

## Osciladores e Sincronizadores na Anestesia Local

Nilton Bezerra do Vale, TSA<sup>1</sup> & Lúcio Flávio Bezerra do Vale<sup>2</sup>

Vale N B, Vale L F B - Synchronizers and oscillators in local anesthesia.

Chronobiological studies reveal any changes in the susceptibility of the nerve membrane to local anesthetic agents. A time-dependent fluctuation in the chronoefficacy and chronotoxicity of lidocaine and bupivacaine is related to other bioperiodic phenomena like the membrane permeability to ions. The central circadian oscillators system (endogenous clock) govern the timing of the main body functions but they are not independent from the environmental synchronizers (zeitgeber) related to drug's properties, the patient, the anesthesiologist's performance, the time of the procedure, sepsis, temperature in the operating room; each synchronizer is able to influence the circadian rhythm.

Key Words: ANESTHETICS, local: bupivacaine, lidocaine; CHRONOBIOLOGY: circadian rhythm

**R**itmos biológicos de períodos diversos são encontrados em todos os seres vivos, desde os eucariócitos até o único animal dotado de imaginação, o Homem. Geneticamente determinados e evolutivamente imprescindíveis à manutenção da homeostase interna, os ritmos circadianos estão inscritos há milhões de anos na memória nuclear (DNA) das espécies, expressando um ritmo astronômico materializado na sucessão dia/noite e acompanhando a lentificação da rotação da Terra em torno do seu eixo, em torno de 1 segundo a cada 100 mil anos<sup>1-6</sup>.

Ocupando o seu lugar no complexo espaço-tempo nos movimentos de rotação e translação da Terra, o Homem apresenta ritmicidades ultradiana, circadiana, infradiana e sazonal, que se exteriorizam na variabilidade das funções orgânicas (cronestesia) e na sua susceptibilidade aos medicamentos (cronergia), pois o tempo, embora seja onipresente e equivalente para todos, oferece uma única certeza: fluir do passado para

o futuro<sup>1,4,6</sup>. Ao longo da História foram sendo institucionalizados calendários, horários, escalas, fluxogramas, em função do ritmo claro/escuro, que serve para arrastar ou acertar o sistema multioscilar endógeno, onde se destaca o núcleo supraquiasmático hipotalâmico (NSQ), cujo período espontâneo é de aproximadamente 25,2 horas<sup>7,8</sup>. Embora o Homem tenha a sua atividade preferencial diurna, a descoberta do fogo e da luz elétrica deu-lhe o controle da escuridão noturna, permitindo o trabalho em turnos alternados ou de plantão, dando origem à desordem temporal interna (discronose), com risco de redução da perspectiva de vida do trabalhador<sup>4,5,9</sup>. Também a idade influencia a capacidade de resincronização de maneira inversamente proporcional: o anestesista de idade menos avançada reajustará melhor uma noite de sono perdida no plantão, sobretudo se seu ciclo sono/vigília for do tipo vespertino<sup>10,11</sup>.

Na Farmacologia clássica, a pesquisa da eficácia e da toxicidade das drogas é feita por curvas dose/resposta em que não é obrigatório explicitar a hora da realização do experimento. Na prática clínica, inclusive, observa-se um certo grau de ansiedade nos residentes do CET em memorizar a posologia de diversos medicamentos, como se a dose empregada fosse diurnamente imutável. Na abordagem cronofarmacológica, o efeito final da administração do fármaco depende de suas propriedades físico-químicas, da cronofarmacocinética, da susceptibilidade do órgão-alvo (cronestesia) e da responsividade do sistema ao medicamento

1 Professor Adjunto de Farmacologia  
2 Residente do CET Natal (RN)

Correspondência para Nilton Bezerra do Vale  
Rua Equador 5- Conj. Lagoa Nova  
59000 - Natal - RN

Apresentado em 3 de julho de 1989  
Aceito para publicação em 12 de outubro de 1989  
© 1990, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

(cronergia). Assim, o início do efeito analgésico dos anestésicos locais, sua duração, bem como sua toxicidade variam ao longo das 24 horas no Homem e nos animais inferiores, como está esquematizado na Figura 1<sup>14-16</sup>.

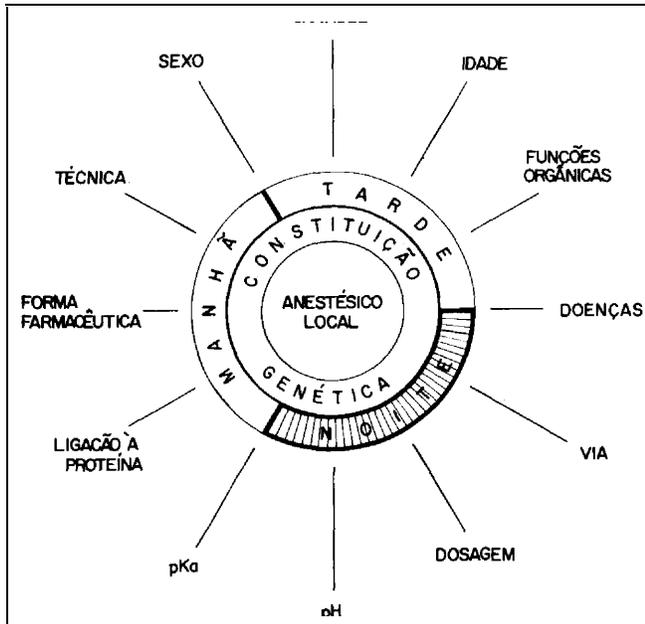


Fig. 1 A variação circadiana do efeito do anestésico local injetado decorre da existência de um marcapasso endógeno (oscilador) e de fatores ambientais arrastadores (sincronizadores) ligados ao anestesiológico, ao paciente, às propriedades da droga administrada, bem como a própria sala operatória.

Droga-anestesiologista-paciente-ambiente constituem a tetralogia básica para a obtenção de uma boa resposta analgésica na anestesia condutiva. Neste trabalho nos propomos a analisar a eventual ritmicidade circadiana das duas aminoamidas anestésicas locais - lidocaína (LIDO) e bupivacaína (BUPI) - cuja função primária básica é o bloqueio do complexo excitação-condutão por interferência nos canais de sódio da membrana neuronal<sup>17-19</sup>, como também a discutir alguns detalhes relevantes de drogas adjuvantes da anestesia regional<sup>17-20</sup>.

### Sincronizadores "Zeitgeber"

O objetivo primordial da anestesia locorregional é o controle da dor a partir da injeção de anestésicos locais na região perineural e sua toxicidade sistêmica é função direta de altos níveis plasmáticos<sup>17-19</sup>. No entanto, vários fatores ambientais podem interferir na cronestesia e na cronergia dos anestésicos locais, em função da variabilidade da tetralogia droga-sala-anestesiologista-paciente, como será explicitado a seguir.

## 1.0- Fatores relacionados ao anestesiológico

### 1,1, - Escolha do anestésico local

Com exceção da tetracaína, o grupo amino-éster não é mais rotineiramente empregado devido à sua curta duração, a formação de PABA no seu metabolismo dotado de poder alergênico, ao risco de neuropatia mais ligada a cloroprocaína, além do risco de aparecimento de um efeito mais prolongado na presença de colinesterase atípica<sup>19</sup>. Como todos os anestésicos são neurolíticos deve-se evitar o uso de concentrações elevadas, como, por exemplo, BUPI a 0,75% no bloqueio do plexo braquial<sup>21</sup>. Na medida do possível, em pacientes com história prévia de alergia, além dos testes cutâneos, evitar os anestésicos condicionados em frascos-ampola. Deve-se lembrar que o metilparabem (fungistático preventivo de contaminação da tampa de borracha) e reconhecidamente alergênico; preferencialmente, optar pela apresentação em ampolas<sup>17-19,22</sup>. Deve-se evitar pulverização das cordas vocais nas manobras de intubação traqueal em paciente de estômago cheio, pois a sua anestesia reduz a sua motilidade reflexa, com maior risco de aspiração<sup>22</sup>. Não deve ser esquecido que todo anestésico pulverizado na traquéia terá absorção similar a da via venosa<sup>19,23</sup>. Em pacientes hiperérgicos ou em anestesia pediátrica, a anestesia da pele intata pode ser conseguida com creme de lidocaína e prilocaína a 25% (mistura eutética)<sup>24</sup>. A dose-teste (3 ml do anestésico com adrenalina -15 mcg) é aconselhável na anestesia peridural em obstetrícia, onde a taquicardia será o sinal de absorção sistêmica<sup>21</sup>.

### 1.2. - Técnica anestésica

Nos casos de acidose fetal, o uso de peridural contínua deve ser criterioso, já que é mais fácil a captação do anestésico local pelo feto<sup>18,23</sup>. A taxa de irrigação tissular também interfere na durabilidade da anestesia. Assim, a anestesia infiltrativa tem duração superior à do plexo braquial que, por sua vez, supera a da peridural: não é raro uma anestesia do plexo braquial com BUPI atingir mais de 10 horas de duração<sup>18</sup>. A anestesia de nervos periférico, plexo braquial, caudal e intercostal apresenta ordem crescente de risco de absorção em função da vascularização<sup>18,19</sup>. Com o paciente em posição sentada, necessita-se de um aumento de volume do anestésico local em torno de 20% para se conseguir o bloqueio do mesmo número de metâmeros daquele obtido em decúbito lateral<sup>17</sup>. A hipotensão arterial é de mais rápida instalação na raque em relação à anestesia peridural, o que decorre do mais fácil acesso da solução anestésica às raízes do sistema simpático<sup>17-19</sup>.

Também na raquianestesia, a maior velocidade de injeção contribui para a maior distribuição cefálica da solução anestésica<sup>17, 25</sup>.

1.3. - Posologia e nível sangüíneo

A convulsão é função direta do alto nível plasmático decorrente da sobredosagem ou injeção intravascular acidental<sup>17,19,21,23</sup>. Para garantir a qualidade da anestesia locorregional, a massa (concentração) é mais importante do que o volume para conseguir os bloqueios sensitivo e motor, desde que não atinja concentrações neurolíticas<sup>18, 19</sup>. No entanto, um maior volume interfere na extensão do bloqueio, permitindo melhor manipulação cirúrgica intra-abdominal<sup>19,26</sup>.

2.0. - Fatores relacionados ao anestésico local

2.1. - Grupo químico

As aminoamidas mais empregadas (LIDO, BUPI) são apresentadas comercialmente como sais ácidos com peso molecular numa faixa de 200-300 (vide Tabela I), com alta lipossolubilidade, o que lhes confere fácil passagem pelas barreiras hematoencefálicas e placentar. No pH tissular a base é regenerada em função do seu pKa, mantendo-se a forma molecular responsável pela sua difusibilidade através dos tecidos e a forma catiônica mais importante no bloqueio a nível da porção interna do canal de sódio<sup>17, 18</sup>.

**Tabela I - Características físico-químicas da lidocaína e da bupivacaína (adaptado de Bromage, 1978; Ritchie & Greene, 1985; Covino, 1986)**

Amino amidas	Lipossolubilidade	Ligação Protéica	Concentração Iônica (pH)		
			C/	Adren. S/	Adren. Tissular
Lidocaína PM= 271 pKa = 7,85	4	65%	4,5	6,6	(7,4) cátion - 74% base - 26% (7,0) cátion - 88% base - 12%
Bupivacaína PM = 324 pKa = 8,05	30	95%	3,9	5,7	(7,4) cátion - 82% base - 26% (7,0) cátion - 92% base - 8%

2.2. - pKa do anestésico e pH do meio

Já é clássico o conceito de que em tecido infectado a anestesia "não pega", o que é plenamente justificado pelo aumento da forma catiônica não difusível (embora mais potente), dificultando o acesso ao local de ação<sup>17, 18</sup>. A adição de metilparabem, bissulfito de sódio (antioxidante) e epinefrina contribuem para diminuir ainda mais o pH, sobretudo nas preparações estocadas há bastante tempo, diminuindo a difusibilidade<sup>18, 19,27</sup>.

2.3. - Adição de hialuronidase, glicose e NaHCO<sub>3</sub>

A adição de glicose à solução anestésica aumenta a sua densidade (hiperbarismo), fazendo-o ocupar uma posição mais caudal no bloqueio raquídeo<sup>17, 18</sup>. A mistura com a enzima hialuronidase em anestesia infiltrativa visa a aumentar a difusão do anestésico pelo tecido conjuntivo, rompendo ligações de ácido hialurônico e, conseqüentemente, reduzindo o tempo de latência<sup>17,22</sup>. A adição da enzima é mais empregada na anestesia peribulbar para cirurgia ocular. A adição de bicarbonato de sódio a 5% (0,3 ml) à BUPI diminui a sua latência por aumento de sua forma difusível; no entanto, não se deve elevar o pH até 7,0 devido ao risco de precipitação<sup>28</sup>.

2.4. - Presença de fungicida e antioxidante

O metilparabem usado para evitar contaminação de fungo na tampa de borracha dos frascos-ampola é neurotóxico em concentração elevada (mais de 0,5%) e também apresenta propriedades alergênicas<sup>17, 18</sup>. O bissulfito de sódio diminui o pH da solução, o que explica a maior duração da anestesia local, quando a diluição e adição da epinefrina ao anestésico são feitas na hora da injeção, quando comparada com o tempo de bloqueio obtido com a solução anestésica já associada ao vasoconstritor (com antioxidante) a priori na solução comercial<sup>18, 19</sup>.

2.5. - Presença do vasoconstritor

Desde 1903, a associação com a adrenalina visa a diminuir a absorção sistêmica do anestésico e a aumentar a duração do bloqueio<sup>29</sup>: esta propriedade é mais evidente com os anestésicos de ação curta (procaína) ou intermediária (LIDO)<sup>18</sup>. No entanto, há risco de isquemia se for injetada em enxerto de pele ou em órgãos de irrigação terminal (pênis, dedo, punho, tornozelo)<sup>17</sup>. Além disso, a fração da epinefrina absorvida pode ser tóxica para cardíacos, hipertensos, coronariopatas, hipertireóides ou pacientes deprimidos que façam uso de tranilcipromine (IMAO)<sup>19,21</sup>.

## 2.6- Ligação à proteína

A BUPI liga-se fortemente à albumina e à alfa 1-glicoproteína plasmática (vide Tabela I), tornando-a mais tóxica ao feto nos casos de hiperbilirrubinemia por aumento da fração livre ativa, embora ainda seja controverso este aumento de toxicidade<sup>17,30</sup>. Em função das propriedades anticonvulsivantes universais do diazepam, De Jong & Heavner chegaram inclusive a aconselhar o uso do benzodiazepínico como preventivo de eventual aparecimento de episódio convulsivo por anestésicos locais na anestesia peridural<sup>21</sup>. Este procedimento foi duramente criticado por Moore, pois a ação sedativa do diazepam mascararia os sinais prodromicos da crise convulsiva<sup>21</sup>. O diazepam, em concentrações não efetivamente anticonvulsivantes, pode deslocar a BUPI da albumina com aumento da fração livre ativa responsável pela convulsão, o que não ocorreria com a LIDO (menor ligação protéica)<sup>20,32</sup>. A meperidina também pode deslocar a BUPI da albumina<sup>33</sup>.

## 2.7- Opiáceos

Há 10 anos se faz com êxito a associação de anestésicos locais a hipnoanalgésicos no sentido de prolongar o tempo de analgesia per e pós-operatória<sup>34</sup>. A injeção epidural ou intratecal de morfina resulta em analgesia segmentar sem perda da função motora e sensação tátil e com melhor estabilidade autonômica, embora com risco de depressão respiratória, retenção vesical, prurido e sonolência<sup>35</sup>. Estudos recentes em animais demonstram que a injeção intratecal de opiáceo associado à clonidina (agonista alfa-2) potencia o seu efeito analgésico e reduz o aparecimento de tolerância<sup>36</sup>.

## 3.0- Fatores relacionados ao paciente

### 3.1 - Espécie animal

Diferentemente do homem e do carneiro, os animais apresentam menor sensibilidade à ação cardiovascular da BUPI, na seguinte ordem decrescente: coelho, porco, gato, cão, camundongo<sup>37</sup>.

### 3.2- Altura e peso

Embora seja apenas uma correlação discreta ( $r = 0,34$ ), a maior altura do paciente aumentado o cilindro peridural exige uma maior dose do anestésico<sup>17</sup>. A dose calculada por mg/kg de peso não oferece segurança definitiva, apenas servindo como ponto referencial. Além das variáveis analisadas anteriormente, há variação circadiana do efeito dos anestésicos locais<sup>14</sup>.

<sup>16</sup>. A posologia deve ser mais cuidadosa com a BUPI em função de sua maior cardiotoxicidade, pois além de bloquear o canal do sódio em diferentes fases<sup>38</sup>, é cinco vezes mais potente do que a LIDO na capacidade de bloqueio dos canais de cálcio da aurícula<sup>39</sup>. Assim, enquanto 5 mg.kg<sup>-1</sup> de BUPI já é cardiotóxica, somente em doses entre 10 e 30 mg.kg<sup>-1</sup> de LIDO há manifesta cardiotoxicidade<sup>19</sup>. Na peridural para cesariana, não há uma relação linear entre peso corpóreo e efeito da bupivacaína<sup>40</sup>.

### 3.3- Idade

Para Bromage, até os 18 anos há necessidade de maior dose na anestesia espinhal com regressão linear até 110 anos (o alto grau de deafferentação tornaria o anestésico desnecessário!). Contra esta dedução estatística, Chaves utilizou 10 mg de BUPI pesada para obter um bloqueio sensitivo em T4 em uma paciente de 106 anos<sup>41</sup>. De 20 a 50 anos, o nível superior do bloqueio caudal aumenta com a idade, mas sem a diferença no pico de concentração plasmática do anestésico<sup>42</sup>. Em ensaios realizados em animais de experimentação, está demonstrado que a maior toxicidade dos anestésicos locais ocorre nos dois extremos da vida, sobretudo por alterações farmacocinéticas<sup>42,43</sup> (vide Fig. 2).

### 3.4 - Sexo

Há evidências experimentais de que o estrógeno e a progesterona são moduladores da transmissão sináptica a nível do sistema nervoso central: o estrógeno aumenta a susceptibilidade à convulsão pela BUPI em animais de experimentação, o que é revertido pelo clomifênio (antiestrogênico)<sup>44</sup>.

### 3.5- Gravidez

Sem pretender entrar na polêmica sobre o uso de BUPI a 0,75% em obstetrícia, em função do relatório de Albright (1979) sobre mortes na vigência do emprego de amidas anestésicas de ação prolongada<sup>45,46</sup>, vale a pena lembrar que trabalhos feitos em animais revelam uma maior toxicidade de BUPI na grávida, em relação aos efeitos da LIDO (Fig. 2)<sup>47,48</sup>. Apesar de ser anticonvulsivante, a progesterona tem atividade cronotrópica negativa<sup>49</sup>, o que aumenta a cardiotoxicidade intrínseca da BUPi<sup>39</sup>. Vale a pena também salientar a alta ligação da BUPI à albumina (96%), pois na gestação há uma tendência em diminuir a albumina e a alfa 1 -glicoproteína circulante, com potencial aumento da fração livre<sup>50</sup>.

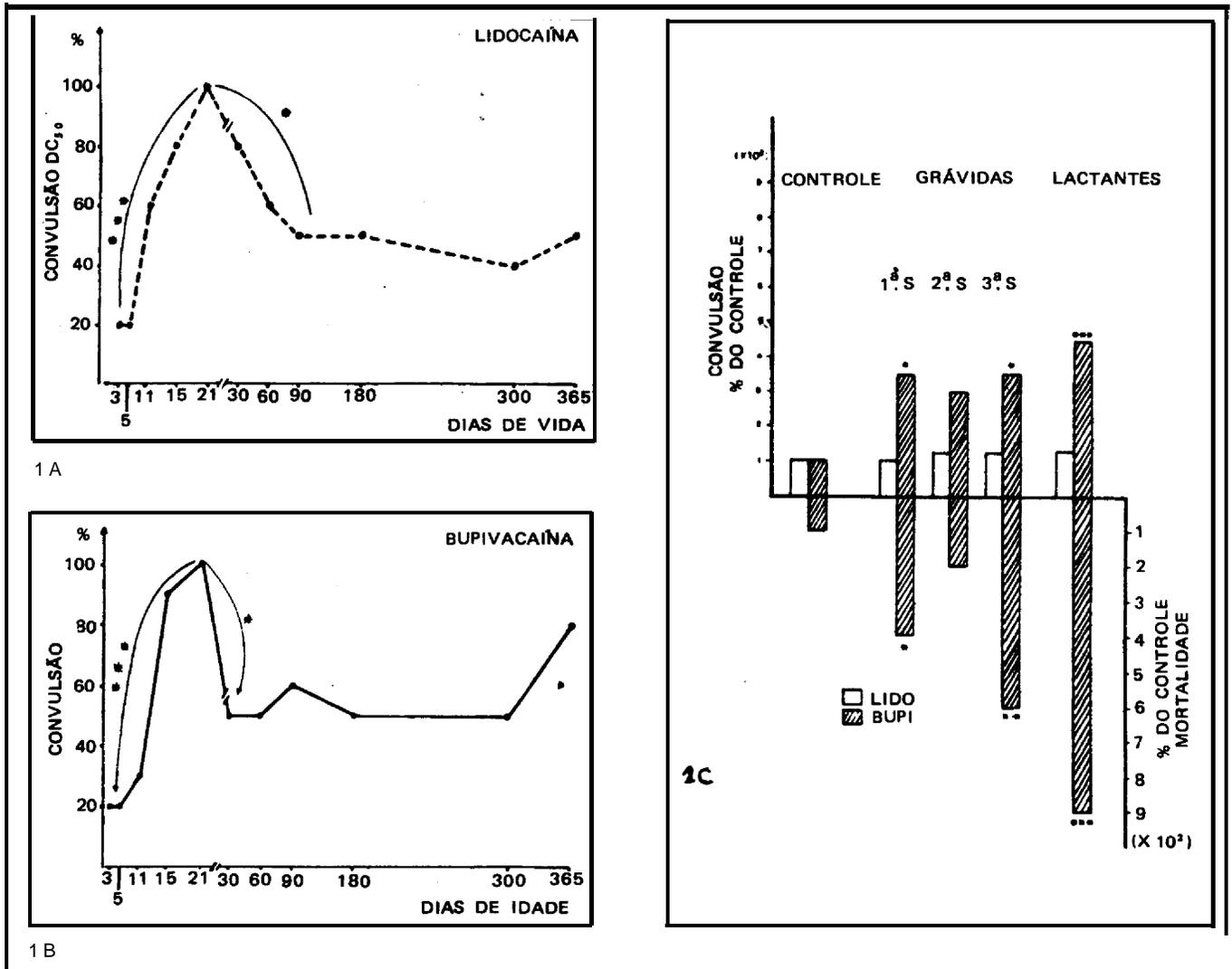


Fig. 2 Influência da idade e da gravidez sobre a toxicidade de lidocaína e bupivacaína em camundongos: nos primeiros meses de vida há maior sensibilidade à lidocaína(1A) e à bupivacaína (1B) em relação ao animal adulto, com novo aumento de toxicidade de bupivacaína no animal idoso. Na grávida (1C), somente a bupivacaína mostrou aumento de toxicidade (vale e col. 1988; Vale e col. 1987).

### 3.6- Disfunções orgânicas

Há uma elevação segmentar em torno de 50% no nível de bloqueio de pacientes diabéticos e arterioscleróticos<sup>17</sup>. Nos casos de hipovolemia e de choque, o bloqueio simpático na raque e na peridural é nefasto<sup>18</sup>. A Presença de acidose aumenta o risco e a gravidade da convulsão por anestésicos locais, devido ao aprisionamento iônico no cérebro da forma catiônica mais ativa<sup>19</sup>. No paciente renal, a presença de anemia, uremia e acidose diminui o efeito e aumenta a toxicidade<sup>18,19</sup>. A disfunção hepática é potencialmente menos tóxica do que a renal, pois o fenômeno da primeira passagem é menos relevante no bloqueio anestésico por não utilizar a via oral<sup>19</sup>. Os pacientes com válvulas cardíacas ou com

tromboflebitas podem estar fazendo uso de anticoagulantes, o que é uma contra-indicação formal para a realização de bloqueio anestésico<sup>18</sup>.

### 4.0- Fatores ligados ao ambiente

#### 4.1- Infecção

O controle da infecção com medidas preventivas assépticas e anti-sépticas foi decisivo para o atual avanço técnico dos bloqueios anestésicos. Segundo Gouveia, as agulhas deveriam ser lavadas com H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e com a mistura álcool-éter para remover resíduos antes de serem autoclavadas por 30 min a 120°C, sob pressão de 1 atm<sup>22</sup>. A BUPI e a meperidina apresentam atividades

antibacteriana, o que não ocorre com a morfina, aumentando o risco de abscesso peridural<sup>51</sup>. Durante epidemias de meningite, o gotejamento de líquido não límpido e cristalino, pela agulha da raque, torna-se contra-indicação do bloqueio.

#### 4.2- Temperatura

Crianças hipotérmicas são acidóticas e apresentam menor atividade microsomal hepática, o que as torna mais sensíveis à LIDO<sup>52</sup>. A diminuição da temperatura interna de 36 para 26°C aumenta o pKa da LIDO para 7,94, com aumento da forma catiônica, o que explica a sua potencialização pelo resfriamento<sup>53</sup>. Soluções aquecidas de anestésico local reduzem a latência, aumentam a extensão do bloqueio, bem como diminuem a incidência de tremores na peridural<sup>54</sup>.

#### 4.3- Hora do dia

Evidências clínicas e experimentais apontam para uma maior atividade dos anestésicos locais na fase de atividade do Homem e dos animais inferiores<sup>14-16</sup>. Assim como a dor é mais suportável durante o dia, o limiar de sensação dolorosa nos dentes testados por estímulos nócicos é mais elevado entre 15 e 18 horas, o que demonstra a importância de se valorizar a hora do dia nas pesquisas sobre o controle da sensibilidade dolorosa com os anestésicos locais cuja analgesia é mais duradoura no período vespertino<sup>1,14,55</sup>.

#### Osciladores - marcapassos endógenos - relógios Internos

A atividade rítmica encontrada em todos os seres vivos é genética e evolutivamente determinada, se exteriorizando através de todos os sistemas mantenedores da homeostase interna. Os ritmos biológicos de nosso cotidiano são governados por um sistema multioscilar de relógios endógenos, que sincroniza as funções orgânicas de inter-relacionamento com o meio ambiente. Assim, o núcleo supraquiasmático do hipotálamo controla a secreção hormonal, a atividade, a temperatura, entre outras funções; a pineal controla melatonina relacionada com o sono; o neo-córtex relaciona-se com o nosso desempenho. Animais cegos experimentalmente apresentam-se em livre curso graças ao sistema multioscilar capaz de gerar ritmos internos dessincronizados da iluminação ambiental<sup>6</sup>.

No período de atividade, vários fatores endógenos contribuem para a maior cronoeficácia e cronotoxicida-

de dos anestésicos locais, dentre os quais se destacam:

#### 1.0- Velocidade de condução

Na fase de atividade do animal há aumento da velocidade de condução do nervo<sup>56</sup> e, no Homem, no período vespertino (14 h) há modificação da atividade da AIPase e no influxo do íon sódio com menor efluxo de potássio<sup>57</sup>. Como o bloqueio dos anestésicos locais é frequência-dependente, quanto mais estiver o nervo estimulado (ativação dos canais de sódio) mais rápido e efetivo ocorre o bloqueio anestésico<sup>18</sup>, o que explica o dobro de duração da anestesia por infiltração às 16 horas em relação às 21 h (vide Fig. 3).

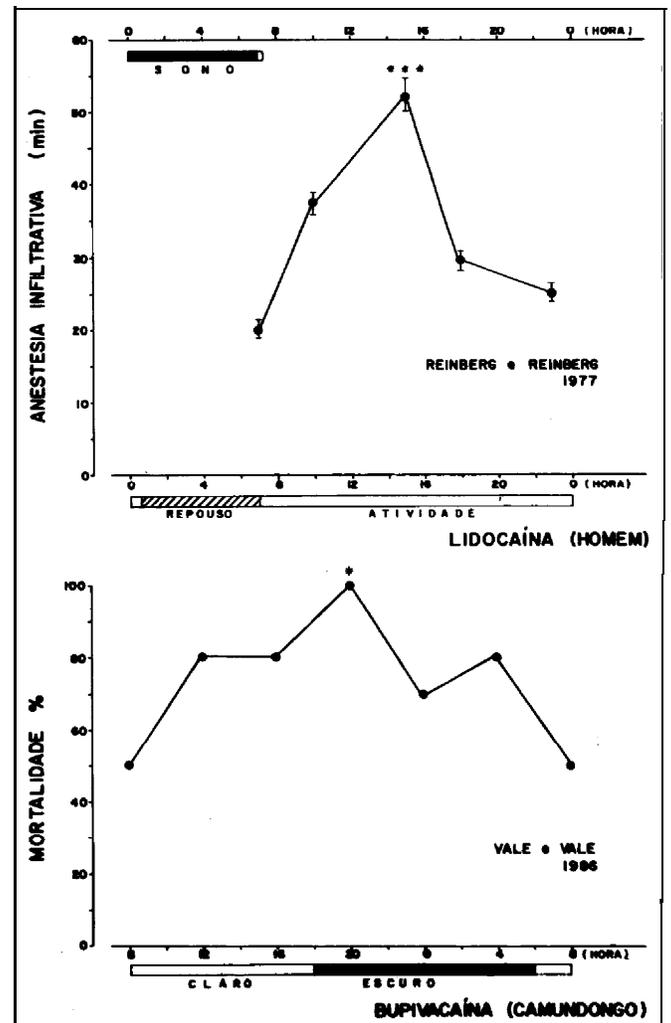


Fig. 3 Evidente aumento da potência de lidocaína e da bupivacaína na fase de atividade do animal: a analgesia por infiltração de lidocaína dobrou em duração às 16 horas em relação à meia-noite; a toxicidade de bupivacaína(DC50) às 20 h foi significativamente maior em relação às 8 h da manhã.

## 2.0- Toxicidade central

A alta lipossolubilidade e o baixo peso molecular dos anestésicos locais tornam o sistema nervoso central um dos alvos primários na sua absorção sistêmica. Na fase de atividade do animal, contrariamente ao que ocorre na fase de repouso, **observa-se** uma maior permeabilidade da barreira hematoencefálica<sup>58</sup>, o que facilita a ação central dos agentes anestésicos; em segundo lugar, há aumento cronotóxico da excitabilidade sináptica a nível de hipocampo<sup>59</sup>, que juntamente com a amígdala são os núcleos mais diretamente envolvidos com o aparecimento da convulsão por anestésicos locais. A maior excitabilidade do complexo amigdalóide-hipocampo na fase de atividade do animal justifica a maior toxicidade da bupivacaína no início da fase noturna (período de atividade) do camundongo (Fig. 3)<sup>16</sup>. Analogamente, Bruguerolle e col. também encontraram a concentração plasmática máxima de BUPÍ na vigência da peridural contínua, no início do período de atividade do Homem (6:30h)<sup>60</sup>.

Estes dados cronofarmacológicos ensejam a busca da otimização do efeito dos anestésicos locais, bem como a minimização de sua toxicidade, assegurando um melhor inter-relacionamento entre o médico e seu paciente. O conhecimento cronobiológico demonstra ser pelo menos ingênuo estabelecer doses fixas de anestésicos baseados unicamente no peso corpóreo do paciente! Fatores externos (sincronizadores) ligados ao anestésico e seus adjuvantes, ao paciente, ao anestesiológico e à sala operatória, como também a existência de relógios endógenos, devem ser considerados na análise da qualidade de um bloqueio anestésico, o que diminuirá a incidência de respostas idiossincrásicas. Por outro lado, nos protocolos de pesquisa passa a ser relevante notificar a faixa de horário em que foi realizado o bloqueio anestésico ou, pelo menos, estabelecer uma faixa de horário permanente. Dados cronobiológicos apontam para a importância das estações na avaliação de dados clínico-experimentais nas regiões mais meridionais (RS, SC, PR, SP), como também a necessidade de revalidar dados de experimentos do Hemisfério Norte através de pesquisas realizadas no Hemisfério Sul. Finalmente, o anestesiológico deve estar atento e valorizar a sua variabilidade, a do seu paciente, e a da equipe cirúrgica em torno das 24 horas do dia. É deveras importante conhecer a influência das

horas sobre a homeostase do paciente e sobre nós mesmos. Já dizia Sócrates: "A maior sabedoria e conhecer-se a si mesmo."

Vale N B, Vale L F B - Osciladores e sincronizadores na anestesia local.

Estudos cronobiológicos revelam mudanças na susceptibilidade da membrana neuronal ao efeito dos anestésicos locais. A flutuação temporal na cronoeficácia e na cronotoxicidade da lidocaína e da bupivacaína está relacionada a outros fenômenos bioperiódicos, como a permeabilidade da membrana do nervo a íons. O sistema de osciladores (marcapasso endógeno) circadianos que determinam a temporização das principais funções corporais não é independente dos sincronizadores ambientais (zeitgeber) relacionados com as drogas usadas na anestesia condutiva, com o paciente, com o desempenho técnico do anestesiológico, com o horário da cirurgia, além das condições sépticas e térmicas do ambiente, pois os sincronizadores são capazes de influenciar a expressão do ritmo circadiano.

Unitermos: ANESTÉSICOS, locais: lidocaína, bupivacaína; CRONOBIOLOGIA: ritmicidade circadian

Vale N B, Vale L F B - Osciladores y sincronizadores en la anestesia local.

Estudios cronobiológicos revelan cambios en la susceptibilidad de la membrana neuronal al efecto de los anestésicos locales. La fluctuación temporal en la eficacia y la toxicidad de la lidocaína y de la bupivacaína está relacionada a otros fenómenos bioperiódicos con la permeabilidad de la membrana del nervio a iones. El sistema de osciladores (marcapasso endógeno circadianos que determina la temporización de las principales funciones corporales no es independiente de los sincronizadores ambientales (Zeitgeber) relacionados con las drogas usadas en anestesia conductiva, con el paciente, con el desempeño técnico del anestesiólogo, con el horario de la cirugía, además de las condiciones sépticas y térmicas del ambiente, pues los sincronizadores son capaces de influenciar la expresión del ritmo circadiano.

## REFERÊNCIAS

1. Luce C G - *Biological rhythms in human and animal physiology*. N York: Dover Pub, 1971.
2. Halberg F, Kabat H F, Klein P - Chronopharmacology: a therapeutic frontier. *Am J Hosp Pharm*, 1980; 37:101-106.
3. Halberg F - Quo vadis basic and clinic chronobiology: promise for health maintenance. *Am J Anal* 1983; 168:4453-459.
4. Reinberg A - *La chronopharmacologie*. La Recherche, 1982; 13:478-489.

- Cipolla-Netto J, Marques N, Menna-Barreto L S - Introdução ao estudo da cronobiologia. S. Paulo: Ed. Ícone, 1988.
6. Hawking SW- Uma breve história do tempo. Do Big Bang aos buracos negros. Rio de Janeiro: Ed. Rocco, 1989.
  7. Aschoff J - Circadian rhythms in man. *Science*, 1965; 148:1427-1432.
  8. Takahashi J S, Zatz M - Regulation of circadian rhythmicity. *Science*, 1982; 27:1104-1111.
  9. Moore-Ede M C, Czeisler C A, Richardson G S - Circadian timekeeping in health and disease. *N Engl J Med*, 1983; 309:469-476.
  10. Van Gool M A, Mirmiran M - Aging and circadian rhythms. *Prog Brain Res*, 1986; 70:255-277.
  11. Foret J - Gens du soir, gens du matin. *La Recherche*, 1983; 147:1114-1116.
  12. Horne J A, Ostberg O A - A self-assessment questionnaire to determine morningness/eveningness in human circadian rhythmicity. *Int J Chronobiol*, 1976; 4:97-110.
  13. Lemmer B, Lacbrecque G - Chronopharmacology and chronotherapeutics. *Chronobiol Internat*, 1987; 4:319-329.
  14. Reinberg A, Reinberg M A - Circadian changes of the duration of action of local anesthetic agents. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 1977; 297:149-159.
  15. Lutsch E F, Morris R W - Circadian periodicity in susceptibility to lidocaine hydrochloride. *Science*, 1967; 156:100-102.
  16. Vale N B, Vale L F B - Variação circadiana das atividades convulsivantes e anticonvulsivantes das amidas anestésicas locais. *Rev Bras Anest* 1986; 36:353-362.
  17. Bromage P R - Epidural analgesia. Philadelphia: W B Saunders Co., 1978.
  18. Ritchie J M, Greene N M - Local Anesthetics. In: Goodman and Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. MacMillan Co., 7th ed., 1985.
  19. Covino B G - Pharmacology and toxicity of local anesthetic agents. *Lectures in Anesthesiology*. JSM Zorab, PM Weller (eds.) Oxford: Blackwell Sci Pub, 1986.
  20. Vale N B, Leite J R - Influência dos fármacos adjuvantes da anestesia locorregional na mortalidade pós-ictal pela lidocaína, bupivacaína e pentilenotetrazol. *Rev Bras Anest*, 1986; 36:11-20.
  21. Moore DC - Local anesthetic drugs: tissue and systemic toxicity. *Acta Anaesthesiol Belg*, 1981; 32:283-300.
  22. Gouveia M A - Efeitos locais dos anestésicos locais. *Rev Bras Anest*, 1984; 34:257-263.
  23. Cangiani L M - Toxicidade sistêmica dos anestésicos locais. *Rev Bras Anest*, 1986; 36:485-491.
  24. Carvalho J C A, Mathias R S, Senra W G, Adam A, Torres M L A, Gomide Amaral R V - Anestesia da pele intacta com mistura eutética de anestésicos locais. *Rev Bras Anest*, 1987; 37: CBA 112 supl. 7.
  25. Brisola N, Carvalho M, Camalho J C A, Mathias R S, Senra W G, Torres L A, Adam C, Vasconcelos A, Gomide Amaral R V - Anestesia subaracnóidea com bupivacaína a 0,5% para cesariana. Influência do tempo de injeção sobre a dispersão do anestésico. *Rev Bras Anest* 1987; 37: CBA 352 supl. 7.
  26. Imbeloni L E, Maia C P - Anestesia espinal com bupivacaína a 0,5%. Efeito do volume. *Rev Bras Anest* 1987; 37: CBA 11 supl. 7.
  27. Duval-Neto G T - pHtecdial durante o bloqueio regional. Influência da adição de adrenalina às soluções anestésicas locais. *Rev Bras Anest*, 1984; 34:295-299.
  28. Boin Jr. L, Megna D T C, Brassi J B, Vane L A, Braz J P C - Efeito da bupivacaína e da associação bupivacaína-bicarbonato de sódio no bloqueio peridural. *Rev Bras Anest*, 1981; 31:297-304.
  29. Braun H - Ueber den adrenalins fur die local anesthesie. *Arch F Klin Chir*, 1903:69:641.
  30. Gale R, Hendrik JV, Ferguson JE, Stevenson DK - Effect of bupivacaine hydrochloride on bilirubin production in neonatal rats. *Biol Neonate*, 1988; 54:45-48.
  31. de Jong R H, Heavner J E - Diazepam prevents local anesthetics seizures. *Anesthesiology*, 1971; 34:523-531.
  32. Giaufre E, Bruguerolle F, Morrison-Lacombe G, Pousset-Rouviere B - The influence of diazepam on the plasma concentration of bupivacaine and lignocaine after caudal injection of a mixture of the local anesthetics in children. *Br J Clin Pharmacol*, 1988; 26:116-118.
  33. Ghonein M M, Pandya H - Plasma protein binding of bupivacaine and its interaction with others drugs in man. *Brit J Anaesth*, 1974; 46:435.
  34. Wang J K, Nauss J A, Thomas J E - Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology*, 1979; 50:149-151.
  35. Kitahata L M - Spinal analgesia with morphine and clonidine. *Anesth Analg*, 1969; 68:191-193.
  36. Wang J Y, Yasuoka S, Yaksh T L - Studies on the analgetic effect of intrathecal ST-91 (2-/2,6-diethyl-phenylamino/-2-imidazoline)e): antagonism, tolerance and interaction with morphine. *Pharmacologist*, 1980; 22:302.
  37. Kasten G H, Martin S T - Comparison of sheep and dogs after bupivacaine-induced cardiovascular collapse. *Anesth Analg*, 1986; 65:1029-1032.
  38. Clarkson W G, Hondeghen L M - Mechanism of bupivacaine depression of cardiac conduction: fast block sodium channels during action potential with slow recovery from block during diastole. *Anesthesiology*, 1985; 62:396-405.
  39. Coyle D E, Spelrelaks M - Bupivacaine and lidocaine blockade of calcium mediated slow action potentials in guinea pig ventricular muscle. *J Pharmacol Exp Ther*, 1987; 242:1001-1005.
  40. Carvalho J C A, Mathias R S, Senra M G, Santos M J, Gomide Amaral R V - Relação entre peso corpóreo e a concentração plasmática máxima de bupivacaína em anestesia peridural cesariana. *Rev Bras Anest*, 1987; 37: CBA 150 supl.
  41. Chaves J M M - Anestesia em paciente com 106 anos de idade. *Rev Bras Anest*, 1988; 38: CBA 159 supl. 7.
  42. Veering B T, Bum A G 1, van Kleef J W, Hennis R J, Spierdijk J - Epidural anesthesia with bupivacaine: effects of age on neural blockade and pharmacokinetics. *Anesth Analg*, 1987; 66:589-593.
  43. Vale N B, Vale L F B - Relação entre a idade e a toxicidade de anestésicos locais tipo amida em animais de experimentação. *Rev Bras Anest*, 1988; 38: 295-303.
  44. Vale N B, Silva A M A, Souza M B C - Evidência da maior sensibilidade do sexo feminino à toxicidade da bupivacaína. *Rev Bras Anest*, 1987; 37: CBA 76 supl. 7.
  45. Albright C - Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine and bupivacaine. *Anesthesiology*, 1979; 51:285-287.
  46. Simonetti M P B - Cardiotoxicidade da bupivacaína na gravidez. *Rev Bras Anest*, 1989; 39:93-94.
  47. Morishima H O, Pedersen H, Finister M, Hiroaka H, Tsuji A, Feldman H S, Arthur G A, Covino B C - Bupivacaine toxicity in pregnant and nonpregnant. *Anesthesiology*, 1985; 63:134-139.
  48. Vale NB, Silva AMA - Mudanças da susceptibilidade à convulsão induzidas por anestésicos locais na gravidez e na lactação. *Rev Bras Anest*, 1987; 37:371-389.
  49. Mendoza J, de Melo W C O - Influence of progesterone on membrane potential and peak tension of myocardial fibers. *Cardiovasc Res*, 1974; 8:351-361.
  50. Wood M - Plasma drug binding: implications for anesthesiologists. *Anesth Analg*, 1986; 65:786-804.
  51. Grimmond T R, Brownridge P - Antimicrobial activity of bupivacaine and pethidine. *Anesth Intens Care*, 1986; 14:418-420.
  52. Morishima H O, Mueller-Beubach S, Snhider R M - Body temperature and disappearance of lidocaine in newborn puppies. *Anesth Analg*, 1971; 50: 938.

53. Sanchez Y, Arthur R, Strichartz G P - Fundamental properties of local anesthetics. I The dependence of lidocaine ionization and octanol: buffer partitioning on solvent and temperature. *Anesth Analg*, 1987; 66:159-165.
54. Carvalho J C A, Mathis R S, Senra W G, Torres M L A, Adam C, Gomide Amaral R V- O aquecimento prévio da bupivacaína modifica o padrão de dispersão do anestésico na anestesia peridural. *Rev Bras Anest*, 1988; 38: CBA 93 supl. 10.
55. Pollmann I - Etude de la chronobiologie des dents. *Rev Stomatol Chir Maxillo-Fac*, 1981; 82:201.
56. Montagna P, Luguori R, Medori R, Zappia M - Diurnal fluctuations of man nerve conduction velocity. *Acta Neurol Scand*, 1985; 71:149-152.
57. Moore-Ede M C, Brennam M F, Ball M R - Circadian variations of intercomportamental potassium fluxes in man. *J Appl Physiol*, 1975; 38:163-170.
58. Mato M, Ookawara K, Toomyama K, Ishizaki T - Chronobiological studies on blood brain barrier. *Experientia*, 1981; 37:1013-1015.
59. Barnes C A, McNaughton B L, Goddard G M, Douglas P M, Adamec B - Circadian rhythmicity of synaptic excitability in rat and monkey central nervous system. *Science*, 1977; 197:91-92.
- 60 Reinberg A - Rythmes biologiques et médicaments. *Path Biol*, 1988; 36:1093-1098.