

ARTIGO DE REVISÃO

Efeitos secundários potencialmente desejáveis dos anestésicos locais

Potentially desirable secondary effects of local anesthetics

Estela Maris Freitas Muri¹, Maria Matilde de Mello Sposito², Leonardo Metsavaht³

RESUMO

Apesar do uso dos anestésicos locais (ALs) ter a finalidade principal de produzir bloqueios nervosos pela inibição dos canais de Na⁺, a literatura tem mostrado que esses agentes podem ter ações farmacológicas adicionais, afetando também, os canais de potássio e de cálcio e agindo em mecanismos intracelulares. Os ALs podem, além de causar anestesia, agir diretamente sobre outros receptores e suas vias de sinalização que estão envolvidos nos processos de inflamação, ativação plaquetária, nocicepção, dor periférica e arritmias, dentre outras, buscando cada vez mais, uma melhor eficácia e segurança clínica, além de novas e potencialmente úteis propriedades para os ALs. Assim, o objetivo deste estudo foi pesquisar em literatura científica e descrever uma revisão da farmacologia e dos efeitos adicionais potencialmente desejáveis dos principais anestésicos locais usados na clínica médica.

Palavras-chave: Anestésicos Locais/farmacologia, Canais de Sódio, Literatura de Revisão como Assunto

ABSTRACT

Despite the use of local anesthetics (LAs) having the primary purpose of producing nerve blockages by the inhibition of Na⁺ channels, the literature has shown that these agents may have additional pharmacological actions, also affecting the potassium and calcium channels and acting on intracellular mechanisms. Besides causing anesthesia, the LAs may act directly on other receptors and their signaling pathways which are involved in processes of inflammation, platelet activation, nociception, peripheral pain and arrhythmias, among others, increasingly seeking better clinical efficacy and safety, in addition to new and potentially useful properties for the LAs. Therefore, the aim of this study is to search the scientific literature and review the pharmacology and the additional potentially desirable effects of the LAs used in medical clinic.

Keywords: Anesthetics, Local/pharmacology, Sodium Channels, Review Literature as Topic

¹ Farmacêutica, Professora e Pesquisadora da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal Fluminense.

² Médica Fisiatra, Instituto de Medicina Física e Reabilitação do Hospital da Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Coordenadora de Ensino e Pesquisa do Instituto Brasil de Tecnologias da Saúde.

³ Médico Ortopedista e Fisiatra, CSO do Instituto Brasil de Tecnologias da Saúde.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Instituto Brasil de Tecnologias da Saúde • Dr. Leonardo Metsavaht • Rua Visconde de Pirajá, 407/307 • Rio de Janeiro / RJ • Cep 22410-003

INTRODUÇÃO

O primeiro anestésico local (AL), descoberto por acaso, foi a cocaína no século XIX. A cocaína foi primeiramente isolada em 1860 por Albert Niemann. Depois Sigmund Freud estudou suas ações fisiológicas e Carl Koller introduziu a cocaína na prática clínica, em 1884, como um anestésico de uso tópico em cirurgias oftalmológicas. Devido a sua toxicidade e propriedades aditivas, iniciou-se a pesquisa para a descoberta de substituintes sintéticos da cocaína, resultando na síntese da procaína, a qual se tornou o protótipo para os ALs por aproximadamente meio século. Em 1943, a lidocaína foi sintetizada originando, assim, a classe das aminoamidas.¹

O mecanismo de ação dos ALs está ligado ao bloqueio reversível dos canais de Na⁺ dependentes da voltagem, impedindo o influxo de Na⁺ necessário para início e propagação dos potenciais de ação, mantendo a célula em estado de repouso. A anestesia local atua paralisando as terminações nervosas sensitivas periféricas, ou então, interrompendo a transmissão da sensibilidade à dor entre terminações (nociceptores) e o encéfalo. Esses agentes podem afetar também, os canais de potássio e de cálcio e agir em mecanismos intracelulares.²

Os ALs, em geral, são bases fracas, com valores de pK_a em torno de 8-9, por isso estão parcialmente ionizados no pH fisiológico. Eles apresentam em sua estrutura uma ligação éster ou amida, a qual leva a uma maior ou menor susceptibilidade à hidrólise metabólica. As drogas contendo a função éster, por exemplo, a procaína, são normalmente inativadas no plasma ou tecidos por esterasas.³ As drogas contendo a função amida são mais estáveis e geralmente possuem tempo de meia-vida maior.^{4,5}

As características desejáveis para uma molécula anestésica incluem, além de longa duração de ação reversível e da seletividade para o bloqueio sensorial em relação ao bloqueio motor, a diminuição da toxicidade local e/ou sistêmica. Além disso, não deve ser irritante aos tecidos e também não causar lesão permanente às estruturas nervosas.⁶

Nas últimas décadas novos estudos têm revelado outros efeitos potencialmente desejáveis dos ALs, além do efeito anestésico, mostrando um futuro promissor para essa classe de compostos.

MÉTODO

A estratégia de busca bibliográfica foi realizada utilizando as seguintes bases de dados: Pubmed,

Medline, base Bireme (Biblioteca Virtual em saúde), Scopus e Cochrane Library, além de livros didáticos. Todos os anos disponíveis foram pesquisados, sendo usadas as seguintes palavras-chave e frases relevantes: Local anesthetics, side effects of local anesthetics, secondary effects of LAs, lidocaine, procaine, bupivacaine, ropivacaine, uses for local anesthetics.

Efeitos indesejados dos ALs

Os ALs interferem com a função de vários órgãos nos quais ocorrem a transmissão do impulso nervoso. Os principais efeitos tóxicos dos ALs são decorrentes de sua absorção sistêmica, após administração regional, e pode levar à neurotoxicidade e/ou cardiotoxicidade. Os ALs podem causar estímulo do SNC, produzindo agitação, nervosismo e tremor. Altas concentrações podem provocar depressão do SNC e insuficiência respiratória, levando à morte. A toxicidade cardíaca é caracterizada pela redução da excitabilidade elétrica, condução, força e contração do miocárdio. Os ALs deprimem as contrações intestinais e também relaxam o músculo liso vascular e bronquial. Eles também afetam a transmissão na junção neuromuscular. Assim, o risco de toxicidade pode ser minimizado de acordo com as seguintes premissas: i) usar a menor concentração possível, se necessário diluir; ii) evitar injeção direta no espaço intravascular; iii) usar epinefrina para reduzir a absorção do AL pela corrente sanguínea e prolongar os efeitos anestésicos. iv) modificar a dosagem para pacientes com maiores riscos de toxicidade sistêmica.^{1,7,4}

Lidocaína (Xilocaína, Lignocaína)

A lidocaína representa o AL protótipo da classe das amidas. Produz anestesia mais rápida e intensa comparada a igual concentração de procaína. Suas ações simpaticolíticas somadas a sua ação anestésica podem substituir a procaína nos pacientes que tenham contra-indicação com os derivados do grupo do ácido *p*-aminobenzóico (PABA) ou ésteres, mas é 50% menos vasodilatadora que a procaína. Não deve ser utilizada em casos de hipersensibilidade ao grupo amida, em pacientes com transtornos neurológicos, cardíacos, hepático e com hiper ou hipotensão arterial severa.

Os ALs, em baixas concentrações, são capazes de suprimir a descarga espontânea em neurônios sensoriais responsável pela dor neuropática. Assim, eles têm sido longamente usados para analgesia na neuropatia diabética, neuralgias, lesões periféricas de nervos e distrofia simpática reflexa. Entretanto, apesar da sua eficácia no tratamento da dor, ALs sistêmicos têm seu uso limitado pelas suas reações adversas no sistema nervoso central.^{8,9}

O uso de formulações tópicas de ALs pode ser uma alternativa eficaz para sistemas de liberação sistêmica no tratamento da dor crônica. Tais formulações são amplamente usadas como anestésicos tópicos em pequenos processos cirúrgicos e no tratamento da neuralgia pós-herpética (NPH), principalmente em idosos os quais são mais suscetíveis as reações adversas sistêmicas.^{11,12}

Vários trabalhos descrevem a eficácia do uso tópico de adesivos de lidocaína 5% no tratamento da NPH. O mecanismo de ação proposto para a lidocaína consiste na redução da geração e condução dos impulsos periféricos da dor através do bloqueio dos canais de Na⁺ dos nociceptores lesados situados diretamente abaixo do sítio de aplicação.¹²⁻¹⁴

A síndrome complexa da dor regional (SCDR) pode ser tratada com o bloqueio regional anestésico para promover analgesia e possibilitar a medicina física e reabilitação. O bloqueio simpático pelo uso da lidocaína endovenosa que, atuando no fenômeno de *wind up*, auxilia na dessensibilização do segmento acometido, tem sido utilizado a bastante tempo no tratamento da SCDR.¹⁵

A síndrome dolorosa miofascial (SDM) é uma das causas mais comuns de dor músculo-esquelética. Um estudo foi realizado para comparar os efeitos de adesivos de lidocaína, placebo e infiltração de bupivacaína 0,5% sobre os sintomas da SDM, em termos de dor, incapacidade e hipersensibilidade tecidual local. Todos os sintomas foram aliviados com o uso dos adesivos de lidocaína e infiltração de bupivacaína em comparação ao placebo, enfatizando uma terapia preferencial com os adesivos de lidocaína em pacientes cujo desconforto causado pela infiltração seria particularmente grande.¹⁶ Sabe-se também que a lidocaína é capaz de controlar a dor, muitas vezes lancinante, nas contraturas musculares das dorsalgias.¹⁷

A injeção nos tecidos moles com corticosteróides e anestésicos locais pode propiciar alívio da lombalgia crônica associada a síndrome miofascial ou fibromialgia.¹⁸ Um ensaio clínico com 25 pacientes foi realizado com o objetivo de demonstrar os resultados iniciais obtidos, utilizando-se a técnica de injeção de pontos de gatilho com lidocaína 1%, sem vasoconstritor, no tratamento da dor lombar crônica de origem miofascial. Os resultados confirmaram a efetividade da técnica nas algias lombares crônicas que se mostraram resistentes às outras formas de tratamento, enfatizando a inativação dos pontos de gatilho como uma modalidade terapêutica eficiente.¹⁹

O creme EMLA (lidocaína 2,5% + prilocaína 2,5%) é uma das formulações tópicas mais

conhecidas contendo lidocaína. Ele fornece benefício máximo depois de aplicado com um curativo oclusivo, para melhorar a absorção, em 30-60 minutos. EMLA é muito utilizado em anestesia da pele para pequenos procedimentos vasculares e tratamentos a laser superficial.^{20,21}

O creme ELA-Max, comercializado no Brasil com o nome de Dermomax (lidocaína 4%), também é uma formulação tópica bastante utilizada no alívio temporário da dor associada a pequenos cortes que atingem somente a epiderme, pequenas queimaduras (1º grau), irritações e picadas de insetos. Também é usado antes de procedimentos como venopunção, injeções intradérmicas, subcutâneas ou intramusculares ou tratamento da pele a laser. É um anestésico tópico com uma tecnologia que potencializa a absorção do produto na pele e promove rápido início de ação, com efeito prolongado. O medicamento possibilita a dispersão das substâncias ativas graças às esferas fosfolipídicas de múltiplas camadas, que imitam os lipídeos cutâneos e incorporam-se ao extrato córneo da pele.^{22,23}

Uma outra forma farmacêutica usada no tratamento da NPH consiste no uso de spray dose-mensurada de lidocaína 8% (*Xylocaine pump spray*, XPS). Testes clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo foram realizados em pacientes com NPH, sendo que 79% dos mesmos mostraram-se satisfeitos com a terapia, devido a imediata analgesia, falta de reações adversas sistêmicas e conveniência do uso do spray.²⁴ O mesmo spray de lidocaína foi usado com sucesso em um teste clínico no tratamento da neuropatia periférica pós-traumática, resultando em uma redução da escala análoga visual para a dor contínua.²⁵

Drogas antiarrítmicas constituem a principal terapia para a supressão da fibrilação atrial. A classe I desses agentes antiarrítmicos são, geralmente, anestésicos locais, que agem sobre as membranas do nervo e miocárdio por redução na condução inibindo a fase zero do potencial de ação. A lidocaína intravenosa é especificamente indicada nas arritmias ventriculares relacionadas com isquemia miocárdica.^{26,27} Os reações adversas incluem as propriedades eméticas e convulsivantes que envolvem predominantemente o SNC e coração.²⁸

Diversos estudos demonstraram a interação sinérgica dos anestésicos locais com os bloqueadores neuromusculares (BNM) *in vitro* e *in vivo* por via venosa e peridural.^{29,30} A associação de um BNM e um anestésico local resulta em potencialização dos efeitos bloqueadores neuromusculares. Cardoso et al³¹ descreveram os efeitos da lidocaína sobre a farmacodinâmica do rocurônio, um BNM indicado

para situações onde há necessidade de intubação traqueal rápida. Nesse estudo, a lidocaína administrada previamente ao rocurônio não foi capaz de encurtar o início de ação deste BNM, porém prolongou sua duração farmacológica sem prolongar o tempo para a recuperação completa da função neuromuscular.

Uma alternativa para o uso da lidocaína baseia-se em seus efeitos neuroprotetores em casos de isquemia cerebral.³² Lei et al^{33,34} estudaram os efeitos neuroprotetores de pequenas doses (10µmol/L) de lidocaína em um modelo de isquemia cerebral em ratos e concluíram que o pré-tratamento com o AL reduziu significativamente tamanho da necrose isquêmica, melhorou os resultados neurológicos e inibiu a perda de peso pós-isquêmica. Apesar dos bons resultados em modelos animais, testes em humanos são ainda necessários para futura inclusão na prática clínica.

A lidocaína, dentre outras drogas antiinflamatórias e anticoagulantes testadas, apresentou melhores resultados quanto a diminuição da incidência da doença da descompressão neurológica em um teste com ratos, tendo uma melhor chance de sucesso em uma terapia adjuvante para esta doença.³⁵

Vários estudos mostram que o uso de infusão intravenosa de lidocaína diminui o tempo de estadia hospitalar, melhora a analgesia e a motilidade gastrointestinal pós-operatória (íleo pós-operatório). A ação antiinflamatória da lidocaína pode ser o mecanismo potencial responsável por esses efeitos benéficos.^{36,37}

Os ALs também apresentam atividade antiviral descrita em vários trabalhos. Um estudo duplo-cego controlado por placebo em pacientes com vírus herpes simplex apresentou bons resultados com a aplicação tópica de um creme de lidocaína/prilocaína. Esse tratamento resultou em redução de 50% dos sintomas e erupções resultantes da infecção viral.^{38,39}

Procaína (Novocaína)

A procaína foi o primeiro AL sintético injetável introduzido em 1905. Hoje em dia só é utilizada em infiltrações de partes moles, bloqueio de pontos de gatilho e mesoterapia. A procaína pode ser usada como um AL alternativo para casos de reações alérgicas aos ALs do grupo amida.^{40,41}

A procaína é utilizada nas preparações de penicilina G, pois o pico de concentração plasmática desta, após injeção intramuscular, declina rapidamente devido ao seu tempo de meia-vida que é de 30 min. A penicilina G procaína libera lentamente a penicilina G a partir do local de injeção e produz concentrações baixas, mas contínuas do antibiótico no corpo,

podendo ser encontrada no músculo em até cinco dias após a injeção. A presença da procaína também torna a injeção menos dolorosa devido ao seu efeito anestésico.^{42,43}

A infiltração com procaína 0,5% é um recurso terapêutico eficiente na SDM. O uso da procaína se justifica pela vantagem de se conseguir um efeito rápido e pela sua menor toxicidade muscular local. Também a baixa concentração do anestésico reduz o risco de reações adversas sistêmicas.^{44,45}

Jin et al descreveram um trabalho sobre o desenvolvimento de novas formulações de procaína em gel com propriedades bioadesivas adequadas. Foram estudados diferentes potencializadores da permeabilidade, tais como, os glicóis e os surfactantes não-iônicos, na tentativa de otimizar a velocidade de permeabilidade através da pele. O gel de procaína contendo óleo éter de polioxietileno apresentou o dobro da atividade analgésica comparado ao controle, enfatizando a eficácia do uso de potencializadores em formulações bioadesivas de gel de ALs.⁴⁶

A procaína e seus derivados também têm sido estudados com agentes anticâncer agindo pela inibição da DNA metiltransferase e inibindo o crescimento de células cancerígenas de mama. Vários trabalhos têm enfatizado a procaína como um promissor agente para uma futura terapia anticâncer baseada na epigenética.⁴⁷⁻⁴⁹ O cloridrato de procaína tem demonstrado aumentar a atividade antitumoral bem como reduzir a nefro e hemotoxicidade da cisplatina, uma droga bastante utilizada no tratamento de carcinomas de ovário e testículo, em testes com ratos. Os efeitos protetores e potencializadores da procaína e seus metabólitos podem ser atribuídos aos seus efeitos diretos e indiretos sobre a farmacocinética e farmacodinâmica da cisplatina.⁵⁰ A atividade antitumoral de um complexo cloridrato de platina (DPR) formado entre a procaína e a cisplatina também é descrita. Este estudo sugere que o DPR age pela indução da apoptose e apresenta um mecanismo de ação seletivo contra dois tipos de tumores, o neuroblastoma e o SCLC (*small-cell lung cancer*). O DPR, apesar de ser um composto de platina monofuncional, é capaz de formar um aducto bifuncional pela liberação do resíduo de procaína.^{51,52}

A procaína, quando em uma mistura com outros medicamentos, diminui a absorção vascular e aumenta o tempo de ½ vida, permitindo uma difusão rápida, completa e prolongada dos medicamentos, apesar da sua potência anestésica ser cinco vezes menor que a da lidocaína e seu tempo de ação ser bastante curto. Admitindo-se que a eficácia de um produto sobre uma patologia local seja função de seu tem-

po de presença perto da lesão, a procaína pode ser considerada como um vetor terapêutico eficaz. Ela é muito menos tóxica que a maioria das lidocaínas.⁵³ Todas essas características provavelmente fazem da procaína uma droga atrativa no método mesoterápico.^{17,54}

Bupivacaína (Marcaína, Sensorcaína)

A bupivacaína está disponível para uso clínico em sua forma racêmica de enantiômeros. O enantiômero S, a levobupivacaína (Chirocaína), é menos cardiotoxicidade e parece apresentar menor potência anestésica. O uso da levobupivacaína é descrito para anestésias epidural, caudal e espinhal, também em bloqueios nervosos periféricos, para anestesia oftálmica e dentária, em diferentes indicações pediátricas e anestesia regional intravenosa.⁵⁵

Os ALs mais amplamente utilizados na terapia da dor aguda e crônica são os do tipo aminoamida. A bupivacaína é um potente anestésico capaz de produzir anestesia prolongada. Essa característica, mais a sua tendência de fornecer um bloqueio sensorial maior que motor, fez da mesma uma droga popular para analgesia prolongada no período pós-operatório.^{42,56}

Diversos autores descrevem a redução substancial da dor pós-operatória após colecistectomia laparoscópica com o uso de anestesia local intraperitoneal.⁵⁷⁻⁵⁹ Em um desses testes clínicos, levobupivacaína 0,5% foi administrada em pacientes pós-cirúrgicos, resultando em diminuição significativa da dor e necessidade do uso de opióides, enfatizando a eficácia e segurança da técnica.⁵⁹

Anestésicos locais podem ser usados intrarticularmente para a prevenção da dor após cirurgia artroscópica de joelho, em uma terapia de analgesia preemptiva, a qual permite atenuar ou prevenir o desenvolvimento da sensibilização central induzida pela cirurgia.^{60,61} Entretanto, a duração da analgesia fornecida por estes anestésicos é curta e os pacientes podem necessitar de uma analgesia com opióides.⁶² Elsharnouby et al⁶³ estudaram a influência da adição de sulfato de magnésio, um antagonista de receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), na injeção intra-articular de bupivacaína em pacientes pós-cirúrgicos, na tentativa de melhorar e prolongar a analgesia causada por este anestésico local. Sabe-se que os receptores de NMDA localizados nas vias da dor periférica e visceral têm importante papel na nocicepção. Esse estudo revelou uma melhor analgesia pós-operatória com a terapia bupivacaína-sulfato de magnésio em comparação ao placebo.⁶⁵

A clonidina, um agonista α_2 adrenérgico, é adicionada aos ALs intratecal para melhorar a

analgesia intra-operatória e aumentar a duração do bloqueio sensorial e motor. Ela potencializa os efeitos dos opióides e dos ALs, atuando nos receptores acoplados aos canais de K^+ , aumentando a condutância extracelular do K^+ .^{66,67}

Um estudo objetivando diferenciar a eficácia das propriedades analgésicas da levobupivacaína sozinha ou em combinação com a clonidina,⁶⁸ quando administradas como uma infusão epidural, foi realizado para o tratamento da dor pós-operatória em pacientes que sofreram substituição completa dos quadris. A terapia em combinação das duas drogas foi bem tolerada e apresentou melhor analgesia comparada ao uso do AL sozinho.⁶⁹

Levando-se em conta que um AL deve apresentar como características desejáveis uma longa duração de ação, seletividade e baixa toxicidade local e/ou sistêmica, uma alternativa que atualmente tem se mostrado capaz de promover estes efeitos é a liberação modificada, através de formação de complexos de inclusão com ciclodextrinas ou lipossomas.^{70,71} Moraes et al⁷¹ descreveram um trabalho sobre a formação de complexos de inclusão de levobupivacaína com ciclodextrinas, enfatizando a liberação e caracterização desses complexos. Esse trabalho mostrou que a complexação do AL causou mudanças nas propriedades do fármaco, como aumento de solubilidade e modificação no perfil de liberação.

A bupivacaína forma estruturas estáveis com plasmídeos de DNA encapsulados com lipossomas. Dentro dessas estruturas o DNA é protegido da degradação pela nuclease. A administração intramuscular e intradérmica de misturas de DNA e bupivacaína gera uma melhor resposta imune quando comparada ao uso do DNA sozinho. O complexo bupivacaína-DNA serve como um sistema de liberação de DNA em vacinas e terapia genética.^{72,73}

Alguns ALs, incluindo a lidocaína, tetracaína, prilocaína e bupivacaína, têm a capacidade de inibir o crescimento da *Candida albicans*. Um estudo com a lidocaína e bupivacaína mostrou que esses agentes apresentaram ação fungistática em pequenas concentrações devido ao dano metabólico do fungo, enquanto que, em maiores concentrações, apresentaram ação fungicida devido a danificação direta da membrana citoplasmática.⁷⁴

Ropivacaína (Naropin)

A ropivacaína e a levobupivacaína são dois ALs de longa ação introduzidos recentemente no mercado. A ropivacaína possui início de ação moderada, longa duração, bloqueio da condução e separação significativa entre o bloqueio sensorial e motor. Foi desenvolvida como uma

alternativa à bupivacaína e, por ser um composto isomericamente puro, parece apresentar menos efeitos cardiotoxicos e sobre o SNC,⁷⁵ sendo útil na administração epidural, infiltração e alívio da dor pós-operatória.^{76,77}

Apesar do uso dos ALs ter a finalidade de produzir bloqueios nervosos pela inibição dos canais de Na^+ , torna-se claro que esses agentes podem ter ações terapêuticas adicionais, afetando também, os canais de potássio e de cálcio e agindo em mecanismos intracelulares.^{2,78}

O uso da anestesia e analgesia peridural está associado à significativa redução da incidência de trombose venosa profunda (TVP) e tromboembolismo pulmonar (TEP) após cirurgia ortopédica ou urológica. A anestesia peridural exerce efeitos protetores sobre o sistema da coagulação ao prevenir o estado de hipercoagulabilidade perioperatória.⁷⁹ Höne-mann et al demonstraram a inibição da via de sinalização da tromboxana A_2 (TXA_2) com o uso da ropivacaína, bupivacaína e lidocaína, em modelo recombinante, com interferência sobre a agregação plaquetária, o que pode explicar, em parte, as ações antitrombóticas da analgesia peridural e infusão venosa de AL.^{79,80}

Os ALs têm também apresentado ações antiinflamatórias influenciando várias funções celulares como fagocitose e produção de superóxido, as quais são relevantes nos processos inflamatórios.³⁹ Nesse contexto, o trabalho realizado por Blumenthal et al⁸¹ descreveram os efeitos antiinflamatórios de doses baixas e clinicamente relevantes de ropivacaína sobre os neutrófilos e células pulmonares endoteliais e epiteliais *in vitro* e *in vivo*.

A administração intravenosa de ALs é descrita para pacientes com hiper-reatividade bronquial como método para suavizar a broncoconstrição durante intubação traqueal. Groeben et al concluíram que a lidocaína e a ropivacaína atenuaram significativamente o broncoespasmo induzido por histamina, enfatizando que outras propriedades dos ALs, além do efeito anestésico somente, foram responsáveis pela atenuação da hiper-reatividade bronquial.^{82,83}

Alguns estudos sugerem uma atividade microbiana para os ALs contra um grande espectro de patógenos humanos. O mecanismo de ação para a atividade anti-bacteriana ainda não está totalmente esclarecido, mas acredita-se que essa atividade se deva à um rompimento da membrana celular, levando ao extravasamento dos componentes celulares e conseqüente morte da célula.^{84,85} Os efeitos anti-bacterianos não dependem somente do comprimento da cadeia alquílica do AL, mas também da configuração química do composto, apresentando uma maior potência para

o isômero R. Assim a ropivacaína, um isômero S puro, apresentou menor atividade antibacteriana comparada a outros ALs, como a bupivacaína e lidocaína.⁸⁶

CONCLUSÃO

Os ALs apresentam uma variedade de ações farmacológicas, não só a anestesia local pela inibição dos canais de Na⁺, mas também por ação em outros sítios receptores e mecanismos intracelulares. Apesar do grande interesse da comunidade científica nessas ações terapêuticas alternativas dos ALs, muitos desses estudos têm sido conduzidos somente em modelos animais, limitando ainda, o uso adicional desses compostos em outras patologias. Assim mais testes clínicos em humanos são necessários antes da implementação de terapias alternativas com ALs.

A busca por uma melhor eficácia e segurança clínica, além de novas e potencialmente úteis propriedades para os ALs consiste no objetivo das futuras pesquisas desta classe de compostos.

REFERÊNCIAS

- Catterall WA, Mackie K. Local anesthetics. In: Hardmons J. Goodman and Gillman's the pharmacologic basis of therapeutics. 11th ed. Columbus, OH: McGraw Hill; 2006.
- Pecher S, Böttiger BW, Graf B, Hollmann MW. Alternative effects of local anesthetic agents. *Anaesthesiol*. 2004;53(4):316-25.
- Jewell C, Ackermann C, Payne NA, Fate G, Voorman R, Williams FM. Specificity of procaine and ester hydrolysis by human, minipig, and rat skin and liver. *Drug Metab Dispos*. 2007;35(11):2015-22.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. *Farmacologia*. 6th. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007.
- Rosenberg PH, Veering BT, Urmy WF. Maximum recommended doses of local anesthetics: a multifactorial concept. *Reg Anesth Pain Med*. 2004;29:564-75.
- Paiva LCA, Cavalcanti AL. Anestésicos locais em odontologia: uma revisão de literatura. *Publ UEPG Ci Biol Saúde*. 2005;11(2):35-42.
- Harmatz, A. Local Anesthetics: Uses and Toxicities. *Surg Clin N Am*. 2009;89(3): 587-98.
- Sawynok J. Topical and Peripherally Acting Analgesics. *Pharmacol Rev*. 2003; 55(1):1-20.
- Priest BT. Future potential and status of selective sodium channel blockers for the treatment of pain. *Curr Opin Drug Discov Devel*. 2009;12(5):682-92.
- Jensen TS, Madsen CS, Finnerup NB. Pharmacology and treatment of neuropathic pains. *Curr Opin Neurol*. 2009;22(5):467-74.
- Devers A, Galer BS. Topical lidocaine patch relieves a variety of neuropathic pain conditions: an open-label study. *Clin J Pain*. 2000;16(3):205-8.
- Sampathkumar P, Drage LA, Martin DP. Herpes zoster (shingles) and postherpetic neuralgia. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(3):274-80.
- Hempenstall K, Nurmikko TJ, Johnson RW, A'Hern RP, Rice AS. Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *PLoS Med*. 2005;2(7):e164:0628-44.
- Wallace MS. Calcium and sodium channel antagonists for the treatment of pain. *Clin J Pain*. 2000;16(2 Suppl):S80-5.
- Yeng LT, Godinho FLE, Teixeira MJ. Síndrome complexa de dor regional. In: Teixeira MJ. *Dor: contexto interdisciplinar*. Curitiba: Maio; 2003. p. 217-30.
- Affaitati G, Fabrizio A, Savini A, Lerza R, Tafuri E, Costantini R, et al. A randomized, controlled study comparing a lidocaine patch, a placebo patch, and anesthetic injection for treatment of trigger points in patients with myofascial pain syndrome: evaluation of pain and somatic pain thresholds. *Clin Ther*. 2009;31(4):705-20.
- Metsavaht L, Metsavaht O, Metsavaht R. Mesoterapia anátomo-clínica na dor músculo-esquelética. In: Teixeira MJ. *Dor: contexto interdisciplinar*. Curitiba: Maio: 2003. p. 673-88.
- Braun W. Lombalgias. In: Teixeira MJ. *Dor: contexto interdisciplinar*. Curitiba: Maio; 2003. p. 464-72.
- Lima ICM, Seguchi HHK, Imamura M, Saito ET, Pinho CP, Imamura ST. Tratamento da lombalgia crônica pela inativação de pontos-gatilho miofasciais: experiência da Divisão de Medicina Física da FMUSP. *Acta Fisiatr*. 1999;6(1):10-3.
- Kaweski S. Topical anesthetic creams. *Plast Reconstr Surg*. 2008;121(6):2161-5.
- Eldelman A, Weiss JM, Lau J, Carr DB. Topical anesthetics for dermal instrumentation: a systematic review of randomized, controlled trials. *Ann Emerg Med*. 2005;46(4):343-51.
- Tang MB, Goon AT, Goh CL. Study on the efficacy of ELA-Max (4% liposomal lidocaine) compared with EMLA cream (eutectic mixture of local anesthetics) using thermosensory threshold analysis in adult volunteers. *J Dermatolog Treat*. 2004;15(2):84-7.
- Eichenfield LF, Funk A, Fallon-Friedlander S, Cunningham BB. A clinical study to evaluate the efficacy of ELA-Max (4% liposomal lidocaine) as compared with eutectic mixture of local anesthetics cream for pain reduction of venipuncture in children. *Pediatrics*. 2002;109(6):1093-9.
- Kanai A, Kumaki C, Niki Y, Suzuki A, Tazawa T, Okamoto H. Efficacy of a metered-dose 8% lidocaine pump spray for patients with post-herpetic neuralgia. *Pain Med*. 2009;10(5):902-9.
- Kanai A, Segawa Y, Okamoto T, Koto M, Okamoto H. The analgesic effect of a metered-dose 8% lidocaine pump spray in posttraumatic peripheral neuropathy: a pilot study. *Anesth Analg*. 2009;108(3):987-91.
- Burashnikov A, Di Diego JM, Zygmunt AC, Belardinelli L, Antzelevitch C. Atrial-selective sodium channel block as a strategy for suppression of atrial fibrillation. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1123:105-12.
- Hanck DA, Nikitina E, McNulty MM, Fozzard HA, Lipkind GM, Sheets MF. Using lidocaine and benzocaine to link sodium channel molecular conformations to state-dependent antiarrhythmic drug affinity. *Circ Res*. 2009;105(5):492-9.
- Mehanna AS. Cardiac agents: cardiac glycosides, antianginal and antiarrhythmic drugs. In: Williams DA, Foye WO, Lemke TL. *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 497-517.
- Gracies JM, Simpson D. Neuromuscular blockers. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 1999;10(2):357-83.
- Taivainen T, Meretoja OA, Rosenberg PH. The effect of epidural bupivacaine on vecuronium-induced neuromuscular blockade in children. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1994;38(5):453-6.
- Cardoso LSM, Martins CR, Tardelli MA. Efeitos da lidocaína por via venosa sobre a farmacodinâmica do rocurônio. *Rev Bras Anestesiol*. 2005;55(4):371-80.
- Cao H, Kass IS, Cottrell JE, Bergold PJ. Pre or postsult administration of lidocaine or thiopental attenuates cell death in rat hippocampal slice cultures caused by oxygen-glucose deprivation. *Anesth Analg*. 2005;101(4):1163-9.
- Lei B, Cottrell JE, Kass IS. Neuroprotective effect of low-dose lidocaine in a rat model of transient focal cerebral ischemia. *Anesthesiology*. 2001;95(2):445-51.
- Lei B, Popp S, Capuano-Waters C, Cottrell JE, Kass IS. Lidocaine attenuates apoptosis in the ischemic penumbra and reduces infarct size after transient focal cerebral ischemia in rats. *Neuroscience*. 2004;125(3):691-701.
- Montcalm-Smith EA, Fahlman A, Kayar SR. Pharmacological interventions to decompression sickness in rats: comparison of five agents. *Aviat Space Environ Med*. 2008;79(1):7-13.
- Herroeder S, Pecher S, Schönherr ME, Kaulitz G, Hahnenkamp K, Friess H, et al. Systemic lidocaine shortens length of hospital stay after colorectal surgery: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Surg*. 2007;246(2):192-200.
- Kaba A, Laurent SR, Detroz BJ, Sessler DI, Durieux ME, Lamy ML, Joris JL. Intravenous lidocaine infusion facilitates acute rehabilitation after laparoscopic colectomy. *Anesthesiology*. 2007;106(1):11-8.
- De Amici D, Ramaoli F, Ceriana P, Percivalle E. Antiviral activity of local anaesthetic agents. *J Antimicrob Chemother*. 1996;37(3):635.
- Cassuto J, Sinclair R, Bonderovic M. Anti-inflammatory properties of local anesthetics and their present and potential clinical implications. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006;50(3):265-82.
- Morais-Almeida M, Gaspar A, Marinho S, Rosado-Pinto J. Allergy to local anesthetics of the amide group with tolerance to procaine. *Allergy*. 2003;58(8):827-8.
- Ball C, Westhorpe R. Local anesthetics--procaine (Novocaine, Ethocaine). *Anaesth Intensive Care*. 2004;32(3):303.
- Petri Jr WA. Penicillins, Cephalosporins, and other β -Lactam Antibiotics. In: Hardmons J. Goodman and Gillman's the pharmacologic basis of therapeutics. 11th ed. Columbus, OH: McGraw Hill; 2006. p. 1127-54.
- Darmstadt GL, Batra M, Zaidi AK. Parenteral antibiotics for the treatment of serious neonatal bacterial infections in developing country settings. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Jan;28(1 Suppl):S37-42.
- Yeng LT, Kaziyama HHS, Teixeira MF. Síndrome dolorosa miofascial. In: Teixeira MJ. *Dor: contexto interdisciplinar*. Curitiba: Maio; 2003. p. 271-87.
- McMillan AS, Nolan A, Kelly PJ. The efficacy of dry needling and procaine in the treatment of myofascial pain in the jaw muscles. *J Orofac Pain*. 1997;11(4):307-14.
- Jin WG, Shin SC. Preparation and evaluation of procaine gels for the enhanced local anesthetic action. *Arch Pharm Res*. 2008;31(2):235-41.
- Villar-Garea A, Fraga MF, Espada J, Esteller M. Procaine is a DNA-demethylating agent with growth-inhibitory effects in human cancer cells. *Cancer Res*. 2003;63(16):4984-9.
- Stresemann C, Brueckner B, Musch T, Stopper H, Lyko F. Functional diversity of DNA methyltransferase inhibitors in human cancer cell lines. *Cancer Res*. 2006;66(5):2794-2800.
- Castellano S, Kuck D, Sala M, Novellino E, Lyko F, Sbardella G. Constrained analogues of procaine as novel small molecule inhibitors of DNA methyltransferase-1. *J Med Chem*. 2008;51(7):2321-5.
- Viale M, Vannozzi MO, Mandys V, Esposito M. Time-dependent influence of procaine hydrochloride on cisplatin antitumor activity in P388 tumor bearing mice. *Anticancer Res*. 2001;21(1A):485-87.
- Marigiò MA, Cafaggi S, Ottone M, Parodi B, Vannozzi MO, Mandys V, et al. Inhibition of cell growth, induction of apoptosis and mechanism of action of the novel platinum compound cis-diaminechloro-[2-(diethylamino) ethyl 4-amino-benzoate, N(4)]-chloride platinum (II) monohydrochloride monohydrate. *Invest New Drugs*. 2004;22(1):3-16.

52. Ognio E, Chiavarina B, Caviglioli G, Lapide M, Viale M. Transplacental passage of Pt after treatment with the new triamine complex cis-diaminechloro-[2-(diethylamino) ethyl 4-amino-benzoate, N4]-chloride platinum (II) monohydrochloride monohydrate. *Arch Toxicol.* 2004;78(10):584-8.
53. Kasaba T, Onizuka S, Takasaki M. Procaine and mepivacaine have less toxicity in vitro than other clinically used local anesthetics. *Anesth Analg.* 2003;97(1):85-90.
54. Le Coz J. *Mésothérapie em médecine générale.* Paris: Masson; 1993.
55. Urbanek B, Kapral S. Levobupivacaine for regional anesthesia. A systematic review. *Anaesthesist.* 2006;55(3):296-313.
56. Cavalcante VO, Rocha RO, Teixeira MJ. Agentes Anestésicos e Toxina Botulínica no Tratamento da Dor. In: Teixeira MJ. *Dor: contexto interdisciplinar.* Curitiba: Maio; 2003. p.726-38.
57. Boddy AP, Mehta S, Rhodes M. The effect of intraperitoneal local anesthesia in laparoscopic cholecystectomy: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg.* 2006;103(3):282-8.
58. Bisgaard T. Analgesic treatment after laparoscopic cholecystectomy: a critical assessment of the evidence. *Anesthesiology.* 2006;104(4):835-46.
59. Papadima A, Lagoudianakis EE, Antonakis P, Filis K, Makri I, Markogiannakis H, et al. Repeated intraperitoneal instillation of levobupivacaine for the management of pain after laparoscopic cholecystectomy. *Surgery.* 2009;146(3):475-82.
60. Castro FE, Garcia JB. Preemptive analgesia with epidural bupivacaine and S(+)-ketamine in abdominal hysterectomy. *Rev Bras Anesthesiol.* 2005;55(1):28-39.
61. Dahl JB, Moïniche S. Pre-emptive analgesia. *Br Med Bull.* 2004;71:13-27.
62. Batra YK, Mahajan R, Bangalia SK, Nagi ON, Dhillon MS. Bupivacaine/ketamine is superior to intra-articular ketamine analgesia following arthroscopic knee surgery. *Can J Anaesth.* 2005;52(8):832-6.
63. Petrenko AB, Yamakura T, Baba H, Shimoji K. The role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in pain: a review. *Anesth Analg.* 2003;97(4):1108-16.
64. Bondok RS, Abd El-Hady AM. Intra-articular magnesium is effective for postoperative analgesia in arthroscopic knee surgery. *Br J Anaesth.* 2006;97(3):389-92.
65. Elsharnouby NM, Eid HE, Abou Elezz NF, Moharram AN. Intraarticular injection of magnesium sulphate and/or bupivacaine for postoperative analgesia after arthroscopic knee surgery. *Anesth Analg.* 2008;106(5):1548-52.
66. Elia N, Culebras X, Mazza C, Schiffer E, Tramèr MR. Clonidine as an adjuvant to intrathecal local anesthetics for surgery: systematic review of randomized trials. *Reg Anesth Pain Med.* 2008;33(2):159-67.
67. Pöpping DM, Elia N, Marret E, Wenk M, Tramèr MR. Clonidine as an adjuvant to local anesthetics for peripheral nerve and plexus blocks: a meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology.* 2009;111(2):406-15.
68. Tang R, Evans H, Chaput A, Kim C. Multimodal analgesia for hip arthroplasty. *Orthop Clin North Am.* 2009;40(3):377-87.
69. Milligan KR, Convery PN, Weir P, Quinn P, Connolly D. The efficacy and safety of epidural infusions of levobupivacaine with and without clonidine for postoperative pain relief in patients undergoing total hip replacement. *Anesth Analg.* 2000;91(2):393-7.
70. Araújo DR, Pinto LMA, Braga AFA, Paula E. Formulações de anestésicos locais de liberação controlada: aplicações terapêuticas. *Rev Bras Anesthesiol.* 2003;53(5):663-71.
71. Moraes CM, Abrami P, Gonçalves MM, Andréo Filho N, Fernandes AS, Paula E, Fraceto LF. Preparação e caracterização físico-química de complexos de inclusão entre anestésicos locais e hidroxipropil-β-ciclodextrina. *Quim Nova.* 2007;30(4):777-84.
72. Pachuk CJ, Ciccarelli RB, Samuel M, Bayer ME, Troutman RD, Zurawski DV, et al. Characterization of a new class of DNA delivery complexes formed by the local anesthetic bupivacaine. *Biochim Biophys Acta.* 2000;1468(1-2):20-30.
73. Hollmann MW, Durieux ME, Graf BM. Novel local anaesthetics and novel indications for local anaesthetics. *Curr Op Anaesth.* 2001;14(6):741-9.
74. Pina-Vaz C, Rodrigues AG, Sansonetty F, Martinez-de-Oliveira J, Fonseca AF, Mårdh PA. Antifungal activity of local anesthetics against *Candida* species. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2000;8(3-4):124-37.
75. Leone S, Di Cianni S, Casati A, Fanelli G. Pharmacology, toxicology, and clinical use of new long acting local anesthetics, ropivacaine and levobupivacaine. *Acta Biomed.* 2008;79(2):92-105.
76. Whiteside JB, Wildsmith JAW. Developments in local anaesthetic drugs. *Br J Anaesth.* 2001;87(1):27-35.
77. Di Cianni S, Rossi M, Casati A, Cocco C, Fanelli G. Spinal anesthesia: an evergreen technique. *Acta Biomed.* 2008;79(1):9-17.
78. Scholz A. Mechanisms of (local) anaesthetics on voltage-gated sodium and other ion channels. *Br J Anaesth.* 2002;89(1):52-61.
79. Hollmann MW, Wiecek KS, Smart M, Durieux ME. Epidural anesthesia prevents hypercoagulation in patients undergoing major orthopedic surgery. *Reg Anesth Pain Med.* 2001;26(3):215-22.
80. Hönemann CW, Hahnenkamp K, Podranski T, Strumper D, Hollmann MW, Durieux ME. Local anesthetics inhibit thromboxane A2 signaling in *Xenopus* oocytes and human K562 cells. *Anesth Analg.* 2004;99(3):930-37.
81. Blumenthal S, Borgeat A, Pasch T, Reyes L, Booy C, Lambert M, Schimmer RC, Beck-Schimmer B. Ropivacaine decreases inflammation in experimental endotoxin-induced lung injury. *Anesthesiology.* 2006;104(5):961-9.
82. Groeben H, Grosswendt T, Silvanus MT, Pavlakovic G, Peters J. Airway anesthesia alone does not explain attenuation of histamine-induced bronchospasm by local anesthetics: a comparison of lidocaine, ropivacaine, and dyclonine. *Anesthesiology.* 2001;94(3):423-8.
83. Groeben H, Peters J. Lidocaine exerts its effect on induced bronchospasm by mitigating reflexes, rather than by attenuation of smooth muscle contraction. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007;51(3):359-64.
84. Johnson SM, Saint John BE, Dine AP. Local anesthetics as antimicrobial agents: a review. *Surg Infect (Larchmt).* 2008;9(2):205-13.
85. Aydin ON, Eyigor M, Aydin N. Antimicrobial activity of ropivacaine and other local anesthetics. *Eur J Anaesthesiol.* 2001;18(10):687-94.
86. Bártai I, Kerényi M, Falvai J, Szabó G. Bacterial growth in ropivacaine hydrochloride. *Anesth Analg.* 2002;94(3):729-31.