vez iniciadas propagam-se pela despolarização em toda a extensão do axônio. O impulso propaga-se pelo axônio como uma onda de velocidade e amplitude constantes.

A amplitude da voltagem propagada é a unidade fundamental de informação na fibra nervosa. Seu movimento é análogo ao de uma faísca num rasteiro de pólvora. Uma vez acesa, a faísca propaga-se por todo o rasteiro pela ignição de áreas adjacentes que então queimam, e por sua vez acendem

a área mais próxima, e assim por diante. Obviamente, se o processo de despolarização for interrompido em algum lugar da fibra nervosa, um impulso não poderá ser transmitido adiante e o nervo torna-se fisiologicamente inexcitável. Em outras palavras, o nervo está bloqueado. Continuando com a analogia, se o rastilho for molhado a progressão da faísca é paralizada na porção com água.

REPOLARIZAÇÃO

A polarização normal da membrana é rapidamente restaurada depois da despolarização. Após passar o impulso elétrico, o diâmetro do poro retorna a seu menor tamanho anterior e o Na^+ é novamente excluído do axônio. Pela mesma razão o íon sódio não pode deixar o axônio. Poder-se-ia pensar destes fatos, que o Na^+ que entrou durante a despolarização é aprisionado (trapped) o que levaria a uma diminuição no gradiente de concentração do sódio. Entretanto, o gradiente de sódio é restaurado por um mecanismo contínuo de transporte ativo, a bomba de sódio, que retira o Na^+ do axônio ao mesmo tempo que repõe o K^+ perdido durante a despolarização (¹⁰). (É interessante chamar atenção que os anestésicos locais não impedem a bomba de sódio). A repolarização é um processo muito mais rápido: uma fibra de grosso calibre pode transmitir até 1.000 impulsos por segundo.

BLOQUEIO DA CONDUÇÃO

Os anestésicos locais tem a propriedade de bloquear a condução dos impulsos na fibra nervosa. Enquanto muitas outras substâncias (fenol e álcool por exemplo) possuem esta propriedade, os anestésicos locais são os únicos que possuem ação reversível — isto é, os anestésicos locais bloqueiam a condução sem lesar o nervo. Existem evidências que o anestésico local impede a passagem dos íons sódio para o interior da célula, provavelmente ocluindo os canais de sódio que atravessam a membrana. Assim, não pode haver a despolarização e o axônio permanece polarizado (^{11,14}). O bloqueio do anestésico local então é um bloqueio por não despolarização, análogo em alguns aspectos a ação do curare na junção neuromuscular (⁴). O bloqueio progressivo da condução do impulso por um anestésico local tópico é manifestado pela diminuição da magnitude do potencial de ação como está ilustrado na fig. 4. Embora o bloqueio seja um fenômeno do “tudo ou nada” para um mesmo axônio, as fibras numa população de axônios, tanto quanto num tronco nervoso, não são simultaneamente bloqueados. Na fig. 4 o potencial de ação composto

de controle representa as despolarizações combinadas de várias centenas de fibras. Como o anestésico penetra na bainha do nervo, mais e mais fibras nervosas tornam-se progressivamente sem resposta ao estímulo, o potencial de ação torna-se progressivamente menor com o tempo. Eventualmente, todo o impulso que passa no tronco está bloqueado.

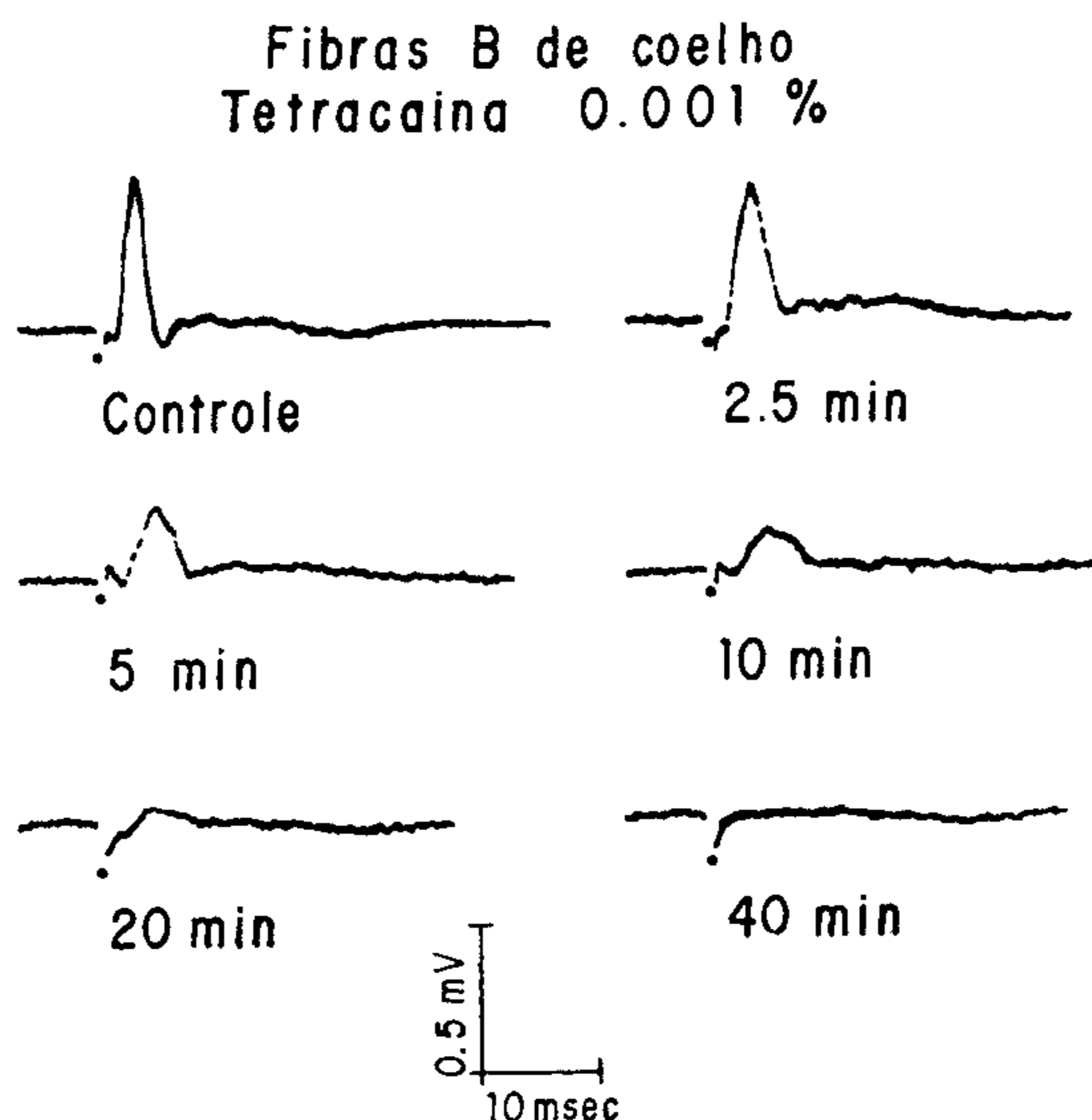


FIGURA 4

Bloqueio anestésico local progressivo de um potencial de ação do nervo. Uma solução muito diluída (0.001 por cento) de tetracaina permitiu a observação contínua do bloqueio progressivo no tronco simpático cervical de coelho. O início do estímulo é indicado por uma linha pontilhada abaixo da linha de base; em seguida atravessando todo o tronco o estímulo chega aos eletrodos registradores, quando a despolarização das fibras β é indicada por um potencial de ação bem apiculado (controle). Com a exposição a 30 Mm de tetracaina a altura do potencial de ação cai — para ser extinto aos 40 minutos. Note que o bloqueio lentifica a condução e o potencial de ação.

Novas evidências substanciais (^{13,15}) sugerem que o anestésico local exerce sua ação bloqueadora do sódio tamponando o interior (lado axoplasmático) da membrana. Embora as evidências clínicas imediatas não sejam claras, a ação bloqueadora do anestésico pode ser modificada pela seqüência anterior de despolarização (¹⁵) — a membrana evidentemente tem várias alternativas. Possivelmente importante no desenvolvimento de toda uma nova classe de anestésicos locais são as toxinas marinhas como a tetrodotoxina (TTX), que é derivada de peixe “puffer” japonês (baiacú). A TTX é ainda mais seletivo para canais de sódio que os anestésicos locais,

uma vez que mais tarde também bloqueia os canais de potássio, em algum grau (12). O bloqueio da TTX assim como dos anestésicos locais é reversível. Mas, ao contrário destas seu local de ação é a superfície exterior da membrana. Estas drogas, infelizmente, são muito tóxicas para o uso clínico.

MIELINA

A descrição que se segue da condução do impulso, onde a despolarização local se propaga pelos campos elétricos, aplica-se as fibras não mielinizadas. A condução do impulso nestas fibras não mielinizadas é relativamente lenta, embora seja mais rápida que a do axônio mais grosso. Com a evolução mais completa do sistema nervoso seria necessário um sistema desordenado de grossas terminações neurais para conduzir mais rapidamente os impulsos. A natureza resolveu este problema pela deposição de mielina, um material lipídico, em volta da fibra. A bainha de mielina reduz grandemente a perda de corrente carregando a capacitância da membrana, aumentando assim a eficiência da condução (1). A intervalos regulares, que variam com o diâmetro de fibra a bainha de mielina é muito fina ou mesmo ausente. Nestes nódulos de Ranvier a membrana do nervo mielinizado fica em contacto com o líquido extracelular. As propriedades isolantes da mielina permitem um impulso saltar de nódulo a nódulo lentificando a propagação ao longo da superfície de axônios não mielinizados. A condução saltatória dos impulsos aumenta grandemente a velocidade da condução. No homem, por exemplo, as fibras mielinizadas mais rápidas (fibras alfa) conduzem impulsos a velocidade de 100m/seg, enquanto as fibras não mielinizadas (fibras C) conduzem somente a 1 ou 2m/seg.

O isolamento de mielina entretanto, limita muito o acesso dos anestésicos locais a membrana nervosa, exceto ao nível dos nódulos. Assim, quanto menos exposta a membrana, maior a densidade relativa (isto é, concentração mais alta) dos anestésicos locais necessária para produzir um bloqueio da condução nas fibras mielinizadas e menor nas fibras não mielinizadas. Para ser eficiente, um anestésico local deve ser aplicado a uma distância mínima do nervo, necessitando uma amplitude de no mínimo dois ou três nódulos adjacentes. As experiências demonstram que aproximadamente 8 a 10 milímetros do axônio mielinizado deve ser exposto a um anestésico local antes que a condução do impulso seja totalmente abolida. Anestesiando-se uma extensão menor do nervo isto conduzirá a um bloqueio incompleto porque o impulso

pode saltar um ou mesmo dois nódulos adjacentes bloqueados (4). Como corolário clínico, uma aplicação muito limitada de anestésico local (volume e/ou concentração) pode não alcançar um comprimento suficientemente longo do nervo para cobrir a distância de dois ou três nódulos contíguos. Somando-se a outros fatores (rapidamente mencionados) esta pode ser uma razão a mais porque os nervos motores são realmente menos bloqueados que as "fibras dolorosas". Como a distância internodal é proporcional ao diâmetro do axônio e porque os nervos motores são muito mais grossos que as "fibras dolorosas", o primeiro requer um volume maior de uma determinada solução anestésica que o último, para alcançar um número de nódulos necessários a um bloqueio eficiente.

BLOQUEIO E DIÂMETRO DA FIBRA

O diâmetro do axônio é um dos mais importantes fatores físicos ao qual a função nervosa (velocidade de condução, excitabilidade e modalidade fisiológica), bem como a sensibilidade dos anestésicos locais, estão relacionadas. Uma fibra grossa é bloqueada mais rapidamente pelos anestésicos locais que uma fibra fina. Isto pode ser atribuível em parte a uma maior distância internodal das fibras dos nervos grossos. Assim, é necessário mais anestésico local para bloquear a condução em nervos grossos que em finos.

Uma nova evidência (16) sugere que as fibras B pré-ganglionares autônomas (veja próxima seção) são uma exceção a esta regra. Estas fibras, embora mielinizadas, são realmente mais bloqueadas que qualquer outro grupo, mesmo as fibras C não mielinizadas. Esta observação laboratorial conduz clinicamente a razão porque o bloqueio simpático depois de um bloqueio subaracnoideo ou peridural estende-se a vários segmentos além do nível do dermatomo cutâneo (17). A explicação para este comportamento pode estar no fato de que as fibras C dos mamíferos são ramificadas e englobadas no chamado "feixe de Remak" (3). As células de Schwann formando estes feixes evidentemente permitem o acesso da droga por difusão.

TAMANHO DA FIBRA E FUNÇÃO

O diâmetro e mielinização de uma fibra nervosa determinam, de certo modo, não apenas sua sensibilidade ao anestésico local mas também sua modalidade ou função carreadora de mensagem. Para simplificar a descrição, as fibras nervosas são classificadas em três grandes grupos. Os nervos somáticos são chamados fibras A; os nervos pré-ganglionares mielini-

zados autônomos, fibras B; e os axônios não mielinizados, fibras C. As fibras B e C são um grupo relativamente homogêneo, mas não as fibras A, que variam em diâmetro de (aproximadamente) 20 μm a 2 μm . As fibras A são subdivididas em quatro grupos de acordo com a diminuição do diâmetro, α , β , γ , e δ . As mais grossas são as fibras α (alfa), relacionadas a função motora, sensibilidade proprioceptiva e atividade reflexa. As fibras β (beta) são relacionadas a transmissão do tato e pressão, e as fibras γ (gama) ao tono do fuso muscular. Das fibras A mais finas, o grupo δ (delta), conduzem a dor, temperatura e sinais de lesão tissular. As fibras β mielinizadas são axônios pré-ganglionares autônomos que inervam a musculatura lisa dos vasos além de outras estruturas, assumindo então mais importância clínica com relação a raquianestesia ou peridural (4). As fibras C não mielinizadas, tais como as delta mielinizadas conduzem a transmissão da dor e temperatura. As fibras C são mais finas que as fibras mielinizadas (cerca de 1 μm) e tem muito menor velocidade de condução que as fibras delta.

O homem, evidentemente, possui dois sistemas que conduzem mensagens relacionadas a dor: um que leva rapidamente os sinais e compreende as fibras mielinizadas A δ , σ outro compreende a condução lenta das fibras C não mielinizadas. Esta dualidade da transmissão da dor assume importância em circunstâncias clínicas tais como a dor do torniquete. Embora diferindo em tamanho, as fibras A e C são aproximadamente iguais em sensibilidade aos anestésicos locais (18). Em outras palavras, ambos os tipos de fibras dolorosas são bloqueados por concentrações comparáveis de anestésico local.

CONCENTRAÇÃO ANESTÉSICA MÍNIMA

A concentração anestésica mínima (Cm) é definida como a concentração mais baixa do anestésico local capaz de bloquear a condução do impulso dentro de um determinado tempo. A Cm da droga anestésica então é comparável a CAM dos anestésicos gerais. Este conceito é importante, mas somente concentrações maiores que a Cm anestesiarão eficientemente um nervo. Como a potência farmacológica do anestésico local varia grandemente, cada agente possui uma única Cm. Entretanto, nós aprendemos que quanto mais grossa a fibra nervosa, maior a concentração necessária do anestésico local, para bloqueá-lo, tanto que um axônio grosso necessita de uma Cm maior que um fino. Como consequência, a Cm para as fibras motoras alfa é aproximadamente duas vezes a das fibras sensitivas delta. As fibras beta dos axônios

de mamíferos tem a menor Cm, como está ilustrado na figura 4.

A Cm de uma determinada fibra nervosa é a mesma, tanto ela se situe na periferia ou na raiz da medula. A deposição do anestésico local entretanto, está sujeito a numerosas influências que agem para reduzir a concentração anestésica atual que alcança a membrana nervosa. Alguns exemplos disto são: a diluição pelo líquido celular, as barreiras dos tecidos fibrosos, a absorção, a distribuição e a destruição metabólica. Assim, a concentração atual da droga que finalmente chega ao nervo depende da quantidade de estruturas existentes, bem como do seu tempo de exposição a elas (19). Por exemplo, é necessário muito menos anestésico local para um bloqueio subaracnoideo que para um peridural, não porque mude a Cm quando um axônio atravessa o canal vertebral, mas porque as raízes nervosas medulares são revestidas somente por tecido fibroso muito fino no espaço subaracnoideo. Além disso, a droga é mais rapidamente absorvida na corrente sanguínea do espaço vascular extradural que na região pouco vascularizada do espaço subaracnoideo.

BLOQUEIO DIFERENCIAL

Levando-se em consideração que as fibras grossas são menos atingidas pelo anestésico local que as finas, cria-se uma situação em que as fibras finas dum tronco nervoso são bloqueadas enquanto que as grossas não o são. De fato, frequentemente se nota quando se anestesia um nervo periférico que a dor é totalmente abolida (as fibras delta e C são bloqueadas), mas que a função motora e o toque (fibras alfa e beta) não são atingidas. Esta situação é chamada de bloqueio nervoso diferencial. Clinicamente nota-se completa analgesia à picada da agulha, enquanto o paciente pode estar capacitado a movimentar seus dedos da mão ou do pé. Também, como as fibras grossas conduzem a sensação de toque e pressão, a percepção da incisão e manipulação dos tecidos pode ser mal interpretada pelo paciente como dor (se a analgesia é satisfatória, uma boa sedação eliminará as sensações desagradáveis do procedimento cirúrgico). Se também se deseja um bloqueio motor junto com o sensitivo, como quando se reduz uma fratura, dever-se-á empregar uma solução mais concentrada de anestésico local. Isto assegurará que a Cm da mesma penetre mais profundamente e que as fibras motoras sejam alcançadas. Em compensação, durante a fase de indução do bloqueio a concentração anestésica intraneural aumenta com o tempo. Dentro de poucos minutos de espera

a concentração do anestésico eleva-se acima da C_m para o nervo motor e propicia um relaxamento muscular adequado com baixas concentrações da solução anestésica.

BLOQUEIO LIMIAR

Quando se alcança a fixação do anestésico local e a C_m para um determinado nervo, este — por definição — não mais conduzirá um impulso simples. Uma falsa aparência deste estado limiar do nervo é que cada segundo ou terceiro de uma série de impulsos pode romper o bloqueio. Isto é denominado fenômeno de Wedensky e é devido a união de impulsos não conduzidos que precedem o impulso conduzido a limiares ligeiramente menores do nervo. Se o próximo impulso chega durante este período de facilitação ele pode induzir bastante mais despolarização para acionar a membrana. Um bloqueio de Wedensky, de fato, divide a frequência de uma série de impulsos pela metade ou terça parte (²⁰). Quando a concentração anestésica na membrana nervosa sobe acima da C_m o bloqueio torna-se mais profundo e progressivamente poucos de uma série de impulsos são conduzidos. Como a concentração anestésica usada clinicamente excede de muito a C_m o bloqueio de Wedensky geralmente representa um fenômeno transitório. Se presente, é mais facilmente demonstrado durante a recuperação de um bloqueio quando o gradiente de concentração é menor e as alterações correspondentemente mais lentas.

O bloqueio limiar é encontrado clinicamente. Em determinada circunstância um paciente pode ser insensível a picada da agulha quando testado logo a seguir de um bloqueio nervoso, e ainda discernir um estímulo contínuo, potente, tal como a incisão cirúrgica. Nesta circunstância, a dor incisional é muito menos intensa do que seria sem o bloqueio; o componente sensorial de "queimação" em particular, em geral está atenuado. A dor é captada porque a frequência dos impulsos dolorosos passando além do bloqueio de Wedensky é metade ou um terço daquela gerada pelos receptores sensitivos no local da incisão.

O bloqueio limiar é frequentemente (embora incorretamente) chamado de "falha parcial" de um bloqueio anestésico local. O bloqueio limiar pode ser convertido a um bloqueio completo esperando-se, para que mais anestésico local chegue ao nervo ou aumentando-se a concentração anestésica. Em ambos os casos o objetivo é aumentar a concentração anestésica além da C_m .

BLOQUEIO DE NERVO MISTO

A injeção intraneural pode lesar o axônio e seus vasos sanguíneos por compressão, porque a camada externa do nervo age como uma barreira física que aprisiona o líquido injetado intraneural (21). No mínimo, a injeção intraneural é desconfortável ao paciente, razão pela qual o anestésico local é injetado sempre próximo, e nunca dentro do nervo. A quantidade de droga que eventualmente alcança o nervo e a quantidade que é perdida depende muito do conhecimento do anestesista da anatomia e da técnica proposta.

A difusão leva o anestésico local depositado no espaço extraneural a superfície do nervo (fig. 5). Como resultado,

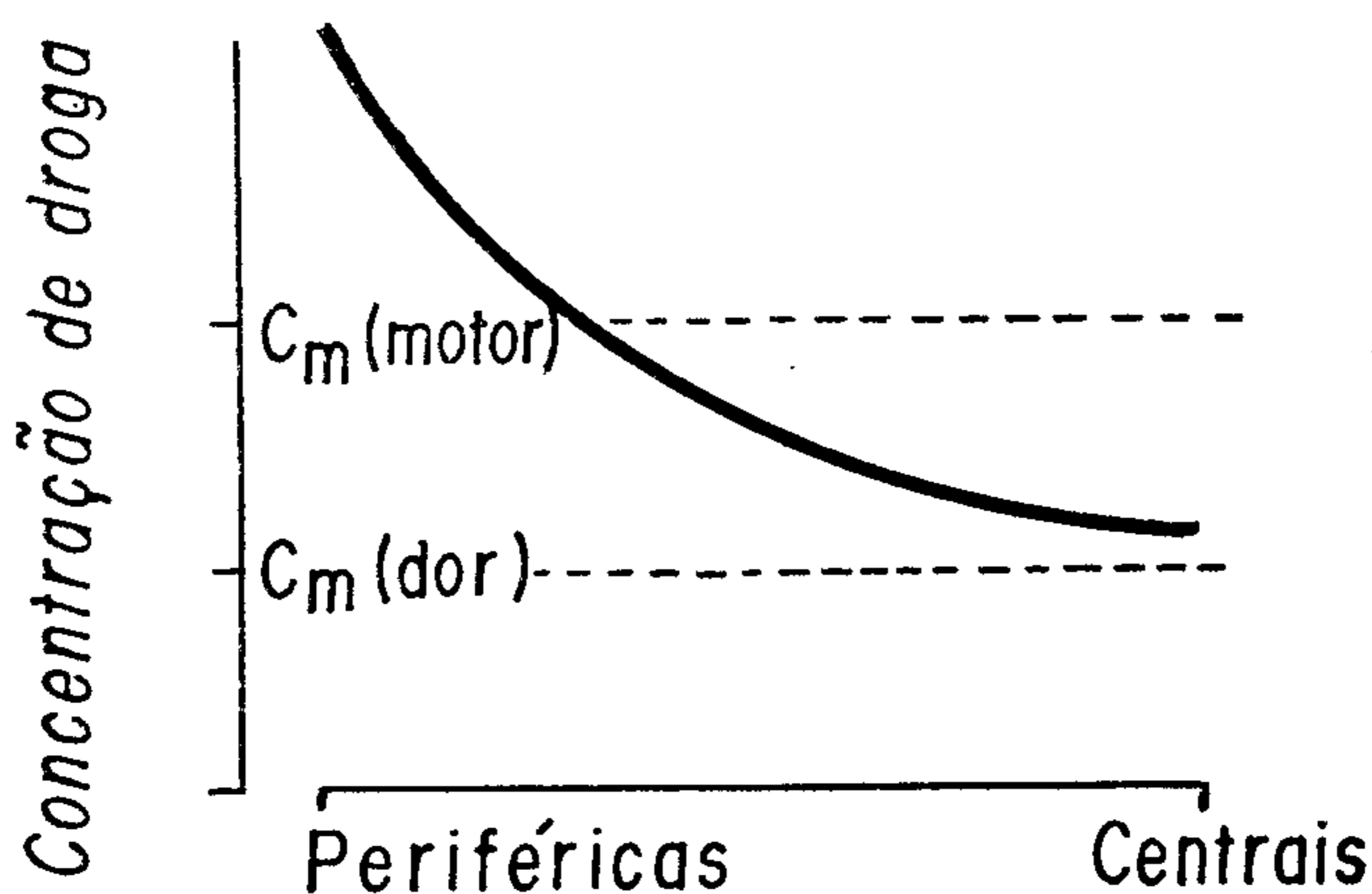


FIGURA 5

Difusão do anestésico local num nervo periférico grosso (eg, nervo ciático). Uma vez que o anestésico local é sempre injetado extra-neuralmente, as fibras da periferia junto a superfície do nervo são as primeiras a serem expostas ao anestésico e recebem a concentração mais alta. A medida que a difusão progride para o interior, a molécula da droga vai se espalhando numa área cada vez maior e a concentração diminui. Assim as fibras centrais, ficam em contacto com uma solução mais diluída do anestésico que aquelas da periferia expostas logo após a injeção. O bloqueio das fibras de um tronco grosso progride da periferia para o centro; não somente as fibras centrais são bloqueadas mais tardiamente, como também frequentemente não são tão bem bloqueadas como as fibras da periferia.

os axônios da camada externa do nervo, as fibras periféricas, são anestesiadas bem antes daquelas no centro do nervo, ou seja as fibras centrais (4,20). Topograficamente, as fibras num tronco nervoso estão dispostas em camadas concêntricas. As fibras que inervam a parte distal de um membro situam-se numa posição central no tronco nervoso; aquelas que inervam as partes proximais dos membros situam-se na periferia do

nervo (fig. 6). A anestesia, então, progride, nos membros, numa direção proximal para distal. Este fenômeno pode ser observado quando se bloqueia o braço; o paciente nota primeiro, adormecimento na parte superior do braço, espalhando-se daí para baixo ao antebraço chegando por último aos dedos (22).

Durante a recuperação do bloqueio nervoso, a direção de difusão é invertida. O centro do tronco nervoso mantém uma

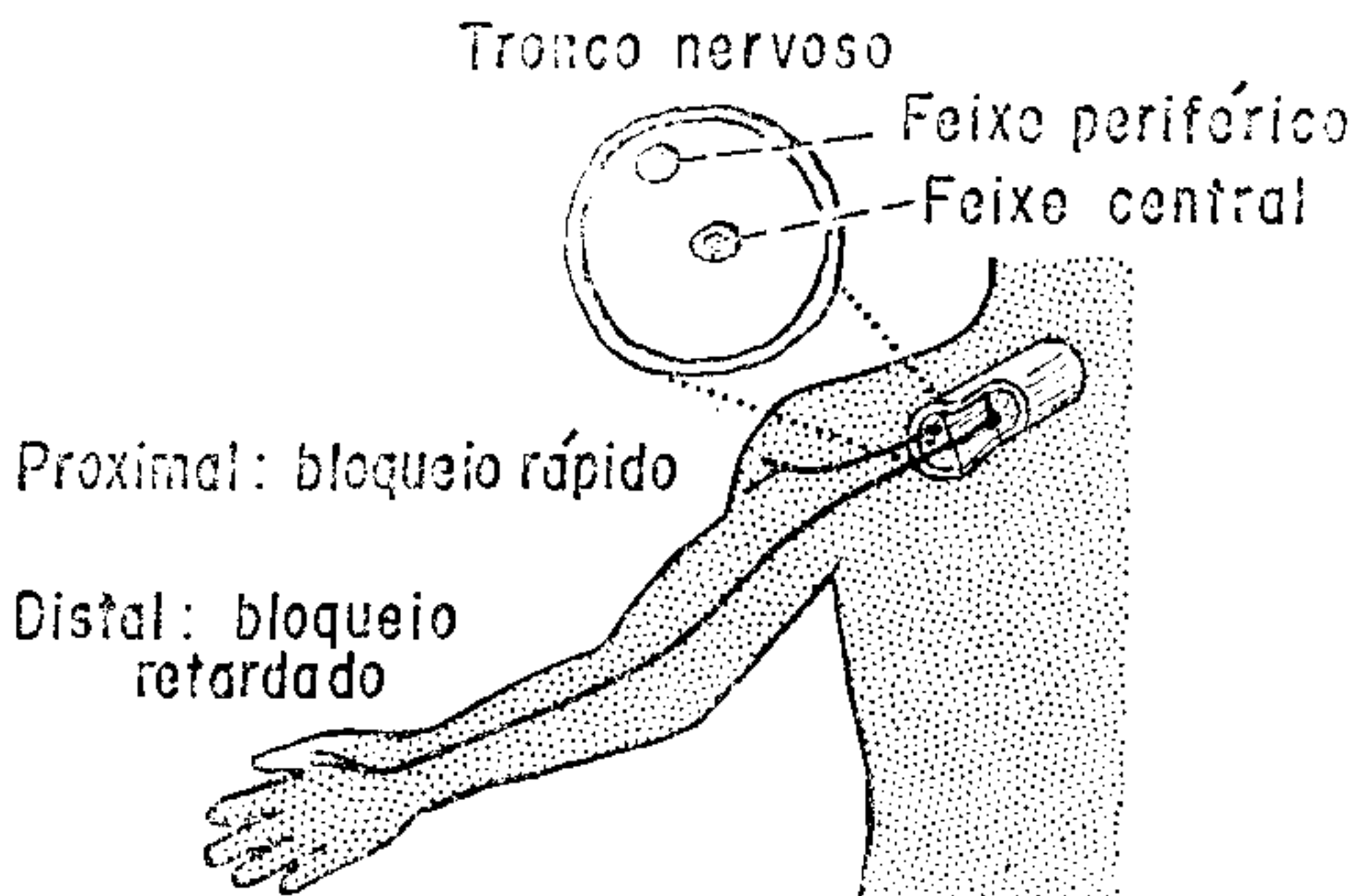


FIGURA 6

As fibras de um grosso tronco periférico estão dispostas de tal maneira que as fibras periféricas inervam as estruturas proximais e as fibras centrais, a parte mais distal do membro. Como o anestésico local se difunde da periferia para o centro, o bloqueio espalha-se no membro, da direção proximal para a distal.

concentração mais alta do anestésico que a camada externa da periferia, que é banhada pelo líquido intersticial extraneural, que rapidamente perde o anestésico local em sua volta. A recuperação da condução portanto, tem lugar primeiro nas fibras nervosas periféricas e por último nas centrais. Novamente pode ser observada clinicamente que a sensação retorna da parte proximal para a distal dos membros.

BLOQUEIO RECORRENTE

Se um tronco nervoso for banhado repetidamente, em solução anestésica local, como na técnica da injeção "contínua" por catéter, a difusão torna-se um pouco mais complexa. Como foi mencionado, uma certa concentração mínima de anestésico local (a Cm) deve entrar em contacto com a membrana nervosa para bloquear a condução do impulso. Quando

o bloqueio cessa e as funções retornam (isto é, a concentração anestésica cai abaixo da C_m) permanece ainda no nervo certa quantidade de anestésico local. Após reinjeção, entretanto, é necessário menor quantidade para restaurar a concentração anestésica ao nível da C_m e pela mesma razão o bloqueio será reinstalado mais rapidamente.

Os gradientes de difusão são desviados quando o anestésico local é reinjetado e rapidamente depois algumas fibras tem pequena condução. Nestas circunstâncias todas as fibras do tronco nervoso são rebloqueadas quase simultaneamente e desaparece o gradiente de indução da analgesia proximal para a distal. Estas condições podem ser observadas durante o bloqueio peridural contínuo. Enquanto o início da analgesia é lento, o retorno do bloqueio completo com reinjeção do anestésico local é muito mais rápido.

VELOCIDADE DE AÇÃO

Como o anestésico local geralmente é injetado no meio líquido que envolve o nervo, ele deve se difundir através dos tecidos fibrosos que envolvem o nervo antes de atingir a fibra nervosa. As raízes nervosas no espaço subaracnoideo são completamente desprovidas de cobertura fibrosa. Então, a difusão do anestésico local e sua subsequente ação bloqueadora ocorre rapidamente, e somente é necessária pequena dose da droga para produzir um bloqueio compacto. As densidades das fibras e outros tecidos não neurais, componentes de um nervo periférico, variam. No nervo ciático, muito grosso, encontra-se bastante tecido fibroso e mesmo certa quantidade de gordura, e em outros nervos periféricos mais finos consideravelmente menos quantidade de fibrose e gordura. A proporção de tecido não neural diminui nos nervos periféricos a medida que estes são mais distais ⁽²¹⁾.

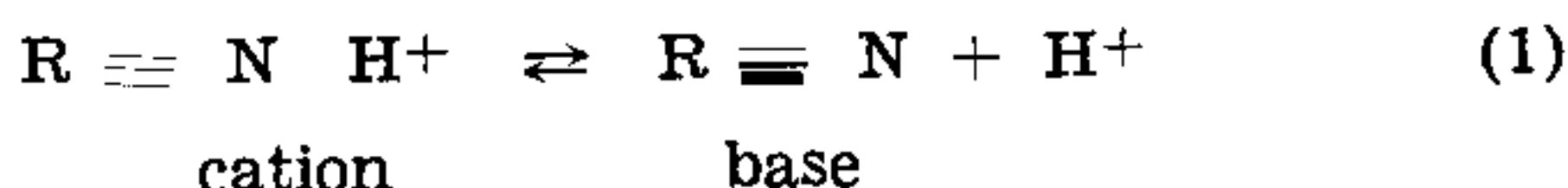
A difusão sendo um processo relativamente lento, o anestésico local fica diluído no líquido do tecido e é absorvido via vascular e canais linfáticos. É lógico que para alcançar uma alta concentração da droga no nervo, a solução anestésica deverá ser depositada o mais próximo possível. Ainda mais, reduzindo-se o fluxo sanguíneo local com um vasoconstritor a absorção do anestésico local diminuirá no local da injeção. Os vasoconstritores então prolongam a duração de ação do anestésico pela redução da velocidade de absorção. Como a absorção da droga no líquido céfalorraquiano é lenta comparado com os tecidos peridurais a duração do bloqueio subaracnoideo excede a do bloqueio peridural ⁽²³⁾.

A rapidez do início do bloqueio nervoso é proporcional ao logaritmo da concentração da droga. Isto significa que a du-

plicação da concentração da droga aumentará muito pouco a velocidade do início do bloqueio embora, é lógico, também bloqueie fibras grossas. As soluções concentradas aumentam principalmente o sucesso e o "grau de aprofundamento" do bloqueio nervoso; comparativamente eles tem pequeno efeito na velocidade do início do bloqueio.

EFEITOS DO pH

Quimicamente, os anestésicos locais convencionais contém um núcleo básico (aminas terciárias solúveis em lipídios mas pouco solúveis e instáveis na água). Os sais da base do anestésico local, ao contrário são solúveis em água e estáveis. A solução usual de anestésico local contém um sal (comumente o cloridrato) da base anestésica local. Nesta solução aquosa a amina quaternária positivamente carregada (o cation) está num equilíbrio e em equilíbrio com a base do anestésico local que não tem carga elétrica.



Sabe-se que as concentrações relativas de cation e base variam com a concentração dos ions hidrogênio (pH) da solução. Quando o pH da solução iguala a pKa (constante de dissociação) do anestésico local, existe igual quantidade de cation e base na solução. Desde que a pKa da maioria dos anestésicos locais encontra-se entre 7.5 e 9, a solução no pH dos tecidos (aproximadamente 7.4) contém consideravelmente mais cation anestésico que base.

A proporção da concentração de cation em solução em relação a base é derivada da equação (2).

$$\frac{\log [\text{cation}]}{\log [\text{base}]} = \text{pKa} - \text{pH} \quad (2)$$

onde (cation) e (base) representam as duas concentrações do cation e da base do anestésico local, respectivamente.

A equação 2 leva consigo implicações clínicas mais significantes que podem ser imediatamente deduzidas. Estas giram em torno de que o cation e a base do anestésico local possuem propriedades que complementam e contrabalançam uma a outra. Deve-se dizer que no anestésico local eficiente o equilíbrio é perfeito, mais fácil de dizer que conseguir, o que testemunha um grande número de anestésicos locais

sintetizados, mas não utilizados clinicamente. O cation (i. é., a amina quaternária carregada positivamente) é a que se liga aos receptores de carga oposta na membrana nervosa e bloqueia os canais de sódio, tornando o nervo inexcitável^(11,12,14). É lógico que o cation do anestésico é necessário para bloquear a condução do impulso. Como se verifica nas equações 1 e 2 quanto mais ácida a solução (i. é., o pH menor) maior a concentração catiônica. A conduta com um banho do anestésico local no nervo, como em laboratório, seria acidificar a solução anestésica a tal ponto que esta dissocie uma quantidade ótima de cation. A situação clínica entretanto, é muito mais complexa. O anestésico em geral é injetado não no nervo, mas a alguma distância deste. A droga deve difundir do local da injeção ao tronco nervoso, atravessar as barreiras fibrosas para finalmente alcançar a membrana. A molécula carregada tal como o cation é totalmente inútil para este processo de difusão. Dai, a necessidade da base do anestésico local não ionizada (amina terciária), para prover um meio essencial de transporte⁽²⁴⁾. Resumindo, a concentração da base do anestésico local determina a quantidade do anestésico que alcança a membrana nervosa. A proporção relativa de base é aumentada pela elevação do pH da solução; alcalinizando-se uma solução anestésica aumenta a penetração da droga. Inversamente, uma solução acidificada é clinicamente menos eficiente que a mesma solução no pH orgânico. Se a solução ácida tem a função de ativar o cation na membrana, ela também faz com que menos base esteja dissociada, e assim menos moléculas do anestésico cheguem a membrana nervosa.

Um corolário clínico evidente da dissociação do anestésico local é a observação comum que o anestésico “não pega” quando é injetado em área infectada. Os dentistas, em particular, frequentemente verificam isto; mesmo com um bloqueio mandibular tecnicamente perfeito o dente infectado pode ser tão sensível depois do bloqueio quando antes. Como o pH do tecido infectado é diminuído pela formação de ácido láctico e outros, a base do anestésico local se dissocia menos. Embora seja liberado muito cation, estes não podem chegar as estruturas neurais porque não existe base anestésica suficiente. Se, por outro lado, a acidificação pudesse ser restrita tão somente ao meio intraneural, uma quantidade apreciável de base seria disponível para o transporte — o cation anestésico não dissociar-se-ia até que a molécula chegasse ao local ativo da membrana. Este mecanismo, em que o dióxido de carbono rapidamente difundível age como agente acidificante, pode explicar a maior potência das soluções anestésicas locais carbonadas⁽²²⁾.

Outra consequência da dissociação é a reduzida potência anestésica que certos aditivos podem acarretar. Por exemplo, preparados comerciais de solução anestésica local que contém adrenalina comumente são tamponadas a pH mais baixo que a solução padrão para diminuir a oxidação do vasoconstritor. Estas soluções são menos eficientes que as soluções padrões próximas a neutralidade, dos anestésicos locais. Daí ser de bom senso, a recomendação de que a adrenalina seja adicionada a solução anestésica um pouco antes da injeção.

Uma nova dimensão para prover proporções eficazes de base e cation de anestésico local deriva de um engenhoso artifício químico. Pela interposição de distâncias inter-atômicas, os químicos puderam sintetizar uma molécula com tendência a englobar um radical alcóolamina em torno de si mesmo, de tal maneira que forme como que uma estrutura anular. Tal ciclização de uma molécula anestésica inativa oferece uma amina quaternária com propriedades bloqueadoras do impulso⁽²⁵⁾. O ponto importante é que a ciclização é independente do pH, tanto que a injeção de uma solução composta predominantemente de base anestésica pode ser infiltrada e deixada até difundir-se no nervo. Uma vez no nervo ocorre à ciclização, o cation anesteticamente ativo é formado e segue-se o bloqueio. O que torna esta classe de droga mais atrativa é o fato de que o cation sendo carregado, não se difunde facilmente para o meio externo sendo aí retido, o que resulta numa anestesia muito prolongada.

REAÇÕES TÓXICAS

Devido a deposição do anestésico local junto e não no nervo periférico (ou na raiz da medula), uma certa quantidade de droga será absorvida pela corrente sanguínea sem entrar em contacto com a estrutura neural. Quando a concentração no sangue excede a determinados níveis (dependendo da droga, em particular), os anestésicos locais podem causar reações sistêmicas. Estas são manifestadas principalmente no sistema cardiovascular e sistema nervoso central (SNC), e sua gravidade depende da concentração da droga no sangue.

No SNC verifica-se um espectro de respostas, com o aumento do nível sanguíneo de anestésico local. Estas vão desde a sensação de vertigem a náusea, a excitação ou comportamento irracional, progredindo a leves tremores musculares e eventualmente pode culminar em convulsões generalizadas⁽²⁶⁾. É tanto de interesse como de importância clínica se

conhecer que o limiar da cortex cerebral aos estímulos induzidos pelo anestésico local varia inversamente com a tensão arterial de CO_2 (27). Em outras palavras, quando a tensão de CO_2 é alta, uma pequena quantidade de anestésico local no sangue pode produzir contrações. Ao contrário, quando a tensão de CO_2 é baixa, pode ser administrado bastante anestésico local antes que sejam vistas as convulsões. A hiperventilação evidentemente cria uma resistência do cérebro, as convulsões induzidas pelo anestésico local.

A administração de relaxante muscular tem sido recomendada por alguns autores para o tratamento das contrações induzidas pelo anestésico local. Sem dúvida, os relaxantes musculares cessam as manifestações motoras de contração, mas deve-se enfatizar que eles não interferem nas descargas elétrica do cérebro (28). A maioria das contraturas induzidas pelo anestésico local são auto-limitadas. Se se deseja terminar com convulsão prolongada, uma pequena dose de barbiturato (e. g., tiopental), que cessa tanto a hiperatividade muscular como no SNC, junto com a administração de oxigênio, é provavelmente a terapia mais adequada. Recentemente, vários grupos de investigadores (30,32), tem demonstrado que o diazepam (Valium^(R)) e compostos correlatos oferecem uma excelente proteção contra as convulsões induzidas pelo anestésico local com um mínimo de efeitos colaterais. Estas drogas são menos depressoras que doses equipotentes comumente usadas de barbituratos como o pentobarbital sódico (31). Nenhum dado confirma se o diazepam é tão eficiente quanto o tiopental em parar as convulsões desde que estas sejam desencadeadas, embora a experiência clínica sugira que sim.

COMENTARIOS DO EDITOR

O paralelismo entre os anestésicos locais e gerais aos principais pontos da farmacocinética que influenciam sobre sua absorção, distribuição, metabolismo e efeitos farmacológicos no tecido neural não estão totalmente esclarecidos. Esta rápida revisão sobre os fatores estrutural, funcional e farmacológico determina as bases funcionais da anestesia local (regional,) selecionando a droga apropriada, e compreendendo suas propriedades, tentando-se primariamente reforçar nossa intenção no uso clínico racional da anestesia local. E, como em qualquer aspecto do cuidado clínico (incluindo a administração da anestesia geral), deve ser enfatizado que tal uso racional deve ser tanto eficiente como seguro, tendo como suporte a competência técnica junto a experiência adquirida.

SUMMARY**FUNDAMENTALS OF LOCAL ANESTHESIA:
APPLIED PHYSIOLOGY**

In this review article the basic anatomic, physiologic and pharmacologic aspects of local anesthesia are considered. The study includes the axon-basis unit of nervous conduction, the peripheral nerve, the diffusion of the anesthetic outside and into the nerve and laboratory evidence of clinical implication is also mentioned.

REFERÊNCIAS

1. Hodgkin A L — The Conduction of the Nervous Impulse. Springfield, Ill, Charles C Thomas, 1964.
2. Katz B — Nerve, Muscle and Synapse. New York, McGraw-Hill, 1966.
3. Hille B — Ionic basis of resting and action potentials, Handbook of the Nervous System. Volume I, chapter III-2. American Physiological Society, 1975.
4. de Jong R H — Physiology and Pharmacology of Local Anesthesia. Springfield, Ill., Charles C Thomas, 1970.
5. Baker P F, Horgkin A L, Shaw T I — Replacement of the axoplasm of giant nerve fibres wiht artificial solutions. *J Physiol* 164:330-354, 1962.
6. Singer S J, Nicolson G L — The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. *Science* 175:720-732, 1972.
7. Hille B — Ionic channels in nerve membranes. *Progr Biophys Mol Biol* 21:1-32, 1970.
8. Cohen L B — Changes in neuron structure during action potential propagation and synaptic transmission. *Physiol Rev* 53:373-418, 1973.
9. Hodgkin A L, Huxley A F — A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol* 117:500-544, 1952.
10. Baker P F, Willis J S — On the number of sodium pumping sites in cell membranes. *Biochim Biophys Acta* 183:646-649, 1969.
11. Ritchie J M, Greengard P — On the mode of action of local anesthetics. *Ann Rev Pharmacol* 6:405-430, 1966.
12. Narahashi T, Frazier D T, Yamada M — The site of action and active form of local anesthetics. I. Theory and pH experiments with tertiary compounds. *J Pharmacol Exp Ther* 171:32-44, 1970.
13. Narahaski T, Anderson N C, Moore J W — Comparison of tetrodotoxin and procaine in internally perfused squid giant axons. *J Gen Physiol* 50:1413-1428, 1967.
14. Seeman P — The membrane action of anesthetics and tranquilizers. *Pharmacol Rev* 24:583-656, 1972.
15. Strichartz G R — The inhibition of sodium currents in myelinated nerve by quaternary derivatives of lidocaine. *J Gen Physiol* 62:37-57, 1973.
16. Heavner J E de Jong R H — Lidocaine blocking concentrations for B-and C-nerve fibers. *Anesthesiology* 40:228-233, 1974.
17. Bromage P R — The physiology and pharmacology of epidural blockade. *Clin Anesth* 2/1969:46-61, 1971.
18. Nathan P W, Sears T A — Some factors concerned in differential nerve block by local anaesthetics. *J Physiol* 157:565-580, 1961.
19. Covino B G — Comparative clinical pharmacology of local anesthetic agents. *Anesthesiology* 35:158-167, 1971.
20. Truant A P, Takman B — Local anesthetics, *Drill's Pharmacology in Medicine*. Third edition Edited by J R di Palma. New York, McGraw-Hill, 1965, chapter II.

21. Sunderland S — The connective tissues of peripheral nerves. *Brain* 88:841-853, 1965.
22. Bromage P R, Gertel M — Improved brachial plexus blockade with bupivacaine hydrochloride and carbonated lidocaine. *Anesthesiology* 36:479-487, 1972.
23. Luduena F P — Duration of local anesthesia. *Ann Rev Pharmacol* 9:503-520, 1969.
24. Catchlove R F H — The influence of CO₂ and pH on local anesthetic action. *J Pharmacol Exp Ther* 181:298-309, 1972.
25. Ross S B, Akerman S B A — Cyclization of three N-w-haloalkyl-N-methyl-aminoaceto-2,6-xylidide derivatives in relation to their local anesthetic effect in vitro and in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 182:351-361, 1972.
26. Wagman I H, de Jong R H, Prince D A — Effects of lidocaine on the central nervous system. *Anesthesiology* 28:155-172, 1967.
27. de Jong R H, Wagman I H, Prince D A — Effect of carbon dioxide on the cortical seizure threshold to lidocaine. *Exp Neurol* 17:221-231, 1967.
28. Wagman I H, de Jong R H, Prince D A — Effects of lidocaine on spontaneous cortical and subcortical electrical activity. *Arch Neurol* 18:277-290, 1968.
29. Moore D C, Bridenbaugh D — Oxygen: The antidote for systemic toxic reactions from local anesthetic drugs. *JAMA* 174:842-847, 1960.
30. Munson E S, Wagman I H — Diazepam treatment of local anesthetic-induced seizures. *Anesthesiology* 37:523-528, 1972.
31. de Jong R H, Heavner J E — Diazepam prevents local anesthetic seizures. *Anesthesiology* 34:523-531, 1971.
32. Aldrete J A, Naniel W — Evaluation of premedicants as protective agents against convulsive (LD₅₀) doses of local anesthetic agents in rats. *Anesth Analg (Cleve)* 50:127-130, 1971.