

Cardiotoxicidade da Bupivacaína na Gravidez

Recentemente as atenções se têm voltado para o papel exercido pelos hormônios esteróides como moduladores das propriedades farmacológicas e fisiológicas das membranas excitáveis. Neste sentido, tem havido um crescente interesse para o estado gravídico, no qual os níveis de hormônios sexuais, como a progesterona, estão elevados e a resposta das membranas eletricamente excitáveis está alterada.

Assim, uma maior sensibilidade aos anestésicos locais foi observada por Bromage¹ o qual observou que na anestesia peridural doses menores de anestésico local eram necessárias para atingir o mesmo nível de analgesia em pacientes grávidas quando comparado as pacientes não grávidas. Estas evidências foram confirmadas posteriormente² e a hipótese aventada seria a de que o útero grávido, ao promover obstrução parcial da veia cava inferior, causaria distensão das veias peridurais com consequente diminuição do tamanho do espaço peridural. Um fator mecânico contribuiria para a maior difusão do anestésico local no espaço peridural, acrescido da exagerada lordose encontrada na gestante a termo.

Recentemente Fagareus et al.³ observaram uma maior difusão do anestésico local no espaço peridural de pacientes no primeiro trimestre da gestação. Desta maneira, o ingurgitamento venoso não deveria ser o principal determinante da difusão do anestésico local neste período gestacional, no qual as alterações do volume do espaço peridural são inexpressivas, ficando, por conseguinte, descartados os fatores mecânicos e de postura. Além disso a aumentada difusão dos anestésicos locais no 1º trimestre de gravidez é semelhante em grandeza à encontrada em pacientes a termo.

Estas evidências levaram estes autores a postularem que influências hormonais dadas pela progesterona, cujos níveis estão aumentados, seriam um fator causal. Experiências de Marx & Orkin⁴, nas quais foram observadas a instalação mais rápida e duração mais prolongada do bloqueio peridural em gestantes, reforçaram esta hipótese.

Estas observações clínicas foram substanciadas pelas investigações dos efeitos da progesterona em diferentes preparações^{5,6,7}, as quais permitiram concluir que este hormônio interfere com a excitabilidade elétrica das células do sistema nervoso central e periférico.

Disso resultou a recomendação de reduzir em 30% as doses de anestésico local nos procedimentos anestésicos na gravidez¹, tendo Datta et al.⁸ provado uma aumentada sensibilidade de fibras nervosas a bupivacaína em cobaias grávidas, encontrando mudanças bioquímicas que podem alterar a resposta neuronal ao anestésico total pelo aumento da capacidade tampão do sistema nervoso central durante a gestação⁹.

Visando estudar os efeitos da progesterona exógena, Flanagan et al.¹⁰ encontraram em animais ooforectomizados, tratados com progesterona, aumento da sensibilidade do vago de cobaias aos efeitos da bupivacaína.

Os hormônios esteroidais também influenciam o músculo liso e tecido cardíaco. No estado gravídico há alterações do esfíncter esofágico inferior com diminuição de tônus e atonia gástrica. Estas mudanças falam a favor da influência de hormônios sexuais (progesterona) sobre a membrana muscular. Por outro lado, a aumentada propulsão intestinal que se observa em pacientes grávidas não é devida a fatores mecânicos, como pressão abdominal aumentada. Ao contrário, estes achados seguramente podem ser explicados com base nas alterações da resposta do intestino às concentrações de progesterona circulante¹¹.

Em nível cardíaco, há referências de receptores para a progesterona no coração e grandes vasos de primatas¹². Mendonza e De Mello¹³ encontraram, sob a influência da progesterona, significativa diminuição do potencial de repouso da célula cardíaca, encurtamento da duração do potencial de ação e inotropia negativa, enquanto que Moller et al.¹⁴ mostraram no coelho que, com altos níveis de progesterona, a bupivacaína deprime significativamente a velocidade máxima de despolarização (VMax) na preparação da fibra de Purkinje – múscu-

lo ventricular, o que é sugestivo de sensibilidade aumentada do tecido cardíaco a este anestésico.

Interessante evidência em termos de cardiotoxicidade da bupivacaína são os trabalhos de Morishima et al.¹⁵, os quais mostraram que doses menores deste anestésico determinaram colapso cardiocirculatório nas ovelhas prenhes, quando comparadas a não prenhes. Eles mostraram que esta aumentada cardiotoxicidade da bupivacaína não é devida à maior captação da droga pelo miocárdio.

Face a essas evidências os autores especulam que, além da maior sensibilidade do miocárdio aos anestésicos locais na gravidez, a presença de receptores para a progesterona nos tecidos cardiovasculares de macaco deve influenciar a função cardiovascular, no estado gravídico.

A bupivacaína tem sido usada intensivamente para anestesia peridural em pacientes obstétricas, pela analgesia satisfatória que produz. Seu perfil fisicoquímico confere-lhe uma alta ligação protéica, importante na menor transferência placentária, mínimo bloqueio motor, longa duração de ação e boa qualidade de anestesia.

Em 1979 Albright¹⁶ relatou seis casos de

súbita parada cardíaca com etidocaína e bupivacaína. Esta denúncia ensejou uma considerável quantidade de experimentos animais, visando esclarecer o mecanismo pelo qual os anestésicos locais, particularmente a bupivacaína, causam colapso cardiocirculatório, disritmias ventriculares, parada cardíaca com reanimação difícil, senão impossível. Fato digno de nota é que entre os anos 1973 e 1985 ocorreram nos Estados Unidos 44 paradas cardíacas pela administração de bupivacaína em pacientes obstétricas que resultaram em 30 mortes, sendo que sete mulheres tiveram dano cerebral, havendo apenas sete recuperações. Esta casuística foi apresentada sob a forma de relatórios ao Food and Drug Administration's Anesthetic and Life Support Advisory Committee dos quais resultou a proibição do uso de bupivacaína na concentração de 0,75%, para procedimentos obstétricos.

As evidências experimentais e o fato de que parturientes compreendem um grande número de casos clínicos nos quais ocorreu uma cardiotoxicidade exagerada frente à administração da bupivacaína falam a favor de que esteróides sexuais, em particular a progesterona, sensibilizam as membranas excitáveis.

REFERÊNCIAS

1. Bromage P R – Continuous lumbar epidural analgesia for obstetrics. *Can Med Assoc J* 1961; 85:1136-1140.
2. Hehre F W, Moyes Z A, Senfield R M, Lilly E J – Continuous lumbar peridural anesthesia in obstetrics II 1. Use of minimal amounts of local anesthetics during labor. *Anesth Analg* 1965; 44:89-93.
3. Fagareus L, Urban B J, Bromage P R – Spread of epidural analgesia in early pregnancy. *Anesthesiology*, 1983; 58: 184-187.
4. Marx G F, Orkin R - *Physiology of Obstetric Anesthesia*. Springfield, Charles C. Thomas, 1969; 97-99.
5. Gianetti A, Cerimeli D – Effect of steroid hormones on the matrix of the dermis of the rat. In: *Chemistry and Molecular Biology of the Intercellular Matrix*. Vol. III Balaz E A (ed.) London Academic Press Inc Ltd 1970; pp. 1821-1827.
6. Kendrick K M, Drewett R F - Testosterone reduces refractory period of Stria terminalis neurons in the rat brain. *Science* 1979; 204:877-879.
7. Bass AH, Hopkins C D – Hormonal control of sexual differentiation changes in electric organ discharge wave form. *Science* 1983; 220:971-973.
8. Datta S, Lambert D H, Gregus J, Gissen A, Covino B G – Differential sensitivities of mammalian nerve fibers during pregnancy. *Anesth Analg* 1983; 62:1070-1072.
9. Datta S, Hurley R J, Naulty J S, Stem P, Lambert D H, Conception M, Tulchinsky D, Weiss J B, Ostheimer G W – Simonetti, M P B S - Plasma and cerebral fluid progesterone concentrations in pregnant and nonpregnant women. *Anesth Analg* 1986; 65:950-954.
10. Flanagan H L, Datta S, Moller R A, Covino B G – Effect of exogenously administered progesterone on susceptibility of rabbit vagus nerve to bupivacaine, Abstract 1988. American Society of Anesthesiologists. Annual Meeting San Francisco, Ca, USA, 1988.
11. Datta S, Hey V M, Pleuvry B J – Effects of pregnancy and associated hormones in mouse intestine in vivo and vitro. *Pflugers Arch* 1974; 346: 85-87.
12. Lin A L, McGill H C, Shain S A – Hormone receptors of the baboon cardiovascular system. *Circ Res* 1982; 50: 610-616.
13. Mendoza J, De Mello W C - influence of progesterone on membrane potential and peak tension of myocardial fibers. *Cardiovasc Res* 1974; 8:351-361.
14. Moller R A, Datta S, Fox J, Johnson M, Covino B G – Progesterone-induced increase in cardiac sensitivity to bupivacaine. Abstract, 1988. American Society of Anesthesiologists. Annual Meeting, San Francisco, Ca, USA, 1988.
15. Morishima H O, Pedersen H, Finister M, Hiroaka H, Tsuji A, Feldman H S, Arthur G A, Covino B G - Bupivacaine toxicity in pregnant and nonpregnant. *Anesthesiology* 1985; 63:134-139.
16. Albright G - Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine *Anesthesiology*, 1979; 51: 285-7. Editorial.

Cardiotoxicidade da Bupivacaína: Fato ou Falácia?-II

No final dos trabalhos do VII Seminário de Anestesia Obstétrica, realizado em São Paulo, 14 a 15 de outubro de 1988, tivemos a oportunidade

de assistir a um caloroso debate: 100 ou 150 mg de bupivacaína, em dose única, para anestesia peridural em cesariana.

E, como não poderia deixar de acontecer, foi também levantado o problema dos acidentes em anestesia obstétrica, motivo de preocupação, pelo expressivo índice em nosso meio. Novamente, os relatórios Albright foram criticados e questionada sua validade. Novamente lembrado o Editorial: Trial by media, de Writer et al.¹ onde os autores atribuem um "fator ainda para ser determinado" nos acidentes com a bupivacaína e pelo que pude entender, interpretado como um "estigma étnico ou genético" (a expressão é minha), que faz com que as grávidas americanas sejam as únicas no mundo susceptíveis de morrer frente a um acidente com a bupivacaína.

À guisa de colaboração, algumas considerações devem ser feitas:

1 – Pareceu paradoxal, enquanto se fazia menção a acidentes na anestesia obstétrica em grávidas brasileiras, ter ficado o conceito de que o "estigma" da susceptibilidade com a bupivacaína é geográfico, mesmo que a literatura já tenha referido também a complicações com a bupivacaína nas grávidas inglesas².

2 – O Editorial Albright, ao concitar os pesquisadores a investigação laboratorial, impulsionou o progresso no campo da compreensão, em nível molecular, da cardiotoxicidade da bupivacaína; contribuiu para a descoberta de um novo anesté-

sico local menos cardiotóxico: a ropivacaína³ e os meios farmacológicos de reversão desta cardiotoxicidade^{4, 5}, bem como institucionalizou a dose-teste⁶ visando a prevenção de complicações, particularmente na anestesia obstétrica (embora este tema tenha sido questionado no referido Evento), mas, tão bem advogado em nosso meio por Imbeloni⁷.

3 – A reavaliação de técnicas em anestesia obstétrica com retomada da raquianestesia subaracnóidea simples e contínua com cateteres sofisticados. Tudo isto demonstra uma preocupação com os acidentes, particularmente no estado gravídico.

4 – No estado atual dos conhecimentos da fisiologia da gravidez, "o fator a ser determinado" chama-se hormonal, responsável que é pela maior susceptibilidade das grávidas aos medicamentos, em particular aos anestésicos locais, independente de condições étnicas, genéticas e/ou geográficas.

Finalizando, encareço que esta minirrevisão "Cardiotoxicidade da bupivacaína na gravidez" seja publicada, como uma contribuição à anestesia obstétrica.

Maria dos Prazeres B. Simonetti, TSA
Departamento de Farmacologia
ICB USP, São Paulo, SP

REFERÊNCIAS

1. Writer et al. – Trial by media: the bupivacaine story. Can Anaesth Soc J 1984; 31:1-4.
2. Thorburn J, Moir D D – Bupivacaine toxicity in association with extradural analgesia for caesarean section. Br J Anaesth 1984; 56:551.
3. Simonetti M P B – Cloridrato monoidratado de ropivacaína: o sucessor da bupivacaína? Rev Bras Anest 1987; 37: 149-150.
4. Kasten G M, Martin S T – Bupivacaine cardiovascular cardiotoxicity: Comparison of treatment with bretylium and lidocaine. Anesthesiology. 1985; 64: 911-916.
5. Simonetti M P B et al – The effect of hypertonic NaCl (7,5%) on the cardiocirculatory effects of bupivacaine in anesthetized dogs. Reg Anesth 1988; 13:79.
6. Moore D C, Batra M S – Further considerations on regarding the components of an effective test dose prior to epi.dural block Anesthesiology 1982; 57:140-141.
7. Imbeloni L E – Você utiliza dose-teste de retina em anestesia peridural? Rev Bras Anest 1986; 36: 174-176.

Prêmio Paraná — Harvey Cushing

Ata da reunião da **Comissão Julgadora do Prêmio Paraná — Harvey Cushing**, realizada na sede da **SBA** em 13 de outubro de 1988 às 14:00 horas — A **Comissão** após exame minucioso de sete trabalhos, sem identificação, concluiu pela

classificação em **primeiro lugar** do de número **Hum**, identificado posteriormente como sendo de autoria do **Dr. João Henrique Silva, CREMERS 5078**, residente na Rua Marquês de Pombal, 1298/ap. 401 — Porto Alegre — RGS.