

## Interação Terbutalina e Raquianestesia na Cerclagem Cervical: Repercussões Hemodinâmicas<sup>‡</sup>

Maria dos Prazeres Barbalho Simonetti, EA<sup>¶</sup>

O trabalho de parto pré-termo se constitui numa grande preocupação da obstetrícia. A alta incidência de mortalidade peri-natal, em torno de 75%<sup>1</sup>, e a infinidade de fatores que parecem mais predisponentes que causais, atribuídos ao início do trabalho de parto, traduz um mecanismo básico não totalmente compreendido<sup>2</sup>.

Um dos fatores atribuído ao início do trabalho de parto pré-termo é a cervix incompetente<sup>3</sup>. A conduta obstétrica nesta entidade abrange a supressão da atividade uterina e a correção cirúrgica da incompetência da cervix: a cerclagem cervical. O procedimento anestésico na correção da incompetência istmo-cervical, se reveste de problemas que estão afetos diretamente ao Anestesiologista, devido a interação farmacológica entre: agentes anestésicos e ou técnica anestésica e terapêutica tocolítica. Muitos fármacos são utilizados com a finalidade de suprimir a atividade miométrica, sendo que o uso de estimulantes  $\beta$  adrenérgicos, tem um grande número de adeptos<sup>4,5</sup>. Pela sua utilização profilática, os  $\beta$  adrenérgicos diminuem a sensibilidade uterina, e evita o aparecimento intempestivo da dinâmica. É indicado também nas manipulações uterinas que alcançam a cervix, para evitar a estimulação das contrações. O efeito tocolítico é conseqüente à estimulação de receptores  $\beta_2$  que existem na musculatura do útero.

Nesta comunicação apresentamos 3 casos de cerclagem cervical na vigência de terapêutica com terbutalina e anestesia raquidiana, nos quais ocorreram: 1) severa hipotensão arterial, quando mantida a infusão com terbutalina; 2) ausência de hipotensão arterial, quando a infusão foi descontinuada na sala de operação antes do procedimento anestésico e 3) ausência de hipotensão arterial, quando a infusão se restringiu ao pré-operatório. Pode-se inferir que, no primeiro caso, houve interação entre a terbutalina e a raquianestesia, com repercussões hemodinâmicas, comportando-se a paciente como uma verdadeira oligoêmica, pela ausência de constrição periférica compensatória da diminuição do fluxo sanguíneo<sup>6</sup>. A descontinuidade da infusão antes da cirurgia e a suspensão da terbutalina no pré-operatório, previniram esta interação

entre terbutalina e raquianestesia, mantendo-se os níveis tensionais inalterados. Entretanto, a farmacocinética deste agente não deve ser descartada, no que se refere à sua meia vida, pela possibilidade de interação tardia, devido as alterações metabólicas e clínicas que ocorrem com a terapêutica pela terbutalina em paciente com trabalho de parto prematuro.

### RELATO DO 1.º CASO:

M H O, 25 anos, A S A, classe 1, grávida com 21 semanas de gestação, deu entrada no Serviço de Obstetrícia em trabalho de parto prematuro. À história obstétrica narrou prematuridade anterior (3 episódios) e, neomortalidade. O exame tocológico mostrou um colo pérvio e, confirmada a insuficiência istmo-cervical, foi indicada a cerclagem. Após medidas profiláticas de repouso e terapêutica tocolítica, chegou a sala de operação em tratamento com a terbutalina (Brycanil®), numa infusão de 4 ampolas em 500 ml de Solução Glicosada a 5%. P A 14 x 9,3 kPa (110 x 70 mm Hg) e pulso 100 batimentos por minuto. O bloqueio raquidiano foi indicado e realizado com lidocaína a 5%, 50 mg, obtendo-se o nível de bloqueio em T<sub>10</sub>. Imediatamente após a instalação do bloqueio, ocorreu severa hipotensão arterial, com sudorese palidez e extremidades frias. Rapidamente a infusão foi descontinuada, seguindo-se da utilização de 1 mg de uma solução de metaraminol, previamente preparada: 10 mg em 9 ml de água destilada. Os níveis tensionais voltaram ao normal e a cirurgia foi realizada, tendo-se concluído em 1 hora, pela técnica de Shirodkar, sem qualquer intercorrência anestésica. Não nos foi possível acompanhar a evolução do caso, de vez que a paciente não retornou ao hospital após a alta hospitalar de cerclagem cervical.

### RELATO DO 2.º CASO:

S B P, 33 anos, A S A, classe 1, grávida com 21 semanas e em trabalho de parto prematuro. A história obstétrica, referiu aborto habitual, tendo se submetido a cerclagem cervical, seguido de abortamento. Diagnosticada a incompetência istmo-cervical, foi programada a cirurgia após as medidas profiláticas de repouso e medicamentosa com agente tocolítico. Chegou a sala de operações sob infusão de terbutalina (4 ampolas em 500 ml de Solução Glicosada a 5%) P A 13,3 x 6,6 kPa (100 x 50 mm Hg) e pulso 100 btm. Procedemos a descontinuidade da infusão, em comum acordo com o cirurgião, substituindo-a por Solução Glicosada a 5%, 500 ml. A raquianestesia foi indicada e realizada com lidocaína a 5%, 50 mg, obtendo-se o bloqueio em T<sub>10</sub>, tendo a cirurgia se completado em 1 hora pela técnica de Shirodkar, com os níveis tensionais mantidos. O caso evoluiu para fórceps, com feto vivo.

<sup>‡</sup> Trabalho realizado no serviço de anestesia do Hospital Brigadeiro INAMPS - SP

<sup>¶</sup> Professora Assistente de Farmacologia do I. C. B - USP - Anestesiologista do Hospital Brigadeiro, INAMPS e do Hospital Universitário da USP

Correspondência para Maria dos Prazeres Barbalho Simonetti  
Rua Alameda Franca 1436 apto. 161  
01422 - São Paulo, SP

Recebido em 15 de abril de 1982

Aceito para publicação em 18 de maio de 1982

© 1982, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

### RELATO DO 3.º CASO:

M L S, 30 anos, A S A, classe 1, grávida com 26 semanas de gestação com trabalho de parto prematuro e, história de abortamento habitual. Ao exame tocológico mostrou colo pérvio e diagnosticada a insuficiência istmo cervical, foi indicada a cerclagem cervical. Na sala de operações chegou sem terapêutica, isto é, a infusão de terbutalina havia sido suspensa no local pré-operatório. P A 13,3 x 6,6 kPa (100 x 50 mm Hg) e pulso 100 btm idêntica conduta anestésica foi adotada: raqui-anestesia, sem qualquer intercorrência durante a cirurgia que se completou em 30 minutos pela técnica de Mac Donald. O caso evoluiu para cesariana com feto vivo e em apresentação pélvica.

### COMENTÁRIOS

A cerclagem cervical é um método operatório utilizado para prevenir o aborto do segundo trimestre devido a incompetência da cérvix uterina. O trabalho de parto pré-termo varia de 5 a 13% em todos os partos<sup>2</sup> e dentre as causas determinantes, a incompetência istmo-cervical, corresponde de 1 a 5% dos abortos do segundo trimestre<sup>7</sup>. Esta patologia é devida a fraqueza do mecanismo esfínteriano do óstio interno cuja causa é adquirida conseqüente a dilatação e curetagem para interrupção da gestação. Admite-se um fator congênito em 2% de primigesta, atribuível a fraqueza inerente da musculatura da extremidade superior da cérvix e do óstio interno<sup>8</sup>. A correção cirúrgica ou istmorrafia é realizado pela técnica de Shirodkar ou método operatório<sup>9</sup>, pela técnica de Mac Donald<sup>10</sup> ou sutura simples em bolsa, requerendo analgesia e relaxamento muscular.

A estimulação do útero grávido pode predispor as contrações pelo aumento dos níveis de prostaglandinas. A prostaglandina F<sub>2</sub>  $\alpha$  estimula a atividade uterina no 3.º trimestre da gravidez<sup>11</sup> estando este aumento associado com a cerclagem cervical<sup>12</sup>.

O efeito tocolítico é uma terapêutica associada à profilaxia e tratamento de doenças infecciosas, tratamento de problemas clínicos, atividade diminuída e repouso no leito, em situação de parto pré-termo<sup>2</sup>.

A primeira referência sobre a capacidade das aminas simpatomiméticas em relaxar a musculatura uterina data de 1927, quando Bourne e Burn<sup>3</sup>, relataram a ação da adrenalina sobre o útero. Durante muitos anos admitiu-se que os efeitos farmacológicos das aminas simpatomiméticas eram mediados por receptores  $\alpha$  e  $\beta$  segundo a classificação proposta por Ahlquist<sup>14</sup>. O conceito da existência de mais de um receptor  $\beta$ , surgiu com os trabalhos pioneiros de Lands e col<sup>15</sup>, que estudando uma série de fármacos com atividade no Sistema Nervoso Autônomo Simpático, encontraram variações de potência nos diferentes sistemas biológicos. A partir dos dados obtidos, propuseram a subdivisão dos receptores  $\beta$  em  $\beta_1$  e  $\beta_2$ . O mecanismo pelo qual a estimulação de receptores  $\beta$  causa relaxamento da musculatura uterina é atribuído por Sutherland e Robinson<sup>16</sup> à atividade da adenilciclase, uma enzima localizada dentro da membrana plasmática, que catalizando a conversão do ATP em AMP cíclico, aumenta a concentração do AMP cíclico do músculo liso uterino, estando este aumento correlacionado com o efeito tocolítico. Um outro mecanismo proposto

é a diminuição da concentração da Ca<sup>++</sup> intracelular, mediado pelo AMP cíclico, desta maneira produzindo o relaxamento muscular. A extrusão Ca<sup>++</sup> da célula poderia explicar a hiperpolarização da célula uterina<sup>17</sup>, causada por estímulos dos receptores  $\beta_2$  adrenérgicos. Além do relaxamento uterino, as reações desencadeadas por aumento do Ampídico, influenciam diversos sistemas biológicos com repercussões metabólicas e clínicas. Há ativação de glicogenólise mediada pela estimulação do receptor  $\beta_2$  do fígado, com liberação de glicose e lactado e piruvato do músculo. O fígado remove ambos lactado e piruvato do sangue e os converte em glicose pela gliconeogênese<sup>18</sup>. O aumento dos níveis de glicose no sangue é acompanhado pelo aumento da concentração de insulina, mediado pelo estímulo  $\beta_2$  das células  $\beta$  pancreáticas, com o aumento da gliconeogênese.

A atividade betamimética também tem um papel na elevação da lipólise. Hiperlipemia é conseqüente à ativação de uma lipase com liberação de ácidos graxos livres<sup>18</sup> ou estimulação do  $\beta_2$  pré-sinápticos<sup>19</sup>.

A hipocalcemia induzida pelos estimulantes  $\beta$  poderia ser por perda pelos rins ou desvio iônico do extra celular para o intra celular. O aumento da secreção de insulina é acreditada ser a responsável pelo movimento de potássio para dentro das células, pois há evidências do acúmulo de potássio dentro do músculo esquelético, músculo liso e miocárdio<sup>20,21,22</sup>. Os  $\beta$  adrenérgicos não causam aumento da excreção urinária de potássio<sup>23</sup>.

Ocorre queda do pH, conseqüente ao acúmulo de lactato e ácidos cetônicos por efeito da estimulação  $\beta$ <sup>23</sup>.

O efeito betamimético nos vasos da musculatura esquelética se esta certo, com mobilização do líquido intersticial para o vascular, com alterações na pressão coloidosmótica, conseqüente à hemodiluição<sup>23</sup>. (Figura 1).

Em clínica o primeiro agente estimulante  $\beta$  utilizado foi a isoxsuprina<sup>4</sup>, um agente  $\beta$  adrenérgico inespecífico, com efeitos em  $\beta_1$  e  $\beta_2$ . Recentemente foi introduzido a terbutalina (Brycanil®)<sup>31</sup> um agente adrenérgico, seletivo para receptores  $\beta_2$  com efeitos útero-relaxantes, capaz de prevenir o trabalho de parto prematuro, sem efeitos colaterais significantes<sup>24</sup>. Nós a utilizamos pois os efeitos colaterais maternos e fetais são desprezíveis e a taquicardia e hipotensão arterial maternas não constituem impedimento clínico<sup>25</sup>. A terbutalina pela sua seletividade em receptores  $\beta_2$  age em brônquios, vasos periféricos e útero. Convém ressaltar que a diferenciação entre os receptores  $\beta$ , está relacionada com a sensibilidade dos mesmos frente aos fármacos simpatomiméticos, sendo portanto uma diferenciação quantitativa e não qualitativa. A terbutalina, apesar de seletiva para  $\beta_2$ , exibe um moderado efeito cronotrópico positivo<sup>24</sup>, que foi confirmado por Carlstrom e Westlig<sup>26</sup>, em indivíduos normais, que encontraram aumento da frequência cardíaca, do débito cardíaco e do volume sistólico com queda da resistência periférica.

Associando-se às alterações cardiocirculatórias com uso da terbutalina, a raqui-anestesia interage com a terapêutica estimulante  $\beta$  com repercussões hemodinâmicas. O efeito hemodinâmico do bloqueio simpático pré ganglionar de anestésico local na raqui, somado à vasodilatação na grande massa muscular pelo efeito estimulante  $\beta$ , impede a vasoconstrição periférica compensatória em resposta

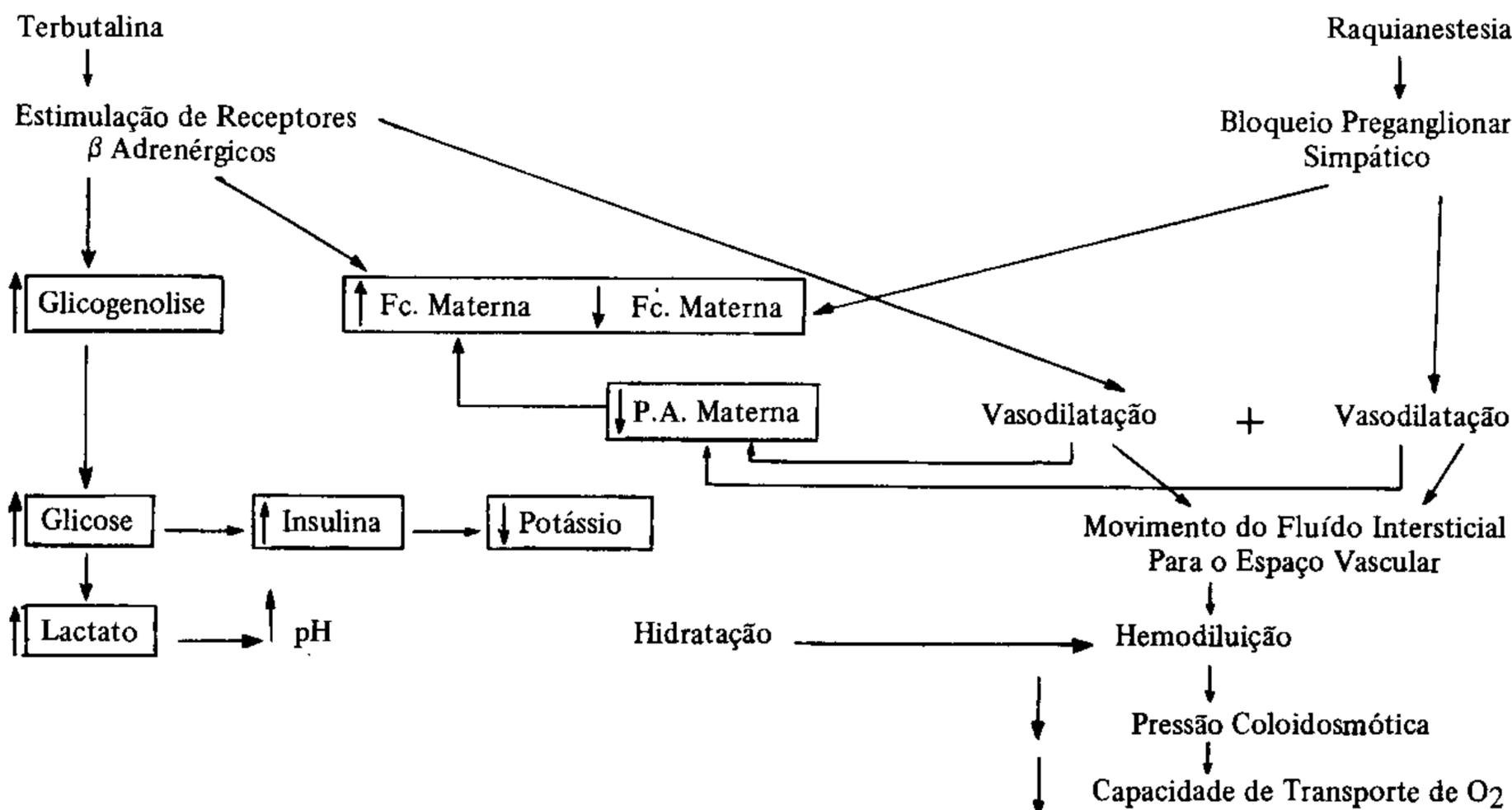


Fig 1 Esquema da patogenese das alterações metabólicas e clínicas que acompanham a infusão de Terbutalina em pacientes em trabalho de parto pré-termo e na vigência da raquianestesia. Modificado de Cotton e col. Am J Obstet and Gynecol., 1981.

aos pressoreceptores do seio carotídeo e aórtico<sup>27</sup> não ocorrendo a resposta da hiperatividade simpática. Daí, com associação raquianestesia e terapêutica estimulante  $\beta$ , ocorre resposta semelhante a da oligoemia<sup>6</sup>. A diminuição da resistência periférica conseqüente a dilatação arteriolar, venular e capilar da raquianestesia contribui para a redução do fluxo de sangue ao átrio direito ativando o reflexo de Bainbridge, cuja resposta bradicárdica é contrabalançada pela taquicardia por estimulação do receptor  $\beta_1$  do coração pela terbutalina. O débito cardíaco é aumentado, bem como o volume sistólico<sup>26</sup> conseqüente ao moderado efeito cronotrópico positivo da terbutalina<sup>24</sup>, beneficiando a diminuição do rendimento cardíaco induzida pela raquianestesia<sup>27</sup>.

Este encadeamento de efeitos com conseqüentes repercussões hemodinâmicas, implica em problemas anestésicos, para quais o Anestesiologista deve estar atento. A necessidade de terapêutica tocolítica no per-operatório se deve à libertação de prostaglandinas, que é um potente estimulante miométrico, devida ao manuseio cirúrgico na cerclagem cervical. Bibby e col<sup>12</sup> encontraram aumento da concentração plasmática de prostaglandina por efeito da cerclagem cervical. A descontinuidade da infusão na vigência da anestesia tem sido recomendada por Moravec e col<sup>28</sup>. Embora revertendo as alterações que acompanham a infusão de terbutalina, o faz também quanto ao efeito tocolítico o que permite que o trabalho de parto progrida. Nos nossos casos nos quais a infusão foi descontinuada, não houve este prejuízo, por quanto as gestações chegaram a término.

A escolha da anestesia raquidiana atende à necessidade de analgesia e relaxamento muscular na cerclagem.

Shnider a recomenda como boa anestesia na cerclagem cervical<sup>29</sup>. Sendo a terbutalina capaz de contribuir para o desenvolvimento de arritmias bem como edema pulmonar, cuja causa etiológica não é conhecida<sup>14</sup>, é de se esperar que a raquianestesia minimize estes efeitos colaterais graves. Por outro lado, a diminuição dos níveis séricos de potássio<sup>23,28</sup>, nos recomenda maior cautela no uso de agentes anestésicos. Assim o halotano, em que pese seu efeito tocolítico, induz depressão miocárdica e principalmente sensibilizando o miocárdio aos efeitos agonista  $\beta_1$ , deve, portanto, ser evitado em pacientes recebendo terbutalina<sup>30</sup>.

Menção especial deve ser feita à hemodiluição, devido a transudação do fluído do espaço intravascular que acompanha a vasodilatação, por efeito da estimulação  $\beta$ . O critério de tratamento da hipotensão arterial da raquianestesia com grandes infusões salinas está sendo reavaliado segundo Greene<sup>6</sup> no que tange a hemodiluição que está medida terapêutica induz com conseqüente diminuição na capacidade de transporte de oxigênio. Desta forma, somada à hemodiluição resultante da estimulação  $\beta$ , a tentativa de corrigir a hipotensão arterial da raquianestesia com soluções salinas, deve resultar numa grave diminuição da capacidade de transporte de oxigênio a um miocárdio cuja demanda está aumentada pelo aumento do débito cardíaco, volume sistólico e frequência cardíaca<sup>26</sup>. Daí impor-se uma reposição judiciosa para a perda de líquidos, com controle pelo hematócrito<sup>23</sup> em condições de terapêutica pela terbutalina e raquianestesia. Ainda deve ser levado em consideração a meia vida de eliminação da terbutalina, pela possibilidade de interação tardia, considerando-se esta meia vida em torno de 5 a 12 horas<sup>2</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fuchs F – Prevention of prematurity. *Am. J Obstet Gynecol* 126: 809 - 820, 1976.
2. Cosmi E V – Trabalho de parto pré-termo. Propriedade farmacológica no trabalho de parto pré-termo. In *Anestesia em obstetrícia* Shineder S M, Levinson G p 39 - 166, Manole, 1981.
3. Moir D D, Carty M J – Aspectos do moderno manuseio da gestação e parto. In *Anestesia e Analgesia em Obstetrícia*, Guanabara Koogan, p. 61 - 74, 1979.
4. Hendricks C H, Cibilis L A, Pose S V, Eskes T K A A – The pharmacologic control of excessive uterine activity with isoxuprine. *Am J Obstet Gynecol*, 82: 1064 - 1078, 1981.
5. Caldeyro-Barcia R, Magaña J M, Castilho J B, Poseiro J J, Mendes-Bauer C, Pose S V, Escarcena L, Casaculeta C, Bustus J R, Gussi G – Nuevo enfoque para el tratamiento del sufrimiento fetal agudo intra parto. *Puldi Cient O P S*, 185: 241 - 246, 1972.
6. Greene N M – Conceitos atuais de raqui-anestesia. *Rev Bras Anest*, 31: 383 - 388, 1981.
7. Mann E C, McLaren W D, Hayt D B – The physiology and clinical significance of the uterine isthmus. *Am Journal of Obstet and Gynecol*. 81: 209 - 213, 1961.
8. Palmer R, Lacomme M – Le beance de l'orifice interne, causa d'avortements en repetition on? *Revue de Gynecologie et Obstetrique*, 47: 905 - 909, 1948.
9. Shirodkar J N – *Antiseptic*, 52: 299 - 240, 1955.
10. MacDonald I A – *Journal of Obstetrics and Gynaecol of the British Empire*, 64: 346 - 366, 1957.
11. Anderson K E, Bengtsson L P L and Ingemarsson I – Terbutaline inhibition of midtrimester uterine activity induced by prostaglandin F<sub>2</sub> α and hypertonic saline *Br J of Obstet and Gynaecol*, 82: 745 - 749, 1975.
12. Bibby J C, Brunt J, Mitchell M D, Anderson A B M and Turnbull A C – The effects of cervical encercilage on plasma prosta glandiun concentrations during early human pregnancy. *Br J Obstet and Gynaecol* 86: 19 - 22, 1970.
13. Bourne A, Burn J H – The dosage and action of pituitary extract and of ergot alkaloids on the uterus in labour with a note on the action of adrenaline. *Br J Obstet. Gynaecol*, 34: 249 - 262, 1927.
14. Ahlquist R F – A study of adrenotropic receptor. *Am J Physiol*. 153: 586 - 600, 1948.
15. Lands A M, Arnold A, Mc Auliff J P, Gudera F P, Brown Jr T – Differentiation of receptors systems activated by sympathomimetic amines. *Natura*, 24: 597 - 598, 1967.
16. Sutherland E W, Robinson G A – The role of cycle 3', 5' A M P in response to catecholamines and others hormones. Symposium on catecholamines, 2.º Milano, 1965. *Pharmacol Rev* 18: 145 - 161, 1966.
17. Kroeger E A and Marshall J M – β - adrenergic effects on rat myometrium - Mechanism of membrane hyperpolarization. *Am J physiol* 225: 1339 - 1355, 1973.
18. Scivoletto R O, Aranha Pereira S – Drogas adrenérgicas. In *Farmacodinamica*. Charles Edward Corbett. 5.º Edição, Editora Guanabara Koogan, 56 - 93, 1977.
19. Langer S Z – Presynaptic Regulation of the Release of catecholamines. *Pharmacological Reviews*, 32: 337 - 362, 1981.
20. Wang P, Clausen T – Treatment of attacks in hypokamemic familial periodics paralysis by inhalation of salbutamol, *Lancet* 1: 221 - 223, 1976.
21. Bulbring E, Goodford P J, Seteckleiv J – The action of adrenaline on the ionic content and on sodium and potassium movements in the smooth muscle of the guinea-pig *Taenia coli*. *Br J Pharmacol*, 28: 296 - 307, 1966.
22. Stafford A – Adrenaline, anti-adrenaline drugs and potassium movements in rabbit auricles. *Br. J Pharmacol*, 19: 274 - 280, 1962.
23. Cotton D B, Strassner H T, Lipson L G, Gldstein D A – The effects of terbutaline on acid base, serum electrolytes, and glucose homeostasis during the management of preterm labor. *Am. J Obstet Gynecol*, 141: 617 - 624, 1981.
24. Ingemarsson I – Effects of terbutaline on premature labor. A double-blind palcedo-controlled study. *Am. Obstet Gynecol*, 125: 520 - 524, 1976.
25. Delascio D, Monteleone P P R – Aparelho Genital feminino. In *Farmacologia Aplicada*. Zanini-Olga, ateneu Editora São Paulo, Editora da Universidade, p. 393 - 406, 1979.
26. Carlstrom S, Westling H – Metabolic, circulatory and respiratory effects of a new sympathomimetic β - receptor stimulating agent, terbutaline, compared with those of orciprenaline. *Acta Med Scaand Suppl*, 512: 33 - 59, 1970.
27. Varella Lorenzo A – Anestésias Espinhais. *Rev Bras Anest*, 31: 2: 117 - 131, 1981.
28. Moravec M A, Hurlbert B J – Hypokalemia associated with terbutaline administration in obstetrical patients. *Anest Analg*, 59: 917 - 920, 1980.
29. Shnider S M – Anestesia para operações durante a gravidez. *Rev Bras Anest*, 31: 5: 407 - 409, 1981.
30. Revidram R, Viegas O J, Padilha L N et Lablond P – Anesthetic considerations in pregnat pathients receiving terbutaline therapy. *Anesth Analg*, 59: 391 - 388, 1980.
31. Persson H, Olsson T – Some pharmacological properties of terbutalin ( L N N), 1 - (3,5, dhydroxy phenyl - 2 - t - butylamino) - ethanol: a new sympathomimetc β receptor-stimulating agent. *Acta Med Scand* 512 (Suppl): 11 - 18, 1970.

*AGRADECIMENTO: À Prof. Regina Scivoletto pelas valiosas sugestões e ao Dr. Masami Katayama pela supervisão na composição deste trabalho.*