

Anestésicos e Anestesia Locais: Revisão de Literatura Para a Prática Clínica. / *Local Anesthetics and Anesthesia: Literature Review for Clinical Practice.*

Bruno Antonio Gonçalves Fleury^a

^aGraduando em Medicina, Centro Universitário de Brasília, Brasília, DF, Brasil.

Resumo estruturado

Justificativa e objetivos: Anestésicos locais são fármacos largamente usados em diversas práticas da Medicina e também em outras áreas da saúde como na Medicina Veterinária e na Saúde Oral. E assim, todos os profissionais que utilizam tais drogas devem conhecer os mecanismos de ação, indicações, tipos comercializados em sua região, dosagem, efeitos adversos e seus tratamentos, pois são pré-requisitos para a utilização consciente e para a segurança do paciente. O objetivo do estudo foi de estruturar elementos-chave para a utilização correta dos anestésicos locais.

Conteúdo: Sobre os anestésicos locais foram discutidos os mecanismos de ação, a farmacocinética, a farmacodinâmica, as doses máximas para evitar intoxicação, as características específicas para grupos como idosos, neonatos e gestantes, a técnica de diluição, as situações de alerta e as condutas frente a suspeita de intoxicação.

Conclusões: Este trabalho atingiu seu objetivo de estruturar resumidamente o conhecimento necessário para uso consciente de anestésicos locais por profissionais da saúde.

Palavras-chave: Anestesia, anestésicos locais, prática, diluição de anestésicos, situações de alerta.

Abstract

Justification and objectives: Local anesthetics are drugs widely used in various medical practices and also in other health areas such as Veterinary Medicine and Oral Health. Thus, all professionals who use such drugs should know the mechanisms and action, indications, types marketed in their region, dosage, adverse effects and their treatments, as they are prerequisites for conscious use and patient safety. The aim of the study was to structure key elements for the correct use of local anesthetics.

Content: The mechanisms of action, pharmacokinetics, pharmacodynamics, maximum doses to avoid intoxication, specific characteristics for groups such as the elderly, neonates and pregnant women, dilution technique, alert situations and behaviors were discussed if poisoning is suspected.

Conclusions: This study has reached its objective of summarizing the necessary knowledge for conscious use of local anesthetics by health professionals.

Keywords: Anesthesia, local anesthetics, practice, anesthetic dilution, alert situations.

INTRODUÇÃO

Obter assistência à saúde de qualidade é, de fato, direito do indivíduo. E para isso, os serviços de saúde devem oferecer auxílio que seja efetivo, eficiente e seguro para o paciente. Define-se, pelo Instituto de Medicina dos Estados Unidos da América, qualidade na assistência a saúde como o grau de probabilidade de obtenção dos resultados desejados em que os serviços de saúde atuam com o nível de conhecimento científico atual. Assim, boas práticas médicas, que visam ao sucesso do tratamento e a segurança do procedimento para os pacientes, passam previamente por conhecimento técnico sistemático e atualizado.¹

A administração de anestesia local oferece vários benefícios ao sistema de saúde, incluindo maior satisfação do paciente, alta hospitalar precoce e redução na admissão hospitalar não planejada.^{2,3,4,5} Por isso, a pergunta motivadora desse trabalho é “Quais são os elementos essenciais para a realização de anestesia local consciente por um profissional da área da saúde?”. Com esse critério norteador, o estudo buscou consenso entre bibliografias de fontes confiáveis que tratassem de cada etapa para o melhor procedimento anestésico, entre eles: mecanismo de ação do fármaco, comparação entre fármacos disponíveis no mercado, dosagem máxima para evitar toxicidade, diluições de anestésicos locais, sinais de alerta e condutas frente à intoxicação.

Tornou-se evidente no processo de pesquisa, a dificuldade de se encontrar todos esses assuntos reunidos em um único material, dessa forma, tem-se claramente o grande valor do agrupamento dessas informações sistematizando o processo da utilização consciente dos anestésicos locais.

MÉTODOS

Este trabalho trata de uma revisão de literatura. A pesquisa teve como objetivo conhecer os principais elementos para uma boa conduta médica acerca do uso de anestésicos locais. E para isso, a busca foi realizada nas fontes de dados eletrônicos Medline/PubMed, BIREME e publicações da Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA), por meio da combinação de descritores “local anesthetics”, “pharmacology”, “intoxication”, (em inglês e português). Por se tratar de uma revisão não sistemática, não se utilizaram critérios de inclusão ou exclusão.

RESULTADOS

O mecanismo de ação

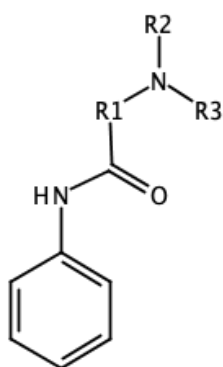
Os anestésicos locais agem sobre os neurônios promovendo bloqueio reversível da condução do sinal neuronal. Mais especificamente, a molécula do anestésico age diretamente sobre a membrana celular do neurônio, ligando-se, de forma não permanente, a um receptor específico no poro dos canais de sódio.^{6,7,8}

Para melhor compreensão, vale lembrar, sinteticamente, como ocorre o processo de condução do sinal neuronal. O fluxo do sinal se dá através de diferenças de potencial (ddp) entre as regiões externa e a interna da célula que possui valores mais negativos quando comparado ao meio extracelular. A ddp é estabelecida principalmente pela bomba de Sódio (Na) e Potássio (K) que, ao transportar Na para o meio extracelular e para o meio intracelular, eleva essa ddp.^{9,10}

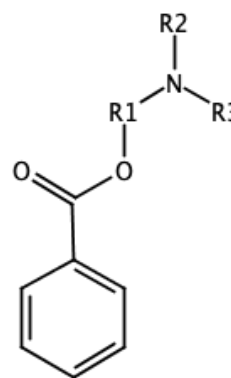
Os anestésicos locais agem sobre a condução impedindo a propagação dos impulsos nervosos ao interferir na permeabilidade da membrana ao Na, bloqueando esses canais. É significativa a observação de que este bloqueio está intimamente relacionado ao diâmetro do neurônio, uma vez que, quanto maior o diâmetro da fibra nervosa, maior a concentração da droga para atingir um bloqueio eficiente, portanto, fibras A demandam mais anestésicos locais do que fibras C para gerar o mesmo efeito por exemplo. Vale saber que os anestésicos locais também bloqueiam canais de K e Cálcio, porém em menor importância quando comparados aos canais de Na, o que intensifica o bloqueio neural.^{9,11,12,13}

Os diferentes anestésicos locais

As principais diferenças observadas na prática clínica como latência, potência e toxicidade referentes aos anestésicos locais estão intimamente relacionadas as suas estruturas químicas que são compostas por um anel benzênico, uma amina terciária e um grupo éster ou amida.^{6,7}



Aminoamida

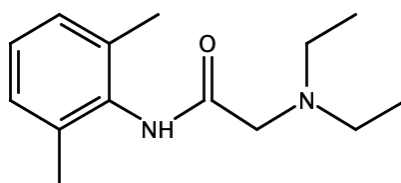


Aminoéster

Figura 1

Figura 2

Como exemplos de aminoamidas têm-se: lidocaína, ropivacaína, bupivacaína, prilocaína, entre outros. Já alguns exemplos de aminoésteres são: procaína, benzocaína, tetracaína, cloroprocaína, cocaína e outros. Estes anestésicos são comercializados sob a forma de sais, sendo constituídos por bases fracas com pH próximo ao fisiológico e são hidrofóbicos por natureza.^{6,14}



Molécula de lidocaína

Figura 3

Potência dos anestésicos locais^{15,16}	
Fármaco	Potência
Procaína	Baixa
Lidocaína, prilocaína, mepivacaína	Intermediária
Bupivacaína, ropivacaína, tetracaína	Alta
*Tabela 1	

Bloqueio sensitivo e motor

A concentração mínima de anestésico local para gerar o bloqueio é influenciada diretamente pelo diâmetro da fibra nervosa e inversamente a elevações de pH. Por isso que a anestesia sensitiva nem sempre está associada ao bloqueio motor, porém, caso haja o bloqueio motor, é altamente provável que o bloqueio sensitivo esteja estabelecido.^{7,10}

Outra consequência dessas relações é que, em caso de feridas abertas, a administração do anestésico local deve ser efetuada por fora da ferida, pois o pH de dentro da ferida provavelmente estará alterado reduzindo a ação do mesmo. A aplicação deve ser externa à ferida também para evitar a propagação de contaminação de tecidos superficiais para tecidos mais profundos.⁷

A epinefrina e os anestésicos

Um fármaco muito associado aos anestésicos locais sejam eles ésteres ou amidas é a epinefrina. Este reduz a velocidade de absorção sistêmica e conseqüentemente a toxicidade do anestésico pelo mecanismo de vasoconstrição. Esta relação é segura para anestésicos locais de curta e média duração como a lidocaína e procaína que sofrem aumento do tempo de ação da droga.^{2,17,18}

Porém, deve-se estar atento às suas contraindicações que são pacientes hipertensos, diabéticos e tabagistas além de que nunca se deve usar a associação de anestésico local com epinefrina em extremidades como dedos, mamilos.^{2,19,20}

Classificação e duração de anestésicos locais²¹		
Nome	Classificação	Duração
Procaína	Éster	Curta
Tetracaína	Éster	Intermediária a longa
Lidocaína	Amida	Intermediária
Mepivacaína	Amida	Intermediária
Prilocaina	Amida	Intermediária
Bupivacaína	Amida	Longa
Ropivacaína	Amida	Longa
*Tabela 2		

Farmacocinética e farmacodinâmica

Após a administração dos anestésicos locais, a ligação às proteínas plasmáticas acontece predominantemente com a alfa-1-glicoproteína ácida. Já com a albumina, encontra-se um menor grau de ligação, porém com menos significância. Caso ocorra a saturação das ligações dos anestésicos com as proteínas carreadoras, ocorrem os efeitos tóxicos associados à fração livre da droga.^{6,9}

A distribuição dos anestésicos obedece ao modelo farmacocinético de dois compartimentos, e assim, quanto maior a dosagem sobre os órgãos, mais afetados serão. Dessa forma, o cérebro e o coração são de fato os primeiros a serem afetados pelas dosagens tóxicas.^{6,22}

Em se tratando da biotransformação e eliminação, é sabido que aminoésteres são metabolizados pela pseudocolinesterase plasmática (principalmente no fígado) com eliminação dos metabólitos solúveis em água pela urina, e os produtos de degradação das aminoamidas são metabolizados por enzimas microsossomais no fígado e eliminados pelos rins. Para ambos, mais de 95% é alterado enquanto a pequena parte restante é eliminada.^{9,14} As meias-vidas plasmáticas, em geral, são curtas, de aproximadamente até 2 horas.^{8,23}

Toxicidade dos anestésicos locais

As reações adversas relacionadas ao uso de anestésicos locais podem ser definidas como sistêmicas ou locais. A administração desses fármacos pode causar como efeitos adversos sistêmicos mais comuns a neurotoxicidade e a cardiotoxicidade. Essas respostas sistêmicas compreendem reações vasovagais ou psicomotoras, respostas tóxicas relacionadas à dose e, em alguns casos, efeitos colaterais da adição de adrenalina em soluções.²⁴

A neurotoxicidade promove o bloqueio das vias inibitórias no cérebro, isso leva à queda de controle da atividade excitatória com consequentes sinais clínicos como espasmos e convulsões.^{19,25,26}

Devido ao bloqueio dos canais de sódio, podem ocorrer efeitos cardiotoxícos resultando em variações do potencial de ação em células cardíacas. Inclusive, algumas alterações são percebidas no eletrocardiograma, incluindo intervalos PR e QRS.²⁵

Além disso, os anestésicos locais têm o potencial de causar danos oxidativos à hemoglobina, o que forma a metemoglobina. E dois anestésicos estão normalmente associados ao desenvolvimento de metemoglobina, são eles a benzocaína e a prilocaína.²⁵

Sabe-se que as reações adversas sistêmicas e não alérgicas são muito mais frequentes que as alérgicas. Nesse contexto, as verdadeiras manifestações alérgicas ao anestésico local são muito escassas, com uma taxa em torno de 1%.²⁴

Grupos de pacientes específicos

Os idosos

Vários são os pontos relevantes associados ao uso de anestésicos locais na população idosa. Primeiramente é comum o uso crônico de um ou mais medicamentos de classes diferentes elevando a possibilidade de interações medicamentosas. Outro ponto está nas alterações farmacocinéticas neste grupo de pacientes que estão relacionadas com a mudança dos processos de distribuição e redução da eficiência de excreção das drogas.²⁷

As alterações da senescência provocam diminuição do volume de plasma e dos líquidos corporais, diminuição da massa muscular corporal, aumento de gordura, redução no número de proteínas plasmáticas, fazendo com que uma maior quantidade de medicamento fique na forma livre circulante, podendo levar a toxicidade.²⁷

A população idosa torna-se, portanto, mais sensível aos bloqueios gerados pelos anestésicos locais devido a uma soma de fatores e também à deterioração axonal pela redução do tecido lipídico que envolve as células nervosas. Sendo assim, podem apresentar menor limite para toxicidade por anestésicos locais, para isso, deve-se ter atenção redobrada ao uso e máxima atenção aos sinais de alerta para intoxicação.^{6,28}

As gestantes

Os anestésicos locais atravessam facilmente a placenta por serem lipossolúveis e o grau de transferência placentária depende do tamanho da molécula e do grau de ligação do anestésicos locais às proteínas plasmáticas. Sendo assim, algumas drogas são preferíveis e outras devem até ser evitadas. Dessa forma, é preferível o uso de lidocaína com vasoconstritor em gestantes e evita-se o uso de drogas como a prilocaína e a mepivacaína nessa população.¹⁵

Durante a gestação são observados dois elementos fisiológicos relevantes quando se trata de toxicidade de anestésicos locais. O primeiro é o aumento do débito cardíaco que eleva a absorção da droga, e o segundo fato é a redução das proteínas alfa-1 glicoproteína e albumina elevando a fração ativa dos fármacos. Sendo assim, doses utilizadas em população não gestante podem ser tóxicas na população grávida.^{6,16,29} No entanto, o grande aumento do volume de distribuição do anestésico em função do maior volume de líquido extracelular, na gestante, torna a fração tecidual do fármaco semelhante à da paciente não grávida.⁷

Neonatos

O sistema hepático desse grupo é imaturo o que diminui o *clearance* dos anestésicos do tipo aminoamida como a lidocaína. Além disso, possuem menos de 50% da concentração de alfa-1 glicoproteína ácida o que eleva a fração livre da droga. Portanto, os neonatos são mais suscetíveis a concentrações plasmáticas tóxicas dos anestésicos locais. Como exemplo, foi demonstrado que a meia vida de eliminação da ropivacaína é próximo de 13 horas em neonatos e que somente, após um ano completo de vida, esse tempo cai para próximo a 3 horas que é o esperado na população infantil e adulta.^{9,30}

Ao se observar a farmacocinética dos anestésicos locais, nota-se que portadores de hepatopatias e cardiopatias devem ser tratados com menor dose pois a metabolização dessas drogas está prejudicada.^{6,31}

Dosagens aplicáveis e rotina para uso de Anestésicos Locais

Embora benéfico no tratamento da dor aguda e crônica, anestésicos locais têm o potencial de produzir efeitos deletérios como arritmias cardíacas, depressão do sistema nervoso central, convulsões, hipertensão e reações alérgicas como foi observado anteriormente.³² E para isso, cuidados técnicos devem sempre ser observados a fim de preservar a saúde e as boas práticas na Medicina.¹

Orientações importantes para a prática clínica^{14,33}:

1. Utilizar sempre equipamentos de proteção (EPIs);
2. Não ultrapassar as doses recomendadas;
3. Usar doses mínimas para o efeito desejado;
4. Sempre aspirar cuidadosamente antes de injetar o anestésico para prevenir a injeção intravascular, regiões muito vascularizadas, como períneo, couro cabeludo e face, merecem atenção especial;
5. Usar soluções anestésicas com vasoconstritor quando não houver contra indicação;
6. Lembrar que os anestésicos locais devem ser utilizados em ambientes onde existam recursos necessários para a realização do tratamento imediato de suas reações adversas.

Dose máxima de anestésicos locais^{14,7,13}		
Anestésico	SEM adrenalina	COM adrenalina
Lidocaína	5 mg/Kg	7 mg/Kg
Bupivacaína	2 mg/Kg	3 mg/Kg
Ropivacaína	3 mg/Kg	Não se aplica
Levobupivacaína	3 mg/Kg	4 mg/Kg
Procaína	7 mg/Kg	9 mg/Kg
*Tabela 3		

Regras para a prática clínica^{34,35}

Como exemplo, será utilizada a lidocaína a 2% SEM adrenalina e COM adrenalina com apresentação de frasco-ampola com 20 ml cada.

*Obs.: Vale lembrar que 1 ml de Lidocaína contém 20mg da droga.

Para Lidocaína a 2% SEM adrenalina:

Tomando um adulto com 70 kg, tem-se que a dose máxima é de $70 \times 5\text{mg} = 350 \text{mg}$;

Em uma ampola de 2% de lidocaína, cada 1 ml corresponde a 20mg.
Logo, 350 mg/ 20mg serão 17,5 ml de volume máximo a ser aspirado.

De uma forma geral:

Tem-se que

$$\begin{array}{l} \text{Peso} \cdot 5\text{mg} \rightarrow X \\ 20\text{mg} \rightarrow 1\text{ml} \end{array}$$

Então, no momento da prática, deve-se perguntar o peso do paciente (ou a depender da situação, realizar uma boa estimativa) como também dividir esse valor por quatro.¹⁴

$$X = \frac{\text{Peso}}{4} \text{ml}$$

Para Lidocaína a 2% COM adrenalina:

Considerando um indivíduo adulto com 70 kg, tem-se que a dose máxima é de $70 \times 7\text{mg} = 490 \text{mg}$;

Em uma ampola de 2% de lidocaína, cada 1 ml corresponde a 20mg.

Logo, 490 mg/ 20mg serão 24,5 ml de volume máximo a ser aspirado.

De uma forma geral:

Tem-se que

$$\begin{array}{l} \text{Peso} \cdot 7\text{mg} \rightarrow X \\ 20\text{mg} \rightarrow 1\text{ml} \end{array}$$

Na prática, para a lidocaína com adrenalina, deve-se fazer a divisão do peso do paciente por três.¹⁴

$$X \cong \frac{\text{Peso}}{3} \text{ml}$$

Realizados esses procedimentos, importante avisar ao paciente o que está sendo feito e não se deve esquecer de comunicá-lo no momento em que será introduzida a agulha (principalmente na primeira agulhada). Com isso, pode-se ter um paciente bem mais colaborativo.¹⁴

A seringa deve ser levemente aspirada para verificar se algum vaso não foi atingido, sendo assim, caso não venham fluidos que escureçam o líquido da seringa, deve-se realizar a aplicação normalmente, lentamente e com firmeza. Caso contrário, a mudança da posição da agulha deve ser

feita e o procedimento de aspiração realizado novamente até se ter certeza de que o local está adequado.¹⁴

Após a primeira introdução da agulha ou botão anestésico, deve-se evitar mais dor ao paciente e fazer a próxima aplicação na periferia da aplicação anterior, como também circundar a ferida sempre aplicando próximo a regiões já anestesiadas.¹⁴

Diluições de Anestésicos Locais

Em diversas situações, devemos utilizar uma grande quantidade de anestésico local como, por exemplo, em um grande corte no dorso de um paciente que procura atendimento no Pronto Socorro (PS) ou, no caso de múltiplas lesões, e até em várias partes do corpo, o que demanda quantidade considerável de anestésico. Sendo assim, para não atingir a dose tóxica da droga, devemos executar diluições dos anestésicos, obtendo um maior volume do fármaco sem o risco de gerar toxemia e sem perder eficiência.³⁴

Tomando o exemplo anterior, de um paciente de 70Kg e usando lidocaína 2%, tem-se uma dose máxima recomendada de 17,5 ml. Para aplicar em uma grande área, podemos utilizar uma cuba rim para realizar a diluição. Basta colocar os 17,5 ml de lidocaína (dose máxima) na cuba rim, depois adicionar $17,5 \text{ ml} \times 3 = 52,5 \text{ ml}$ de soro fisiológico a 0,9%. Ao final, haverá 70 ml de solução anestésica (Lidocaína a 0,5%) que poderá ser aplicada sem maiores riscos.³⁴

Técnica de diluição³⁴:

1. Aspirar o conteúdo do frasco ou frações, a exemplo de 20 ml, 10 mL ou 5 mL.
2. Diluir em soro fisiológico 0,9% em uma Cuba redonda ou rim.

A seguir, alguns exemplos, de diluições na prática.

- Exemplo 1:
 $20\text{mL de anestésico a } 2\% + 20\text{mL de SF } 0,9\% = 40\text{mL de solução anestésica a } 1\%.$
- Exemplo 2:
 $10\text{mL de anestésico a } 2\% + 30\text{mL de SF } 0,9\% = 40\text{mL de solução anestésica a } 0,5\%.$
- Exemplo 3:
 $40\text{mL de solução anestésica a } 1\% + 40\text{mL de SF } 0,9\% = 80\text{mL de solução a } 0,5\%.$

Dessa forma, com um volume maior, pode-se suturar sem correr o risco de injetar dose tóxica.³⁴

Situações de alerta

A incidência de toxicidade sistêmica pelos anestésicos locais diminuiu significativamente nos últimos 40 anos, de 0,2% para 0,01%, devido ao emprego de anestésicos mais modernos e técnicas que propiciam a redução da dose. É sabido que esses fármacos são seguros e eficientes, mas devem ser usados com precaução devido seus possíveis efeitos adversos.^{7,37,38}

Vale ressaltar que independentemente de todo o progresso que se tenha feito no sentido de buscar um antídoto para a ação sistêmica do anestésico local, é necessário se ter em mente que o sucesso na recuperação de um paciente que sofre um quadro grave de intoxicação por anestésicos locais depende do pronto atendimento, com medidas vigorosas de ventilação, oxigenação, suporte cardiovascular e correção da acidose. E assim, o profissional deve estar preparado para agir em caso de suspeita de intoxicação.^{7,37}

Assim, na prática, a suspeita parte de sinais clínicos de intoxicação como gosto metálico na boca, formigamento de lábios e/ou língua, zumbidos, vertigens, distúrbios visuais e pode até apresentar convulsões, depressão cardiovascular, inconsciência, coma e parada cardiorrespiratória.^{7,39}

Deve-se estar atento para certas reações aparentemente excitatórias que o paciente intoxicado pode apresentar, e lembrar que estes fenômenos “excitatórios” sempre são resultado de depressão do sistema nervoso central, dessa forma, não devem ser utilizados outros agentes depressores no seu tratamento.⁷

A toxicidade cardíaca se dá em doses maiores que as que causam efeito tóxico no sistema nervoso central, gerando diminuição da força contrátil e depressão da condução do estímulo no coração. Os canais rápidos de sódio são bloqueados, afetando a despolarização do miocárdio, diminuindo a velocidade de condução.^{7,40}

Conduas em caso de suspeita de intoxicação^{34,40}

- 1) Interromper a administração do anestésico local;
- 2) Chamar ajuda;
- 3) Colocar o paciente em decúbito dorsal horizontal, a fim de melhorar as perfusões cardíaca e cerebral;
- 4) Manter via aérea pérvia;
- 5) Oferecer oxigênio a 100% por máscara (O oxigênio aumenta o limiar convulsivo e previne hipoxemia, melhorando o prognóstico do quadro);
- 6) Seguir os algoritmos C – A – B (C = Circulação, verificar pulso. A = Vias aéreas, extensão do pescoço e elevação do queixo. B. = Respiração, ver os movimentos do tórax, ouvir os sons respiratórios e sentir o ar exalado);

- 7) Providenciar acesso venoso calibroso;
- 8) Manter a monitorização adequada de oxigenação (oximetria de pulso), ritmo, frequência cardíaca (eletrocardiografia contínua) e pressão arterial; o paciente deve ser cuidadosamente monitorizado para detectar qualquer sinal de complicação cardiovascular;
- 9) Controlar as convulsões com benzodiazepínicos por via venosa, particularmente o diazepam (5 a 10 mg), midazolam (5 a 15 mg) ou propofol, tendo sempre em mente, a possibilidade de parada respiratória, portanto, deve-se ter todo equipamento para ventilação preparado e com, por exemplo, a succinilcolina para facilitar o procedimento de possível intubação;
- 10) Siga os protocolos de reanimação da *American Heart Association* (ACLS).

RESUMO

Ao utilizar qualquer anestésico local é fundamental, para uma boa prática, que se conheça previamente o mecanismo de ação, doses limites para administração, os sinais de intoxicação e as condutas a serem realizadas em caso de urgência ou emergência.

Por fim, conhecer as particularidades de grupos como neonatos, gestantes, idosos e saber elaborar diluições para aumentar o volume a ser aplicado, sem correr risco de superdosagem, fazem parte do acervo de conhecimento que tornam o profissional mais capacitado para o uso do anestésico local. Nesse sentido, este trabalho atingiu seu objetivo de estruturar o conhecimento necessário para uso consciente de anestésicos locais por profissionais da saúde.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Assistência Segura: Uma Reflexão Teórica Aplicada à Prática. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2017. 13-14.
2. Koyyalamudi V, Patil S, Cornett EM, AD K, Sen S, Creel J, et al. Adjuvant agents in regional anesthesia in the ambulatory setting. *Curr Pain Headache Rep.* 2017; 1–10.
3. Hong SS, Alison JA, Milross MA. Effect of continuous local anesthetic in post-cardiac surgery patients: a systematic review. *Pain Med.* 2018 May 1;19(5):1077-1090 Veneziano G, Tobias JB. Chloroprocaine for epidural anesthesia in infants and children. *Pediatr Anesth.* 2017; 27(6):581–590
4. Hamill JK, Hill AG, Rahiri J-L. Analgesic effect of intraperitoneal local anesthetic in surgery: an overview of systematic reviews. *J Surg Res.* 2017; 212:167–77.
5. Weibel S, Pace NL, Hollmann MW, Eberhart LHJ, Afshari A, Jokinen J, et al. Efficacy and safety of intravenous lidocaine for postoperative analgesia and recovery after surgery: a systematic review with trial sequential analysis. *Br J Anaesth.* 2016; 116(6):770–83.
6. Magalhães, E; Govêia, CS.; Moreira, LG. *Farmacologia Aplicada à Anestesia.* 1ed. São Paulo: Fontenele Publicações, 2018.
7. Manica, J. Et al. *Anestesiologia : princípios e técnicas.* 4ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2018. 744-758.
8. Rang, HP. et al. *Rang & Dale Farmacologia.* 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011, 525-530.
9. Carvalho JCA. Farmacologia dos anestésicos locais. *Rev Bras Anesthesiol.* 1994; 75–82.
10. Kongsgaard UE, Werner MU. Tachyphylaxis to local anaesthetics. What is the clinical evidence? A systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2016;60(1):6-14.
11. Kumar M, Chawla R, Goyal M. Topical anesthesia. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2015;31(4):450-6.
12. Di Filippo A, Falsini S, Adembri C. Minimum anesthetic volume in regional anesthesia by using ultrasound guidance. *Braz J Anesthesiol.* 2016;66(5):499-504.
13. M.rwald EE, Zubizarreta N, Cozowicz C, Poeran J, Memtsoudis SG. Incidence of local anesthetic systemic toxicity in orthopedic patients receiving peripheral nerve blocks. *Reg Anesth Pain Med.* 2017.
14. Patrícia WG, Luciana Cadore Stefani, Elaine A. Felix. *Rotinas em anestesiologia e medicina perioperatória.* Porto Alegre: Artmed, 2017.
15. Barbosa, C. *Uso de anestésicos locais em gestantes.* Centro Universitário de Maringá, Maringá, 2003.

16. Griffiths, J.D. Grant S, Hebbard P, Le NV, Bjorksten A, Royse C. Symptomatic local anaesthetic toxicity and plasma ropivacaine concentrations after transversus abdominis plane block for caesarean section. *Br J Anaesth.* 2013; 110(6):996–1000.
17. Pincus, E. *Regional Anesthesia: An Overview.* AORN Journal, 2019.
18. Koyyalamudi V, Patil S, Cornett EM, AD K, Sen S, Creel J, et al. Adjuvant agents in regional anesthesia in the ambulatory setting. *Curr Pain Headache Rep.* 2017; 21(6):1–10.
19. Neal JM, Fettiplace MR, Mementsoudis SG, Rubin DS, Barrington MJ, Gitman M, et al. The third american society of regional anesthesia and pain medicine practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. *Reg Anesth Pain Med.* 2018; 43:113–23.
20. Giordano D, Raso MG, Pernice C, Agnoletti V, Barbieri V. Topical local anesthesia: focus on lidocaine-tetracaine combination. *Local Reg Anesth.* 2015;8:95-100.
21. Brown M, Sharma P, Mir F, Bennett P. *Clinical Pharmacology.* 12th ed. Edinburgh, UK: Elsevier; 2019.
22. Swain A, Sammadar DP, Nag DS. Adjuvants to local anesthetics: current understanding and future trends. *World J Clin Cases.* 2017; 5(8):307–23.
23. O’Leary ME, Chahine M. Mechanisms of drug binding to voltage-gated sodium channels. *Handb Exp Pharmacol.* 2017; 15.
24. Vega F, Arg.z L, Bazire R, Las Heras P, Blanco C. Delayed urticaria due to bupivacaine: a new presentation of local anesthetic allergy. *Allergol Int.* 2016;65(4):498-500.
25. Barletta, M. Reed, R. *Local Anesthetics: Pharmacology and Special Preparations.* Vet Clin North Am Smal Anim Pract. Elsevier, 2019.
26. Gitman, M. Fettiplace, M. R. Weinberg, G. Neal, J. M. Barrington, M. J. *Local Anesthetic Systemic Toxicity: A Narrative Literature Review and Clinical Update on Prevention, Diagnosis, and Management.* Plastic Reconstr Surgery, 2019.
27. Andrade, ED. *Terapêutica medicamentosa em odontologia.* 2a ed. Rio de Janeiro: Artes Médicas; 2006. p. 121-124
28. Rosenberg PH, Urmey WF, Veering B T. Maximum recommended doses of local anesthetics: a multifactorial concept. *Reg Anesth Pain Med.* 2004; 29:564–75.
29. Trabelsi B, Bennisr L, Eljebari H, Sassi MB, Maghrebi H, Charfi R, et al. Pharmacokinetics of bupivacaine after bilateral ultrasound-guided transversus abdominis plane block following cesarean delivery under spinal anesthesia. *Int J Obstet Anesth.* Novembro de 2017; 32:17–20.
30. Aarons L, et al. Population pharmacokinetic analysis of ropivacaine and its metabolite 2’6’-pipercoloxyllidide from pooled data in neonates, infants and children. *Br. J. Anaesth.* 2011; 107(3):409–24.

31. Hayaran N, Sardana R, Nandinie H, Jain A. Unusual presentation of local anesthetic toxicity. *J Clin Anesth.* 2017;36:36-38.
32. Swain A, Sammadar DP, Nag DS. Adjuvants to local anesthetics: current understanding and future trends. *World J Clin Cases.* 2017; 5(8):307–23.
33. Sekimoto K, Saito S, Tobe M. Local anesthetic toxicity: acute and chronic management. *Acute Med Surg.* 2017; 4:152–60.
34. Berde CB, Strichartz GR. Local anesthetics. In: Miller RD. *Miller’s anesthesia.* 8th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2015. p. 1028-54.
35. Aguirre JA, Votta-Velis G, Borgeat A. Practical pharmacology in regional anesthesia. In: Kaye AD, Urman RD, Vadivelu N. *Essentials of regional anesthesia.* New York: Springer; 2012. p. 121-51.
36. Vlassakov, K. V. Kissin, I. *Decline in the Development of New Anesthetics.* Trends Pharmacology Sci, Harvard, 2016.
37. Lirk P, Strichartz G, Hollmann MW. The science of local anesthesia: basic research, clinical application, and future directions. *Anesth Analg.* 2018; 126(4):1381–92.
38. Brunton LL, Lazo J S, Parker, KL, editors. *Goodman e Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica.* 11 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2006.
39. Wolfe J.W, Butterworth J.F - Local anesthetic systemic toxicity: Update on mechanisms. *Anesthesiology;* 2011 Oct;24(5):561-6.
40. Barbosa, MPL. Boni, CLA. Andrade, FCJ. *Conduta na intoxicação por anestésicos locais.* *Rev Med, Minas Gerais* 2010: 24-30.

ANO	Número de artigos	Porcentagem
1994	1	2,5%
2003	1	2,5%
2004	1	2,5%
2006	2	5,0%
2010	1	3,8%
2011	3	7,5%
2012	1	2,5%
2013	1	2,5%
2015	3	7,5%
2016	5	12,5%
2017	13	32,5%
2018	4	10,0%
2019	4	10,0%
Total	40	100,0%
Com até 5anos	26	65,0%