

# Conduta na intoxicação por anestésicos locais

## *Management in local anesthetics intoxication*

Marcelo Pacheco Lagares Barbosa<sup>1</sup>, Carlos Leonardo Alves Boni<sup>2</sup>, Flávia Costa Junqueira de Andrade<sup>3</sup>

### RESUMO

Os anestésicos locais são usados terapeuticamente com muitas finalidades, mas principalmente na anestesia clínica, em que são utilizados de várias formas e por diferentes vias. Para serem empregados com segurança e para que não ocorram intoxicações, as doses máximas dos anestésicos locais devem ser respeitadas. Os sinais e sintomas típicos de intoxicação ocorrem principalmente no SNC e no sistema cardiovascular. A rápida elevação da concentração plasmática é um dos principais fatores envolvidos. Além de promover anestesia e/ou analgesia para o paciente, o médico que irá realizar o procedimento deve ter em mente a prevenção das complicações. Pesquisas em animais suportam a emulsão lipídica como antídoto eficiente para a toxicidade cardiovascular e neurológica dos anestésicos locais, principalmente a bupivacaína. Diante da hipótese e diagnóstico de intoxicação, devem ser tomadas medidas para diminuir a morbidade e a mortalidade.

**Palavras-chave:** Anestésicos Locais; Anestésicos Locais/envenenamento; Envenenamento/ terapia.

### ABSTRACT

*Local anesthetics are used therapeutically for many purposes, but mainly in clinical anesthesia, which are used in various ways and by different routes. The maximum doses of local anesthetics has to be respected and be used safely for poisoning not to occur. The typical signs and symptoms of poisoning occur primarily in the nervous and cardiovascular system. The rapid elevation of plasma concentrations, is one of the main factor involved. Besides promoting anesthesia and / or analgesia for the patient the doctor who will perform the procedure should bear in mind the prevention of complications. Researches on animals support the Lipid Emulsion as an effective antidote for cardiovascular and neurological toxicity of local anesthetics, especially bupivacaine. Measures should be taken forward a hypotesis of intoxication of local anesthetics to reduce morbidity and mortality.*

**Key words:** Anesthetics, Local; Anesthetics, Local/poisoning; Poisoning/therapy

## INTRODUÇÃO

Os anestésicos locais (AL) são usados terapeuticamente com muitas finalidades, mas principalmente na anestesia clínica, em que são utilizados de várias formas e por diferentes vias. Anestesia e analgesia neuraxiais centrais, anestesia regional intravenosa e bloqueios de nervos periféricos, aplicação tópica e infiltrações locais são condições empregadas na prática pelo anestesiológico. Outros usos clínicos

*Instituição:*

Hospital Lifecenter  
Belo Horizonte, MG – Brasil

*Endereço para correspondência:*

Av. Engenheiro Carlos Goulart 65, apto. 701 B  
Bairro Buritys  
Belo Horizonte, MG – Brasil  
CEP: 30455-700  
E-mail: marcelopvida@gmail.com

comuns incluem a administração venosa de lidocaína para diminuir resposta à instrumentação traqueal, como antiarrítmicos, para atenuar o aumento na pressão intraocular, pressão intracraniana e pressão intra-abdominal durante manipulação das vias aéreas tanto na extubação quanto na intubação, que poderiam resultar em tosse. Lidocaína intravenosa pode ser efetiva para diminuir a sensibilidade da via aérea pela instrumentação pelo mecanismo de depressão dos reflexos da via aérea e diminuição do influxo de cálcio no músculo liso.<sup>1</sup>

Para serem utilizados com segurança e para que não ocorram intoxicações, as doses máximas dos ALs devem ser respeitadas. Os sinais e sintomas típicos de intoxicação por AL ocorrem principalmente no SNC e no sistema cardiovascular.

## INTOXICAÇÃO POR ANESTÉSICOS LOCAIS

A rápida elevação da concentração plasmática é um dos principais fatores envolvidos na intoxicação. A concentração plasmática do anestésico local está diretamente ligada à dose administrada, além de relações com absorção sistêmica, local da injeção, distribuição tecidual, eliminação da droga e adição ou não de agentes vasoativos. A vascularização do tecido anestesiado influencia a absorção do AL e é maior em ordem decrescente nos bloqueios de nervo intercostal, bloqueios caudal e peridural, bloqueio de plexo braquial, femoral e ciático.

Níveis elevados podem produzir efeitos indesejados em sistemas elétricos sensíveis, dos quais os mais importantes são o sistema nervoso central e o cardiovascular. A relação é linear entre a absorção sistêmica e o nível plasmático e independe da concentração da droga ou da velocidade da injeção.<sup>1</sup>

Alguns fatores ligados à droga interferem diretamente na intoxicação por AL, como lipossolubilidade, potência e ligação proteica. Agentes mais potentes e mais lipossolúveis (bupivacaína, levobupivacaína, ropivacaína) têm aumentada toxicidade cardiovascular, assim como neurológica, sendo a bupivacaína o mais cardiotoxíco, cuja dose tóxica leva ao repentino colapso cardiovascular com arritmias cardíacas e resistência à ressuscitação.<sup>1</sup> Alguns fatores podem piorar a cardiotoxicidade dos ALs: fatores ligados ao paciente, como a idade, principalmente nos seus extremos; gestantes são mais susceptíveis à intoxicação por AL pela baixa proteinemia, com con-

sequente aumento da fração livre da droga no plasma; deficiência de pseudocolinesterase; disfunção hepática; insuficiência renal; insuficiência cardíaca; uso de medicações cardiodepressoras e antiarrítmicos, como digitálicos, beta-bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, mexiletina e amiodarona; uso de bloqueadores de H1 que competem pelo mesmo sítio de ligação dos ALs no fígado para sua metabolização. O uso de benzodiazepínicos e anti-convulsivantes pode retardar, mascarar ou eliminar os sintomas iniciais da intoxicação por AL, aumentando o limiar convulsivo. O cloranfenicol, meperidina e a prometazina podem potencializar o efeito dos ALs por um mecanismo desconhecido.

Outros fatores que podem interferir são o local de administração e velocidade de administração, febre, hidratação, instabilidade hemodinâmica, choque, tireotoxicose e anemia grave.

## TOXICIDADE NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Os ALs cruzam a barreira hematoencefálica, levando a alterações precoces que podem se manifestar como sintomas gustativos, auditivos, visuais, queda do nível de consciência, convulsões e coma, seguidos de sintomas cardiovasculares que podem ir de arritmias cardíacas a colapso cardiovascular e, eventualmente, morte.

Historicamente, anestésicos locais têm sido usados para tratar *status epilepticus* por causa do seu efeito concentração dependente nas convulsões. Em baixos níveis sanguíneos, ALs diminuem o fluxo sanguíneo cerebral, o metabolismo e a atividade elétrica, sendo potentes anticonvulsivantes. Ao contrário, em altos níveis, atuam como pró-convulsivantes, usualmente levando a convulsões generalizadas. Se o nível sérico da droga continua a aumentar, ambas as vias do SNC são bloqueadas, tanto a excitatória quanto a inibitória, resultando em generalizada depressão do SNC.<sup>2</sup>

Portanto, baixas doses podem produzir depressão do SNC e doses mais altas podem resultar em excitação do SNC e convulsões. O efeito estimulatório é o resultado de mais sensibilidade dos neurônios inibidores corticais aos bloqueadores de impulso, causando depressão dos centros inibitórios cerebrais. Essa estimulação pode causar as convulsões tônico-clônicas. Um sistema circulatório hiperdinâmico

pode aumentar os efeitos tóxicos dos ALs ao causar aumento do fluxo sanguíneo e distribuição ao cérebro e diminuir sua depuração devido à distribuição para regiões longe do fígado. Assim, por exemplo, as convulsões aumentam a frequência cardíaca, a pressão arterial e o débito cardíaco e diminuem a depuração corpórea total.

À medida que os níveis plasmáticos vão aumentando, os centros cognitivos e do raciocínio são deprimidos. Nesse momento, podem ocorrer tontura, zumbido, entorpecimento da língua, dormência perioral e gosto metálico - que não é inteiramente uma manifestação central, mas pode representar o efeito direto do anestésico local sobre o tecido altamente vascularizado da cavidade oral. Se a quantidade de anestésico local aumentar mais, podem surgir as convulsões, a inconsciência, o coma, a parada respiratória e, finalmente, a depressão cardiovascular.

As convulsões são tipicamente de duração curta e autolimitadas. Entretanto, a parada respiratória é comum por causa da depressão do centro respiratório que acompanha a convulsão e a falta de *drive* respiratório. A progressão do quadro com hipóxia, cianose e parada cardíaca é facilitada pela combinação deletéria de consumo aumentado de oxigênio, causado pelos movimentos convulsivos, e diminuição da oferta (depressão respiratória).

## TOXICIDADE NO SISTEMA CARDIOVASCULAR (SCV)

Anestésicos locais produzem depressão direta do miocárdio, retardam a condução do impulso elétrico pelo nó átrio-ventricular (AV) e prolongam o período refratário. Uma dose de 5 mcg/mL de sangue de lidocaína é capaz de produzir depressão miocárdica. A cardiotoxicidade da bupivacaína é aumentada em modelos animais pela presença de hipóxia ou acidose. A biossíntese de proteínas é um processo que consome ATP e muito sensível à hipóxia. Depressão miocárdica induzida por altas concentrações de bupivacaína pode, em parte, ser explicada pelo prejuízo do metabolismo da energia celular.

Se aumentarmos a concentração a partir desse nível, podem surgir bradicardia, inotropismo negativo, vasodilatação periférica progredindo para fibrilação e assistolia, esta última podendo ser difícil de ser revertida.<sup>3-8</sup>

A neurotoxicidade dos ALs podem produzir aumento do tônus simpático sobre o coração, o que poderia ser a principal causa de arritmias cardíacas.<sup>9,10</sup>

Uma desordem importante causada pela administração de grandes quantidades de prilocaína e/ou lidocaína é a meta-hemoglobinemia, caracterizada pela conversão da hemoglobina em meta-hemoglobina em grande quantidade. A meta-hemoglobina é incapaz de se ligar ao oxigênio e transportá-lo aos tecidos, promovendo anemia funcional e hipóxia tecidual.

Em geral, doses acima de 600 mg de prilocaína são necessárias para o desenvolvimento de meta-hemoglobinemia clinicamente significativa em pacientes adultos sem doenças prévias. O metabolismo hepático da prilocaína resulta na formação de ortotoluidina, que é a responsável pela oxidação da hemoglobina para meta-hemoglobina.

A meta-hemoglobinemia associada ao uso de prilocaína é espontaneamente reversível na maioria dos casos, entretanto, nos casos mais graves ocorre cianose, que não responde bem ao oxigênio. Nestes casos, a terapia de escolha é a administração endovenosa de azul de metileno, na esperança de deslocar a ortotoluidina da molécula de hemoglobina.<sup>3</sup>

A condição ganha importância com o uso de EMLA em pediatria. A mistura, que traz a prilocaína em sua fórmula, pode causar meta-hemoglobinemia, caso não se respeitem as doses recomendadas.<sup>4,7</sup>

## MANUSEIO DA INTOXICAÇÃO POR ANESTÉSICOS LOCAIS

Além de promover anestesia e/ou analgesia para o paciente, o médico que irá realizar o procedimento deve ter em mente a prevenção das complicações e a intoxicação por AL.

Assim, a equipe de saúde deve estar treinada tanto para a realização do procedimento, como para o tratamento das possíveis complicações. O local onde será realizado o procedimento, seja consultório ou ambiente hospitalar, deve conter dispositivos para a reanimação cardiorrespiratória. Estes devem ser conferidos diariamente e realizada manutenção periódica e adequada dos aparelhos.

Uma visita pré-anestésica é importante, pois permitirá orientar o paciente sobre o procedimento e ter o seu consentimento verbal e assinado. A coleta de dados sobre a saúde do paciente, suas comorbidades e suas possíveis alergias e intolerâncias a drogas serão avaliadas.

Essa consulta permite ao anestesiológico planejar a técnica a ser realizada e também solicitar outras avaliações de outras clínicas diante de uma doença preexistente, diminuindo a chance da ocorrência de complicações.

Antes de realizar o procedimento, o paciente deverá ser orientado sobre a técnica a ser realizada e sobre algum desconforto que pode ser comum ou que seja inerente na técnica anestésica. Pode-se também informar ao paciente possíveis sintomas que ele poderá sentir e que deverá relatar logo que ocorrerem, como, por exemplo, dor, parestesia, tontura, zumbidos e gosto metálico na boca. Esse contato com o paciente é importante, pois o mantém confortável, seguro e é uma forma de monitorar a consciência.

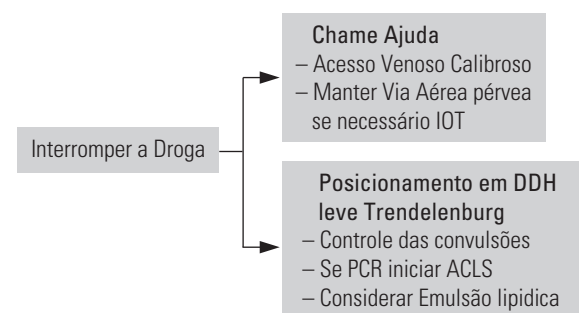
O paciente deve estar monitorizado com eletrocardiograma contínuo, oximetria de pulso e dispositivo para aferição da pressão arterial. Oxigênio suplementar através de cateter nasal pode ser utilizado, principalmente se alguma droga sedativa for empregada.

Antes de se iniciar o procedimento, deve ser instalado acesso venoso com cateter intravascular.

O procedimento deve ser realizado a partir de técnica adequada, promovendo aspiração antes de injetar, injeções lentas e mantendo o contato verbal com o paciente, em busca de qualquer sinal ou sintoma precoces de intoxicação ou injeção intravascular inadvertida.

Quando se utiliza ALs associados a vasoconstritores, taquicardia pronunciada e/ou hipertensão nos segundos seguintes ao início da administração podem ser sinais de injeção intravascular inadvertida. Desta forma, a monitorização desses parâmetros (pressão arterial e frequência cardíaca) é importante a fim de se evitarem quadros graves de intoxicação.

Se há suspeita de intoxicação por AL, tomar as seguintes providências (Figura 1):



**Figura 1** - Fluxograma de conduta no paciente vítima de intoxicação por anestésico local. VA= via aérea, DDH= decúbito dorsal horizontal, PCR= parada cardiorrespiratória.

- Interrompa a administração da droga imediatamente;
- chame ajuda;
- mantenha a via aérea pérvia e, se necessário, estabeleça uma via aérea definitiva com intubação orotraqueal;
- ofereça oxigênio a 100%: O<sub>2</sub> aumenta o limiar convulsivo e previne hipoxemia, melhorando o prognóstico do quadro; assegure ventilação pulmonar adequada. Hiperventilação pode ajudar em casos de acidose metabólica;
- estabeleça um acesso venoso, de preferência calibroso, se não houver um;
- coloque o paciente em decúbito dorsal horizontal ou leve *Trendelenburg*, a fim de melhorar as perfusões cardíaca e cerebral;
- mantenha monitorização adequada de oxigenação (oximetria de pulso), ritmo e frequência cardíaca (eletrocardiografia contínua) e pressão arterial;
- o controle farmacológico das convulsões pode ser obtido com benzodiazepínicos por via venosa, particularmente com o diazepam (5 a 10 mg) ou com o midazolam (5 a 15 mg). Lembre-se sempre de que essas medicações podem contribuir também para que o paciente entre em parada respiratória. Assim, você deve estar preparado para ventilá-lo artificialmente. Podem ainda ser usados o tiopental e o propofol em pequenas doses devido à depressão cardiovascular causada por essas drogas;
- inicie os protocolos para reanimação da *American Heart Association* (ACLS). As manifestações clínicas podem variar desde hipotensão, arritmias cardíacas e assistolia. Ao tratar-se a hipotensão, o posicionamento adequado do paciente e hidratação venosa com solução cristalóide podem ser suficientes. Se tratamento adicional for necessário, vasopressores devem ser administrados. A fenilefrina ou a efedrina<sup>9</sup> devem ser consideradas antes da epinefrina (adrenalina), porque esta última pode induzir arritmias e convulsões em doses séricas mais baixas de bupivacaína. Por causa de seus efeitos cardíacos imediatos e diretos, a adrenalina sensibiliza o coração a arritmias, ao passo que a fenilefrina ou a efedrina o fazem em grau muito menor.<sup>10-13</sup>

A bradicardia é vista também na intoxicação por anestésicos locais. Frequência cardíaca abaixo de 40 batimentos por minuto geralmente indica a necessidade de intervenção farmacológica. De novo devem-se considerar alternativas antes de administrar-se adrenalina. Assim, drogas anticolinérgicas como a

atropina ou o glicopirrolato devem primeiramente ser administradas, nas doses iniciais de 0,5 a 1,0 mg e 0,2 a 0,4 mg, respectivamente, para pacientes adultos. Em se tratando de anestesia espinal, o predomínio vagal não deve ser desprezado. Ajustes na pré-carga e uso de anticolinérgicos são importantes para evitar hipotensão e bradicardia associadas a níveis séricos elevados de AL ou simplesmente a bloqueios altos.<sup>14,15</sup> Entretanto, se o paciente não responder a essas medidas, o uso da epinefrina não deve ser retardado. A prioridade é evitar a assistolia, condição de prognóstico sombrio, como já dito anteriormente.<sup>1</sup>

O tratamento das arritmias induzidas por overdose de anestésicos locais é difícil, desde que os anestésicos locais são também antiarrítmicos.

A amiodarona, o cloreto de cálcio e o sulfato do magnésio podem ser alternativas razoáveis. Finalmente, a cardioversão ou desfibrilação pode ser necessária e deve-se estar preparado para realizá-la.

Deve-se considerar o uso de emulsão lipídica.

O uso da emulsão lipídica intravenosa (ELI) começou como rotina na terapia de nutrição parenteral em 1961 e se mantém até os dias de hoje.<sup>16</sup> A função primordial da ELI na nutrição parenteral é prover o organismo de ácidos graxos livres. Recentemente está sendo usada como droga de ressuscitação em casos de intoxicação por anestésicos locais.

A ELI pode ser composta de triglicerídeos de cadeia média, de cadeia longa ou da combinação dos dois. A formulação mais comumente utilizada consiste em triglicerídeos de cadeia longa na proporção de 10 a 30%, juntamente com fosfolipídeos de ovo e glicerol. Os triglicerídeos de cadeia longa contêm ácidos graxos livres como o linoleato, o oleato, palmíto, linolenato e o estearato. Os ácidos graxos livres são então absorvidos pelos tecidos e utilizados como substratos energéticos. Uma vez nos tecidos, os ácidos graxos livres são transportados para as mitocôndrias através da translocase carnitina, onde sofrem oxidação, principalmente do tipo beta-oxidação, produzindo energia na forma de adenosina trifosfato (ATP).

A emulsão lipídica intravenosa (ELI) tem histórico de muita segurança, baseado em seu uso frequente e duradouro em pacientes criticamente enfermos. As reações adversas são raras e podem ser divididas em duas categorias: secundárias à contaminação da solução e reações diretas. A contaminação geralmente ocorre durante o preparo da solução parenteral. Infecções ou irritações venosas normalmente não ocorrem quando a ELI é administrada isoladamente.

As reações diretas são raras, mas incluem reações pirogênicas e sobrecarga de gorduras. As reações pirogênicas imediatas podem ocorrer nos primeiros 10 a 20 minutos de infusão.

Os sintomas relacionados às reações pirogênicas incluem febre, calafrios, náusea, vômitos, dor de cabeça, dor nas costas, dor no peito, dispneia e cianose. No entanto, as reações pirogênicas são relatadas nos ensaios clínicos em menos de 1% dos pacientes.<sup>17</sup> Reações adversas mais tardias verificam-se quando as emulsões de gordura são administradas em doses excessivas, levando a acúmulo de gordura. Essas reações incluem hiperlipidemia, hepatoesplenomegalia, icterícia, convulsões, anemia hemolítica, tempo de coagulação prolongado, trombocitopenia e embolia gordurosa. Essas complicações têm sido vistas quando a ELI é administrada em doses que excedem a capacidade de metabolismo ou quando a depuração plasmática se encontra diminuída.

A dose usual para adultos é de 2 g/Kg/dia (10 mL de solução a 20% de ELI/Kg) infundido no período de três a seis horas.<sup>18,19</sup> A dose em crianças varia entre 0,4 e 4 g/Kg/dia (2,5 a 20 mL de solução a 20% de ELI/Kg) em infusão contínua durante 24 horas.<sup>20</sup>

Não existe limite máximo conhecido, mas grandes volumes de ELI são rotineiramente administrados sob forma de nutrição parenteral com segurança.

Pesquisas em animais suportam o ELI como antídoto eficiente para a toxicidade cardiovascular e neurológica dos anestésicos locais (AL), principalmente a bupivacaína, assim como mostrado na Tabela 1.<sup>20</sup> A partir de 2008 começaram a surgir relatos de casos com ressuscitação cardiovascular bem-sucedida com ELI em pacientes com diagnóstico de parada cardiorrespiratória por intoxicação por AL, após reanimação convencional sem sucesso.

A associação de anesthesiologistas da Grã-Bretanha e Irlanda propôs abordagem na PCR decorrente de intoxicação por AL que consiste em<sup>21</sup>:

- em caso de PCR, utilizar emulsão lipídica a 20% associada aos protocolos de reanimação (ACLS), iniciando com *bolus* de 100 mL e manutenção com infusão de 0,25 mL/Kg/min até 400 mL em 20 minutos. Repetir o *bolus* inicial duas vezes, com intervalo de cinco minutos se circulação adequada ainda não estiver sido restabelecida. Aumentar a infusão contínua para 0,5 mL/Kg/min e repetir mais dois *bolus* de 100 mL com intervalo de cinco minutos;
- continuar infusão até que se restabeleça a circulação;
- continuar RCP durante a infusão da emulsão lipídica.

**Tabela 1** - Pesquisas em modelos animais tratados com emulsão lipídica

Autor	Ano	Toxina	Modelo	Protocolo de Tratamento com ELI	Resultado
Weinberg et al.	1998	bupivacaína	Rato	Pré-tratamento 15 mL/Kg 10%, 20% ou 30%	Aumentou a dose letal média
Weinberg et al.	2003	bupivacaína	Cachorro	Resgate com bolus de 4 mL/Kg a 20% seguido de 0,5 mL/Kg em 10 min	Aumentou o tempo de sobrevivência, melhorou a hemodinâmica, P02 e Ph
Cave et al.	2006	propranolol	Rato	Pré-tratamento 16 mL/Kg a 20%	Melhorou o tempo de sobrevivência, aumentou FC, diminuiu o prolongamento de QRS
Cave et al.	2002	tiopental	Rato	Resgate 8 mL/Kg a 20%	Melhorou a PAM, melhorou a sobrevivência
Bania et al.	2007	verapamil	Cachorro	Resgate 7 mL/Kg a 20 %	Aumentou o tempo de sobrevivência, diminuiu a incidência de bradicardia
Tebbutt et al.	2006	verapamil	Rato	Resgate 12,4 mL/Kg a 20%	Aumentou o tempo de sobrevivência
Yoav et al.	2002	clomipramina	Rato	Simultâneo 2,5 mL a 10%	Melhorou a PAM, melhorou a sobrevivência
Harvey et al.	2007	clomipramina	Coelho	Resgate 12 e 8 mL/Kg a 20%	Aumentou o tempo de sobrevivência

Resultado das pesquisas em modelos animais tratados com emulsão lipídica<sup>20</sup> intravenosa. FC= frequência cardíaca, PAM = pressão arterial média.

\* Fonte: Journal of medical toxicology 2008; 21:09-114.

A recuperação de parada cardíaca por AL pode acontecer até uma hora após<sup>19</sup>. Faz-se necessária adequada reanimação, pois as moléculas do anestésico local devem ser retiradas dos receptores presentes no miocárdio.

Embora o mecanismo de ação do ELI como antídoto não esteja completamente esclarecido, há pelo menos três explicações possíveis. Na primeira, o ELI cria um coletor de drogas farmacologicamente lipossolúveis.<sup>20</sup> No sangue, o ELI existe como pequenas gotículas de gordura que proporcionam um compartimento separado para os lipídios, nos quais compostos lipofílicos podem se dissolver. Por exemplo, a bupivacaína, que preferencialmente se dissolve em gordura na proporção de 12:1. Com a criação do complexo lipídico, a concentração efetiva da droga lipofílica aos tecidos é menor, diminuindo sua biodisponibilidade.<sup>20</sup>

O segundo mecanismo possível seria pelo aumento da fonte energética cardíaca. Os ácidos graxos são o substrato primário para a produção do ATP utilizado no miocárdio.<sup>20</sup>

Além do antagonismo direto do canal iônico de sódio, drogas anestésicas locais podem exercer cardiotoxicidade devido à utilização dos substratos energéticos estar prejudicada. Os ALs, incluindo a bupivacaína, podem prejudicar o transporte de ácidos graxos para dentro da mitocôndria cardíaca, em última análise, esgotando as moléculas energéticas disponíveis. A ELI pode fornecer quantidade suficiente de substrato de ácidos graxos, restaurando a função cardíaca.

A terceira teoria seria que a ELI pode restaurar a função dos miócitos pelo aumento de cálcio intracelular<sup>20</sup>. No tecido cardíaco isolado, ácidos graxos livres ativam diretamente os canais de cálcio voltagem-dependentes. Essa ativação dos canais de cálcio foi demonstrada para ácidos graxos insaturados (linoleico, linolenato e oleato), saturados (palmitato e estearato), de cadeia longa e ácidos graxos livres. Esses ácidos graxos são componentes importantes da ELI.

Esse mecanismo parece ser especialmente importante na intoxicação por antagonistas de canal de cálcio.

Mais estudos são necessários para a plena elucidação dos mecanismos de ação da ELI. É possível que todos os três mecanismos desempenhem papel sinérgico na terapia lipídica.<sup>20</sup>

Como conclusão, vê-se que a terapia lipídica com ELI aparece como promissor antídoto contra intoxicações por drogas altamente lipossolúveis, assim como os ALs. Evidências em pesquisas em animais suportam esse conceito, assim como experiências clínicas iniciais bem-sucedidas.

## REFERÊNCIAS

- Liu SS, Hodgson PS. Anestésicos Locais. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, editores. Anestesia Clínica. 4ª ed. Barueri: Amarrilho; 2004. p.449-69.
- Kopp SL, Wynd KP, Horlocker TT, Hebl JR, Wilson JL. Regional blockade in patients with a history of a seizure disorder. *Anesth Analg*. 2009; 109:272-8.

3. Berd CB, Strichartz GR. Local Anesthetic. In: Miller RD, editor. *Miller's Anesthesia*. 7<sup>th</sup> ed. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2010. p.913-40.
4. Sinisterra S. Methemoglobinemia in an infant receiving nitric oxide after the use of eutectic mixture of local anesthetic. *J Pediatr*. 2002; 141(2):285-6.
5. Touma S, Jackson JB. Lidocaine and prilocaine toxicity in a patient receiving treatment for mollusca contagiosa. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 44:399-400.
6. Herdevall BM. Plasma levels of lidocaine, o-toluidine, and prilocaine after application of 8.5 g Oraqix in patients with generalized periodontitis: effect on blood methemoglobin and tolerability. *Acta Odontol Scand*. 2003; 61(4):230-4.
7. Engberg G, Danielson K, Henneberg S, Nilsson A. Plasma concentrations of prilocaine and lidocaine and methemoglobin formation in infants after epicutaneous application of 5% lidocaine-prilocaine (EMLA). *Acta Anaesthesiol Scand*. 1987; 31:624-8.
8. Bennett CR. *Monheim's local anesthesia and pain control in dental practice*. 7th ed. St. Louis: CV Mosby; 1984. p.211-35.
9. Ladd LA, Chang DH-T, Wilson K, Copeland S, Plummer JL, Mather LE. Effects of CNS site-directed carotid arterial infusions of bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine in sheep. *Anesthesiology*. 2002; 97:418-28.
10. Liu PL, Feldman HS, Giasi R, Patterson MK, Covino BG. Comparative CNS toxicity of lidocaine, etidocaine, bupivacaine and tetracaine in awake dogs following rapid intravenous administration. *Anesth Analg*. 1983; 62:375-9.
11. Chazalon P. Ropivacaine-induced cardiac arrest after peripheral nerve block: successful resuscitation. *Anesthesiology*. 2003; 99(6):1449-51.
12. Bernards CM, Carpenter RL, Kenter ME, Brown DL, Rupp SM, Thompson GE. Effect of epinephrine on central nervous system and cardiovascular system toxicity of bupivacaine in pigs. *Anesthesiology*. 1989; 71:711-7.
13. Chen AH. Toxicity and Allergy to Local Anesthesia. *J Calif Dent Assoc*. 1998 Sep; 26(9):683-92.
14. Pollard JB. Common mechanisms and strategies for prevention and treatment of cardiac arrest during epidural anesthesia. *J Clin Anesth*. 2002; 14(1):52-6.
15. Santos AC. Systemic Toxicity of Levobupivacaine, Bupivacaine, and Ropivacaine during Continuous Intravenous Infusion to Nonpregnant and Pregnant Ewes. *Anesthesiology*. 2001; 95(5):1256-64.
16. Waitzberg DL, Torrinhas RS, Jacintho TM. New parenteral lipid emulsions for clinical use. *J Parenter Enteral Nutr*. 2006; 30:351-67.
17. Geyer R. Parenteral nutrition. *Physiol Rev*. 1960; 40:150-86.
18. Drug Information On Line. Fat emulsion (Intravenous route, Injection route). [Cited 2009 Aug. 17]. Available from: <http://www.drugs.com/cons/fat-emulsion-intravenous-injection.html>.
19. RxMed. Intralipid. 2007. [Cited 2009 Aug. 17]. Available from: <http://www.rxmed.com>.
20. Turner-Lawrence DE, Kerns II W. Intravenous fat emulsion: a potential novel antidote. *J Med Toxicol*. 2008; 21:109-14.
21. The Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland. Guideline for the management of severe local anesthetic toxicity [Cited 2009 Aug. 17]. Available from: <http://www.aagbi.org>.