

1507

## EFEITOS DA BUPIVACAÍNA SOBRE OS FATORES E MECANISMOS DA COAGULAÇÃO (\*)

DR. PEDRO GERETTO, E.A. (\*\*)

DRA. JUDYMARA LAUZI GOZZANI (\*\*\*)

DR. CELSO CARLOS CAMPOS GUERRA (\*\*\*\*)

DR. CAIO PINHEIRO (\*\*\*\*\*)

AP1939

Os autores apresentam um estudo sobre a ação da bupivacaína nos fatores e mecanismos da coagulação, com o objetivo de encontrar alterações nos mecanismos da coagulação, que explicassem alguns casos de hemorragia ocorridos após o uso do agente anestésico.

Foram feitos controles de pressão arterial, pulso, atividade da protrombina, tempo de sangria, tempo de coagulação, tempo de coagulação no caolim-cefalina dosagens dos fatores I, V, VIII, contagem do número de plaquetas, avaliação do sangramento intra e pós operatório, antes e depois de anestesia peridural com a bupivacaína, num total de 348 controles.

Os resultados obtidos foram submetidos a análise estatística e vieram mostrar que a bupivacaína não interfere nos mecanismos e nem nos fatores da coagulação.

Com todo agente anestésico local, a bupivacaína além de sua propriedade sobre a fibra nervosa, apresenta efeitos sistêmicos e nos chamou a atenção alguns casos de hemorragias observadas no pós-operatório, com o emprego desta droga em anestésias peridurais.

Na consolidação de uma coagulação tomam parte três mecanismos: — um mecanismo *extrínseco*, porque os elemen-

---

(\*) Trabalho realizado nas Disciplinas de Anestesiologia e Hematologia da Escola Paulista de Medicina, laureado com o Prêmio «OSCAR FIGUEIREDO BARRETTO», da Associação Paulista de Medicina.

(\*\*) Professor Adjunto, Livre Docente da Disciplina de Anestesiologia do Departamento de Cirurgia da Escola Paulista de Medicina.

(\*\*\*) Auxiliar de Ensino da Disciplina de Anestesiologia do Departamento de Cirurgia da Escola Paulista de Medicina.

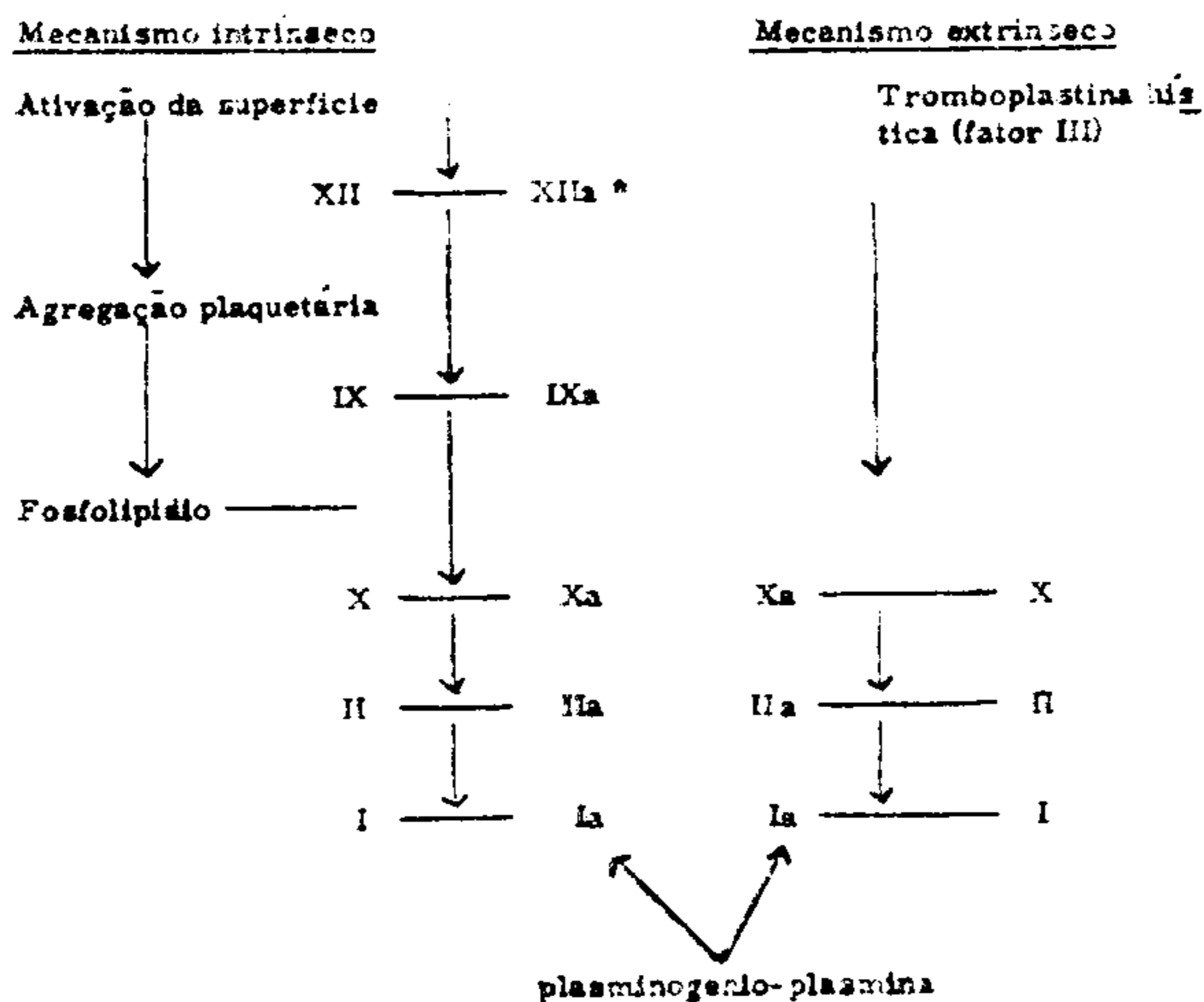
(\*\*\*\*) Professor Adjunto, Doutor, da Disciplina de Hematologia da Escola Paulista de Medicina.

(\*\*\*\*\*) Professor Adjunto, Chefe da Disciplina de Anestesiologia do Departamento de Cirurgia da Escola Paulista de Medicina.

tos que entram no desenvolvimento do mesmo não existem na circulação, são liberados pela presença de um estímulo externo; um mecanismo *intrínseco*, pois seus elementos existem em circulação na forma inativa e o mecanismo *plasminogênio-plasmina* que estabiliza a ação dos dois anteriores.

FIGURA 1

## MECANISMOS DA COAGULAÇÃO



\* fator ativado

Quando da lesão de um vaso há liberação de tromboplastina hística ou fator III, que determina a formação rápida de fibrina, que associada a agregação de plaquetas tampona a lesão vascular (mecanismo extrínseco (Figura 1)). As plaquetas que estão tamponando o vaso se destroem liberando elementos vasoconstritores locais e fosfolípidios. A presença de um pequeno trombo e a diminuição de velocidade de circulação do sangue no local do trombo determina a ativação das proteínas plasmáticas que participam do mecanismo intrínseco da coagulação, cuja velocidade de formação de fibrina é muito menor que a obtida pelo mecanismo extrínseco. No mecanismo intrínseco uma vez ativado o fator XII, há uma seqüência lenta de ativação dos demais fatores intrínsecos até se formar o fibrinogênio que em presença do fator XIII se transforma em fibrina. Junto a fibrina, plaquetas e hemácias se depositam dando consistência ao coágulo que se formou. O coágulo aí se mantém até a regeneração do tecido lesado. Como dissemos, o coágulo que se forma é um estímulo para o desenvolvimento do mecanismo intrínseco, com formação

constante de fibrina e consumo de fibrinogênio o que por si só determinaria fenômenos hemorrágicos. Porém, a presença de um terceiro mecanismo impede o consumo do fibrinogênio, é o mecanismo do plasminogênio-plasmina, que pela transformação do plasminogênio em plasmina provoca a degradação da fibrina em monômeros de fibrina que são complexos solúveis inativos no mecanismo da coagulação.

Para fazermos um estudo de uma droga que interfira no mecanismo da coagulação devemos procurar desenvolver a investigação de modo a determinar em quais dos mecanismos a droga age ou quais os fatores da coagulação que se alteram quando na presença do produto em teste.

Os mecanismos da coagulação podem ser avaliados por provas que nos dão indiretamente resultados, com os quais podemos dizer se houve ou não alteração da coagulação, quando comparados com os padrões normais ou com os resultados obtidos com o uso de drogas conhecidas. Podemos então dizer que o tempo de coagulação (TC), e o tempo de coagulação caolim-cefalina (TCCC) são métodos indiretos de se avaliar o mecanismo intrínseco; o tempo de sangria (TS) avalia o fator extrínseco e que a lise da euglobulina nos dá uma idéia aproximada da atividade da plasmina. Os fatores da coagulação podem ser dosados quantitativamente de modo que podemos avaliar as alterações ocorridas em cada um dos fatores.

Como exemplo de alterações no mecanismo de coagulação produzido por agente anestésico podemos citar o caso do clorofórmio, que altera o mecanismo plasminogênio-plasmina determinando fenômenos hemorrágicos no pós-operatório. A importância do conhecimento de alterações no mecanismo da coagulação que possam ser exercidas pela ação de agentes anestésicos, nos induziu a fazer um estudo clínico e laboratorial de possíveis alterações na coagulação induzidas pela ação da bupivacaína.

#### MATERIAL E MÉTODO

Nosso material consta de 29 pacientes, sendo 19 mulheres e 10 homens com idade variando de 19 a 72 anos, submetidos a cirurgias onde a anestesia peridural era indicada e foram realizadas 648 provas para avaliar os mecanismos. Todos os pacientes receberam como pré-anestésico um benzodiazepínico (Diempax - 10 mg) e atropina (0,25 mg) intramuscular 40 minutos antes da cirurgia.

Em 17 casos fizemos bloqueio peridural com bupivacaína 0,5% com adrenalina 1:200.000, na dose de 100 mg (20 ml) e em 12 casos fizemos o bloqueio peridural com lidocaína 2% com adrenalina 1:200.000, na dose de 400 mg (20 ml) que

serviu de grupo controle. Em todos os pacientes a punção foi feita com agulha de Tuohy n.º 17 ao nível de L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub>, e a pesquisa do espaço peridural foi realizada pela técnica da perda de resistência pela injeção de ar, utilizando-se para isso uma seringa de vidro de 5 ml.

Para o estudo das alterações nos mecanismos ou nos fatores da coagulação, retiramos duas amostras de sangue venoso do paciente, uma quando o mesmo entrava na sala de cirurgia e outra, duas horas após a injeção do anestésico. A punção da veia foi realizada com agulha n.º 10 e retiramos em cada colheita 10 ml de sangue que foram enviadas ao laboratório em tubos contendo anticoagulante (oxalato e citrato), onde foram feitas as seguintes provas de coagulação:

— tempo de coagulação caolim-cefalina; atividade da protrombina; dosagem do fator I (fibrinogênio); dosagem do fator V (proacelerina); dosagem do fator VIII (antihemofílico); tempo de lise da euglobulina; plaquetas.

Ainda no centro cirúrgico medimos o tempo de sangria (TS), tempo de coagulação (TC) e preparávamos 3 lâminas para contagem de plaquetas. A mesma operação foi realizada duas horas após a injeção do anestésico.

O controle de pressão arterial (PA) e pulso (P) foram feitos a cada cinco minutos. O sangramento intra e pós-operatório foram avaliados pelo próprio cirurgião que pela sua experiência pessoal poderia melhor avaliar a intensidade classificando-o de normal, moderada ou intensa.

Os resultados foram submetidos a análise estatística. A natureza dos dados sugere a aplicação de testes não paramétricos. Usou-se o teste de Wilcoxon para a comparação de duas amostras não independentes e o teste de Friedman para a comparação de mais de dois grupos não independentes. Em todos os testes usou-se  $p > 0,05$  ou 5% como nível de rejeição da hipótese de nulidade. Nossa hipótese alternativa é a de que os resultados após a anestesia eram diferentes do resultado observado antes da mesma.

## RESULTADOS

Dos 29 pacientes estudados, apenas 24 foram considerados, 5 foram desprezados por motivo de ordem técnica.

*Tempo de sangria* — O tempo de sangria (TS) obtido pela punção digital com agulha e medido a cada 30 segundos após a punção variou de 60 a 120 segundos tanto antes, quanto depois da bupivacaína (Tabela I).

*Tempo de coagulação* — O tempo de coagulação (TC), obtido pela retirada de 1 ml de sangue do paciente era colocado em um tubo seco e aquecido com as mãos. A cada 30

segundos verificávamos se o sangue coagulava ou não; uma vez coagulado o sangue o tempo gasto para a coagulação era registrado. O tempo de coagulação variou desde 150 segundos até 390 segundos, tanto antes quanto depois da bupivacaína. Como podemos verificar pela Tabela I os valores antes e depois são praticamente iguais.

Os valores normais estão entre 180 e 300 segundos (3 a 5 minutos).

TABELA I

VARIAÇÕES DO TEMPO DE SANGRIA (TS), TEMPO DE COAGULAÇÃO (TC) E TEMPO DE COAGULAÇÃO NO CAOLIM-CEFALINA ANTES E DUAS HORAS DEPOIS DE ANESTESIA PERIDURAL COM BUPIVACAÍNA COM 12 PACIENTES

Pacientes	T.S.		T.C.		T.C.C.C.	
	Antes	Depois	Antes	Depois	Antes	Depois
1	60	60	270	240	0,8	1,3
2	90	90	210	240	0,8	0,7
3	120	120	240	210	0,9	1,1
4	90	90	210	210	1,0	1,1
5	60	60	150	210	1,3	1,2
6	60	90	240	180	0,9	0,9
7	60	60	180	210	1,4	1,2
8	60	60	240	300	0,7	0,7
9	60	60	330	300	0,9	1,0
10	60	60	390	390	0,9	0,9
11	60	60	300	300	1,0	0,9
12	60	60	300	300	1,0	1,0

Teste Wilcoxon: T calculado 22,0; T crítico 11,0; T calculado 26,0; T crítico 11,0; T calculado 15,5; T crítico 4,0

*Tempo de coagulação no caolim-cefalina* — Essa medida TC é uma técnica mais refinada para avaliar o mecanismo intrínseco da coagulação. A medida é feita em comparação com o normal (n) do dia. A relação entre o normal do dia e o valor encontrado no doente (D) nos dá o TCCC. São considerados como dentro da normalidade os resultados cuja relação está entre 0,8 e 1,2.

Os valores obtidos antes da bupivacaína variaram de 0,7 a 1,4 e depois do uso do anestésico a relação encontrada entre o normal do dia e o paciente variou de 0,7 a 1,3 (Tabela I).

*Atividade da protrombina* — A atividade da protrombina é dada em porcentagem em relação com o normal do dia e variou desde 60% a 100% tanto antes quanto depois da bupivacaína. São considerados como valores normais os acima de 80%. O mesmo teste da atividade da protrombina foi realizado num grupo controle usando-se a lidocaína a 2,0% com adrenalina 1:200.000. No grupo controle obtivemos valores

entre 58 e 100% de atividade da protrombina antes da lidocaína e valores de 52 a 100% depois do uso da lidocaína (Tabela II).

TABELA II

ATIVIDADE DA PROTROMBINA ANTES E DUAS HORAS DEPOIS DE ANESTESIA PERIDURAL COM BUPIVACAÍNA E 0.5% E LIDOCAÍNA A 2%, EM VOLUME DE 20 ml, EM DOZE PACIENTES

Pacientes	Bupivacaína		Lidocaína	
	Antes	Depois	Antes	Depois
1	70	60	100	100
2	60	60	100	100
3	100	86	70	70
4	100	70	100	100
5	60	60	100	71
6	70	70	86	84
7	100	100	58	54
8	100	70	100	100
9	100	100	100	83
10	100	71	100	100
11	86	71	100	100
12	100	100	100	71

*Fator I (fibrinogênio)* — O fibrinogênio dosado em mg% de plasma variou desde 193,2 a 496,8 mg% antes da bupivacaína e desde 165,6 mg% a 644 mg% depois do uso da bupivacaína. São considerados como valores normais de 200 a 400 mg%. Os valores encontrados estão na Tabela III.

*Fator VIII (antihemofílico)* — O fator antihemofílico é obtido em relação com o normal do dia e dado em porcentagem. Os valores encontrados conforme mostra a Tabela III variaram de 62 a 240% antes da bupivacaína e de 58 a 300% depois do uso do anestésico.

*Tempo de lise da euglobulina* — O tempo de lise da euglobulina variou desde 70 minutos até 120 minutos antes e depois da bupivacaína. Os valores obtidos estão na Tabela III. É considerado como valor normal tempo de euglobulina superiores a 120 minutos.

*Fator V (proacelerina)* — A proacelerina é medida em comparação com o normal do dia e variou desde 43% a 160%, antes da bupivacaína e desde 70% até 140% após a bupivacaína. Os valores normais estão entre 80% e 150%. A proacelerina também foi dosada no grupo controle visto ser este fator um dos que mais se alteram no mecanismo da coagulação. Os valores encontrados no grupo controle se encontram na Tabela IV e como vemos variou de 58% a 120% antes

TABELA III

VARIAÇÃO DO FIBRINOGENIO, FATOR ANTIHEMOFILICO E LISE DA EUGLOBULINA ANTES E DUAS HORAS APÓS ANESTESIA PERIDURAL COM BUPIVACAÍNA A 0.5% COM ADRENALINA 1:200.000 (20 ml)

Pacientes	Fibrinogênio		Fator Antihemofílico		Lise da Euglobulina	
	Antes	Depois	Antes	Depois	Antes	Depois
1	303,6	184,0	140	270	120	120
2	220,8	220,8	240	300	120	120
3	312,8	266,8	132	108	100	90
4	496,8	441,6	74	90	120	120
5	239,2	248,4	94	88	120	100
6	193,2	174,8	62	58	120	120
7	248,4	202,4	82	84	120	120
8	322,0	368,0	146	136	120	120
9	460,0	644,0	110	120	120	120
10	193,2	165,6	72	220	120	120
11	395,6	220,8	180	140	120	120
12	248,4	220,8	120	100	70	90

Teste Wilcoxon: T calculado 18,0; T calculado 35,5;  
T crítico 11,0 T crítico 14,0

da bupivacaína e de 65% a 116% após a bupivacaína (Tabela IV).

TABELA IV

DOSAGEM DA PROACELERINA ANTES E DUAS HORAS APÓS ANESTESIA PERIDURAL COM BUPIVACAÍNA A 0.5% COM ADRENALINA 1:200.000 (20 ml)

Pacientes	Antes	Depois	Antes	Depois
1	160	136	116	116
2	100	100	60	100
3	120	100	100	65
4	43	70	80	80
5	92	92	120	100
6	86	82	80	100
7	100	92	58	40
8	120	86	116	116
9	120	100	85	100
10	100	128	65	65
11	100	100	60	78
12	160	140	80	100

Teste Wilcoxon: T calculado 16,0; T crítico 6,0 T calculado 14,5; T crítico 4,0

*Pressão arterial* — A pressão arterial foi controlada a cada cinco minutos durante todo o ato cirúrgico, porém para re-

gistro em gráfico marcamos apenas a pressão arterial inicial do paciente, pressão arterial após uma hora da injeção do anestésico e pressão arterial após duas horas. Os valores encontrados estão na Tabela V (Teste de Friedman).

TABELA V

**PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA E DIASTÓLICA — PERIDURAL  
COM BUPIVACAÍNA**

Pacientes	Antes	Depois	2 Horas
1	9/6	8/6	8/6
2	14/8	10/6	10/6
3	12/8	12/8	12/8
4	14/8	14/8	14/8
5	10/6	10/6	10/6
6	12/8	10/6	10/6
7	12/8	12/8	12/8
8	20/13	18/13	18/13
9	11/7	10/7	10/7
10	11/7	10/7	10/7
11	11/7	10/7	11/7
12	11/7	11/7	11/7

*Pulso* — O controle do pulso dos pacientes foi feito a cada cinco minutos durante todo o ato cirúrgico. A fim de registro em gráfico somente anotamos os pulsos inicial, uma hora após a bupivacaína e duas horas após. Os resultados obtidos estão na Tabela VI (Teste de Friedman).

TABELA VI

**PULSO — PERIDURAL COM BUPIVACAÍNA**

Pacientes	Inicial	1 Hora	2 Horas
1	100	100	100
2	100	80	80
3	80	80	80
4	100	88	88
5	80	76	80
6	80	88	88
7	88	88	80
8	100	88	80
9	88	88	88
10	80	72	80
11	100	100	80
12	80	80	88



*Plaquetas* — A contagem das plaquetas foi feita antes da anestesia e duas horas após a injeção do anestésico no espaço peridural. Os resultados obtidos estão na Tabela VII.

TABELA VII

## PLAQUETAS — PERIDURAL COM BUPIVACAÍNA

Paciente	Antes	Depois
1	300.000	350.000
2	400.000	400.000
3	350.000	400.000
4	380.000	380.000
5	450.000	400.000
6	450.000	400.000
7	300.000	350.000
8	290.000	300.000
9	380.000	350.000
10	420.000	420.000
11	250.000	300.000
12	400.000	420.000

*Sangramento* — O sangramento foi avaliado pelo próprio cirurgião durante o ato cirúrgico e no pós-operatório, classificando-o de normal, moderado e exagerado conforme a sua experiência pessoal (Tabela VIII).

TABELA VIII

## SANGRAMENTO — PERIDURAL COM BUPIVACAÍNA

Paciente	Intra	Pós-Operatório
1	normal	normal
2	normal	normal
3	normal	normal
4	normal	normal
5	moderado	normal
6	normal	normal
7	moderado	normal
8	normal	normal
9	normal	normal
10	normal	normal
11	normal	normal
12	normal	normal

## DISCUSSAO

Comparamos os resultados das provas de coagulação antes e duas horas após a introdução do agente anestésico no espaço peridural, visto que nesse período já atingimos as maiores concentrações do anestésico no plasma.

Realizamos um estudo com a bupivacaína, procurando avaliar as possíveis alterações que esta causaria nos mecanismos ou nos fatores da coagulação e para isso fizemos controle do tempo de sangria e avaliamos a atividade da protrombina com os quais pudemos analisar o mecanismo extrínseco da coagulação; realizamos controles do tempo de coagulação e do tempo de coagulação no caolim-cefalina para análise do mecanismo intrínseco do qual também participa o estudo da atividade da protrombina. Para o estudo do mecanismo plasminogênio-plasmina estudamos o comportamento do tempo de lise de euglobulina o qual está na dependência da atividade da plasmina.

Além disso para um estudo mais apurado das possíveis alterações da coagulação fizemos dosagens dos fatores I (fibrinogênio), V (proacelerina) e VIII (antihemofílico).

Fizemos estudo num segundo grupo, dito grupo controle, utilizando a lidocaína a 2% com adrenalina na dose de 400 mg utilizando a mesma técnica de peridural, no qual estudamos a atividade da protrombina visto ser ela comum tanto ao mecanismo intrínseco e extrínseco e analisamos o comportamento do fator V, pois este fator é o que mais se altera nas coagulopatias.

O tempo de sangria esteve entre 60 e 120 segundos antes e depois da anestesia com bupivacaína, os valores normais estão entre 60 e 90 segundos. O teste de Wilcoxon com T crítico de 12,0 e T calculado = 11,0, não nos permite rejeitar a hipótese de igualdade entre os valores observados antes e depois da anestesia.

O tempo de coagulação variou desde 150 a 390 segundos antes da anestesia com bupivacaína e desde 180 a 390 após a anestesia. Os valores normais para o nosso meio estão entre 130 e 200 segundos. A análise estatística com o teste de Wilcoxon com T calculado = 26,0 e T crítico = 11,0 não mostrou diferença significativa entre os valores observados antes e depois da anestesia.

O tempo de coagulação no caolim-cefalina variou de 0,7 a 1,4 antes do uso da bupivacaína e de 0,7 a 1,3 após duas horas de anestesia com a bupivacaína. O tempo de coagulação no caolim-cefalina normalmente varia entre 0,8 e 1,2. Os resultados não mostram diferença significativa entre os valo-

res encontrados antes e depois da anestesia. T calculado = 1,5 e T crítico = 4,0.

O fibrinogênio variou de 193,2 a 496,8 mg% antes da bupivacaína e de 165,6 a 644 mg% após a anestesia. Os valores normais estão entre 200 e 400 mg%. T calculado = 18,0 e T crítico = 11,0, não nos permite rejeitar a hipótese de igualdade entre os valores observados antes e depois da peridural com bupivacaína.

A proacelerina, variou de 43 a 160% antes da anestesia e de 70 a 140% após a anestesia. Os valores normais estão entre 80 e 150%. O teste de Wilcoxon com T calculado = 15,0 e T crítico = 6,0 não mostram diferença significativa entre os valores obtidos antes e depois da anestesia. A proacelerina foi estudada no grupo controle, os valores obtidos estão na Tabela VIII e a análise estatística com T calculado = 14,5 e T crítico = 4,0, não mostram diferença significativa entre os valores obtidos antes e depois da anestesia com a lidocaína no grupo controle.

O fator VIII, variou de 62 a 240% antes da bupivacaína e de 58 a 300% após a anestesia. T calculado = 35,5 e T crítico = 14,0 não nos permite rejeitar a hipótese de igualdade entre os valores antes e depois da anestesia.

O tempo de lise da euglobulina, cujos valores obtidos antes da anestesia foram de 70 a 120 minutos e após a anestesia 90 a 120 minutos, considerando-se como normais os tempos superiores a 120 minutos, embora os dados sugiram igualdade entre os valores obtidos antes e depois da anestesia o tamanho da amostra não foi suficiente para a análise estatística.

A pressão arterial, cujos valores obtidos estão na Tabela V, submetida ao teste de Friedman, não mostram diferença significativa entre os valores antes e depois da anestesia com a bupivacaína. O pulso, cujos valores obtidos estão na Tabela VI, submetidos ao teste de Friedman, não mostraram diferença significativa entre os valores obtidos antes e depois da anestesia.

A contagem das plaquetas, cujos valores estão na Tabela VII, não mostram diferença significativa antes e depois da anestesia com a bupivacaína.

O sangramento, cujos valores estão na Tabela VIII, não se alterou significativamente com o uso da bupivacaína tanto no intra-operatório quanto nos pós-operatório.

#### CONCLUSÕES

A anestesia peridural com bupivacaína a 0,5% com adrenalina 1:200.000 na dose de 100 mg:

1 — Não altera significativamente o mecanismo extrínseco da coagulação, quando as dosagens foram feitas duas horas após a injeção do anestésico no espaço peridural.

2 — Não altera significativamente o mecanismo intrínseco da coagulação quando as dosagens foram feitas após duas horas de anestesia.

3 — Não altera significativamente o mecanismo plasminogênio-plasmina, quando as dosagens foram feitas após duas horas de anestesia.

4 — Não altera significativamente as dosagens dos fatores I, V, VIII, quando feitas após duas horas de anestesia.

5 — Não interfere significativamente na intensidade do sangramento intra e pós-operatório.

O estudo estatístico foi realizado pelos Professores Assistentes Dr. Elias Rodrigues de Paiva e Dr. Neil Ferreira Novo da Disciplina de Estatística Médica da Escola Paulista de Medicina, aos quais agradecemos pela colaboração dada ao nosso trabalho.

### SUMMARY

#### A STUDY OF THE EFFECTS OF BUPIVACAINE ON THE MECHANISMS OF BLOOD COAGULATION

The authors carried out a study on the action of Bupivacaine upon the mechanisms of blood coagulation. With this purpose they analysed separately the effects of Bupivacaine in the intrinsic mechanism, the extrinsic mechanism and in the plasminogen-plasmin mechanism; furthermore, dosages of factors, I, V, VIII, and platelet counts were done, as well, as PA controls, pulse, and intra-and post-operative bleeding.

After statistical analysis of the results, the authors concluded that Bupivacaine does not interfere with blood coagulation.

### REFERÊNCIAS

1. Lund P C, Cwik J C, Vallesteros F — Bupivacaine. A new long acting local anaesthetic agent. *Anesth & Anal* 49:103-113, 1970.
2. Thal A P — Shock. *Inter-médica* 1973.
3. Sidney-Siegel — Nonparametric statistics for the behavioral sciences, 1956.
4. Guerra C C Campos — Tese de Doutorado, 1970.
5. Moore D C Bridenbaugh L D Bridenbaugh P O — Bupivacaine hydrochloride. A summary of investigational use in 3274 cases. *Anesth & Anal* 50:856-872, 1971.
6. Zugliani J A, Lagoa J C, Da Costa A M — Nossa experiência com a bupivacaina no bloqueio peridural. *Rev Bras Anest* ano 22 n.º 1, 1972.
7. Kelly D — Painless Childbirth. *Jour Irish Med Assoc* 63:156-160, 1970.
8. Moore D C — Bupivacaine. A review of 2077 cases. *JAMA* 214:713-718, 1970.
9. Moore D C — Bupivacaine: laboratory and clinical studies. *Anaesth* 32:78-83, 1970.
10. Ekenstam B, Petterson E B — N-alkyl pyrrolidine and N-alkyl piperidine carboxylic acid amides. *Acta Chem Scand II*: 1183-90, 1957.