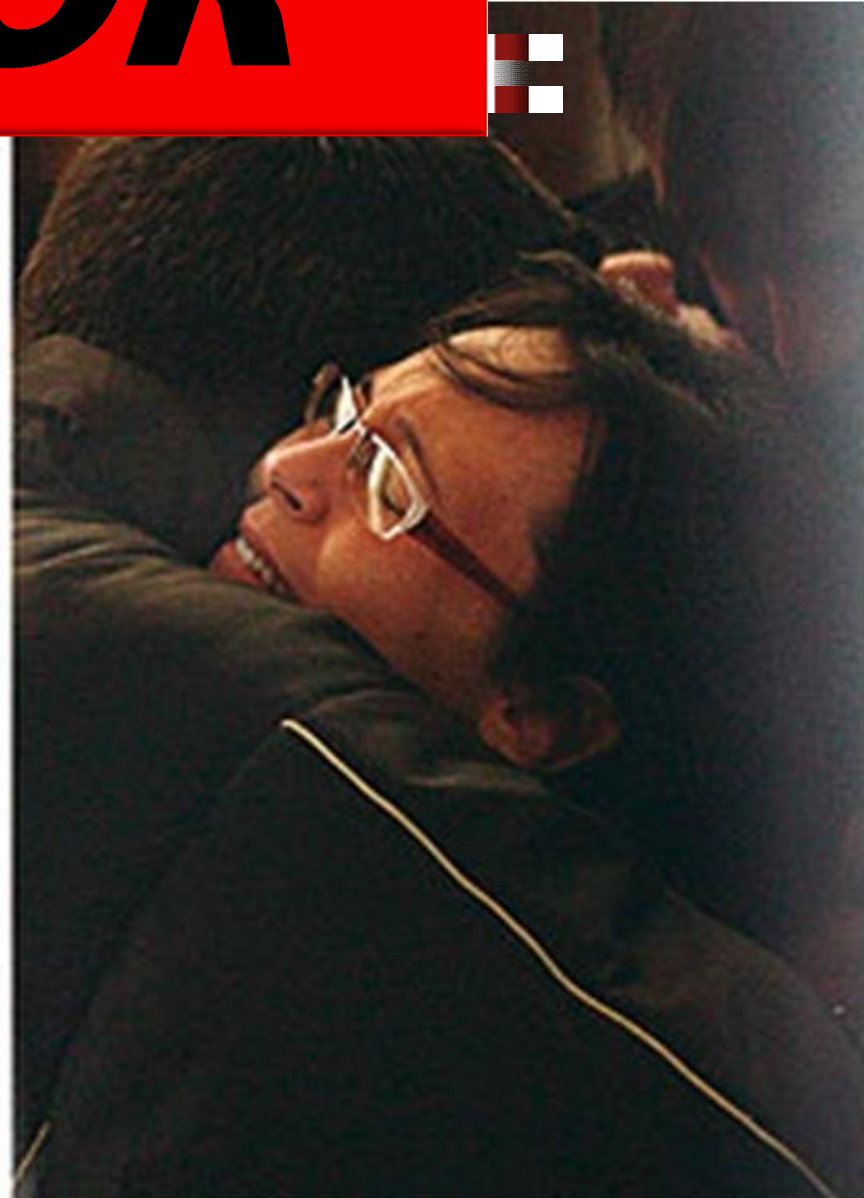


***FARMACOLOGIA DO SISTEMA
NERVOSO PERIFÉRICO:
ANESTÉSICOS LOCAIS***

***QUEM NUNCA SENTIU
DOR?***

DOR





DOR

DOR



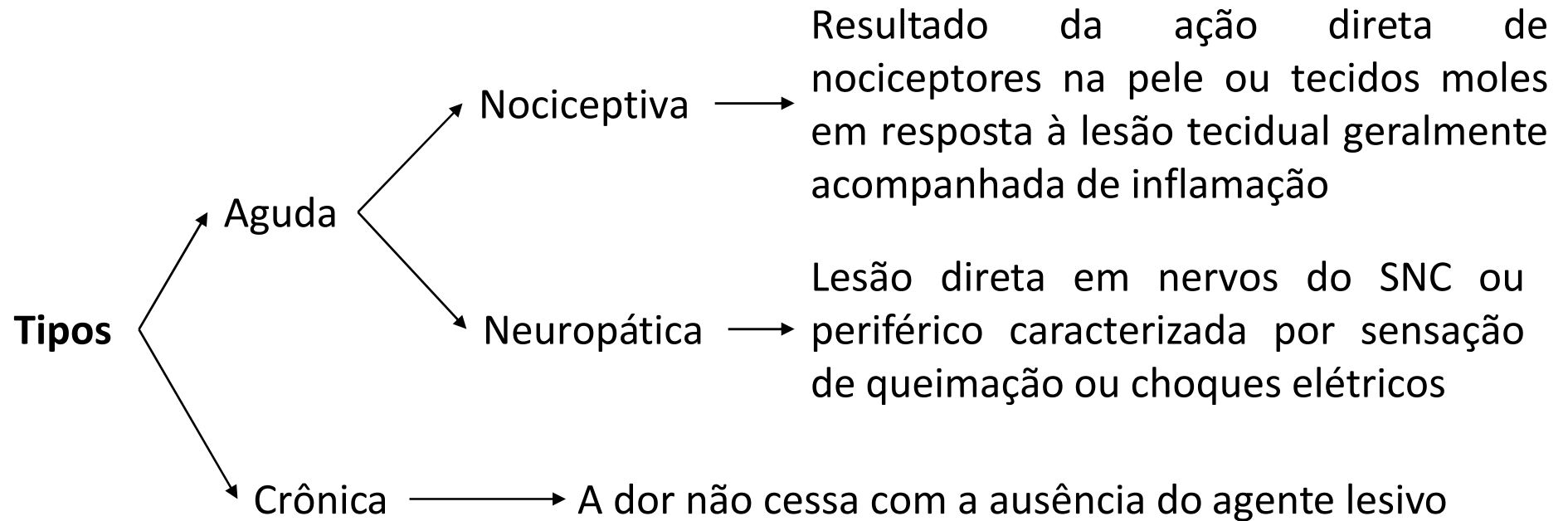
“Uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a uma injúria tecidual real ou potencial” (IASP, 1986)

PATOFISIOLOGIA DA DOR

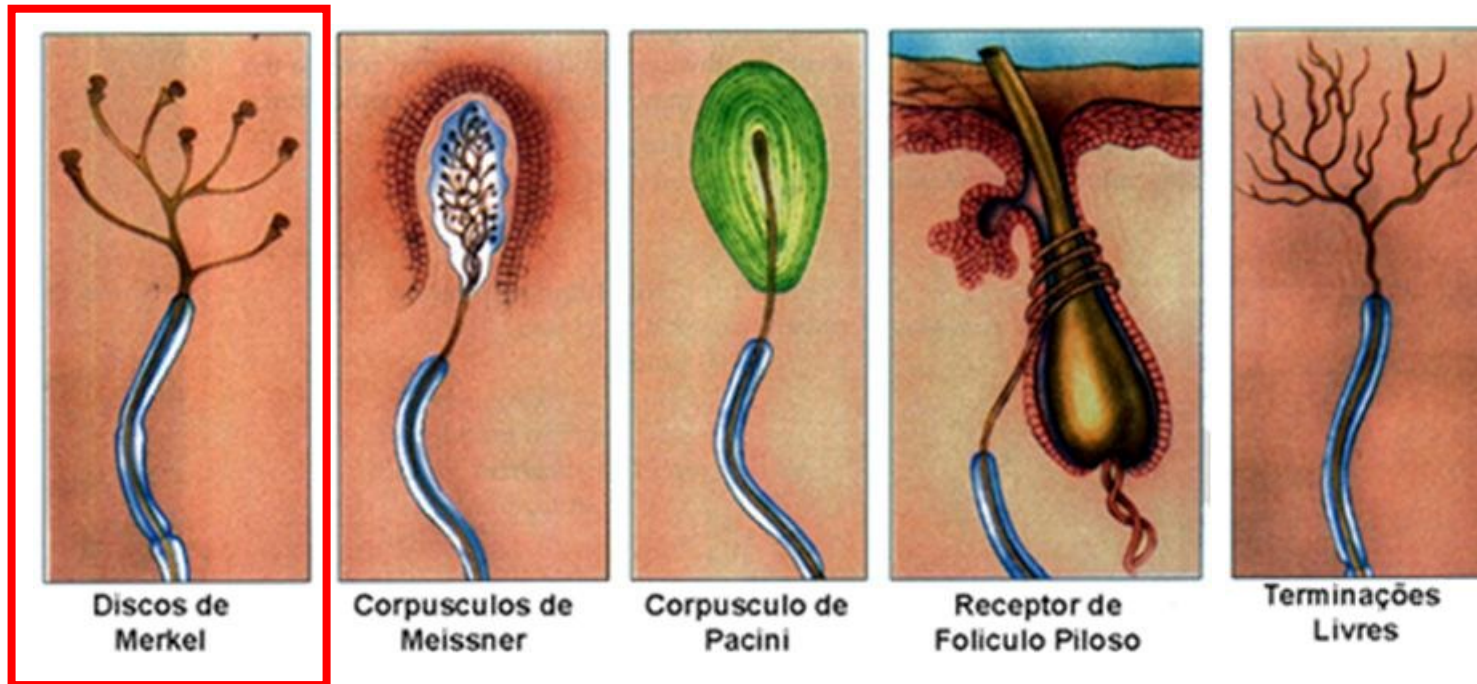
(Pathophysiology of pain)

KLAUMANN, P. R.¹; WOUK, A. F. P. F.²; SILLAS, T.¹

Enquanto o termo *nocicepção* refere-se à sensação, o termo *dor* refere-se ao conjunto formado pela *sensação e percepção* do estímulo nociceptivo. Portanto, o termo dor é adequado para designar a sensação e percepção do estímulo nocivo em humanos, mas não em animais. A incapacidade dos animais de comunicar sua experiência desagradável e, desta forma, informar a percepção do estímulo nocivo, torna a utilização do termo *nocicepção* mais adequado para estudo de dor em modelos animais. Uma proposta de definição a fim de provocar discussão seria: “**dor é uma sensação nociceptiva induzida em um tecido normal ou injuriado por estímulos físicos e/ou químicos de origem endógena e/ou exógena, assim como por disfunções patológicas e/ou psicológicas, cuja percepção causa emoções desagradáveis e/ou comportamentos aversivos**”.



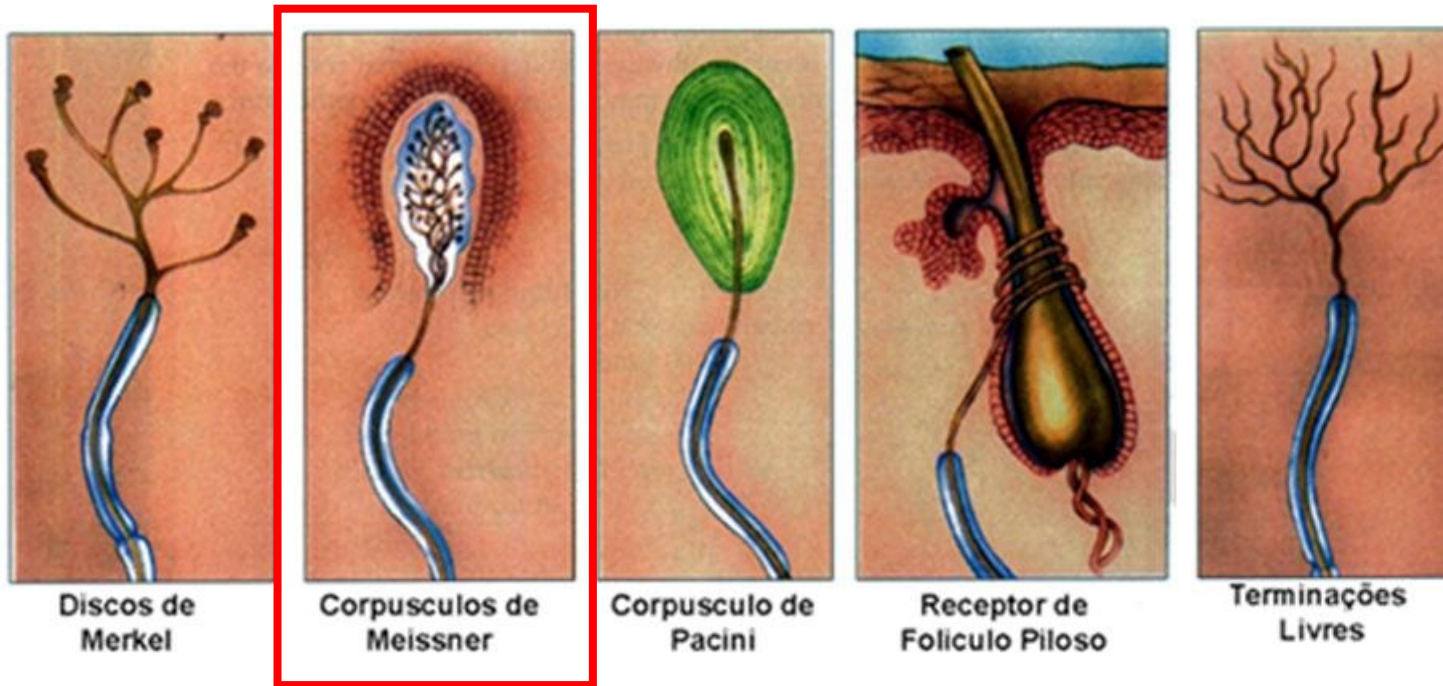
RECEPTORES SENSORIAIS



Receptores sensoriais tipo I

Amplamente espalhados nas pontas dos dedos (indicador e medio),
região bucal

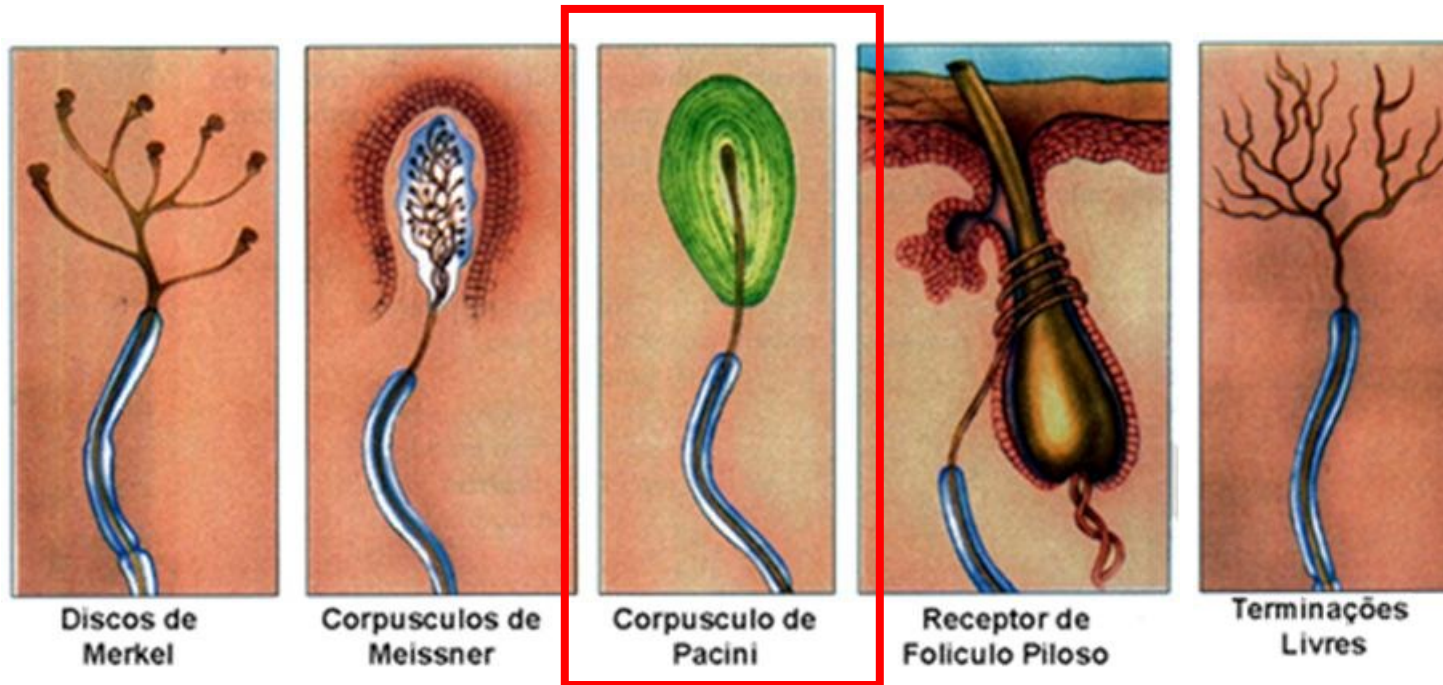
RECEPTORES SENSORIAIS



Receptores tipo D de adaptação rápida

Detectam toques na pele a uma profundidade de 10 a 100 μm e vibrações de 10 a 100 Hz.

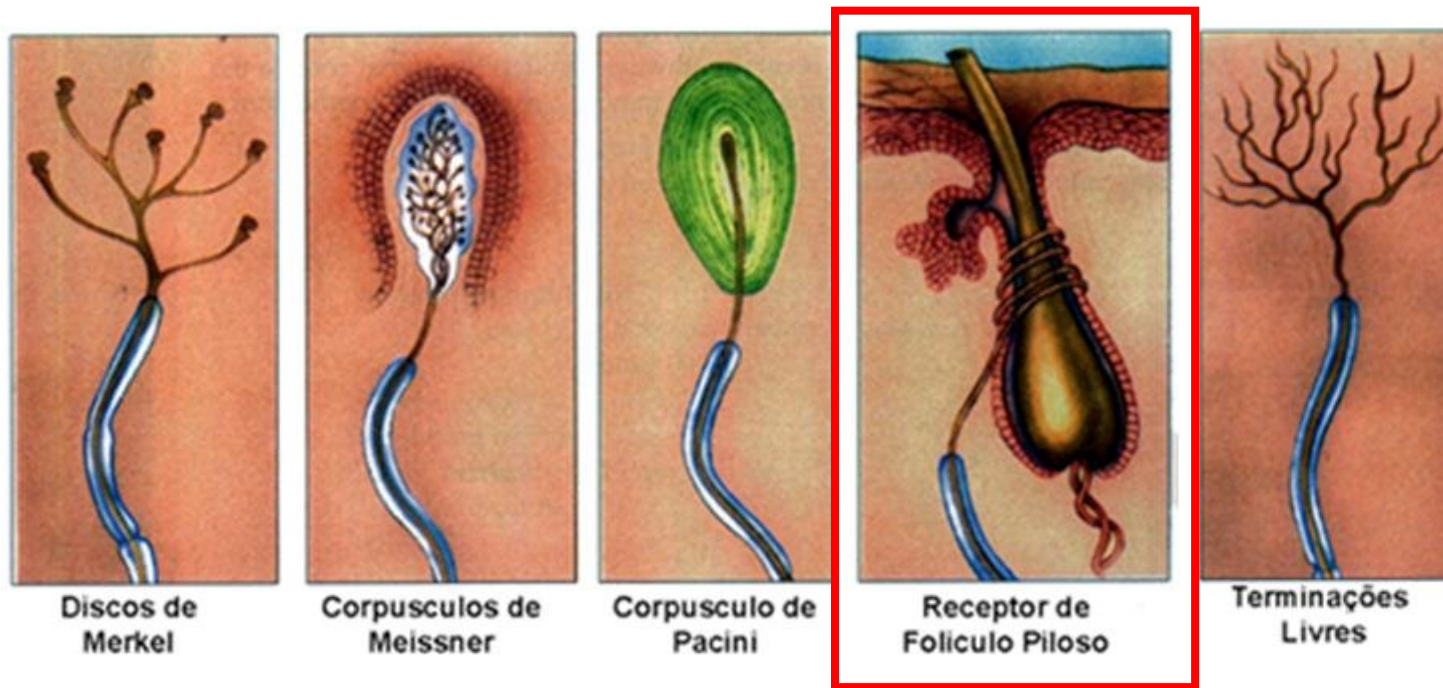
RECEPTORES SENSORIAIS



Receptores de adaptação rápida tipo III

Amplamente espalhados em todos os tecidos. Percebem vibrações de maior intensidade (100 a 400 Hz), profundidade < 3 μm .

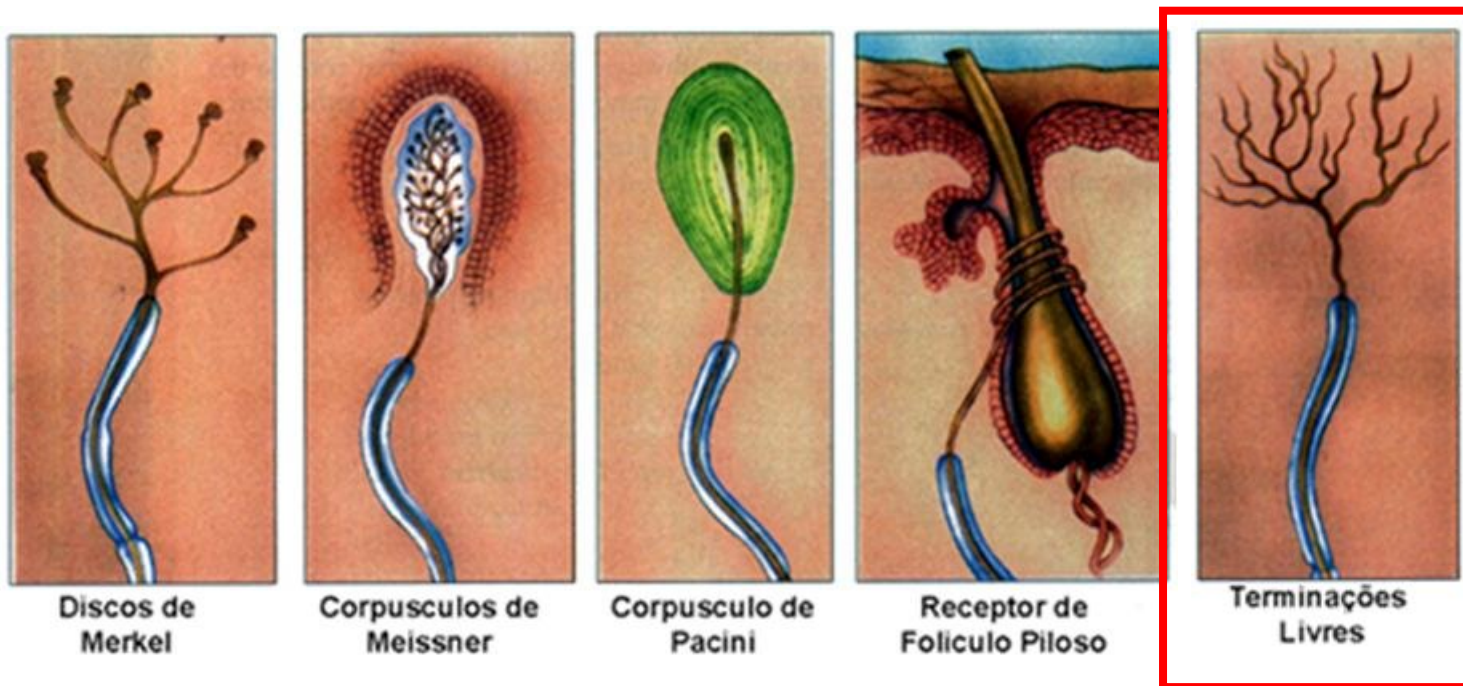
RECEPTORES SENSORIAIS



Receptores sensoriais dos folículos pilosos

Amplamente espalhados em todos os tecidos ricos em folículos pilosos, reagem à movimentação dos pelos.

RECEPTORES SENSORIAIS



Receptores da dor = nociceptores

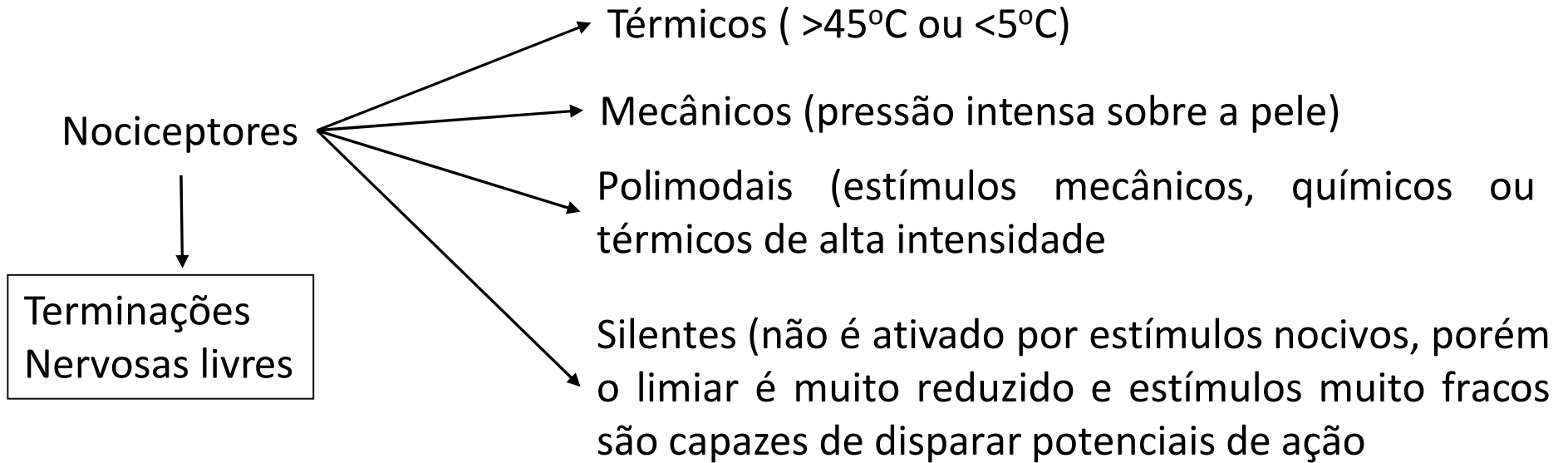
Amplamente espalhados em todos os tecidos, com a **exceção** do tecido nervoso.

Terminações livres

Térmicos

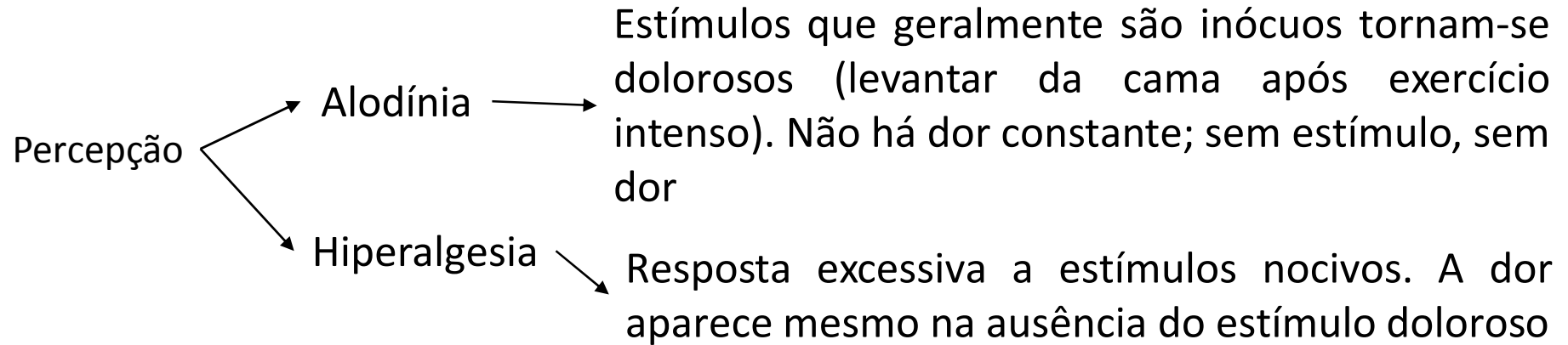
Mecânicos

Químicos



Mecanismo de ativação → Proteínas de membrana convertem sinais em potenciais despolarizantes

Ex: receptor vanilóide ativado por capsaicina ou por calor

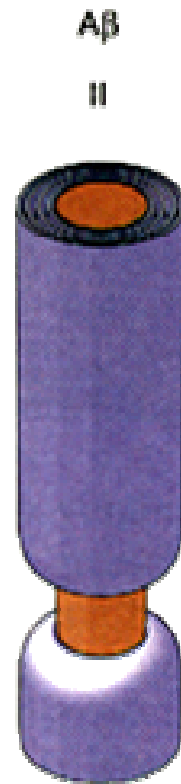


Calibre dos axônios



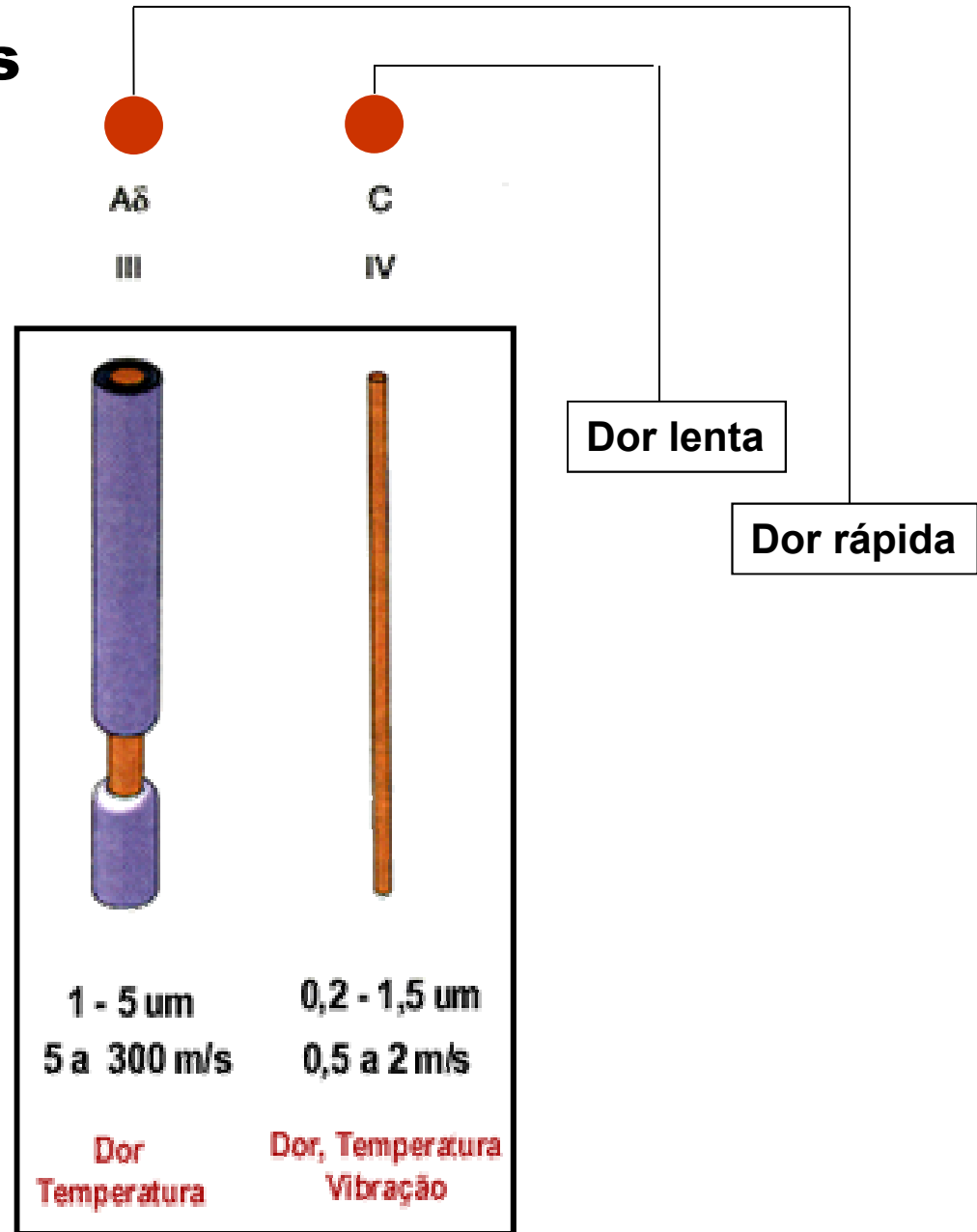
13-20µm
80 a 120m/s

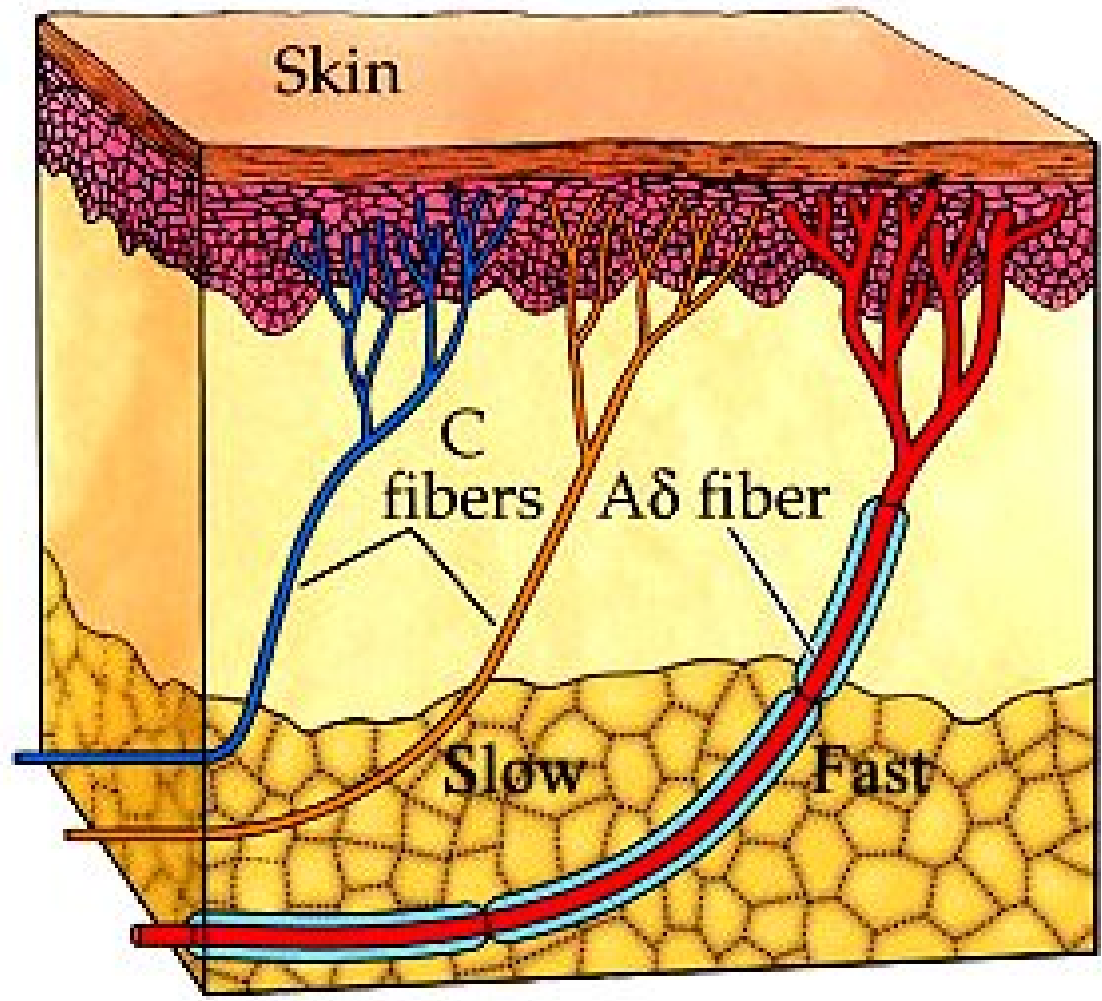
Proprioceptores
Músculos
Esqueléticos



6-10 µm
35 a 75 m/s

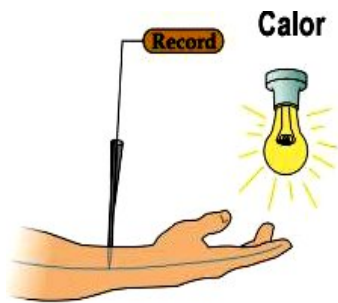
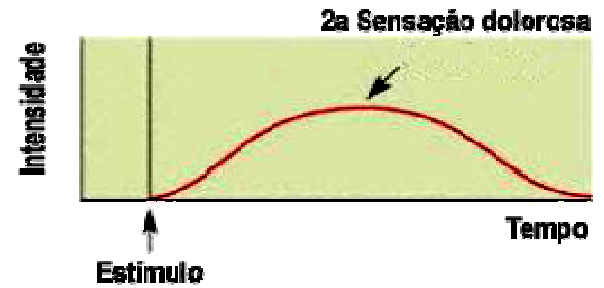
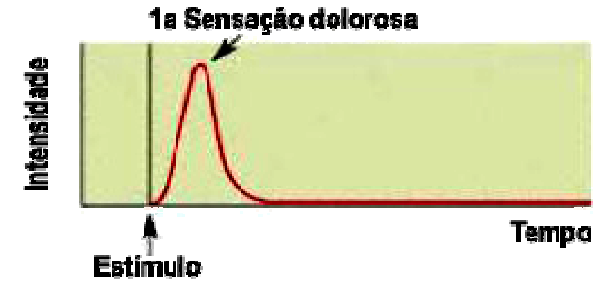
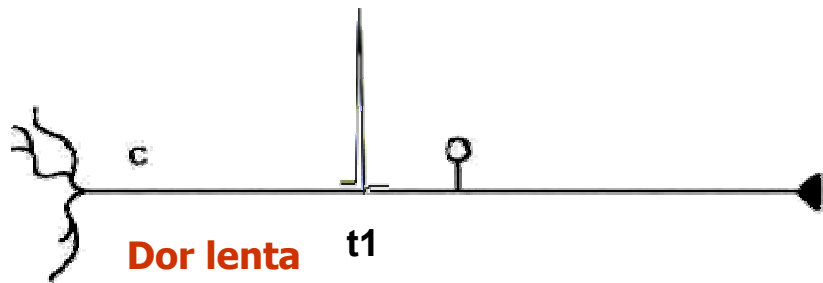
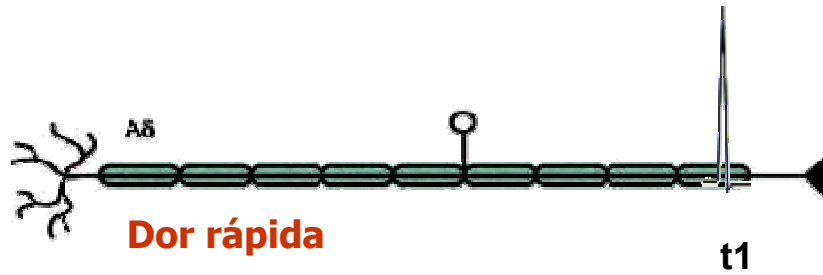
Mecanorreceptores
da Pele





BIOLOGICAL PSYCHOLOGY, Fourth Edition, Figure 8.23 © 2004 Sinauer Associates, Inc.

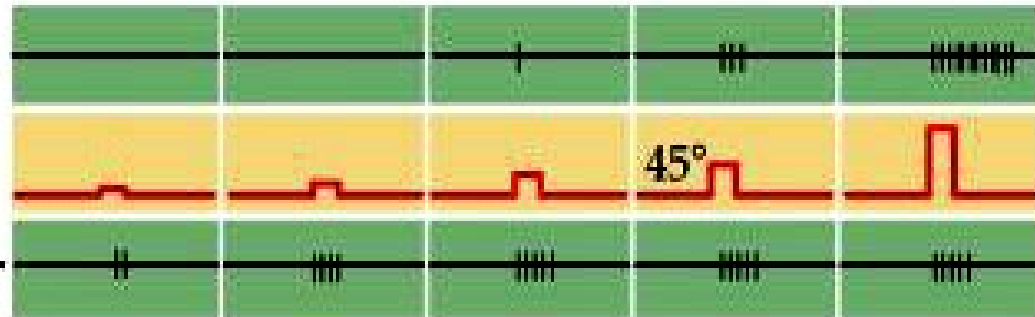
calor



Nociceptor

Estimulo

Termoceptor



Dor rápida

Em pontada e bem localizada

Fibras A δ

Condução rápida (5 – 30,0 m/s)
mecanorreceptores de alto limiar

Nociceptores unimodais

Dor lenta

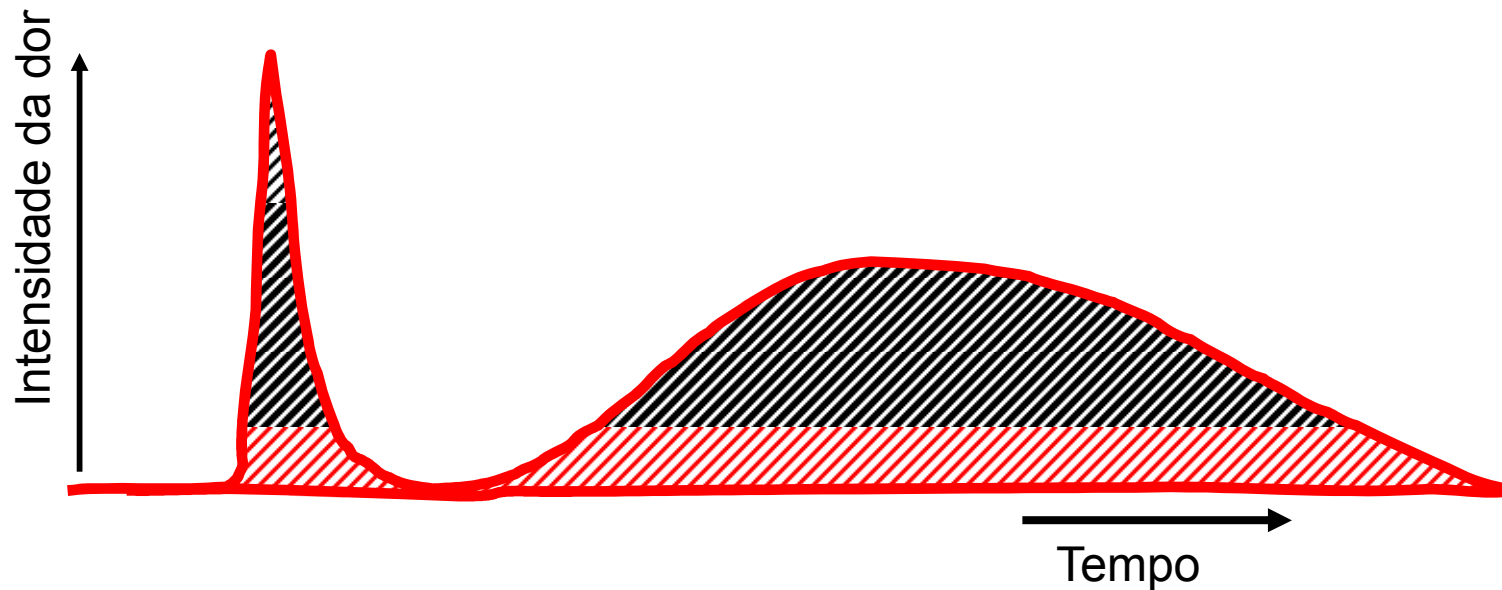
Em queimação, mal localizada e difusa

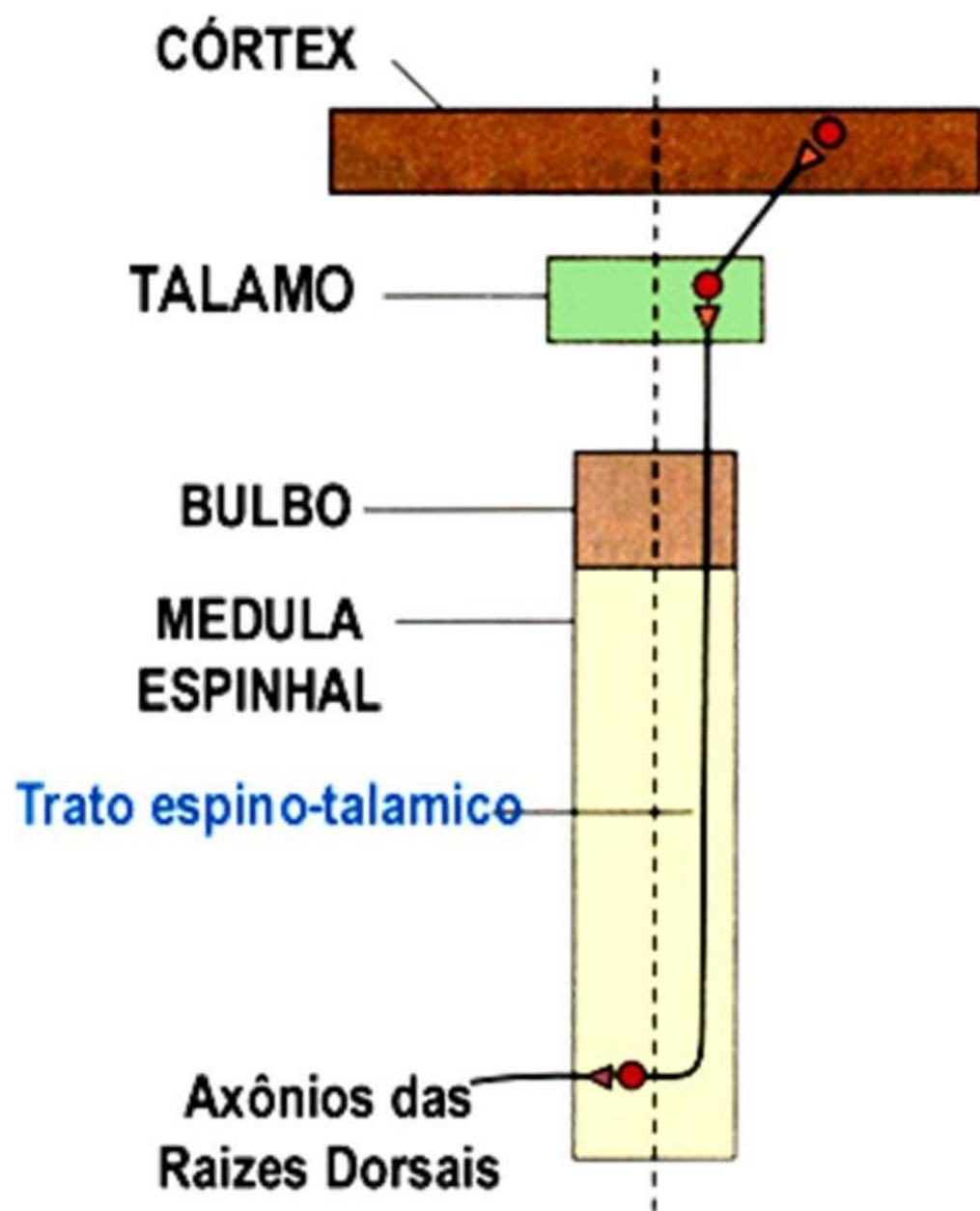
Fibras C

Condução lenta (0,5 - 2 m/s)

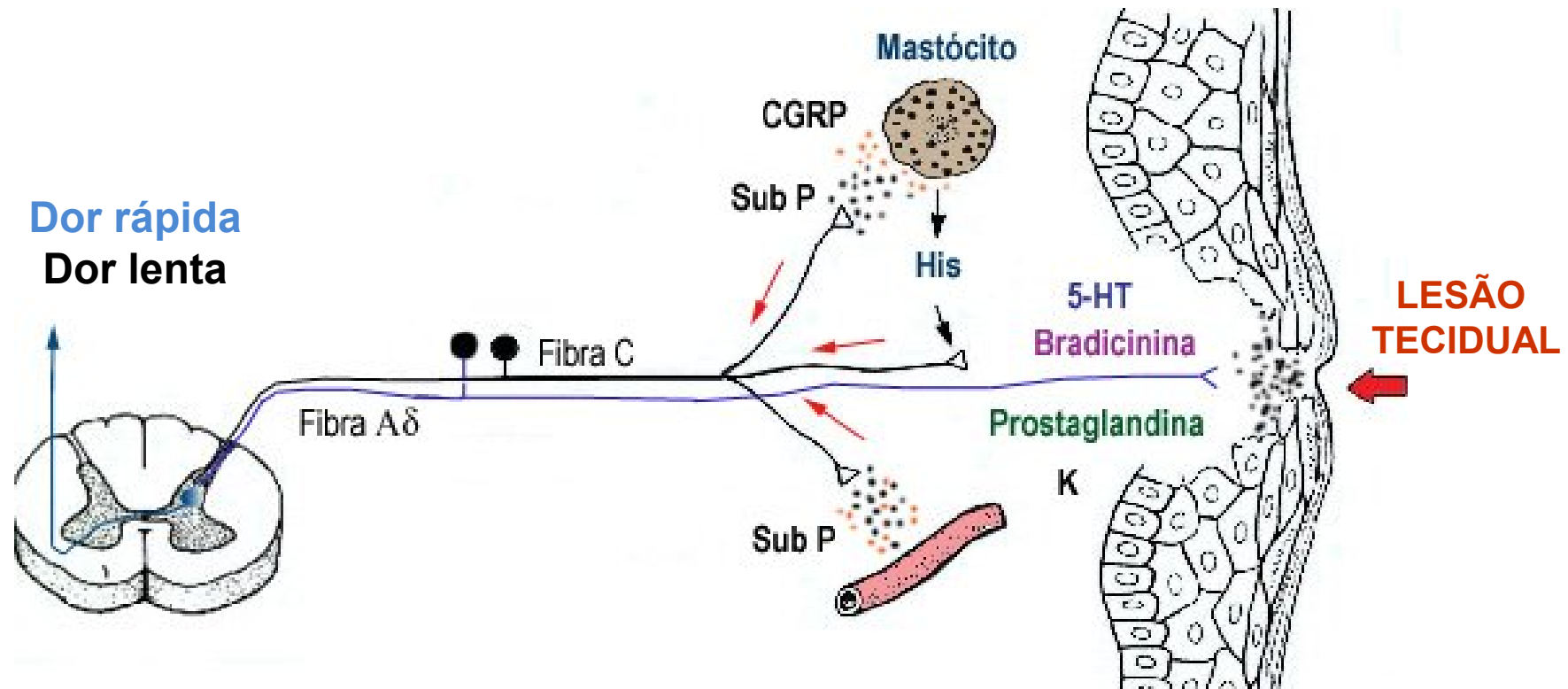
Receptores mecânicos, térmicos e
químicos

Nociceptores polimodais





MECANISMO DA DOR

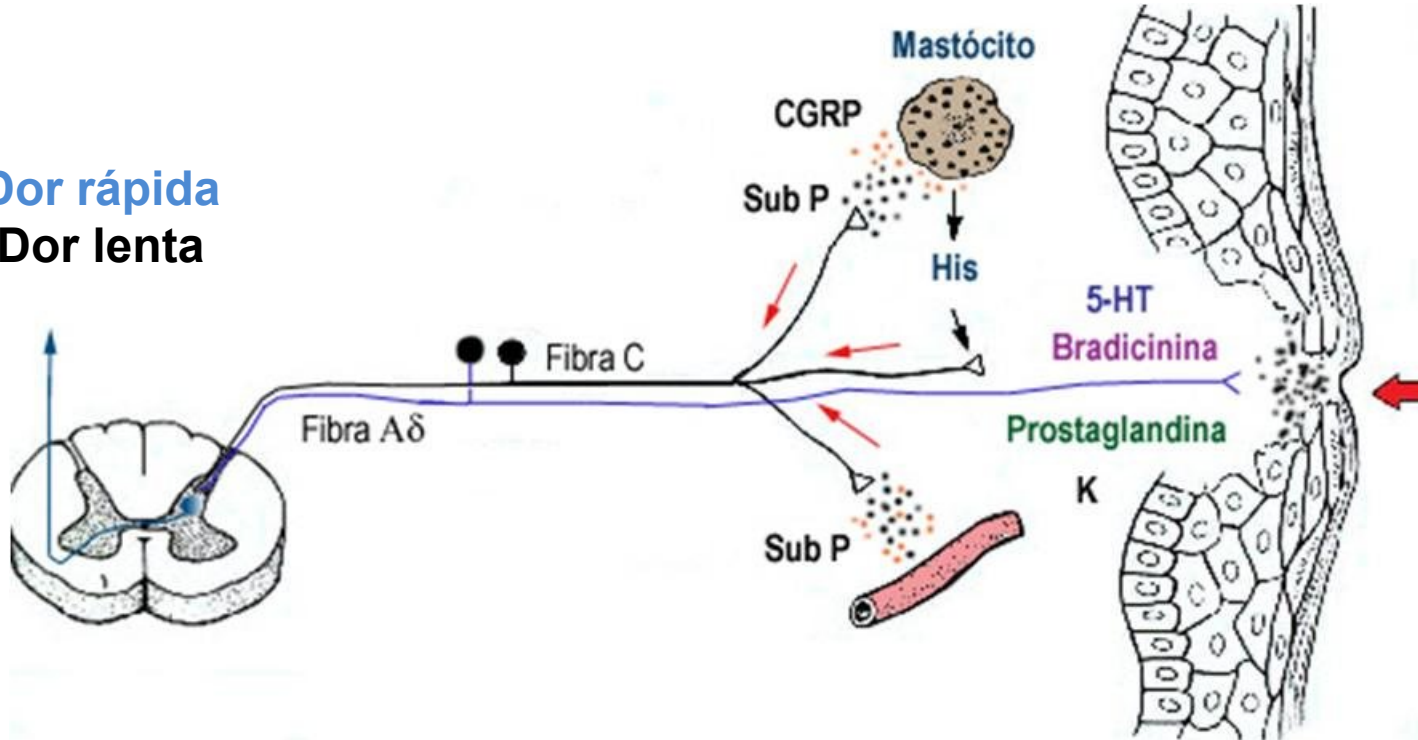


1. Sangramento → anóxia
2. Extravasamento de conteúdo celular (K^+ , bradicinina, etc)
3. Migração de mastócitos (histamina e serotonina)
4. Reação do ácido aracídico → prostaglandinas e prostaciclina
5. Os nociceptores ficam mais excitáveis, inclusive a estímulos inócuos
6. Os nociceptores apresentam **reação inflamatória neurogênica**: liberam prostaglandinas e substância P, acentuando o processo inflamatório.

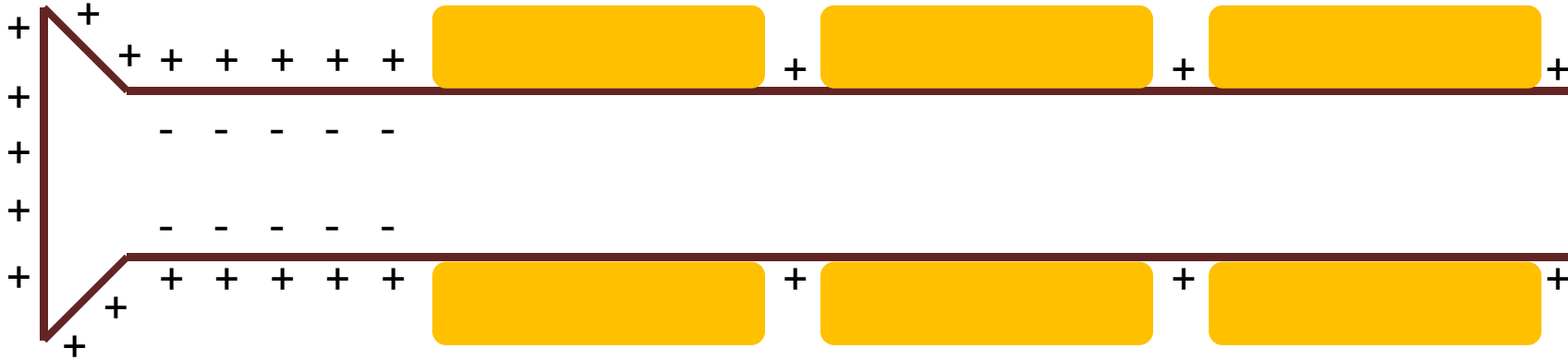
MECANISMO DA DOR



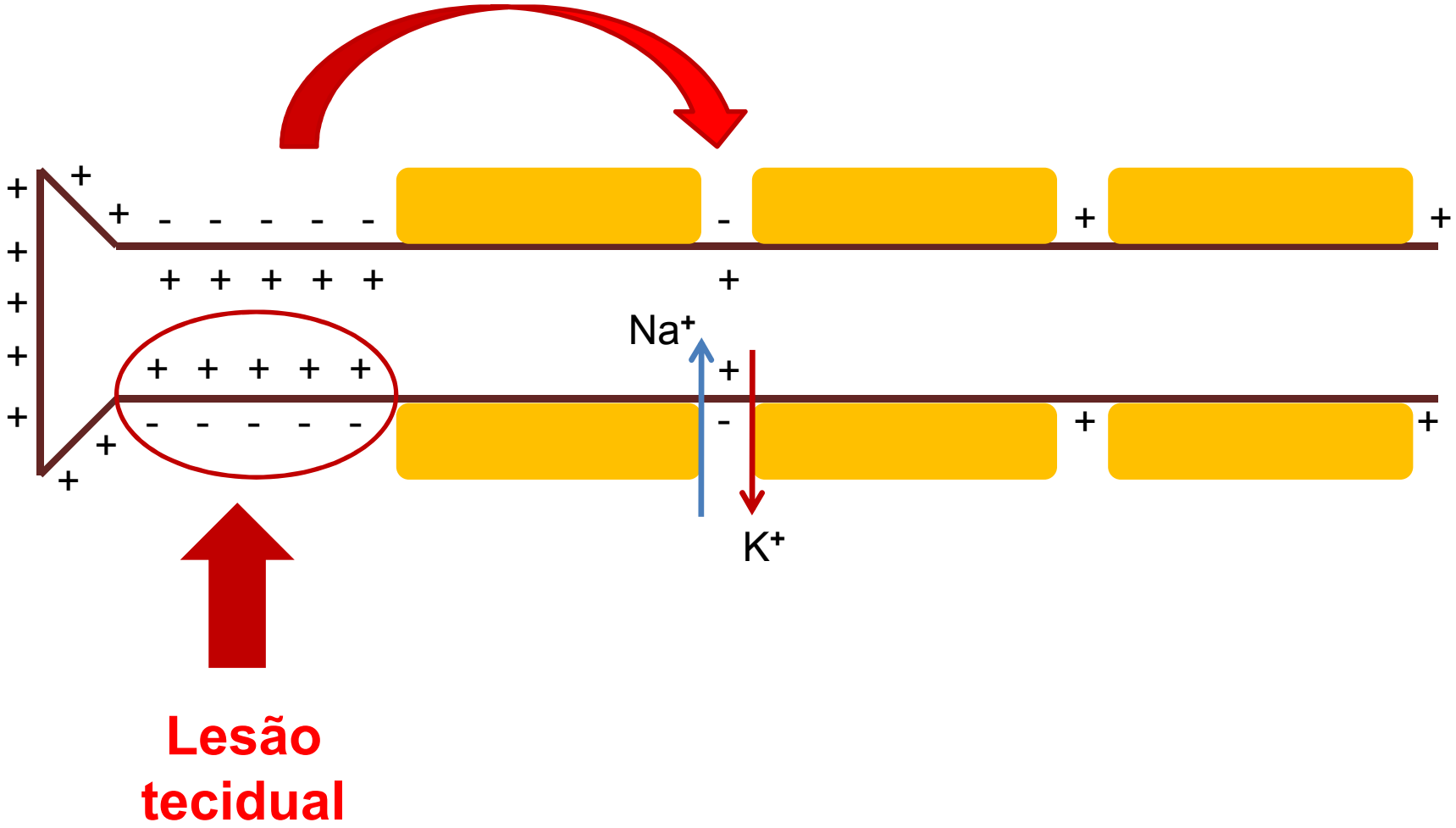
Dor rápida
Dor lenta

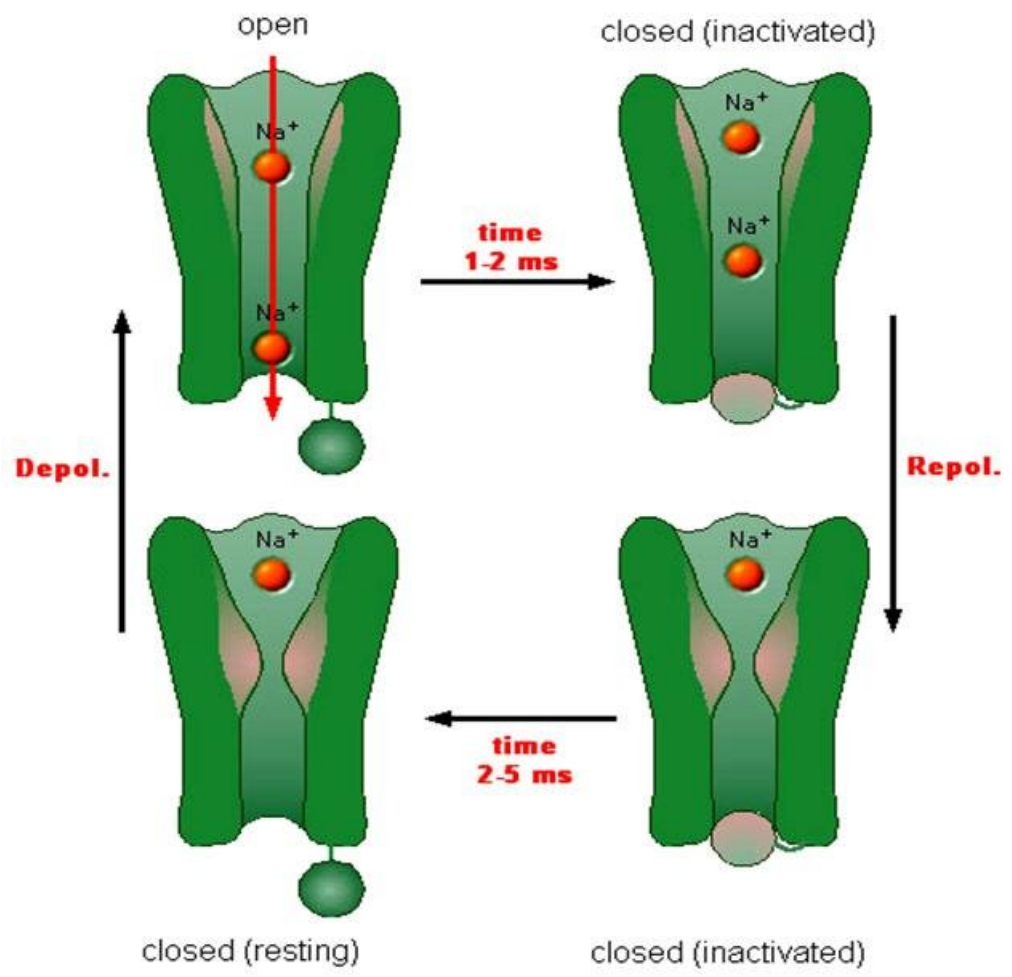


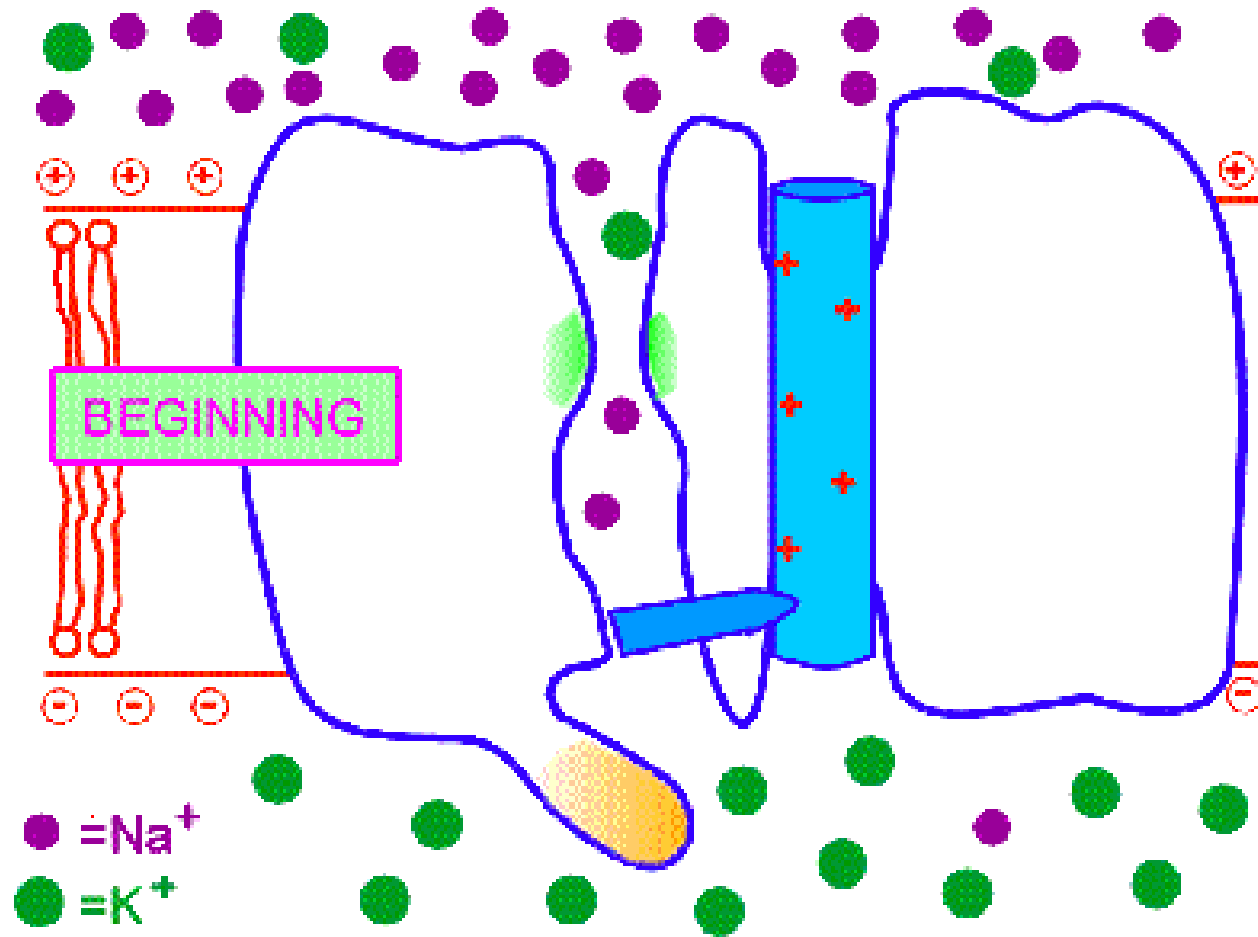
NEURÔNIO EM ESTADO DE REPOUSO



NEURÔNIO EM ESTADO DE ATIVAÇÃO







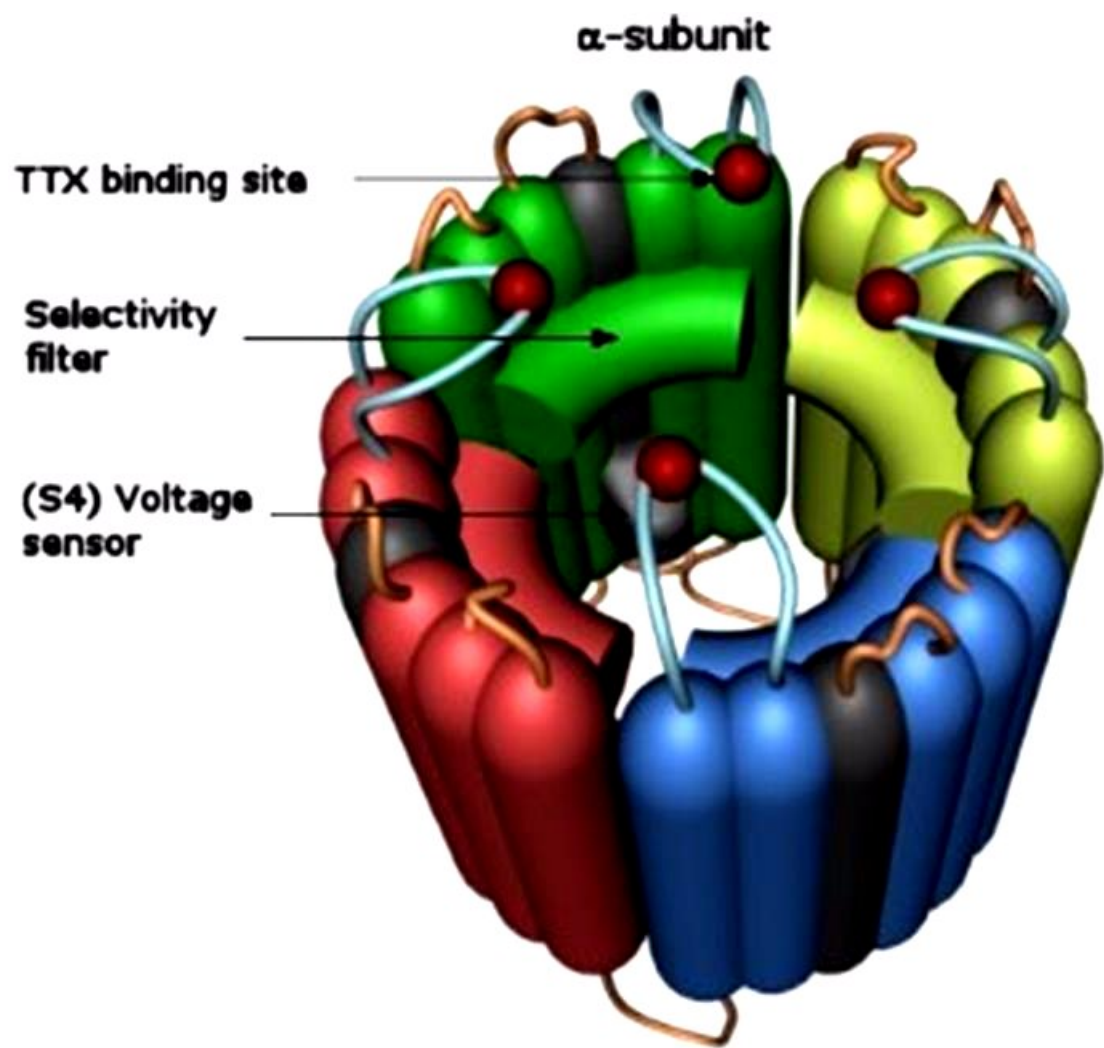
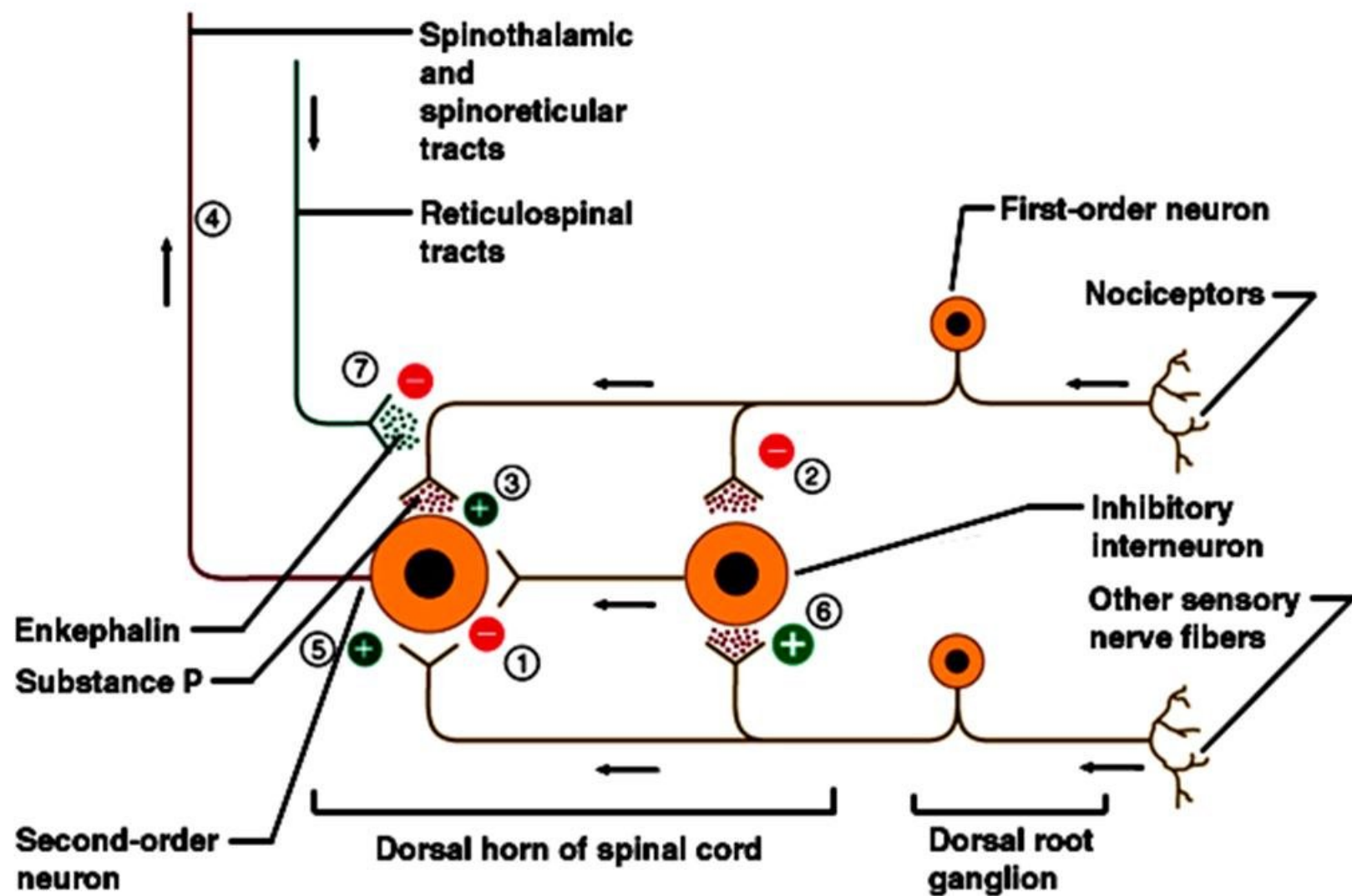


TABLE 2 - Receptor sites on sodium channels

Receptor Site	Toxin or Drug	Domains
Neurotoxin receptor site 1	Tetrodotoxin, saxitoxin, μ -conotoxin	IS5–S6, IIS5–S6, IIIS5–S6, IVS5–S6
Neurotoxin receptor site 2	Veratridine, batrachotoxin, grayanotoxin	IS6, IVS6
Neurotoxin receptor site 3	α -Scorpion toxins, sea anemone toxins	IS5–IS6, IVS3–S4, IVS5–S6
Neurotoxin receptor site 4	β -Scorpion toxins	IIS1–S2, IIS3–S4
Neurotoxin receptor site 5	Brevetoxins, ciguatoxins	IS6, IVS5
Neurotoxin receptor site 6	δ -conotoxins	Not established
Local anesthetic receptor site	Local anesthetic drugs, antiarrhythmic drugs, antiepileptic drugs	IS6, IIIS6, IVS6



CÉREBRO

S1 e Hipotálamo



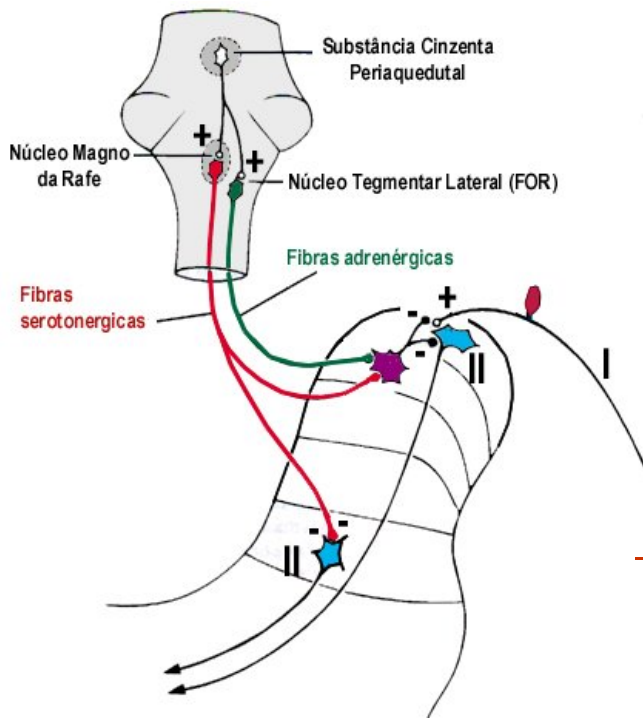
TRONCO ENCEFÁLICO

Mesencéfalo

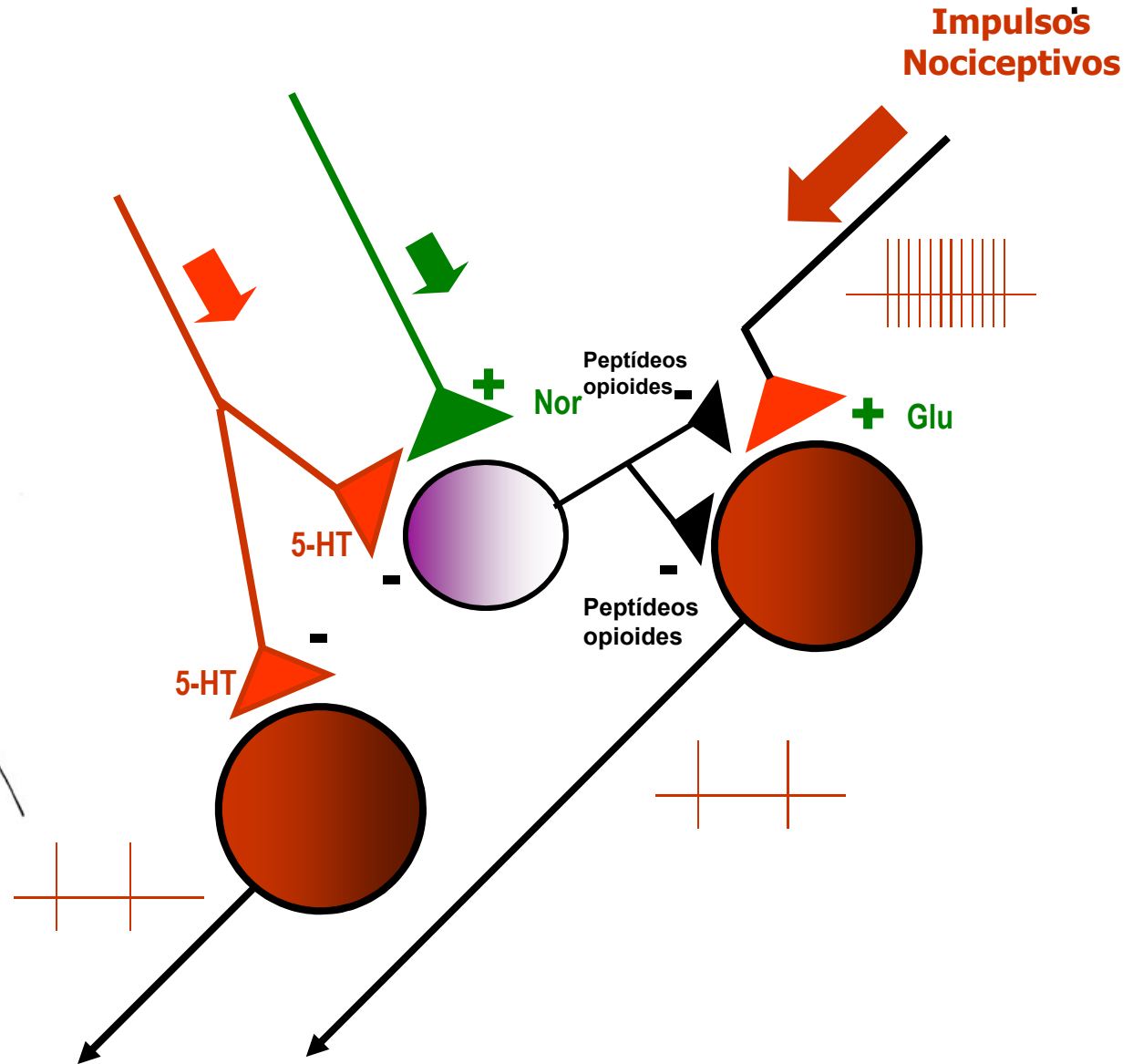
Bulbo



Medula



Mecanismos centrais



Anestésicos locais

Introdução

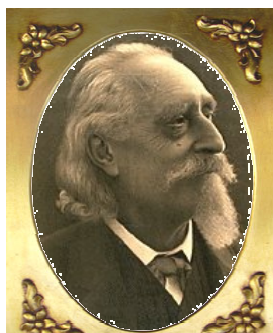
- Anestésicos locais (AL) estão entre as drogas mais usadas em pequenos procedimentos e controle da dor.
- O uso destes, em procedimentos cirúrgicos tem aumentado continuamente desde a década de 80
- Médicos utilizam tais drogas para aliviar sensações desconfortáveis e inibir reações em práticas invasivas
- O tratamento da arritmia cardíaca
- Procedimentos do trato dentário
- Alívio para queimaduras causadas pela exposição aos raios solares
- Manejo da dor neuropática

Aspectos históricos



- Desde séculos passados os indígenas sul-americanos mastigam a folha de coca (*Erythroxylum coca*) devido às suas propriedades estimulantes.
- Os Incas acreditavam que a planta era um presente de Manco Capac, filho do Deus Sol e era símbolo da aristocracia política e religiosa
- A mistura de folha de coca com saliva era utilizada como anestesia para a realização do procedimento de trepanação





Paolo Mantegazza



Karl R. von Scherzer

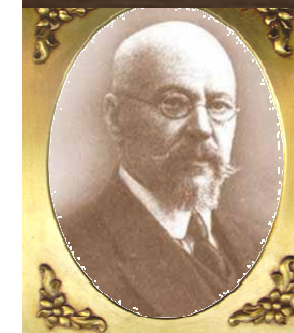


Friedrich Wöhler

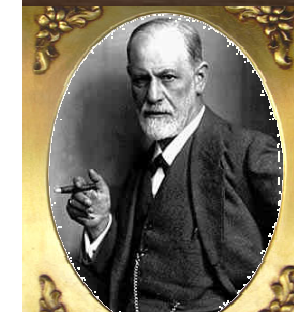
- Paolo Mantegazza (1831-1910), médico italiano, declarou, em 1859, que as folhas de coca eram uma “nova e excitante” arma contra as doenças
- Dr. Karl Ritter von Scherzer (1821-1903), explorador austríaco e membro de uma expedição à América do Sul, levou as folhas de *Erythroxylum coca* para Viena
- No ano de 1855, o químico alemão Friedrich Gaedecke isolou um alcalóide da folha da coca e deu o nome de *eritroxilina*
- Amostras foram vendidas à Friedrich Wöhler (1800-1882) para análise em seu laboratório, Albert Niemann (1834-1861) foi quem isolou a forma cristalina do alcalóide em 1860 e deu-lhe o nome de cocaína
- Em 1880, Vassily Konstantinovich von Anrep (1852-1927) publicou um extenso artigo sobre os efeitos fisiológicos e farmacológicos da cocaína
- Sigmund Freud (1856-1939) escreveu um artigo revisando a história, os efeitos em animais e pessoas e muitos usos terapêuticos (1884). Acabou tornando-se usuário, conduzindo experiências em si mesmo



Albert Niemann



Vassily K. von Anrep



Sigmund Freud

Outros anestésicos



Karl Koller



Gustav Gartner



Alfred Einhorn

- Dr. Karl Koller (1857-1944), oftalmologista austríaco, tentava encontrar uma droga para anestésiar a córnea quando se encontrou com Dr. Gustav Gartner (1855-1937) e analisaram o efeito do pó branco dissolvido em água destilada e instilado nos olhos de uma rã e perceberam que o animal permitia que sua córnea fosse tocada
- James Leonard Corning (1855-1923), neurologista norte-americano, publicou, em 1886, o primeiro livro-texto sobre anestesia local
- Alfred Einhorn (1856-1917), considerado o primeiro químico farmacêutico, passou muitos anos estudando a química da cocaína e de outros AL. Em 1904, sintetizou *procaína (novocaína)*
- Nils Löfgren, químico sueco, sintetizou *lidocaína (xilocaína)* em 1948
- O primeiro anestésico local do tipo amida foi o *hidroclorato dibucaína*, sintetizado por Mescher, Uhlman e Hassner, em 1929
- *Hidroclorato de tetracaína* foi preparada em 1931 por Schaumann e Ernst

ESTRUTURA GERAL DOS ANESTÉSICOS LOCAIS

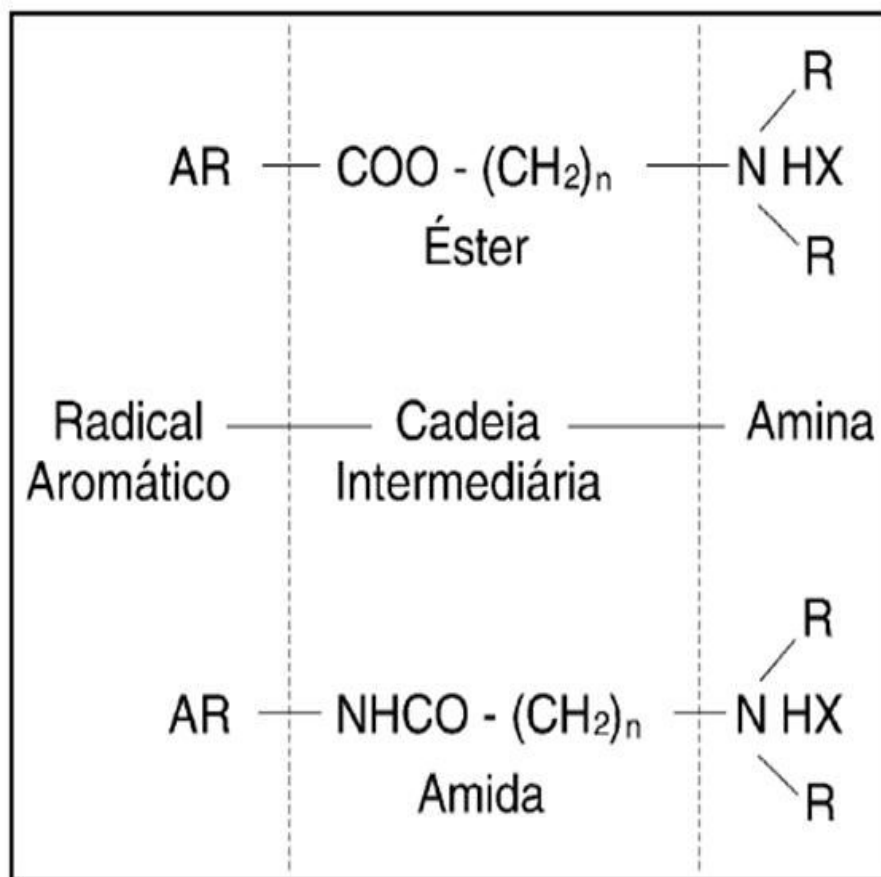
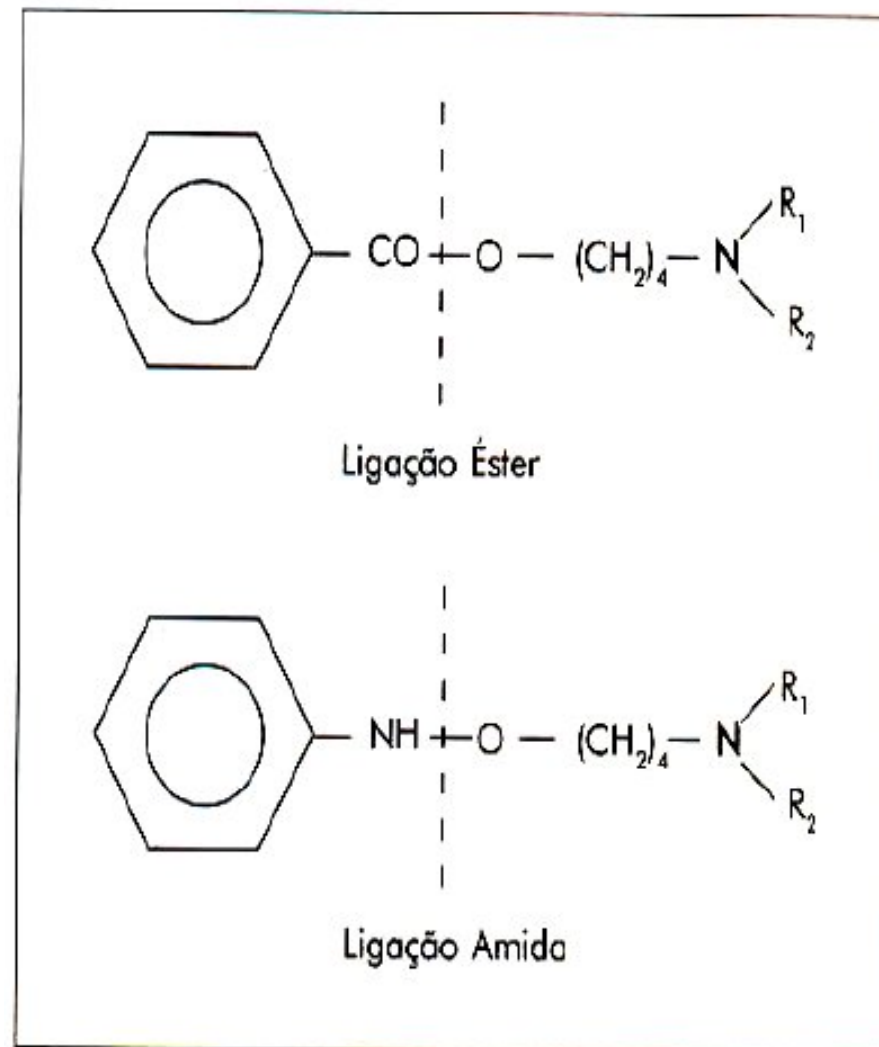
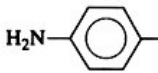
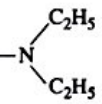
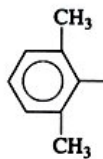
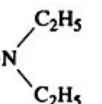
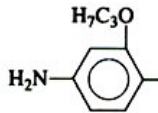
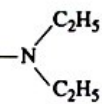
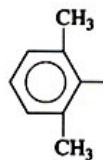
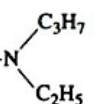
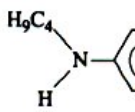
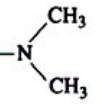
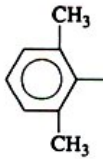
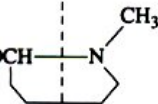

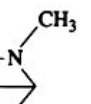
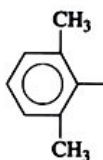
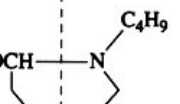
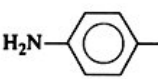
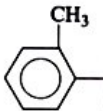
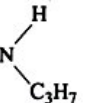
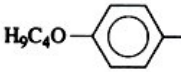

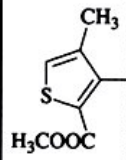
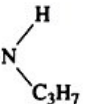


Fig 3 - Fórmula geral dos anestésicos locais.



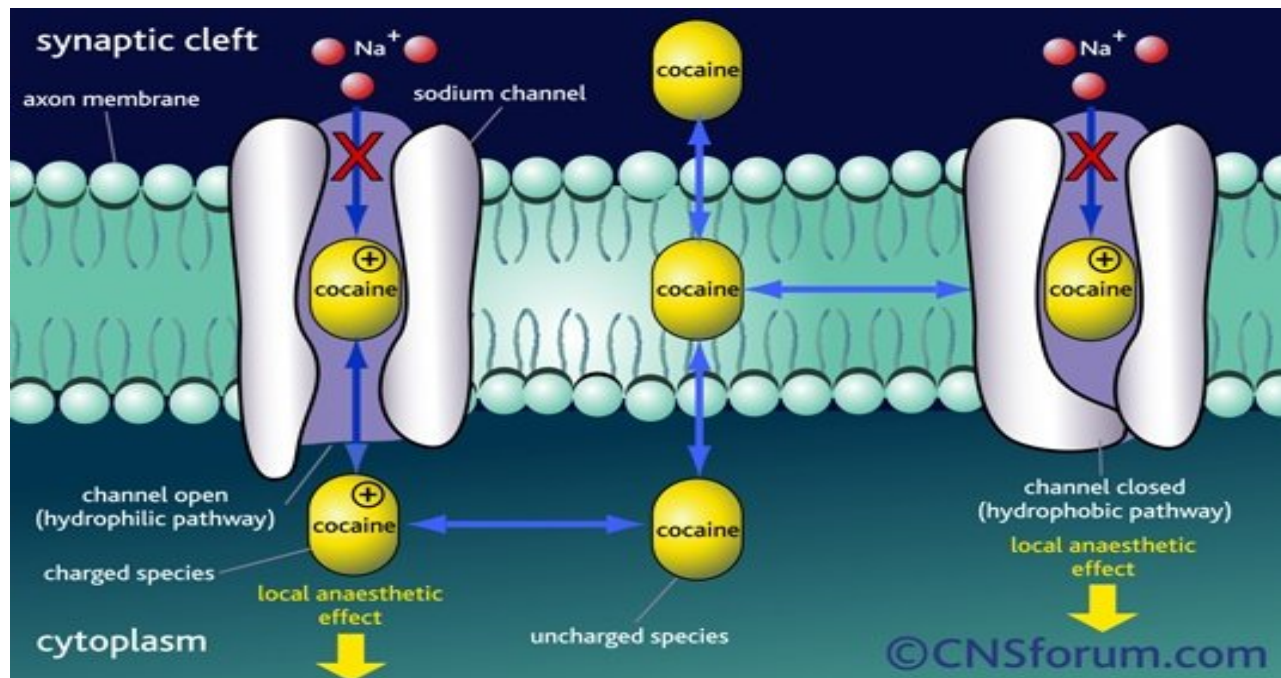
Fórmulas estruturais de alguns anestésicos locais comumente utilizados

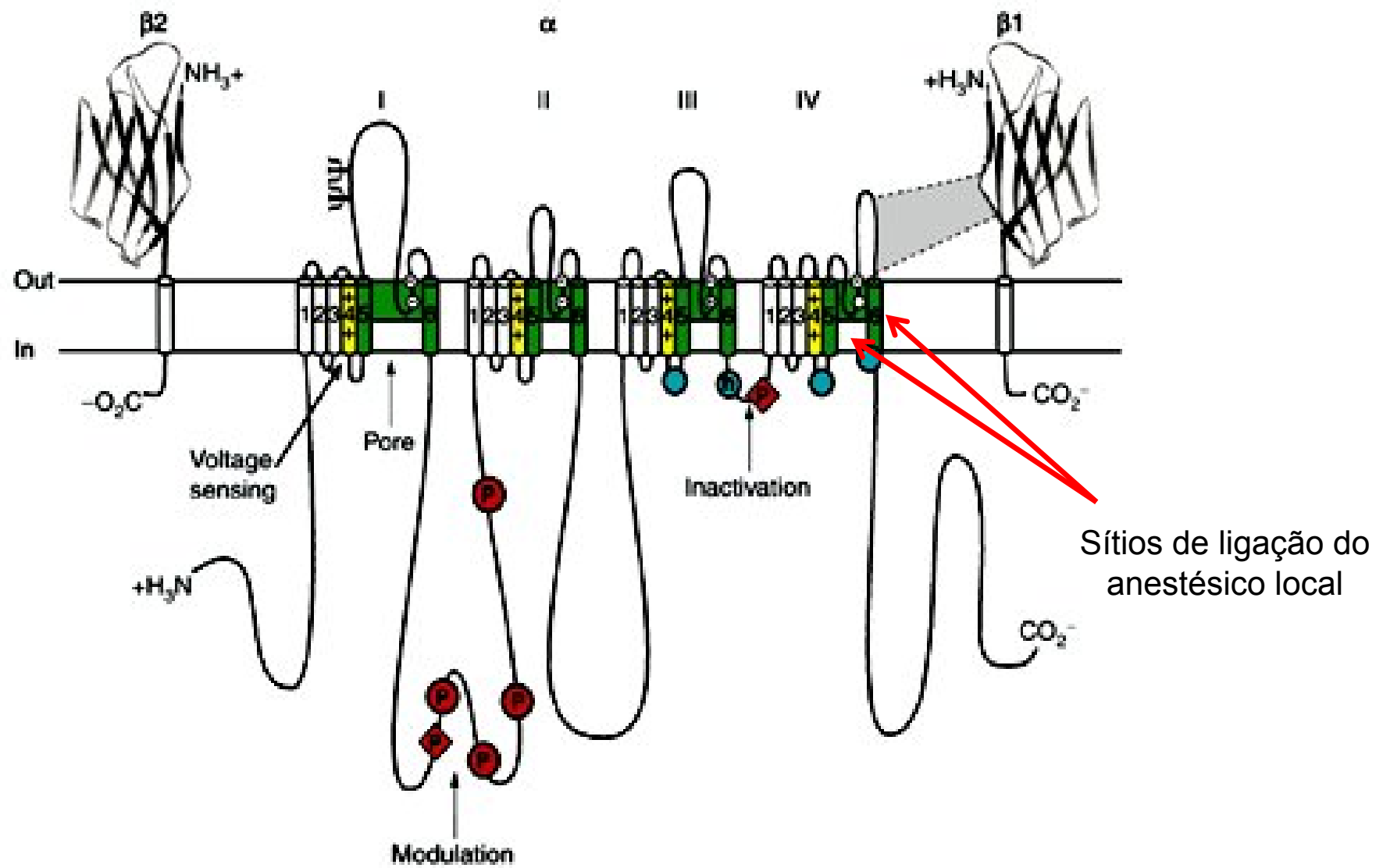
Radical aromático	Cadeia intermediária	Extremidade aminoterminal	Radical aromático	Cadeia intermediária	Extremidade aminoterminal
ÉSTERES			AMIDAS		
	$\text{COOCH}_2\text{CH}_2$			NHCOCH_2	
Procaina			Lidocaína		
	$\text{COOCH}_2\text{CH}_2$			NHCOCH	
Propoxicaína			Etidocaína		
	$\text{COOCH}_2\text{CH}_2$			NHCOCH	
Tetracaína			Mepivacaína		
	$\text{COOCHCH}_2\text{CH}$			NHCOCH	
Cocaína			Bupivacaína		
	$\text{COOCH}_2\text{CH}_3$			NHCOCH	
Benzocaína			Prilocaína		
	COCH_2CH_2			NHCOCH	
Diclonina*			Articaína		

*A diclonina é uma cetona.

Mecanismo de ação

- Bloqueio da geração e condução dos potenciais de ação
- Redução do aumento transitório da permeabilidade das membranas excitáveis aos íons Na^+
- Interação do anestésico com os canais de sódio dependentes de voltagem e membrana celular
- Efeitos dependentes do pH





Essentials of Local Anesthetic Pharmacology

Daniel E. Becker, DDS,* and Kenneth L. Reed, DMD†

*Professor of Allied Health Sciences, Sinclair Community College, and Associate Director of Education, Miami Valley Hospital, Dayton, Ohio; †Private practice limited to anesthesia for dentistry, Arizona, and Clinical Associate Professor, The Oregon Health & Sciences University School of Dentistry, Portland, Oregon, and Clinical Associate Professor, Department of Maxillofacial Surgery, Section of Anesthesia and Medicine, School of Dentistry, The University of Southern California, Los Angeles, California

Received January 22, 2006; accepted for publication January 22, 2006.

Address correspondence to Daniel E. Becker, DDS, 444 West 3rd Street, Dayton, OH 45402.

Anesth Prog 53:98-109 2006

© 2006 by the American Dental Society of Anesthesiology

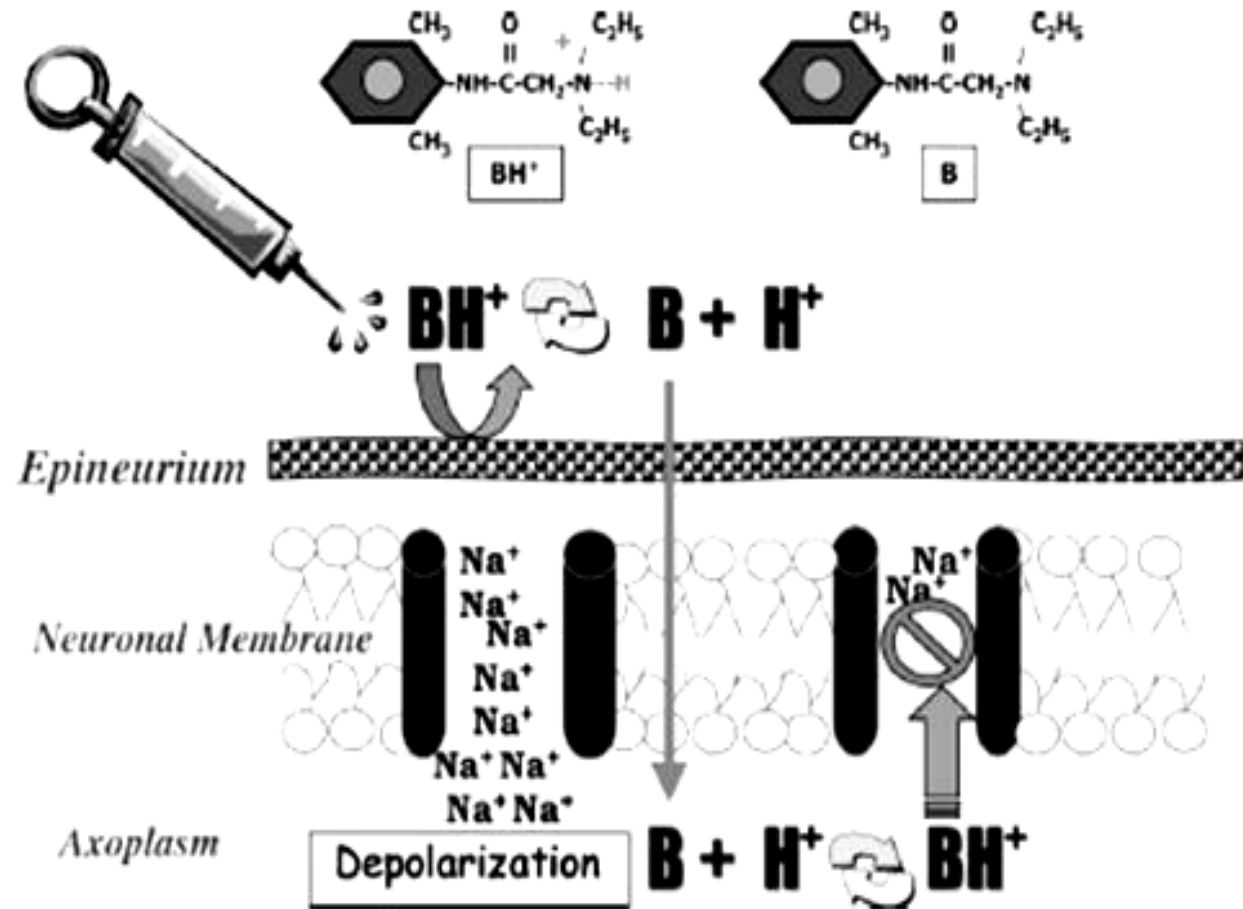
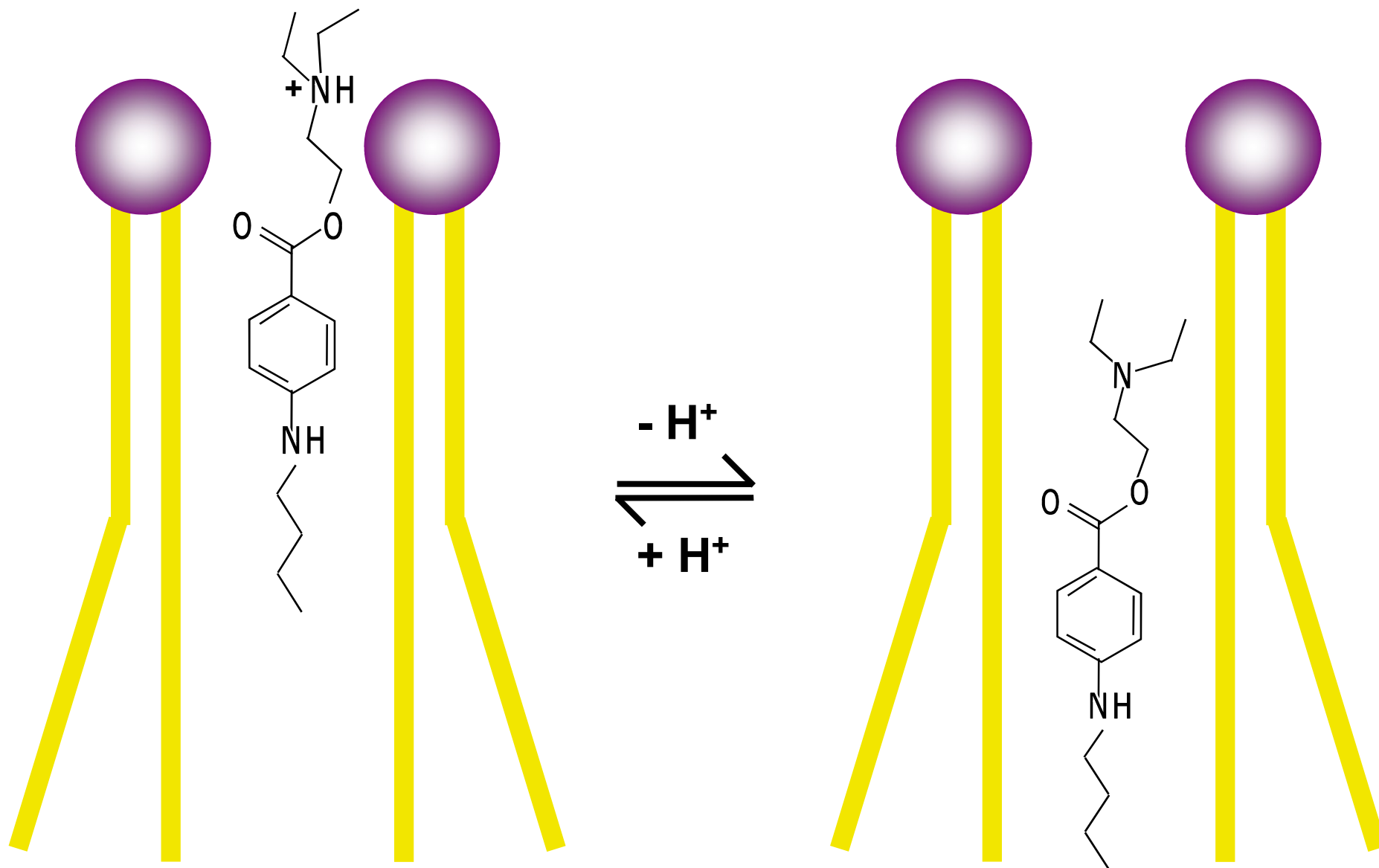
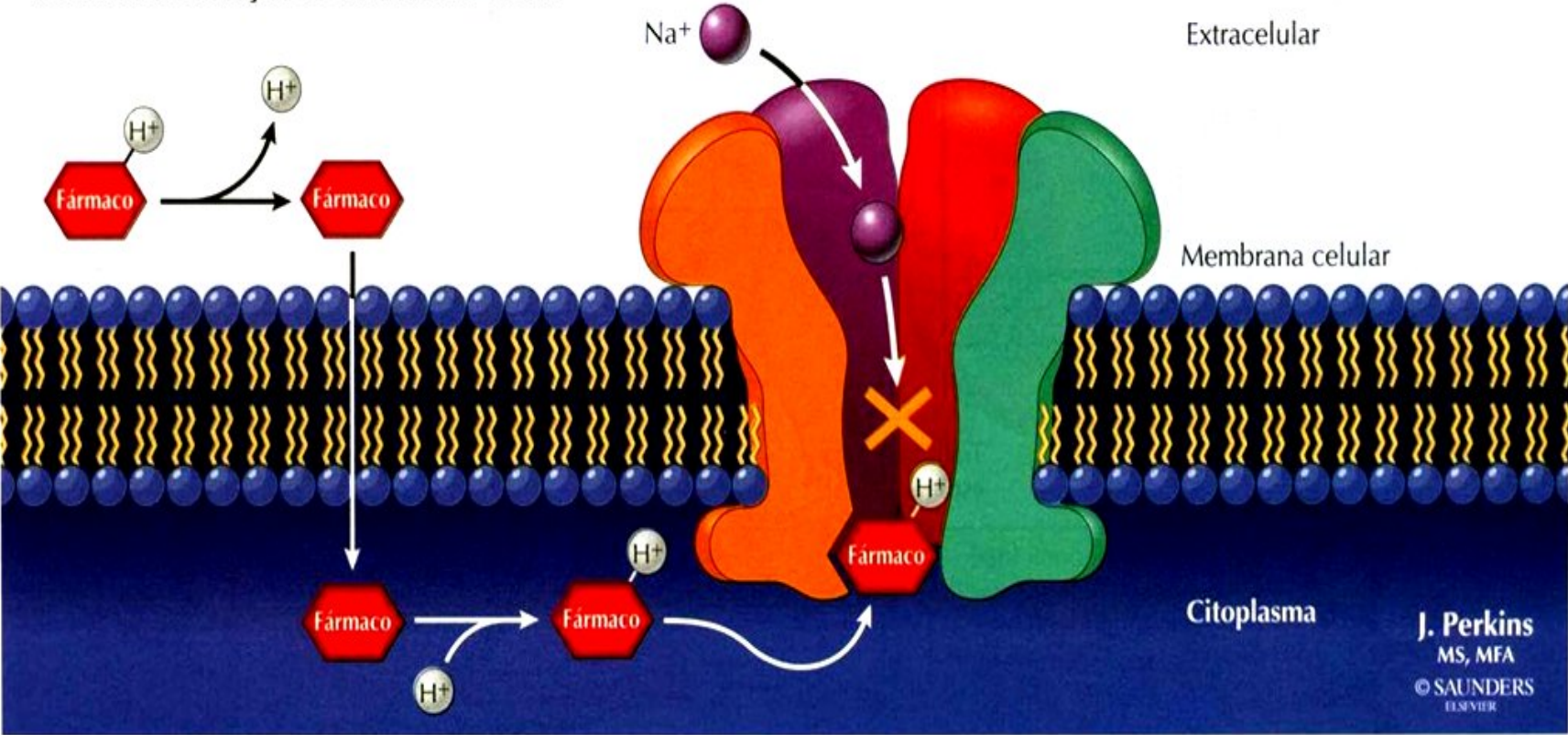


Figure 2. Local anesthetic action. An injected local anesthetic exists in equilibrium as a quaternary salt (BH^+) and tertiary base (B). The proportion of each is determined by the pK_a of the anesthetic and the pH of the tissue. The lipid-soluble species (B) is essential for penetration of both the epineurium and neuronal membrane. Once the molecule reaches the axoplasm of the neuron, the amine gains a hydrogen ion, and this ionized, quaternary form (BH^+) is responsible for the actual blockade of the sodium channel. Presumably, it binds within the sodium channel near the inner surface of the neuronal membrane.

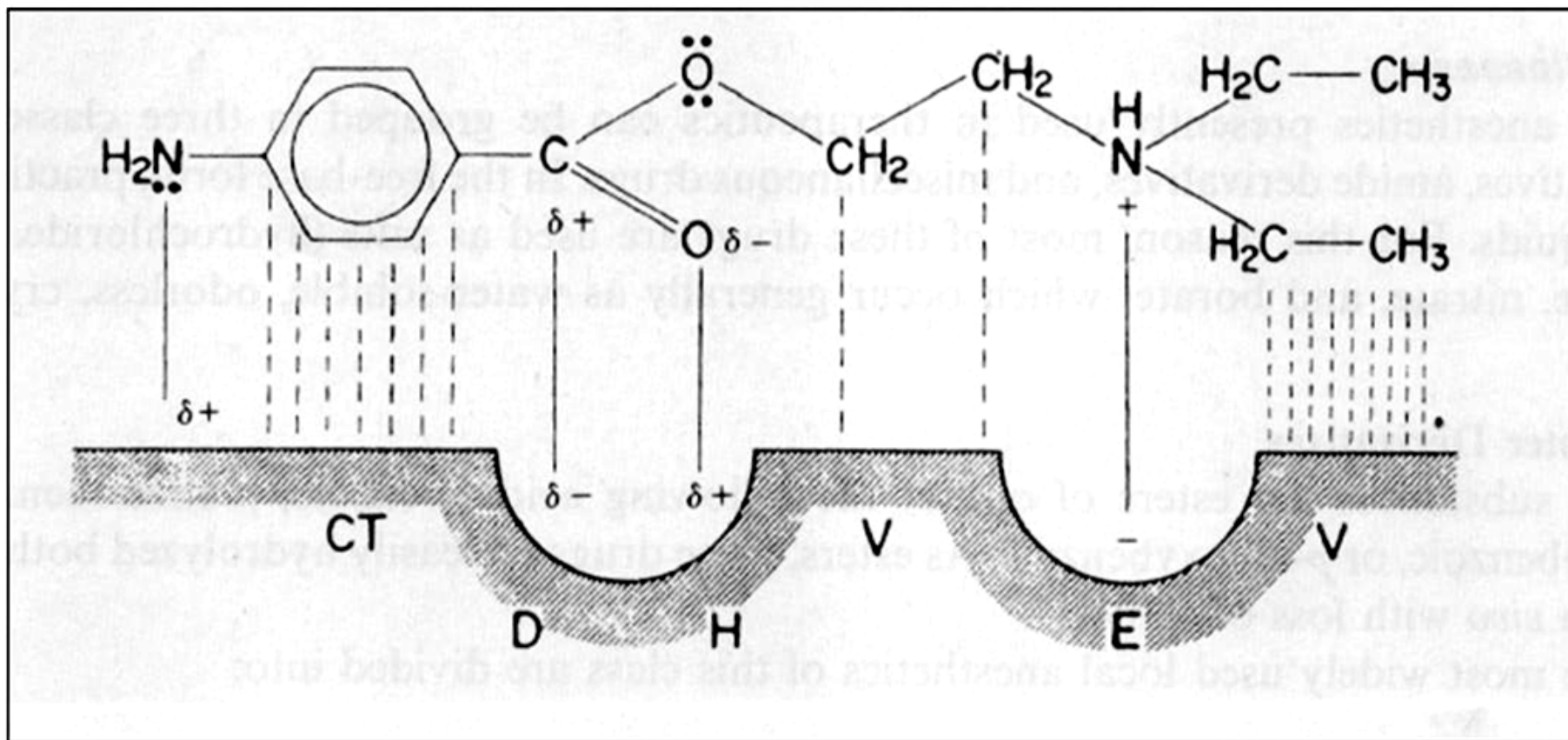
Efeito do pH sobre a ação do anestésico



Mecanismo de Ação do Anestésico Local



Ligação do anestésico ao receptor



Farmacologia dos Anestésicos Locais

José Carlos Almeida Carvalho, TSA¹

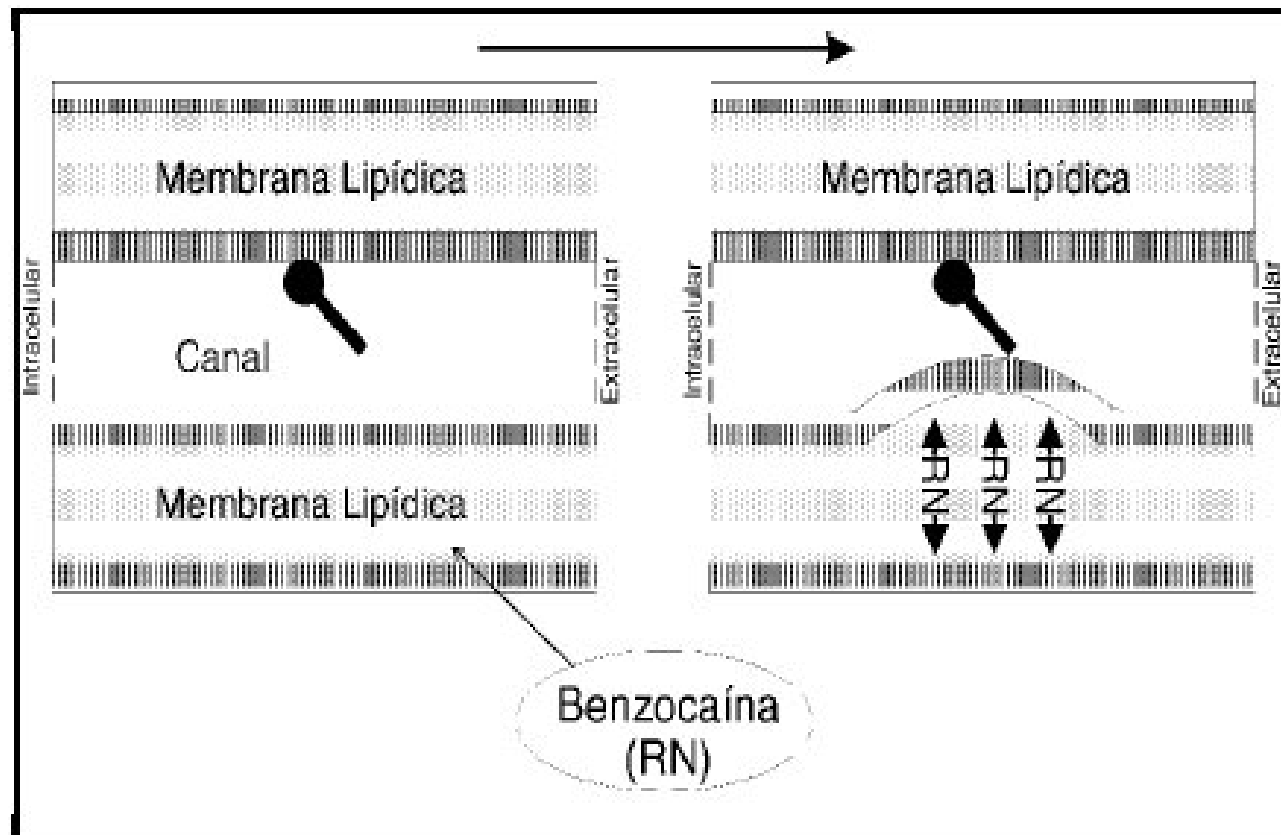


Fig 2 - Teoria da expansão da membrana celular: obstrução indireta dos canais de sódio (Adaptado de Pallasch TJ. Dent Drug Service Newsletter 1983;4:25).

Tabela I - Propriedades físico-químicas dos anestésicos locais

	Peso Molecular	pKa	Coeficiente de partição	Ligação Protéica (%)
Ésteres				
Procaína	236	8,9	0,02	6
Tetracaína	264	8,5	4,10	76
Cloroprocaína	271	8,7	0,14	-
Amidas				
Prilocaina	220	7,9	0,90	55
Lidocaína	234	7,7	2,90	65
Mepivacaína	246	7,6	0,80	75
Bupivacaína	288	8,1	28,00	95
Etidocaína	276	7,7	141,00	95
Ropivacaína	274	8,0	9,00	90-95

	Anestésico
Média duração	lidocaína 2% + epinefrina 1:100.000 mepivacaína 2% + epinefrina 1:100.000 articaína 4% + epinefrina 1:100.000 ou 1:200.000 prilocaína 3% + felipressina 0,03 UI/mL
Média duração com contra-indicação	prilocaína 3% + felipressina 0,03 UI/mL
Curta duração	mepivacaína 3%

Procedimentos	Anestésico
Média duração	lidocaína 2% + epinefrina 1:100.000 mepivacaína 2% + epinefrina 1:100.000 articaína 4% + epinefrina 1:100.000 ou 1:200.000 prilocaína 3% + felipressina 0,03 UI/mL
Média duração com contra- indicação	prilocaína 3% + felipressina 0,03 UI/mL
Curta duração	mepivacaína 3%

Tabela 5 – Duração de ação (esperada) dos anestésicos locais de uso odontológico, na forma pura ou quando associados aos vasoconstritores

Tipo de Solução	Duração da anestesia (em minutos)*			
	Com vasoconstritor		Sem vasoconstritor	
	Pulpar	Tecidos Moles	Pulpar	Tecidos Moles
Lidocaína	50 (i) e 60 (b)	185 e 200	< 10	35
Prilocaina**	30 e 60	190 e 180	15 e 50	95 e 165
Mepivacaína	50 e 75	130 e 195	15 e 40	100 e 165
Articaína	65 e 165	235 e 265	ND	ND
Bupivacaína	75 e 345	715 e 610	20 (i)	530 (i)

i = infiltração e b= bloqueio do nervo alveolar inferior, respectivamente.

*Valores médios aproximados, com base nas referências de número 3 a 14.

ND – dados não disponíveis na literatura.

** A solução de Prilocaina sem vasoconstritor não está disponível no Brasil.

Quadro 16.2. Formas farmacêuticas de anestésicos locais disponíveis comercialmente

Nome genérico	Forma de apresentação	Concentração	Vasoconstritor
Lidocaína	solução	1,0, 2,0 ^a e 3,0 ^a %	-
Lidocaína	solução	2,0 ^a %	norepinefrina ^b 1:50.000
Lidocaína	solução	1,0 e 2,0 %	epinefrina ^c 1:200.000
Lidocaína	solução	2,0 ^a %	fenilefrina 1:2.500
Lidocaína	geléia	2,0 %	-
Lidocaína	pomada	5,0 %	-
Lidocaína	<i>spray</i>	10,0 %	-
Lidocaína	viscosa	2,0%	-
Mepivacaína	solução	3,0 ^a %	-
Mepivacaína	solução	2,0 ^a %	epinefrina 1:100.000
Mepivacaína	solução	2,0 ^a %	norepinefrina 1:100.000
Prilocáína com felipressina	solução	3,0 ^a %	felipressina 0,03 UI/ml
Bupivacaína	solução	0,25, 0,5 e 0,75 %	-
Bupivacaína	solução	0,25, 0,5 e 0,75 %	epinefrina 1:200.000
Bupivacaína	solução	0,5 ^a %	epinefrina 1:200.000
Ropivacaína	solução	0,20, 0,75 e 1,0 %	-
Procaína	solução	2,0 %	-

^a Forma farmacêutica comercializada como tubete de 1,8 mL.

^b = noradrenalina.

^c = adrenalina.

Tabela 7 – Anestésicos locais nas concentrações atualmente disponíveis no Brasil, com suas doses máximas para adultos saudáveis (adaptado de Malamed⁴)

Anestésico local	Dose máxima (por kg peso corporal)	Nº de tubetes (1,8 mL) para adultos com 60 kg	Máximo absoluto (independente do peso)
Lidocaína 2%	4,4 mg	7	300 mg
Lidocaína 3%	4,4 mg	4 ½	300 mg
Mepivacaína 2%	4,4 mg	7	300 mg
Mepivacaína 3%	4,4 mg	4 ½	300 mg
Articaína 4%	7 mg	5 ½	500 mg
Prilocaina 3%	6 mg	6 ½	400 mg
Bupivacaína 0,5%	1,3 mg	8 ½	90 mg

Nota: Parece não haver justificativa para o emprego de uma solução de lidocaína a 3%, uma vez que isto não irá trazer benefícios adicionais e só irá aumentar o risco de toxicidade do anestésico.

Efeitos indesejáveis:

- estimulação do SNC
 - tremores
 - agitação
 - convulsões
 -
- depressão do SNC (doses >)
- edema no local (reação alérgica)
- elevação da pressão arterial