

LIPÍDEOS NAS INTOXICAÇÕES POR ANESTÉSICOS LOCAIS

Lipids in local anesthetic toxicity

Artur **UDELSMANN**, Elisabeth **DREYER**, Marcos De Simone **MELO**,
Matheus Rodrigues **BONFIM**, Luís Fernando Affini **BORSOI**, Thales Gê de **OLIVEIRA**

Trabalho realizado no Departamento de Anestesiologia e Laboratório de Anestesia Experimental da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, Campinas, SP, Brasil.

RESUMO – Introdução - Com o advento dos anestésicos locais de longa duração, a anestesia locorregional ganhou grande impulso sendo cada vez mais utilizada. Novas técnicas de bloqueios foram descritas e a técnica é frequentemente associada à anestesia geral com o objetivo de proporcionar analgesia pós-operatória. A contra-partida é a necessidade da utilização de grandes doses com risco de acidentes por injeção intravascular inadvertida; trata-se de complicação grave sem tratamento específico até há alguns anos. Em 1998 foi proposta a utilização de emulsões lipídicas em animais e a partir de 2006 vários trabalhos demonstraram o interesse dessas soluções nos casos de intoxicações por anestésicos locais com diminuição da morbi-mortalidade. O objetivo desta revisão foi fazer um levantamento da metodologia, revisando os mecanismos, interesses, limites e as condutas preconizadas atualmente. **Método** - Foram revistas algumas referências históricas sobre anestésicos locais, artigos publicados nos últimos 30 anos em revistas indexadas no Medline e em dois livros-texto. Foram selecionados os artigos que tratavam da intoxicação por anestésicos locais, da terapia com emulsões lipídicas, os de revisão sobre o assunto e as condutas adotadas em diversos serviços e países, sendo realizada uma síntese. **Conclusões** - A eficiência e interesse da terapia com emulsões lipídicas nas intoxicações por anestésicos locais não é mais a demonstrar; várias sociedades da especialidade já publicaram suas diretrizes e aconselham que se disponha desses produtos nos locais onde se pratica a anestesia locorregional.

DESCRIPTORES - Anestesia local. Toxicidade. Lipídeos.

Correspondência:
Artur Udelsmann,
e-mail: audelsmann@yahoo.com.br

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesses: não há

Recebido para publicação: 13/09/2011
Aceito para publicação: 20/03/2012

ABSTRACT – Introduction - With the advent of long-lasting local anesthetics, local and regional anesthesia gained considerable impetus and the use of these techniques has become increasingly widespread. New block techniques have been described and regional anesthesia is frequently associated with general anesthesia to provide postoperative analgesia. In contrast, large doses of local anesthetics are required with the risk of accidents due to inadvertent intravascular injection, which is a severe complication without a specific treatment until a few years ago. In 1998, the use of lipid emulsions was proposed in animals. Since 2006, many studies have demonstrated an interest in these solutions in cases of local anesthetic-induced toxicity with a decrease in morbidity and mortality. The aim of this review article was to research the methodology, reviewing mechanisms, interests, limitations and currently recommended treatment. **Method** - Some historical references on local anesthetics, articles published during the last 30 years in journals indexed in Medline and in two textbooks were reviewed. Articles on local anesthetic toxicity, lipid emulsion therapy, review articles on the topic and treatment adopted in diverse services and countries were selected, producing a summary. **Conclusions** - It is no longer necessary to show the effectiveness and interest in lipid emulsion therapy for local anesthetic toxicity. Various specialty societies have already published their guidelines and advice about stocking these products in any setting in which local and regional anesthetic techniques are practiced.

HEADINGS - Anesthesia, local. Toxicity. Lipids.

INTRODUÇÃO

A toxicidade dos anestésicos locais já era conhecida muito antes da introdução da cocaína na prática médica. Em 1868 o médico peruano Moreno y Maiz em pesquisa em Paris, onde estaria fazendo um doutorado, descreveu em animais os primeiros sinais e sintomas²². Isso 16 anos antes do uso da cocaína em 1884 por Karl Köller pela primeira vez em anestesia oftalmológica¹⁴. Após, seu uso rapidamente se difundiu e nos anos seguintes ela passou a ser utilizada em injeções em troncos nervosos

assim como por via espinhal e peridural¹⁰. Rapidamente começaram a ser descritos casos de intoxicações pela cocaína⁵, inclusive com vários óbitos¹⁹. Logo ficou clara a necessidade da síntese de drogas menos tóxicas. Paulatinamente inúmeros agentes foram surgindo; destes se destacaram a procaína sintetizada em 1905, a tetracaína em 1930, a lidocaína em 1944, a clorprocaína em 1955, a mepivacaína em 1957, a prilocaína em 1960 e em 1963 a bupivacaína. Esta última, o anestésico local mais utilizado até hoje, foi grande passo na anestesia locorregional em razão da qualidade da anestesia proporcionada e pela duração de sua ação. Mas como era de se esperar, logo descrições de seus efeitos adversos começaram a ser relatados. Em 1979 Albright, em editorial na revista *Anesthesiology*, descreveu sérias complicações tóxicas da bupivacaína e da etidocaína³ e, desde então, inúmeros casos de paradas cardíacas de difícil reversão com convulsões foram notificados⁸. Preliminarmente tentou-se encontrar agentes com características semelhantes mas menos tóxicos; surgiram em 1996 a ropivacaína e em 1999 a levobupivacaína²⁹. Outros autores lançaram-se na pesquisa de um antídoto e em 1998 Weinberg e cols. demonstraram que as emulsões lipídicas, usadas em nutrição parenteral desde 1961, eram eficazes no combate à cardiotoxicidade dos anestésicos locais, aumentando em 50% a dose média letal³¹. Rosenblatt e cols. e posteriormente Litz e cols. foram os primeiros a publicar o uso bem sucedido de emulsões lipídicas no tratamento de parada cardíaca por anestésicos locais, quando a reanimação convencional havia falhado^{16,25}. Desde então vêm sendo relatados casos bem sucedidos do uso das emulsões lipídicas para tratamento dessas intoxicações^{9,30}. Mas antes do aceite pela comunidade médica sempre existirá uma trajetória a ser cumprida para novas terapias, certa relutância inicialmente, até que surjam evidências científicas e clínicas que comprovem a efetividade da terapêutica. A terapia lipídica no combate à toxicidade dos anestésicos locais, no entanto, parece ter alcançado a recomendação das sociedades médicas de Anestesiologia^{1,18,23}. E vale a pena lembrar que emulsões lipídicas têm também outras aplicações em Anestesiologia já há muito tempo: o hipnótico Propofol por exemplo, utilizado na prática há mais de 25 anos, tem como veículo de sua solução um agente lipídico²¹.

MÉTODO

Foram revistas algumas referências históricas sobre anestésicos locais, artigos publicados nos últimos 30 anos em revistas indexadas no Medline e em dois livros-texto. Foram selecionados os artigos que tratavam da intoxicação por anestésicos locais, da terapia com emulsões lipídicas, os de revisão sobre o assunto e as condutas adotadas em diversos serviços e países, sendo realizada uma síntese.

Toxicidade dos anestésicos locais

Os principais focos de interesse do médico no caso de uma intoxicação por anestésicos locais devem ser o sistema nervoso central e o aparelho cardiovascular. No cérebro as vias inibidoras são as primeiras a serem suprimidas e produzem inicialmente queixas do tipo gosto metálico na boca que podem progredir até convulsões, na medida em que as concentrações aumentam. Quando as vias excitatórias são também atingidas sobrevém apnéia e coma. Com exceção da bupivacaína a toxicidade cardiovascular fica evidente após os níveis plasmáticos já terem comprometido o sistema nervoso central; ela se traduz por arritmias e depressão miocárdica de difícil reversão principalmente, mais uma vez, quando o agente utilizado é a bupivacaína²⁸. Doses tóxicas são capazes de inibir a condução dos nódulos sinoatrial e atrioventricular prolongando o espaço PR, alargando o complexo QRS gerando bloqueios atrioventriculares de graus variados e arritmias, tanto bradicardias como taquiarritmias tipo reentrada com taquicardia ventricular ou fibrilação¹¹. A atividade terapêutica, e também a tóxica dos anestésicos locais, é atribuída ao bloqueio dos canais de Na⁺ embora os fluxos de K⁺ e Ca⁺⁺ também sejam alterados. A bupivacaína liga-se mais preponderantemente aos canais de Na⁺ abertos e inativos, o que justificaria a gravidade das suas intoxicações. A depressão miocárdica se dá por vários fatores: pela inibição da liberação de Ca⁺⁺ no retículo sarcoplasmático, pelo bloqueio dos receptores β-adrenérgicos, por diminuição da atividade da adenilciclase, pela redução da síntese do monofosfato cíclico de adenosina e da conversão de ADP em ATP²⁸.

A terapia lipídica

Até recentemente um by-pass cardiopulmonar era o único método reconhecidamente efetivo no tratamento das paradas cardíacas refratárias pela intoxicação por anestésicos locais¹⁷; não é difícil imaginar a dificuldade dessa metodologia na prática diária. Felizmente, hoje a eficácia da terapia lipídica nas intoxicações por anestésicos locais não é mais matéria de discussão. Seu emprego e interesse, mesmo nas intoxicações por inúmeras outras drogas, têm sido demonstrados tanto em animais como em humanos. As emulsões lipídicas já foram utilizadas no tratamento de intoxicações por antidepressivos cíclicos, verapamil, β-bloqueadores, barbitúricos entre outros⁷. Os anestésicos locais são moléculas hidrofóbicas e sua lipossolubilidade tem relação com a potência e toxicidade; quanto mais lipossolúvel for o agente mais facilmente transporá a membrana celular atingindo seu sítio de ação. Três mecanismos não excludentes sobre a hipótese de ação das emulsões lipídicas foram propostos.

O primeiro, o mais aceito, é da criação/expansão de uma fase lipídica plasmática que através de mecanismo de quebração das moléculas

lipossolúveis dos anestésicos locais as fixaria reduzindo a concentração da porção livre, tornando-as assim indisponíveis para os tecidos e, conseqüentemente, diminuindo a toxicidade. Essa teoria na literatura anglosaxã é denominada "lipid sink"! Este esquema simplista se baseia em três constatações: a rapidez da recuperação funcional do tecido cardíaco após o uso de emulsões lipídicas é importante e condiz com um fenômeno físico; os anestésicos locais são fixados *in vitro* pelos lipídeos e isso tanto mais quanto maior for sua lipossolubilidade, e por fim, em preparação de coração isolado submetido a concentrações tóxicas de anestésicos locais, os lipídeos aceleram a eliminação desses agentes⁴.

O segundo mecanismo tem fundamento na noção da inibição, particularmente pela bupivacaína, do transporte de ácidos graxos no interior da membrana mitocondrial²⁶. A hipótese aventada seria que as emulsões lipídicas se oporiam a essa redução da principal fonte de energia do miocárdio³².

O terceiro mecanismo tem origem na constatação que as emulsões lipídicas têm efeito inotrópico positivo em coração isolado e antagonizam a depressão miocárdica da bupivacaína em níveis lipídicos inferiores aos necessários para reduzir a concentração aquosa da bupivacaína³²; tal se faria pelo aumento dos níveis de Ca⁺⁺ intracelular⁷. Assim, vias fisiológicas, metabólicas ou inotrópicas podem todas contribuir para antagonizar a toxicidade dos anestésicos locais.

Várias preparações lipídicas estão disponíveis no mercado. Sua maior diferença é quanto à natureza da fonte de lipídeos, as de uso mais corrente são as provenientes de óleo de soja com triglicérides de cadeia longa, as de óleo de soja e óleo de coco com triglicérides de cadeias longa e média, e as que incorporam também óleo de oliva e óleo de peixe. Cada uma dessas tem seu interesse específico no caso da nutrição parenteral. Na terapia da intoxicação por anestésicos locais, as emulsões à base de triglicérides da cadeia longa, segundo uns, mostraram-se 2,5 vezes mais eficazes²⁰, enquanto outros as julgam igualmente eficientes⁶. Aquelas incorporando óleo de oliva e de peixe ainda têm sido pouco utilizadas.

Limites da terapia lipídica

Estudos experimentais e clínicos demonstraram o interesse indiscutível das emulsões lipídicas no tratamento da intoxicação por anestésicos locais. Entretanto, interferências com outros eventuais tratamentos medicamentosos dos pacientes devem ser consideradas, além do que, perfusões lipídicas em nutrição parenteral são previstas para infusão lenta; sua tolerância para a administração em bolus e grandes doses deve ainda ser comprovada. Também, estudos recentes demonstraram que em caso de hipóxia as emulsões lipídicas poderiam ter efeitos deletérios¹² e que a acidose diminuiria a afinidade dos lipídeos pelos anestésicos locais²⁰; isto implica no interesse de sua

administração precoce em casos de acidentes tóxicos, antes que acidose ou hipóxia possam limitar seu efeito terapêutico.

Diretrizes

Emulsões lipídicas podem ser infundidas em veias periféricas em razão de sua baixa osmolaridade que, em soluções a 20%, é de 270 a 345 mosm/l-1. Em nutrição parenteral a dose recomendada é de 0,7 a 1,3 g de triglicérides/kg-1/dia e os níveis de triglicérides devem ser monitorados, sendo a infusão reduzida se eles atingirem 400 mg/dl-1 e interrompida em 1000 mg/dl-1². Não desdenhando estas recomendações, as dosagens, porém, tiveram que ser adaptadas para os casos agudos de intoxicações graves por anestésicos locais. Atualmente parece irracional aguardar até que uma assístole ocorra para administrar um bolus de emulsão lipídica³². Em 2007 a Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland lançou as diretrizes hoje aceitas¹⁶ para o tratamento das intoxicações por anestésicos locais e elas foram rapidamente seguidas por outras sociedades da especialidade como a American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine²³. São elas:

1. manutenção da via aérea e oxigenação;
2. tratamento de convulsões com benzodiazepínicos;
3. bolus de emulsão lipídica 20% de 1,5 ml/kg-1 em 1 minuto;
4. iniciar infusão de emulsão lipídica 20% de 0,25 ml/kg-1/min;
5. repetir o bolus duas vezes com cinco minutos de intervalo se circulação satisfatória não for restabelecida;
6. após mais cinco minutos aumentar infusão para 0,50 ml/kg-1/min;
7. respeitar o limite superior de emulsão lipídica 20% recomendado que é de 10 ml/kg-1 em 30 minutos.

CONCLUSÃO

A anestesia locorregional atualmente é de indiscutível conforto e segurança para os pacientes; mas, não é procedimento totalmente isento de riscos, mesmo em mão hábeis. Muitos progressos foram alcançados nos últimos anos, mas estimativas recentes relatam ainda acidentes com a prática da ordem de 7,5 a 20 em cada 10.000 bloqueios periféricos e quatro em cada 10.000 peridurais realizadas¹⁸. A terapia lipídica não é mais motivo de controvérsias, visto a evidência do seu benefício e o pouco risco. Emulsões lipídicas devem estar sempre facilmente disponíveis nos locais onde pacientes recebem grandes doses de anestésicos locais como em centros-cirúrgicos¹⁵. Cirurgiões frequentemente realizam procedimentos sob anestesia local em altas doses^{24,27}; é prudente que também conheçam estas recomendações.

REFERÊNCIAS

1. AAGBI Safety Guideline. Management of Severe Local Anaesthetic Toxicity 2. Disponível em: http://www.aagbi.org/sites/default/files/la_toxicity_2010_0.pdf. Acessado 27/06/2011.
2. Adolph M, Heller AR, Koch T, Koletzko B, Kreymann KG, Krohn K, Pscheidl E, Senkal M. Lipid emulsions. Guidelines on Parenteral Nutrition. *Ger Med Sci* 2009;18:7-23.
3. Albright GA. Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology* 1979;51:285-7.
4. Aya AGM, Ripart J, Sebbane MA, de La Coussaye JE. Les émulsions lipidiques dans le traitement de la toxicité systémique des anesthésiques locaux: efficacité et limites. *Ann Fr Anesth Reanim* 2010;29 :464-9.
5. Brown DL. Local anesthetic toxicity. Em: Finucane BT. Complications of regional anesthesia; 2nd ed., New York, Springer,2007:61-73.
6. Candela D, Louart G, Bousquet PJ, Muller L, Nguyen M, Boyer JC, Peray PA, Goret L, Ripart J, Lefrant JY, de La Coussaye JE. Reversal of bupivacaine-induced cardiac electrophysiologic changes by two lipid emulsions in anesthetized and mechanically ventilated piglets. *Anesth Analg* 2010;10 Michels1473-9.
7. Cave G, Harvey M. Intravenous lipid emulsion as antidote beyond local anesthetic toxicity: a systematic review. *Acad Emerg Med* 2009;16:815-24.
8. Cuvillon P, Nouvellon M, Ripart J, Boyer JC, Dehour L, Mahamat A, L'Hermite J, Boisson C, Vialles N, Lefrant JY, La Coussaye JE de. A comparison of pharmacodynamics and pharmacokinetics of bupivacaine, ropivacaine (with epinephrine) and their equal volume mixtures with lidocaine used for femoral and sciatic nerve blocks: a double blind randomized study. *Anesth Analg* 2009;108:641-9 .
9. Dix SK, Rosner GF, Nayar M, Harris JJ, Guglin ME, Winterfield JR, Xiong Z, Mudge GH Jr.. Intractable cardiac arrest due to lidocaine successfully resuscitated with lipid emulsion. *Crit Care Med* 2011;39:872-74.
10. Feldman HS. Toxicity of local anesthetics agents. Em: Rice SA, Fish KJ eds.. *Anesthetic Toxicity*, New York, Raven-Press, 1994:107-33.
11. Groban L. Central nervous system and cardiac effects from long-acting amide local anesthetic toxicity in the intact animal model. *Reg Anesth Pain Med* 2003;28:3-11.
12. Harvey M, Cave G, Kazemi A. Intralipid infusion diminishes return of spontaneous circulation following hypoxic cardiac arrest in rabbits. *Anesth Analg* 2009;108:1163-8.
13. Harvey M. Bupivacaine-induced cardiac arrest. *Anesthesiology* 2009;11:467-9.
14. Köller K. On the use of cocaine for producing anaesthesia on the eye. *Lancet* 1884;2:990-2.
15. Kosch MC, Miller AD, Michels JE. Intravenous lipid emulsion for treatment of local anesthetic toxicity. *Ther Clin Risk Manag* 2010;6:449-51.
16. Litz RJ, Popp M, Stehr SN, Koch T. Successful resuscitation of a patient with ropivacaine-induced asystole after axillary plexus block using lipid emulsion. *Anaesthesia* 2006;61:800-1.
17. Long WB, Rosenblum S, Grady IP. Successful resuscitation of bupivacaine-induced cardiac arrest using cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1999;69:403-6.
18. Manavi MV. Lipid infusion as a treatment for local anesthetic toxicity: a literature review. *AANA J* 2010;78:69-78.
19. Mattison JB. Cocaine poisoning. *Med Surg Rep* 1891;60:645-50.
20. Mazoit JX, Le Guen R, Beloeil H, Benhamou D. Binding of long-lasting local anesthetics to lipid emulsions. *Anesthesiology* 2009;110:380-6.
21. Mirtallo JM, Dasta JF, Kleinschmidt KC, Varon J. State of the art review: Intravenous fat emulsions: current applications, safety profile, and clinical implications. *Ann Pharmacother* 2010;44:688-700.
22. Moréno y Maiz T. Recherches chimiques et physiologiques sur l'erythroxylym coca du Pérou et la cocaine. Paris, Louis Lecter Libraire Editeur,1868;76-9.
23. Neal JM, Bernardis CM, Butterworth JF 4th, Di Gregorio G, Drasner K, Hejtmanek MR, Mulroy MF, Rosenquist RW, Weinberg GL. ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:152-61.
24. Ribeiro FAZ, Padron F, Castro TDM, Torres Filho LCA, Fernandes BA. Herniorrafia inguinal com anestesia local em regime ambulatorial. *Rev Col Bras Cir* 2010;37:397-402.
25. Rosenblatt MA, Abel M, Fischer GW, Itzkovich CJ, Eisenkraft JB. Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology* 2006;105:217-18.
26. Shen X, Wang F, Xu S, Qiang Y, Liu Y, Yuan H, Zhao Q, Feng S, Guo X, Xu J, Yang J. A Cardiolipina é o Alvo da Cardiotoxicidade dos Anestésicos Locais? *Rev Bras Anestesiol* 2010; 60:445-54.
27. Skinovsky J, Sigwalt MF, Bertinato LP, Chibata M, Moreira LMS, Granzotto CD. Herniorrafia inguinal com anestesia locorregional. (uso de ropivacaína). *Rev Col Bras Cir* 2006;33:224.
28. Tasch MD, Butterworth JF. Toxicity of local anesthetics. *ASA Refresher Courses in Anesthesiology* 2006;34:165-79.
29. Udelsmann A, Silva WA, Moraes AC de, Dreyer E. Hemodynamic effects of ropivacaine and levobupivacaine intravenous injection in swines. *Acta Cir Bras* 2009;24:296-302.
30. Warren JA, Thoma RB, Georgescu A, Shah SJ. Intravenous lipid infusion in the successful resuscitation of local anesthetic-induced cardiovascular collapse after supraclavicular brachial plexus block. *Anesth Analg* 2008; 106:1578-80.
31. Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA, Garcia-Amaro MF, Cwik MJ. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology* 1998;88:1071-5.
32. Weinberg GL. Lipid infusion therapy: translation to clinical practice. *Anesth Analg* 2008;106:1340-2.