

## Farmacocinética da Bupivacaína a 0,75% em Anestesia Peridural para Cesarianas. I. Soluções a 0,75% com e sem Epinefrina

J. C. A. Carvalho, TSA<sup>1</sup>, R. S. Mathias, TSA<sup>1</sup>, W. G. Senra, TSA<sup>1</sup>,  
S. R. C. J. Santos, TSA<sup>2</sup> & R. V. Gomide Amaral, TSA<sup>3</sup>

Carvalho J C A, Mathias R S, Senra W G, Santos S R C J, Gomide Amaral R V – Pharmacokinetics of bupivacaine in epidural anesthesia for cesarean section. I. 0.75% solution with and without epinephrine.

Maternal venous plasma concentrations and pharmacokinetic data were determined for 0.75% bupivacaine used in epidural anesthesia for obstetrics in the fixed dose of 150 mg.

Seventeen term pregnant women undergoing elective cesarean section were studied. Ten patients received 150 mg of 0.75% bupivacaine with epinephrine 1:200,000 and seven patients received 150 mg of a plain solution.

Venous plasma concentration of bupivacaine were determined at different instants following injection of the anesthetic into the epidural space, using a gas-liquid chromatographic technique.

Plasma concentrations in all observations were below toxic levels (highest concentration 2.00  $\mu\text{g/ml}$ ), being always higher in the group that received plain bupivacaine, although these differences were not statistically significant.

Average maximum plasma concentration and time to reach it for the plain bupivacaine group ( $1.45 \pm 0.40 \mu\text{g/ml}$  and  $21.00 \pm 6.73 \text{ min}$ ) were not different from the values obtained for the epinephrine group ( $1.32 \pm 0.35 \mu\text{g/ml}$  and  $23.90 \pm 6.09 \text{ min}$ ).

The half life of the elimination phase was longer and the total amount of the anesthetic reaching the central compartment was larger for the plain bupivacaine group ( $172.36 \pm 33.90 \text{ min}$  and  $301.59 \pm 80.05 \mu\text{g.ml}^{-1}.\text{min}$ ) than for the epinephrine group ( $116.63 \pm 57.03 \text{ min}$  and  $217.28 \pm 105.57 \mu\text{g.ml}^{-1}.\text{min}$ ),  $p < 0.05$ .

Key - Words: ANESTHETIC TECHNIQUES: regional, epidural; ANESTHETICS: local, bupivacaine; PHARMACOKINETICS; SURGERY: obstetric, cesarean section

**E**m editorial da Revista Anesthesiology, em 1979, Albright<sup>1</sup> relata complicações cardiovasculares que se seguiram ao uso de anestésico

local de longa duração para anestesia peridural, e faz renascer a preocupação com a toxicidade dos anestésicos locais, em particular a bupivacaína.

Em seu relatório "Clinical Aspects of Bupivacaine Toxicity<sup>2</sup>" apresentado ao Food and Drug Administration Anesthetic and Life Support Drugs Advisory Committee em 1983, sugere a exclusão da bupivacaína a 0,75% da prática clínica, recomenda cuidados especiais e seleção de pacientes quando da utilização de doses acima de 75 mg de bupivacaína a 0,5% e coloca a paciente obstétrica como de risco para a utilização deste anestésico.

A polêmica<sup>3</sup> culmina, em 1983, com uma recomendação do FDA para que as soluções de bupivacaína a 0,75% não mais fossem utilizadas em anestesia obstétrica.

Tendo tido a oportunidade de trabalhar com essa solução, antes que essa recomendação surgis-

*Trabalho realizado na Disciplina de Anestesiologia da FMUSP, no laboratório de Pesquisa do INCOR e na Maternidade Pró-Matã Paulista.*

1 Médico Assistente da Divisão de Anestesia do Hospital das Clínicas da FMUSP

2 Doutora em Farmácia e Bioquímica. Pesquisadora do INCOR - FMUSP

3 Professor Adjunto da Disciplina de Anestesiologia da FMUSP. Diretor da Divisão de Anestesia do Hospital das Clínicas da FMUSP

Correspondência para José Carlos A. Carvalho  
Alameda Joaquim Eugênio de Lima, 984 - Ap. 31  
01423 - São Paulo, SP

Recebido em 8 de novembro de 1985  
Aceito para publicação em 15 de fevereiro de 1986  
© 1986, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

se, em doses altas e numa população de risco segundo o entender de Albright, acreditamos que a divulgação desses dados seja importante e oportuna.

O objetivo deste estudo foi verificar os níveis plasmáticos e parâmetros farmacocinéticos da bupivacaína a 0,75%, utilizada na dose fixa de 150 mg, com e sem epinefrina, na população obstétrica.

## MÉTODO

Fizeram parte do estudo 17 gestantes de termo, sem patologia clínica ou obstétrica, submetidas à anestesia peridural para cesariana eletiva. A idade das pacientes variou de 17 a 37 anos, o peso de 53 a 94 kg e a altura de 1,50 a 1,70 m.

As gestantes foram submetidas à venoclise com cateter 20 G, em veia antecubital do membro superior direito, através do qual receberam 500 ml de solução de glicose a 5% e posteriormente 1.500 ml de solução de Ringer com lactato e por onde foram colhidas amostras de sangue para dosagem do anestésico.

Com as pacientes em posição sentada, a punção do espaço peridural foi realizada entre L1 e L5, com agulha de Tuohy nº 15 ou 16, utilizando-se a técnica da gota pendente de Gutierrez para a identificação do espaço peridural. Com o bisel da agulha voltado para cima, injetou-se o anestésico na velocidade de 1 a 1,5 ml.s<sup>-1</sup>.

Dez pacientes receberam 150 mg de bupivacaína a 0,75% com epinefrina 1:200.000 e sete pacientes receberam o mesmo anestésico, sem epinefrina.

As amostras de sangue (5 ml) para a dosagem de bupivacaína foram colhidas em seringas heparinizadas e depositadas em tubos secos, imediatamente antes da anestesia e aos 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 120 e 240 min cronometrados a partir do final da injeção da solução de anestésico, mantidas em banho de gelo e encaminhadas ao laboratório.

Após a separação dos elementos do sangue, 1 ml de plasma de cada amostra acrescido de 1 µg de padrão interno (etidocaína 2 µg/ml) foi extraído com 5 ml de éter etílico, após alcalinização do plasma com solução de hidróxido de sódio (625 µmoles).

Após agitação em Vortex, durante 1 min, a mistura foi centrifugada a 3.000 rpm durante 15 min em centrífuga refrigerada (5°C). A fase aquosa foi aspirada e a orgânica submetida a congelamento em banho de gelo seco e acetona. Em seguida, a fase orgânica foi filtrada em sistema Millipore, membrana FHLP 01300,

0,4 µ para tubo cônico de 15 ml. A fase etérea foi concentrada e o solvente evaporado em corrente de nitrogênio até a secura. O resíduo foi reconstituído com 25 µl de acetonitrila e 2 µl foram injetados no cromatógrafo HP 7610 - A equipado com detector de ionização de chama, coluna de OV 17 - 1% sobre chromosorb WHP 100-120 mesh (4 pés de comprimento). As temperaturas empregadas foram 220°C na coluna, 300°C no detector e 250°C no injetor.

O método do padrão interno foi utilizado para a integração de área e cálculo da concentração do fármaco na amostra.

Os dados isolados da concentração plasmática do fármaco foram projetados em escala semilogarítmica em função do tempo para estimativa dos parâmetros farmacocinéticos.

O decaimento exponencial de primeira ordem da bupivacaína obedeceu a equação conforme expressão<sup>1</sup>:

$$C = A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t} \quad (1)$$

onde C é a concentração do fármaco no tempo t;  $\alpha$  e  $\beta$  são as constantes de velocidade de primeira ordem, para os processos rápido e médio de disposição cinética, respectivamente; A e B são os valores previstos para as concentrações, após a administração da bupivacaína no instante zero dos processos de rápida e média disposição. Utilizou-se o expoente e o coeficiente da equação para cálculo da meia vida de eliminação do fármaco.

A área sob a curva obtida a partir da concentração plasmática em função do tempo, no período 0 a  $\infty$ , foi calculado a partir do programa de integração ponto por ponto em computador 9.830 Hewlett Packard, do Serviço de Informática Médica do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

O teste t de "Student" não pareado foi utilizado para a avaliação da significância dos resultados, sendo fixado o nível crítico de 5% ( $p < 0,05$ ).

## RESULTADOS

Os valores médios de idade, peso e altura não se mostraram significativamente diferentes nos grupos estudados, conforme Tabela I.

As análises de bupivacaína em amostras de plasma forneceram níveis plasmáticos médios que

Tabela I - Características antropométricas das pacientes estudadas

Grupo	Parâmetros			
	Paciente	Idade (anos)	Peso (kg)	Altura (m)
Sem epinefrina	1	17,00	65,70	1,56
	2	26,00	82,00	1,67
	3	30,00	53,00	1,50
	4	28,00	66,00	1,55
	5	37,00	57,00	1,60
	6	25,00	66,00	1,70
	7	30,00	73,00	1,66
Média		27,57	66,10	1,61
desvio-padrão		6,08	9,62	0,07
Com epinefrina 1:200.000	8	24,00	68,00	1,58
	9	31,00	56,00	1,58
	10	29,00	66,00	1,60
	11	30,00	62,00	1,58
	12	29,00	94,00	1,65
	13	24,00	92,00	1,70
	14	35,00	68,00	1,63
	15	25,00	66,50	1,64
	16	24,00	72,00	1,56
	17	34,00	69,20	1,65
Média		28,50	71,37	1,62
desvio-padrão		4,14	12,21	0,04

são comparados na Tabela II e Figura 1. Não foram observadas diferenças significativas nas concentrações plasmáticas de bupivacaína nos dois grupos, embora os valores encontrados para o grupo com epinefrina 1:200.000 tenham sido sempre inferiores. O maior nível plasmático obtido em todo o estudo foi de  $2,00 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ , no grupo com epinefrina.

A partir dos valores obtidos para os níveis plasmáticos de bupivacaína em função do tempo foi efetuada a análise farmacocinética para os dois grupos, determinando-se valores que são expressos na Tabela III. O tempo para a obtenção de pico plasmático e a concentração de pico no grupo sem epinefrina ( $21,00 \pm 6,73 \text{ min}$  e  $1,45 \pm 0,40 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ ) não foram estatisticamente diferentes dos obtidos para o grupo com epinefrina ( $23,90 \pm 6,09 \text{ min}$  e  $1,32 \pm 0,35 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ ). A constante de velocidade de eliminação do anestésico foi estatisticamente menor, e sua vida de eliminação estatisticamente maior no grupo sem epinefrina ( $-0,0042 \pm 0,0011 \text{ min}^{-1}$  e  $172,36 \pm 33,90 \text{ min}$ ) do que no grupo com epinefrina ( $-0,0072 \pm 0,0034 \text{ min}^{-1}$  e  $116,63 \pm 57,03 \text{ min}$ ).

A quantidade total de bupivacaína transferida para o compartimento central (ASCT) foi significativamente maior no grupo sem epinefrina ( $301,59 \pm 80,05 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}$ ) do que no grupo com epinefrina ( $217,28 \pm 105,57 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}$ ).

Tabela II - Níveis plasmáticos de bupivacaína ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) em gestantes de termo, após injeção peridural de 150 mg de soluções a 0,75%.

Grupo	Tempo (min.) Paciente	Tempo (min.)										
		5	10	15	20	30	40	50	60	120	240	
Sem epinefrina	1	0,43	1,04	1,44	1,95	1,54	1,24	1,33	1,24	1,00	0,73	
	2	0,39	0,58	0,63	0,77	0,72	0,64	0,65	0,60	0,46	0,23	
	3	0,55	1,14	1,78	1,78	1,48	1,35	1,19	1,00	0,81	0,34	
	4	0,56	1,04	1,64	1,59	1,55	1,45	1,36	1,27	0,85	0,38	
	5	0,79	0,98	1,29	1,26	1,20	1,13	1,13	0,90	0,70	0,42	
	6	0,31	0,61	1,09	1,14	1,51	1,36	1,31	0,96	0,73	0,45	
	7	0,42	0,79	1,14	1,04	1,19	0,98	0,89	0,84	0,71	0,44	
Média		0,49	0,88	1,29	1,36	1,31	1,16	1,12	0,97	0,75	0,43	
desvio-padrão		0,16	0,22	0,38	0,43	0,30	0,28	0,26	0,23	0,17	0,15	
Com epinefrina 1:200.000	8	0,24	0,41	0,82	0,92	1,11	1,08	0,96	0,83	0,38	0,08	
	9	0,38	1,06	1,36	1,44	1,19	1,07	1,29	1,41	0,93	0,68	
	10	0,44	0,96	1,66	1,71	1,77	1,58	1,25	1,17	0,80	0,37	
	11	0,38	0,69	0,86	0,94	0,87	0,46	0,56	0,55	0,38	0,19	
	12	0,70	1,28	2,00	1,86	1,42	1,45	1,36	1,20	0,78	0,31	
	13	0,48	0,81	1,17	1,23	1,27	1,23	0,95	0,95	0,42	0,09	
	14	0,20	0,62	0,81	1,16	0,95	0,86	0,83	0,79	0,55	0,27	
	15	0,20	1,11	1,13	1,20	1,06	0,70	1,00	0,98	0,70	0,37	
	16	0,47	1,04	1,32	1,36	1,46	1,23	1,21	0,97	0,72	0,32	
	17	0,25	0,55	0,73	0,77	0,89	0,73	0,68	0,72	0,49	0,26	
Média		0,37	0,85	1,19	1,26	1,21	1,04	1,01	0,96	0,61	0,29	
desvio-padrão		0,16	0,28	0,41	0,35	0,29	0,35	0,27	0,26	0,21	0,17	

Tabela III - Parâmetros farmacocinéticos da bupivacaína em gestantes de termo, após injeção peridural de 150 mg de soluções a 0,75%.

Grupo	Parâmetro Paciente	1Tp min	2Cp µg.ml <sup>-1</sup>	3Kel min <sup>-1</sup>	4t <sub>1/2β</sub> min	5ASCT µg.ml <sup>-1</sup> .min
Sem epinefrina	1	20,00	1,95	-0,0034	201,80	432,10
	2	22,00	0,77	-0,0046	151,70	169,70
	3	15,00	1,78	-0,0036	191,80	354,30
	4	15,00	1,64	-0,0066	104,40	270,50
	5	15,00	1,29	-0,0036	190,80	298,90
	6	30,00	1,51	-0,0039	178,60	300,30
	7	30,00	1,19	-0,0037	187,40	285,30
Média		21,00	1,45	-0,0042	172,36	301,59
desvio-padrão		6,73	0,40	-0,0011	33,90	80,05
Com Epinefrina 1:200.000	8	27,00	1,11	-0,0132	52,70	113,40
	9	20,00	1,44	-0,0027	257,20	478,10
	10	30,00	1,77	-0,0064	109,00	264,10
	11	17,00	0,94	-0,0057	121,20	132,50
	12	15,00	2,00	-0,0078	88,90	241,90
	13	30,00	1,27	-0,0129	53,70	131,60
	14	20,00	1,16	-0,0059	118,00	180,70
	15	20,00	1,20	-0,0053	131,40	236,30
	16	30,00	1,46	-0,0067	103,10	225,80
	17	30,00	0,89	-0,0053	131,10	168,40
Média		23,90	1,32	-0,0072*	116,63*	217,28*
Desvio-padrão		6,09	0,35	-0,0034	57,03	105,57

- 1 = período de tempo para atingir a concentração plasmática máxima de bupivacaína.
- 2 = concentração plasmática máxima de bupivacaína após a administração peridural.
- 3 = constante de velocidade de 1ª ordem de eliminação do fármaco do compartimento central
- 4 = tempo de meia vida da fase de eliminação
- 5 = área sob a curva de concentração plasmática de bupivacaína em função do tempo no intervalo de tempo t<sub>0</sub> e t<sub>∞</sub>
- \* p < 0,05 em relação ao grupo sem epinefrina

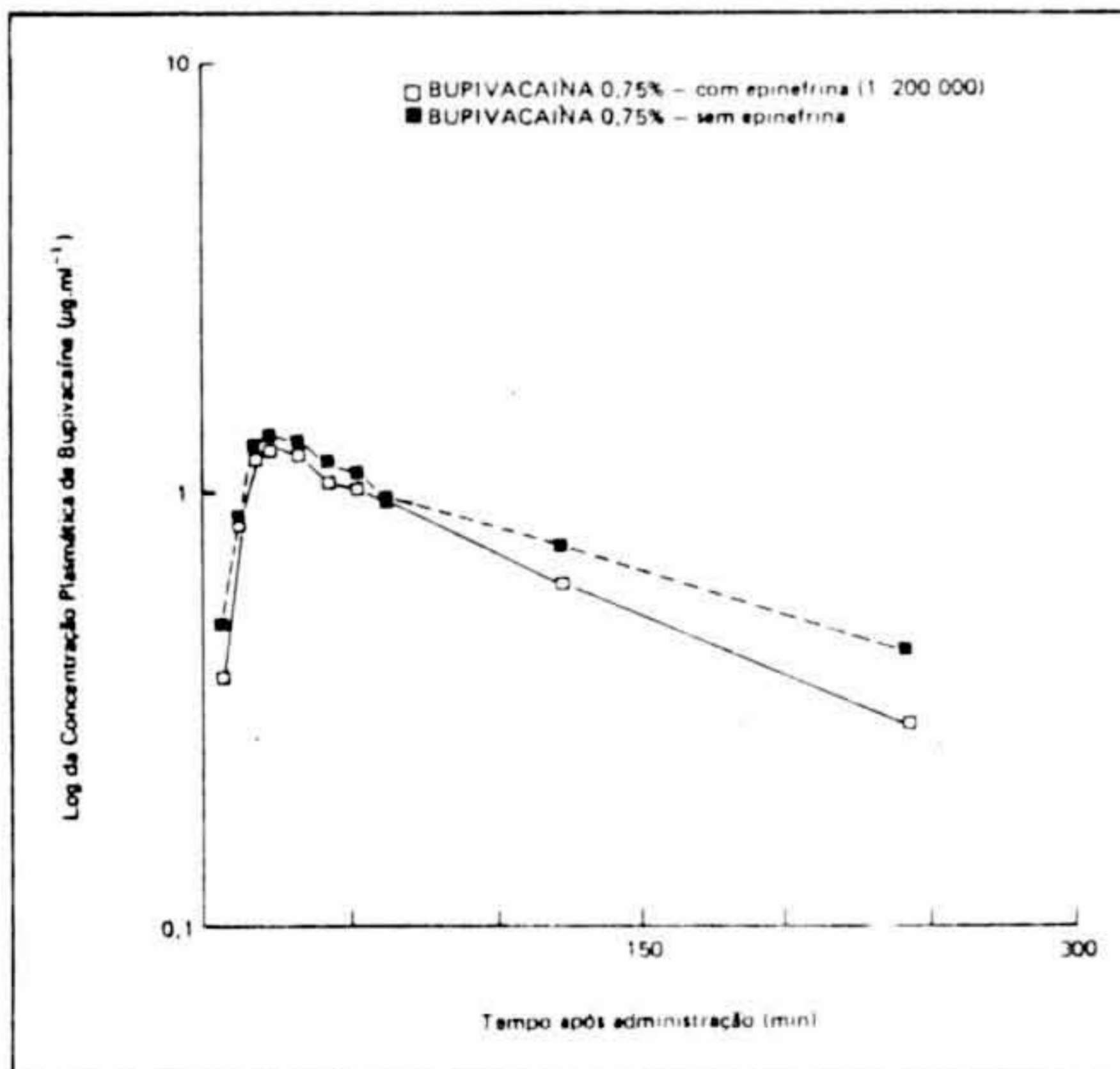


Fig. 1 Curva de níveis plasmáticos médios de bupivacaína em função do tempo, após administração peridural em pacientes obstétricas (150 mg).

## DISCUSSÃO

Embora o relatório de Albright<sup>2</sup> tenha novamente motivado o interesse pela toxicidade dos anestésicos locais, dando origem a uma grande produção de investigações clínicas e laboratoriais, a preocupação com o assunto sempre existiu.

Clinicamente o peso foi, e ainda é, um critério adotado por muitos anesthesiologistas para quantificar a dose de anestésico local empregado, a fim de se reduzir a possibilidade de reações tóxicas<sup>4,5</sup>. Muitos autores<sup>6</sup> respeitam para a bupivacaína a dose máxima de 2mg.kg<sup>-1</sup>. Recentemente, entretanto, demonstrou-se que a concentração plasmática do anestésico local injetado por via peridural não apresenta relação com o peso do paciente<sup>7</sup>, estando na dependência da massa de anestésico injetado. Desta forma, outros preferem restringir a dose de bupivacaína a 150 mg ou menos em pacientes adultos<sup>8</sup>. Conforme citação anterior, Albright<sup>2</sup> recomenda cuidados especiais e seleção dos pacientes para a utilização de doses de bupivacaína superiores a 75 mg.

Observa-se, todavia, que apesar da preocupação e tentativa de se reduzir a dose do anestésico empregada, guiando-se por exemplo pelo índice  $\text{mg.kg}^{-1}$ , surge a necessidade freqüente de um aumento dessa dose, devido a níveis inadequados de anestesia<sup>9</sup>.

Clinicamente é impossível planejar idealmente a dispersão da bupivacaína no espaço peridural de gestantes de termo em função de parâmetros antropométricos<sup>10</sup>; a dose fixa de 150 mg tem determinado, em nossa experiência, os maiores índices de acerto em anestesia peridural para cesariana, considerando-se acerto o bloqueio sensitivo eficaz até T<sub>6</sub>-T<sub>4</sub>.

O emprego da dose fixa de 150 mg, entretanto, nos leva a utilizar, em muitas circunstâncias, doses muito superiores às consideradas seguras, qualquer que seja o critério adotado, principalmente em se tratando de pacientes obstétricas, para as quais se espera uma absorção maior do anestésico<sup>11</sup>.

Muito embora tenham sido utilizados em muitos dos nossos casos doses elevadas de bupivacaína, os níveis plasmáticos do anestésico se mostraram sempre dentro de limites seguros, sendo o nível máximo obtido de  $2,00 \mu\text{g.ml}^{-1}$  no grupo com epinefrina. Evidentemente os níveis plasmáticos obtidos neste estudo foram mais elevados que os observados quando se utilizou o anestésico guiado pelo peso das pacientes; Magno et al.<sup>9</sup>, trabalhando com uma dose de  $103 \pm 3 \text{ mg}$  de bupivacaína a 0,75% sem epinefrina em anestesia obstétrica, observaram nível plasmático máximo de  $0,944 \mu\text{g.ml}^{-1}$  aos 15 min. Da mesma forma, parece realmente existir uma tendência a maior absorção do anestésico do espaço peridural de gestantes de termo quando comparadas com não gestantes. Moore et al.<sup>12</sup>, trabalhando com população não obstétrica, utilizaram 150 mg de bupivacaína a 0,75% com epinefrina 1:200.000 e observaram nível plasmático máximo médio de  $1,19 \mu\text{g.ml}^{-1}$  (0,71 a  $1,73 \mu\text{g.ml}^{-1}$ ). Embora não seja possível fazer-se uma comparação efetiva de dados, o nível plasmático máximo médio obtido em nosso estudo foi de  $1,32 \mu\text{g.ml}^{-1}$  (0,89 a  $2,00 \mu\text{g.ml}^{-1}$ ), mostrando-se portanto discretamente superior.

Acreditamos, todavia, que embora essas diferenças tenham sido observadas, não se traduzam em risco para as pacientes, uma vez que os níveis plasmáticos são bastante seguros.

Recentemente Biscopig et al.<sup>13</sup> utilizaram soluções de bupivacaína a 0,75% (dose média de 127,5 mg) em anestesia peridural para pacientes geriátricos e observaram níveis plasmáticos preco-

mente elevados, aos 3 e 5 min, com valores de até  $2,76 \mu\text{g.ml}^{-1}$ , lançando a hipótese de que a maior toxicidade da bupivacaína a 0,75% pudesse ser devido a maior velocidade de transferência da droga para o compartimento central. Não se observou em nosso estudo nenhum caso onde os níveis plasmáticos tivessem se mostrado precocemente elevados ou em que o tempo para atingir a concentração de pico plasmático tenha ocorrido antes de 15 min; a diferença em relação aos resultados de Biscopig talvez possam ser explicadas pelas características do grupo de pacientes utilizados pelo autor e/ou por detalhes de técnica.

A associação de epinefrina à solução de anestésico local com a finalidade de reduzir sua toxicidade é um assunto bastante controvertido na literatura, principalmente em se tratando da associação epinefrina-bupivacaína em anestesia peridural. Fujimori et al.<sup>14</sup>, Wilkinson e Lund<sup>15</sup> trabalhando com bupivacaína a 0,5% em doses de 100 a 150 mg, em população não obstétrica, observaram curvas de concentração plasmática em função do tempo idênticas para preparação contendo ou não epinefrina. A análise da área sob a curva de concentração plasmática em função do tempo neste estudo mostrou, entretanto, redução significativa da quantidade de droga que atinge o compartimento central quando se utiliza solução contendo epinefrina 1:200.000. Parece-nos oportuno a colocação de que as características de absorção dos anestésicos locais e as vantagens de sua associação com epinefrina devam ser mais prudentemente estudadas para cada anestésico, cada concentração e cada sítio de aplicação em particular, e para cada população envolvida. A redução da área sob a curva em função de epinefrina pode ter sido dependente, por exemplo, de um estado vascular prévio próprio da gestação. A redução da transferência de bupivacaína para o compartimento central pode se traduzir em menor toxicidade e pode também ser responsável por algumas características do bloqueio anestésico com essa solução, como por exemplo uma maior dispersão do anestésico no espaço peridural de gestantes de termo, aumentando significativamente o número de segmentos espinhais bloqueados<sup>16</sup>.

A adição de epinefrina modificou também a disposição cinética do anestésico, determinando uma constante de eliminação do fármaco do compartimento central significativamente maior e, uma meia vida de eliminação significativamente menor. Os efeitos cardiovasculares produzidos pela epinefrina utilizada no espaço peridural<sup>17</sup> podem ter acelerado a depuração do anestésico,

ou a maior quantidade de droga que atingiu o compartimento central na ausência de epinefrina pode ter permitido o acúmulo do anestésico em outros compartimentos acarretando sua eliminação mais lenta. Qualquer que seja o mecanismo predominante, esse fato deve ser lembrado nas eventualidades onde seja necessária a repetição de doses.

De posse desses resultados pode-se concluir que o emprego de 150 mg de bupivacaína a 0,75% em anestesia peridural para cesariana é compatível com concentrações plasmáticas seguras e que a

Carvalho J C A, Mathias R S, Senra W G, Santos S R C J, Gomide Amaral R V – Farmacocinética da bupivacaína a 0,75% em anestesia peridural para cesarianas. I. Soluções a 0,75% com e sem epinefrina.

A bupivacaína a 0,75% foi utilizada em anestesia peridural para cesariana na dose fixa de 150 mg, determinando-se os níveis plasmáticos maternos e os parâmetros farmacocinéticos do anestésico.

Foram estudadas 17 gestantes de termo, submetidas à cesariana eletiva. Dez pacientes receberam 150 mg de bupivacaína a 0,75% com epinefrina 1:200.000 e sete pacientes receberam 150 mg do mesmo anestésico sem epinefrina. Os níveis plasmáticos de bupivacaína foram determinados em diferentes tempos após sua injeção peridural, por meio de técnica em cromatografia gás-líquido.

Os níveis plasmáticos nos diferentes tempos se mostraram sempre dentro de limites reconhecidamente seguros (nível máximo obtido 2,00 µg/ml), sendo sempre mais elevados no grupo que recebeu anestésico local sem epinefrina, embora essas diferenças não tenham sido significativas. O tempo para a obtenção de pico plasmático e a concentração de pico no grupo sem epinefrina (21,00 ± 6,73 min e 1,45 ± 0,40 µg/ml) não foram diferentes dos obtidos para o grupo com epinefrina (23,90 ± 6,09 min e 1,32 ± 0,35 µg/ml).

A meia vida de eliminação do anestésico foi significativamente maior no grupo sem epinefrina (172,36 ± 33,90 min) do que no grupo com epinefrina (116,63 ± 57,03 min) ( $p < 0,05$ ); da mesma forma a quantidade total de anestésico transferida para o compartimento central foi significativamente maior no grupo sem epinefrina (301,59 ± 80,05 µg.ml<sup>-1</sup>.min) do que no grupo com epinefrina (217,28 ± 105,57 µg.ml<sup>-1</sup>.min).

Unitermos: ANESTÉSICOS: local, bupivacaína; CIRURGIA: obstétrica, cesariana; FARMACOCINÉTICA; TÉCNICAS ANESTÉSICAS: regional, peridural.

associação de epinefrina ao anestésico local, nessas condições, é altamente recomendável, reduzindo a quantidade total de droga que atinge o compartimento central, favorecendo a eliminação mais rápida dessa droga que atinge esse compartimento e, embora de forma não significativa, reduzindo as concentrações plasmáticas nos diferentes tempos estudados. Pode-se também sugerir que outra causa, que não farmacocinética, deva ser responsável pelos insucessos até o momento atribuídos à utilização dessa concentração de bupivacaína em anestesia obstétrica.

Carvalho J C A, Mathias R S, Senra W G, Santos S R C J, Gomide Amaral R V – Farmacocinética de la bupivacaina en anestesia peridural para cesareanas: I Soluciones a 0,75% con y sin epinefrina.

La bupivacaina a 0,75% fue utilizada en anestesia peridural para cesareana en dosis fija de 150 mg, determinandose las concentraciones plasmáticas venosas maternas y los parámetros farmacocinéticos del anestésico. Fueron estudiadas 17 gestantes, sometidas a cesareanas electivas. Diez pacientes recibieron 150 mg de bupivacaina al 0,75% con epinefrina 1:200.000 y siete pacientes recibieron 150 mg del mismo anestésico sin epinefrina. Las concentraciones plasmáticas venosas de bupivacaina fueron determinadas en diferentes tiempos después de su inyección peridural, por medio de la técnica en cromatografía gás-líquido. Las concentraciones plasmáticas en los diferentes tiempos se mostraron siempre dentro de los límites reconocidamente seguros (valor máximo obtenido 2,0 µg.ml<sup>-1</sup>) siendo siempre más elevados en el grupo que recibió anestésico local sin epinefrina, apesar de estas diferencias no haber sido significativas. El tiempo para la obtención de la máxima concentración plasmática en el grupo sin epinefrina (21 ± 6,73 min e 1,45 ± 0,4 µg.ml<sup>-1</sup>) no fueron diferentes del grupo con epinefrina (23,9 ± 6,09 min e 1,32 ± 0,35 µg.ml<sup>-1</sup>).

La media vida de eliminación del anestésico fue significativamente mayor en el grupo sin epinefrina (172,36 ± 33,9 min) comparada al grupo con epinefrina (116,63 ± 57,03 min) ( $p < 0,05$ ). La cantidad total de anestésico transferida para el compartimiento central fue significativamente mayor en el grupo sin epinefrina (301,59 ± 80,05 µg.ml<sup>-1</sup>) que en el grupo con epinefrina (217,28 ± 105,57 µg.ml<sup>-1</sup>).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Albright G A – Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology*, 1979; 51: 285-7.
2. Albright G A – Clinical aspects of bupivacaine toxicity. Presentation to the Food and Drug Administration Anesthetic and Life Support Drugs Advisory Committee, 1983.
3. Writer W D R, Davies J M, Strunin L – Trial by media: the bupivacaine story. *Can Anaesth Soc J*, 1984; 31: 1-4.
4. Ansbro F P, Gordon C A, Bodell B et al. – Epidural anesthesia for cesarean section. *N Y J Med*, 1952; 52: 1901-5.
5. Lorenzo A V, Cesar F L C – Distribuição da lidocaína no espaço peridural, injetada através do hiato sacro de crianças. *Rev Bras Anest*, 1965; 15: 492-500.
6. Wylie W D, Churchill-Davidson H C – *Anestesiologia*, 3ª E.D. São Paulo, Guanabara Koogan, 1974; 781. Original em inglês.
7. Scott D, McClure J H, Giasi R M et al. – Effects of concentration of local anaesthetic drugs in extradural blocks. *Br J Anaesth*, 1980; 52: 1033-7.
8. Bromage P R – *Epidural analgesia*. Philadelphia, Saunders, 1978; 303.
9. Magno R, Berlin A, Karlsson K et al. – Anesthesia for cesarean section IV. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1976; 20: 141-6.
10. Mathias R S – *Dispersão de bupivacaína no espaço peridural de gestantes a termo, submetidas à cesárea eletiva*. São Paulo, 1985. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
11. Thomas J, Climie C R, Mather L E – The maternal plasma levels and placental transfer of bupivacaine following epidural analgesia. *Br J Anaesth*, 1969; 41: 1035-40.
12. Moore D C, Mather L E, Bridenbaugh P O et al. – Arterial and venous plasma levels of bupivacaine following epidural and intercostal nerve blocks. *Anesthesiology*, 1976; 45: 39-45.
13. Biscopig J, Salomon F, Hempelmann G – Plasmaspiegel nach lumbaler Periduralanaesthesie mit Bupivacain 0.75%. *Reg-Anaesth*, 1984; 7: 48-50.
14. Fujimori M, Kato M, Nishimura K – LAC 43 (Marcaine) in epidural anesthesia and its blood concentration. *Jap J Anesthesiol*, 1967; 16: 307-10.
15. Wilkinson G R, Lund P C – Bupivacaine levels in plasma and cerebrospinal fluid following peridural administration. *Anesthesiology*, 1970; 33: 482-6.
16. Carvalho J C A – *Influência da epinefrina na dispersão de bupivacaína a 0,75% em anestesia peridural para cesariana*. São Paulo, 1984. Dissertação de Mestrado, Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo.
17. Bonica J J, Akamatsu T J, Berges P U et al. – Circulatory effects of peridural block: II. Effects of epinephrine. *Anesthesiology*, 1971; 34: 514-22.

### MORBIDADE PÓS-OPERATÓRIA EM CIRURGIA ABDOMINAL: EFEITO DA ANALGESIA PERIDURAL COM ANESTÉSICOS LOCAIS E MORFINA

*Cem pacientes que sofreram cirurgia intra-abdominal foram distribuídos em dois grupos de acordo com a técnica anestésica e o regime de analgesia pós-operatória: 1) anestesia geral e morfina sistêmica para dor pós-operatória; 2) anestesia geral combinada à peridural com etidocaína para o ato cirúrgico, e peridural com bupivacaína/morfina para dor pós-operatória. Os resultados indicaram que o controle da dor pós-operatória foi melhor com o regime peridural. Comparada à anestesia geral, a analgesia peridural não reduziu significativamente a mortalidade e a morbidade pós-operatórias, representada esta última por: pneumonia, disritmia cardíaca, trombose venosa profunda, complicações da ferida operatória. A perda ponderal e as quedas nas concentrações de albumina e transferina séricas, bem como as necessidades de transfusões sanguíneas pós-operatórias, foram similares nos dois grupos. A convalescência (avaliada através de fadiga pós-operatória, restauração da função intestinal, tempo de recuperação das condições gerais pré-operatórias) foi semelhante em ambos os grupos. Tendo em vista que 50% dos pacientes em cada grupo apresentaram uma ou mais das complicações pós-operatórias discriminadas acima, conclui-se que o regime peridural não conseguiu reduzir a morbidade pós-operatória após cirurgia intra-abdominal, apesar de proporcionar alívio da dor pós-operatória adequado.*

*Hjortso N C, Neumann P, Frosig F, Andersen T, Lindhard A, Rogon E, Kehlet H – A controlled study on the effect of epidural analgesia with local anaesthetics and morphine on morbidity after abdominal surgery. Acta Anaesthesiol Scand, 1985; 29: 790-796.*

**COMENTÁRIO.** *A comparação é feita neste estudo entre um grupo que recebeu opiáceo por via sistêmica e outro que recebeu opiáceo/anestésico local para controle de dor pós-operatória. Entre estes dois regimes, não houve diferenças significativas quanto à morbidade pós-operatória. Estas diferenças certamente ocorrerão se compararmos um regime sistemático de analgesia pós-operatória (como os mencionados acima) com uma série de pacientes sem controle da dor pós-operatória, como aqueles para os quais se prescreve um analgésico fraco "se necessário"... (Nocite J R).*