

# EFEITOS NEUROTÓXICOS DOS ANESTÉSICOS LOCAIS EM MEDICINA VETERINÁRIA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Guilherme Almeida Lucchesi <sup>1\*</sup>, Ana Eduarda Machado Freitas <sup>1</sup>, Camilla Campos Abreu <sup>1</sup>, Laura Campos Medeiros <sup>1</sup>, Marcos Paulo Antunes Lima <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Discente no Curso de Medicina Veterinária – Pontifícia Universidade Católica - Puc - MG – BH – Belo Horizonte/MG – Brasil – \*Contato: lucchesiguilherme021@gmail.com

<sup>2</sup>Docente do Curso de Medicina Veterinária – Pontifícia Universidade Católica - Puc - MG – BH – Belo Horizonte/MG – Brasil .

## INTRODUÇÃO

A neurotoxicidade pode ser definida como qualquer tipo de injúria que comprometa o funcionamento, seja com dano estrutural ou fisiológico, do sistema nervoso, com impactos a níveis de sistema nervoso central ou periférico, acarretada por agentes químicos, físicos ou seres biológicos.

Em virtude disso, com o uso de anestésicos locais há riscos de neurotoxicidade, entretanto esses fármacos são muito utilizados em medicina veterinária, para controle da dor, seja em práticas anestésicas ou clínicas. Esta publicação resume informações sobre o uso e riscos dos anestésicos locais dentro da rotina médica, dado que como toda conduta clínica, seu uso não está livre de efeitos indesejáveis.

Anestésicos locais, são únicos em seu modo para o controle da dor, pois seu mecanismo difere dos opioides que, agem de modo sistêmico, atenuando o caminho do impulso doloroso a níveis de sistema nervoso central. Diferentemente, os anestésicos locais, podendo ser aplicado de técnica infiltrativa ou por bloqueio, agem bloqueando os canais de sódio, das vias aferentes, assim, impedindo a despolarização destas fibras, logo não há propagação do estímulo doloroso, mesmo com a ativação dos nociceptores.

Dentre os principais anestésicos locais na rotina estão; Lidocaína, bupivacaína, ropivacaína, levobupivacaína e Procaína <sup>3</sup>. Ressalta-se que o único adjuvante com eficácia cientificamente comprovada é a adrenalina (epinefrina), por seu efeito vasoconstritor que diminui o tempo de retirada do fármaco do local de ação pelo organismo, podendo ser utilizada com quaisquer um dos citados acima, exceto a ropivacaína <sup>3</sup>.

Assim sendo, vale-se a ressalva que em procedimentos operatórios há dois tipos de riscos relacionados à lesão neurológica; riscos anestésicos e cirúrgicos <sup>7</sup>. Fatores de riscos anestésicos são: Técnicas de bloqueio anestésico, fatores de risco do paciente e neurotoxicidade induzida por fármacos. Logo, fatores de riscos cirúrgicos incluem: uso de torniquetes, estresse mecânico direto nos nervos, transecção, compressão, contusão, isquemia e alongamento <sup>7</sup>.

Atualmente, sabe-se a alta relação do tempo e dose com a neurotoxicidade por esses anestésicos, todavia há variação nos dados para cada fármaco. Desse modo, no que se diz respeito às vias que os anestésicos locais levam a neurotoxicidade não é clara ainda, mas possíveis mecanismos podem ter relação, como a via intrínseca de caspase, via PI3K e vias MAPK <sup>7</sup>. Apesar da neurotoxicidade induzida por anestésicos ser estudada, os estudos demonstraram preocupação em lesões que poderiam ser causadas por agulha ou hematomas e edemas locais <sup>7</sup>.

## MATERIAL ou MATERIAL E MÉTODOS

Para o resumo foram feitas buscas no Google Acadêmico, PubMed e Pubvet. As publicações selecionadas foram previamente lidas e foram utilizadas palavras chaves para a busca, como; neurotoxicidade, complicações anestésicas, bloqueios locais, anestesia veterinária. Assim, foi feita a seleção do material com foco no tema proposto, além da escolha ter como preferência publicações mais recentes.

## RESUMO DE TEMA

Inicialmente, percebe-se que estudos relacionados a neurotoxicidade induzidas por anestésicos não é um desafio atual, foram encontrados vários artigos desde a década de 80 até os dias atuais. Seu uso em medicina veterinária é de suma importância, pois estudos demonstram que animais com analgesia feita localmente, possuiu menor escore no grau de dor, comparados a quando foi feita analgesia com opioides <sup>5</sup>. Apesar do uso da anestesia local ser relativamente seguro, complicações severas podem ocorrer acarretar danos aos pacientes. Um estudo realizado relata que a incidência de complicações sérias, como toxicidade sistêmica, pode ser inferior a 1% em procedimentos rotineiros, embora a frequência possa aumentar em situações de sobredosagem ou administração inadvertida intravascular <sup>2</sup>.

As publicações também citaram a importância nas variedades de técnicas em anestésias locais, como as infiltrativas, por serem necessário apenas um acesso extra-vascular direto <sup>4</sup>. Por isso, é considerada mais segura, no entanto possui poder de ação localizado e menor em comparação a um bloqueio de um nervo específico que poderia dessensibilizar um membro desejado ou uma região maior, mas esse último método necessita conhecimentos e cuidados maiores <sup>4</sup>. Ainda assim, deve-se atentar para o correto manejo e volume a ser administrado, pois pode ocorrer compressão direta do nervo a dessensibilizado, caso haja um volume de anestésico considerável, o qual pode desencadear um quadro de injúria neuronal.

Dentre os principais problemas sistêmicos que podem ocorrer, principalmente com uso de fármacos com maiores solubilidade lipídica, como a bupivacaína, enfatiza-se os mais graves com ocorrência de neurotoxicidade no sistema nervoso central pelo bloqueio das vias inibitórias no cérebro, o qual leva a perda do controle sobre as vias excitatórias e o animal pode apresentar quadros de convulsões e espasmos musculares <sup>1</sup>. Assim, conforme os níveis plasmáticos aumentam poderá causar toxicidade cardiovascular e o paciente pode apresentar desmaios, fraqueza, letargia e dificuldade respiratória, além de alterações nas ondas eletrocardiográficas PQRST pelo bloqueio dos canais de sódio com possíveis quadros de arritmia e colapso cardiovascular <sup>1</sup>.

Assim, sabe-se, atualmente, que a bupivacaína possui menor margem de segurança, logo seu uso tem maior probabilidade para desencadear os efeitos citados anteriormente, de maneira direta como na cardiotoxicidade ou indiretamente, pelas inervações do sistema nervoso autossômico que chegam ao coração <sup>4</sup>, portanto, sua administração é contraindicado por via intravenosa. Todavia, a Lidocaína, com margem segurança maior, podendo ser usado também localmente, é rotineiramente administrada por via intravenosa, na busca por analgesia visceral e por sua ação anti-inflamatória sistêmica, todavia essa prática pode trazer graves impactos aos pacientes se for administrada de forma errônea, por exemplo, se não for devidamente identificada e ser confundida com outro medicamento e ser administrada de forma rápida <sup>5</sup>.

É importante frisar que todas as técnicas de anestesia local são neurotóxicas dependendo da dose, mas alguns estudos demonstraram contradição em relação a dose tóxica de alguns fármacos <sup>4</sup>, existem também vias específicas de morte celular dependendo da concentração do fármaco <sup>6</sup>.

Em casos de suspeita de neurotoxicidade por dose elevada de fármaco, o tratamento adequado dependerá do nível de gravidade e dos sinais clínicos

apresentados <sup>1</sup>. Logo, é preciso iniciar o cuidado de suporte, com a suplementação de oxigênio e ventilação manual, como em casos de comprometimento da chegada de oxigênio às células pela queda no débito cardíaco, pelo bloqueio dos canais de sódio. Em situações de depressão cardiovascular, pode-se recorrer ao uso cuidadoso de fluidoterapia e inotrópicos, as quais podem ser suficientes para o retorno dos parâmetros cardiovasculares normais <sup>1</sup>. Todavia, em arritmias cardíacas não se deve administrar mais bloqueadores dos canais de sódio. No entanto, a amiodarona que atuará em canais de potássio é recomendada em arritmias ventriculares por overdose de anestésico local, além dos estudos indicarem a emulsão lipídica como tratamento eficaz em casos de arritmias causada por overdose de anestésicos locais <sup>1</sup>. Se ocorrer parada cardíaca, deve-se iniciar imediatamente a ressuscitação cardiopulmonar mas, os artigos enfatizam que o uso de outros fármacos como a vasopressina ou bloqueadores dos canais de cálcio devem ser evitados <sup>1</sup>. Em casos de paciente que esteja apresentando quadros convulsivos, deve-se administrar diazepam ou midazolam (Gabaérgicos), para que haja diminuição na excitabilidade neuronal, que foi inicialmente causada pelo bloqueio das vias inibitórias <sup>1</sup>.

Os estudos relatam uma proporcionalidade direcional em relação a taxa de morte celular e concentração do anestésico, sendo que nas concentrações clínicas os estudos demonstram morte por apoptose, mas em doses elevadas há morte celular inespecífica e necrose <sup>7</sup>. Assim, os estudos advertem sobre os riscos de erros em cálculo de doses ou uso de grandes quantidades que só acarretaria aumento nos efeitos neurotóxicos, sem melhora na analgesia do paciente. Nesse sentido, foi relatado vias de lesão e disfunção mitocondrial em algumas células, por exemplo em hepatócitos, que levam à liberação de indutores de apoptose, como o citocromo C <sup>6</sup>. Este citocromo levará à formação do apoptossomo, que por sua vez, ativa caspases efetoras (3 e 7), formadoras de uma cadeia de sinalização que resultará na fragmentação total do D.N.A nuclear <sup>6</sup>. Mas segundo os estudos, é preciso ser cauteloso sobre os dados, pois os testes foram in-vitro em micro organismo, como bactérias, logo em seres diferentes dos neurônios. Os artigos relatam também que há dificuldade em saber quais mecanismos em si, levariam a neurotoxicidade, dado ser um processo multifatorial e complexo <sup>7</sup>.

Em um dos manuscritos analisados foi investigado a relação entre os níveis circulantes da enzima Akt (da família P13-Akt) e a atenuação da neurotoxicidade dos anestésicos locais bupivacaína e lidocaína. Quando esta enzima era inibida de alguma forma, ocorria perda significativa da proteção contra a neurotoxicidade dos anestésicos locais <sup>6</sup>.

Em outro estudo averiguado, na tentativa de atenuar os impactos da neurotoxicidade dos anestésicos, foram realizados testes, onde ratos receberam inicialmente uma injeção com rapamicina (1 mg.kg-1), um imunossupressor, uma vez ao dia durante 3 dias, posteriormente, foi realizada aplicação intratecal de bupivacaína a 1% <sup>8</sup>. Durante o teste, foi relatado aumento da autofagia, um mecanismo de controle da homeostase celular em estresse <sup>8</sup>, a qual houve queda na apoptose dependente da caspase-3 que seria provocada pela bupivacaína, assim, houve melhora na sobrevivência neuronal. Portanto, o estudo concluiu que a ativação da autofagia, induzida pela rapamicina, pode ser um meio para atenuar a apoptose, isto é, a neurotoxicidade induzida por anestésicos locais, como a bupivacaína que foi o fármaco de estudo <sup>8</sup>.

Outrossim, uma técnica destacado por um artigo <sup>7</sup> consiste no uso de ultrassonografia, para auxiliar o anestesista na visualização da agulha e do nervo que se deseja realizar o bloqueio. Assim sendo, estudos demonstraram redução na taxa de complicações por anestésicos locais, mas não foi conclusivo que isso possa diminuir o dano aos nervos por agulhas, além de enfatizar que a visualização da agulha e do nervo depende muito da técnica e treinamento do profissional <sup>7</sup>. Desse modo, essa técnica pode ser útil aliado aos referenciais anatômicos que são usados como guias ao anestesista, para direcioná-lo ao correto local e posicionamento a ser aplicado o anestésico local, evitando assim possíveis punções errôneas que levariam a lesões por algum trauma.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, a anestesia local, seja por bloqueio ou infiltrativa, é de suma importância na medicina veterinária, seja por reduzir custos anestésicos e utilização de outros tipos de fármacos, como opioides, além de permitir controle analgésico ao anestesista em certos tipos de procedimentos, nos quais não há grande suporte tecnológico e de equipamentos.

A neurotoxicidade de um anestésico local está relacionada, intimamente, com as concentrações do mesmo no sistema nervoso central e no seu efeito entre as vias neuronais excitatórias e inibitórias da neurotransmissão.

Os efeitos adversos no uso destas medicações são consequentes de superdosagens, absorção rápida em sítios periféricos, reação alérgica do paciente ao fármaco e injeção intravascular acidental, no caso da bupivacaína ou na administração inadequada da lidocaína. Assim, é imprescindível que a equipe anestésica tenha conhecimentos dos efeitos colaterais de cada fármaco e faça a correta identificação das seringas, com o fármaco ou medicamentos presentes, evitando possíveis erros de identificação.

Outrossim, apesar da ocorrência das lesões em nervos periféricos e sistema nervoso central causadas pela administração de anestésicos locais, os estudos constataram que incomum que injúrias causadas se tornem permanentes.

Ademais, é necessário aprofundamento sobre as vias de como os anestésicos locais podem acarretar toxicidade aos neurônios. Todavia, estudos com o uso na indução da produção da enzima P13k-Akt, pode ser a chave para a redução de casos de neurotoxicidade em pacientes no pós-operatório. Aliado a isso, a manipulação da autofagia pode ser um promissor caminho para prevenir lesão neuronal induzida pela bupivacaína e demais anestésicos locais.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - BARLETTA, M.; REED, R. Local Anesthetics. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 49, n. 6, p. 1109–1125, nov. 2019.
- 2 - CAMPOY, Luis; READ, Mark R. \*Small Animal Regional Anesthesia and Analgesia\*. Wiley-Blackwell, 2013.
- 3 - FLEURY, B. A. G. Anestésicos e anestesia locais: revisão de literatura para a prática clínica. repositorio.uniceub.br, 2020.
- 4 - FONSECA, R. et al. Toxicidade sistêmica por anestesia local em odontologia. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 4, n. 1, p. 05-13, 3 fev. 2022.
- 5 - GRUBB, T.; LOBPRISE, H. Local and regional anaesthesia in dogs and cats: Overview of concepts and drugs (Part 1). *Veterinary Medicine and Science*, v. 6, n. 2, 21 jan. 2020.
- 6 - MARTINS RODRIGUES NETO, E. et al. TOXICIDADE DE ANESTÉSICOS LOCAIS NA PRÁTICA CLÍNICA. *Revista Eletrônica de Farmácia*, v. 11, n. 1, 31 mar. 2014.
- 7 - VERLINDE, M. et al. Local Anesthetic-Induced Neurotoxicity. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 17, n. 3, 4 mar. 2016.
- 8 - XUE, X. et al. A ativação autofágica atenua a neurotoxicidade dos anestésicos locais ao diminuir a atividade da caspase-3 em ratos. *Brazilian Journal of Anesthesiology*, v. 70, n. 6, p. 627–634, nov. 2020.