

## Mudanças na Susceptibilidade à Convulsão Induzida por Anestésicos Locais na Gravidez e Lactação

N.B. Valle, TSA<sup>1</sup> & A.M.A. Silva<sup>2</sup>

Valle N B, Silva A M A — Changes on susceptibility to local anesthetic-induced seizures in pregnancy and lactation.

Since the Albright report on the toxicity of bupivacaine in some parturients who had been refractory to resuscitation arose the hypothesis that females specially in obstetrics are more sensitive to bupivacaine than to lidocaine toxicity. Pregnant and lactating adult mice were submitted to the 30% convulsive dose (DC 30) of local anesthetics on days 7, 14 and 20 gestation and day 20 of lactation. The bupivacaine DC 30 ( $42 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) increased the convulsive episodes of the first and third weeks of pregnancy and also on the 20<sup>th</sup> day of lactation. The enhanced mortality was more evident on the last week of pregnancy and at the end of lactation.

Change in lidocaine toxicity ( $66 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) was not observed. It is suggested that increased seizure susceptibility and mortality due to bupivacaine could be related to its great cardiotoxicity and to changes in physiological factors such as hormonal levels, vitamins and neurotransmitters during the late stage of gestation and lactation.

Key Words: ANESTHETICS: local, bupivacaine, lidocaine; COMPLICATIONS: seizures; PREGNANCY; TOXICITY: local anesthetics, seizure

O incremento na utilização da anestesia peridural nas últimas duas décadas para a tocoanalgesia tem contribuído para a redução no emprego da anestesia geral na gestante ou parturiente, com expressiva diminuição do número de mortes maternas relacionadas à anestesia, desde que o anestésico local (AL) tenha sido empregado na dose correta, no local devido e com as indispensáveis precauções<sup>1-3</sup>. O aumento do em-

prego das amidas anestésicas locais de ação prolongada, como a bupivacaína (BUPI), com alta ligação às proteínas plasmáticas (96%) e lipossolubilidade, assegurava uma analgesia duradoura e segura (menor passagem pela barreira placentar) com menor redução do tônus muscular nos testes neurocomportamentais de Scalon em relação à lidocaína (LIDO)<sup>2, 3</sup>. Desde o relato clínico original de Prentiss e as subseqüentes denúncias de Albright sobre acidentes no emprego de BUPI em parturientes, por injeção acidental da amida no espaço intravascular das veias peridurais, resultando na maioria dos casos em morte refratária às manobras aparentemente adequadas de reanimação, a atenção dos anestesiológicos focalizou a maior toxicidade da BUPI em relação à LIDO<sup>5-14</sup>. Os sinais de neurotoxicidade da BUPI, que culminam numa crise convulsiva, ocorreriam numa dosagem aproximada a um terço daquela capaz de se mostrar cardiotóxica: uma vez desencadeada a convulsão, é provável que a depressão cardiovascular, se já não ocorreu, esteja iminente<sup>15</sup>. Ryan relata um episódio convulsivo pela

*Trabalho realizado no Departamento de Fisiologia do Centro de Biociências da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, financiado parcialmente pelo CNPq, pelo processo 40769/85 DF.*

*1 Professor Adjunto e Anestesiologista do Hospital Prof. Luis Soares, Natal, RN*

*2 Professor Assistente*

*Correspondência para Nilton Bezerra do Valle  
Av. Getúlio Vargas, 550 -- Ed. Ana Terra, ap. 201  
59000 - Natal, RN*

*Recebido em 27 de julho de 1987*

*Aceito para publicação em 14 de setembro de 1987*

*© 1987, Sociedade Brasileira de Anestesiologia*

BUPI em parturiente apenas com 40 mg que atinge um nível sérico habitualmente não convulsivo ( $2,3 \text{ mcg.ml}^{-1}$ ), o que fala a favor de uma maior toxicidade na gestante<sup>16</sup>.

Alguns trabalhos em animais apontam para um aumento de sensibilidade do sexo feminino a efeitos de determinadas drogas, como a hipotermia da apomorfina<sup>17</sup>, analgesia da quetamina<sup>18</sup>, assimetria postural pela cocaína<sup>19</sup> e efeitos de neurolépticos<sup>20</sup>. No tocante à inter-relação sexo feminino & toxicidade dos AL já detectamos maior mortalidade pós-ictal para camundongos<sup>21</sup>. Adams e col. encontraram na fêmea a mesma toxicidade de LIDO obtida com doses menores de BUPI e etidocaína<sup>22</sup>, enquanto Evans & Harbinson demonstraram ser a cocaína mais letal na fêmea<sup>23</sup>. Em consonância com outros pesquisadores, Covino lança a hipótese de uma toxicidade da BUPI na parturiente como decorrência de sua cardiotoxicidade intrínseca<sup>24-26</sup>, mas que também pode ser decorrente de mudanças fisiológicas e metabólicas inerentes à própria gravidez<sup>27-31</sup>.

Nosso trabalho foi planejado no sentido de demonstrar a provável maior toxicidade das duas amidas anestésicas locais mais utilizadas na tocoanalgesia em dois eventos exclusivos do sexo feminino: gravidez e lactação. Todos os testes foram realizados em camundongas grávidas ou lactantes objetivando avaliar experimentalmente mudança na susceptibilidade à convulsão e à mortalidade pós-ictal pela administração de doses convulsivas das duas amino-amidas.

## METODOLOGIA

A) **Sujeitos** — Camundongas albinas de 2 a 3 meses de idade, submetidas no biotério a um ciclo claro/escuro de 12 h com alimentação *ad libitum*, alojadas coletivamente (20 animais por gaiola) a uma temperatura de  $23 \pm 2^\circ\text{C}$ .

B) **Fármacos** — Anestésicos locais tipo amida: lidocaína a 2% e Bupivacaína a 0,5% com metilparabem a 0,1%, e a 0,75% sem preservativo (Astra Lepetit-Merrel). Antes da injeção por via peritoneal (IP), as amidas eram diluídas em água destilada para injeção em um volume fixo de 1 ml/100 g de animal.

C) **Procedimento** — A fim de evitar a influência do ritmo circadiano no efeito dos anestésicos<sup>32</sup>, todos os experimentos foram realizados entre 12 e 16 h. Antes da obtenção das curvas dose/resposta (convulsão e/ou letalidade), as camundongas eram retiradas do biotério, sendo mantidas longe dos machos em outra sala até ficarem em diestrus pelo exame do esfregaço vaginal<sup>33</sup>. Através do método de Litchfield &

Wilcoxon as doses efetivas (convulsivante ou letal) foram obtidas através do emprego de doses crescentes de LIDO e BUPI em grupo de 10 animais da mesma idade<sup>34</sup>. As DC 50, DC 50 (dose convulsivante) e a DL 50 (dose letal) foram determinadas graficamente em papel logaritmo/probabilidade, sendo o paralelismo e significância determinados pelo método de Litchfield & Wilcoxon<sup>34</sup>. Para o acasalamento utilizaram-se quatro fêmeas (preferencialmente em estrus ou proestrus) para cada macho. Após o exame do tampão vaginal (1º dia de gestação), as fêmeas grávidas eram separadas dos machos para gaiolas individuais até o dia do experimento, onde os animais eram divididos em cinco grupos distintos: virgem; 7º, 14º, 19º ou 20º de gravidez; 21º dia de lactação (desmame dos filhotes). Para observação dos episódios convulsivos, as camundongas eram mantidas individualmente em caixas de plástico transparente após a sua pesagem. Após a injeção IP das amidas, as fêmeas eram observadas por 30 min, anotando-se o aparecimento da fase pré-convulsiva, movimento de corrida, convulsão clônica-tônica e morte e cronometrando-se o tempo de latência da 1ª convulsão. O padrão da convulsão por AL já foi descrito anteriormente<sup>21, 35, 36, 37</sup>. Todas as grávidas eram sacrificadas após os experimentos para análise do conteúdo uterino.

D) **Análise estatística** — As curvas dose-resposta foram analisadas segundo o método simplificado de Litchfield & Wilcoxon<sup>34</sup>. Para as medidas nominais (convulsão, morte, sobrevivência) os grupos foram comparados pelo teste de Probabilidade Exata de Fisher<sup>38</sup>; para as medidas intervalares, empregou-se o teste *t* de Student, estabelecendo-se a significância de probabilidade menor do que 5% bicaudal em todas as comparações<sup>39</sup>.

## RESULTADOS

A Tabela I mostra as doses convulsivantes 50% (DC 50) das duas amidas anestésicas e os respectivos limites de confiança em 95%, obtidas em fêmeas na fase de diestrus: 58 (46,8-71,9)  $\text{mg.kg}^{-1}$  para LIDO e 42 (31,8-55,4)  $\text{mg.kg}^{-1}$  de BUPI, sendo as doses letais 50% (DL 50) 108 (102,8-113,4)  $\text{mg.kg}^{-1}$  e 52 (45,6-70,7)  $\text{mg.kg}^{-1}$  para LIDO e BUPI respectivamente. Na Figura 1 e Tabela I observa-se a maior toxicidade de BUPI em relação à LIDO: as retas de convulsão (C) e letalidade (M) para BUPI estão mais à esquerda, inclusive com mortalidade de 15% dos animais para a sua DC 50. As retas para a LIDO estão mais à direita, não havendo interpolação entre os pontos, de modo que sua



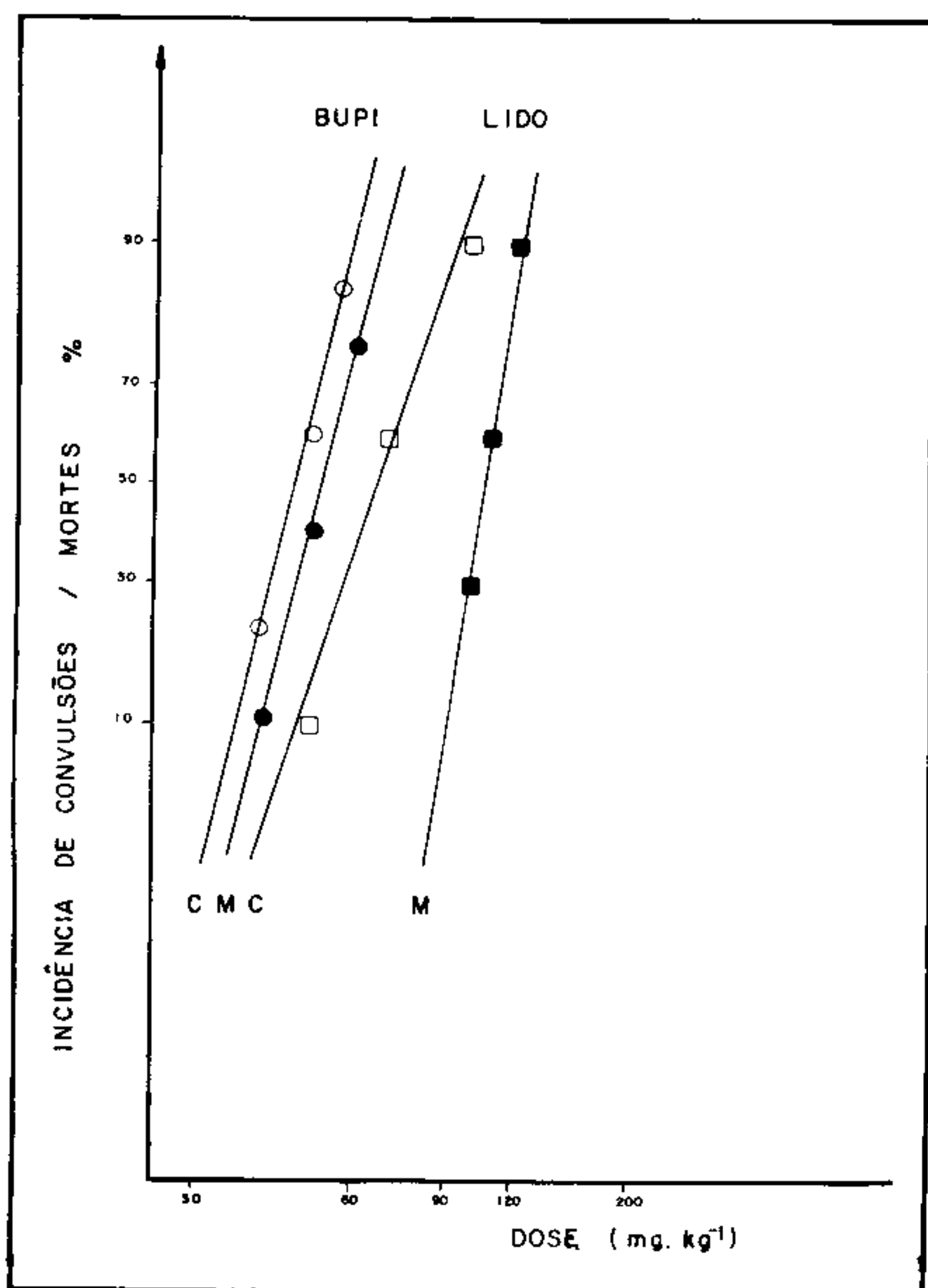


Fig. 1 Curvas dose-resposta para a atividade convulsivante (C) e a mortalidade (M) induzidas por bupivacaína (círculos) e lidocaína (quadrados). Na abscissa estão representadas em escala logarítmica as doses em mg.kg<sup>-1</sup> dos anestésicos locais empregados; na ordenada estão representadas as percentagens de animais que apresentaram convulsões (círculos e quadrados claros), bem como as percentagens de animais mortos (círculos e quadrados escuros).

Tabela I — Doses efetivas (DC) e letais (DL) para a lidocaína e bupivacaína em animais em diestrus com respectivos limites fiduciais

	Lidocaína	Bupivacaína
DC 30	58 (46,8 – 71,9) <sup>a</sup>	42 (31,8 – 55,4)
DC 50	66 (52,4 – 80,6)	45 (36,6 – 55,4)
DL 50	108 (102,8 – 113,4)	52 (45,6 – 70,7)
Letalidade da DC 50) <sup>b</sup>	0%	15%

a) entre parênteses estão os limites de confiança 95%

b) percentagem esperada de mortes obtida pela interpolação do valor do DC 50 no gráfico log-probabilidade (Fig. 1).

DC 50 não resultou em nenhum óbito no tempo de observação de 30 min. Em outras palavras, as chances de sobrevivência após a convulsão não tratada por AL são maiores com a LIDO. Na Figura 2 observa-se o aumento exclusivo da toxicidade da BUPI em grávidas e lactantes, não se observando

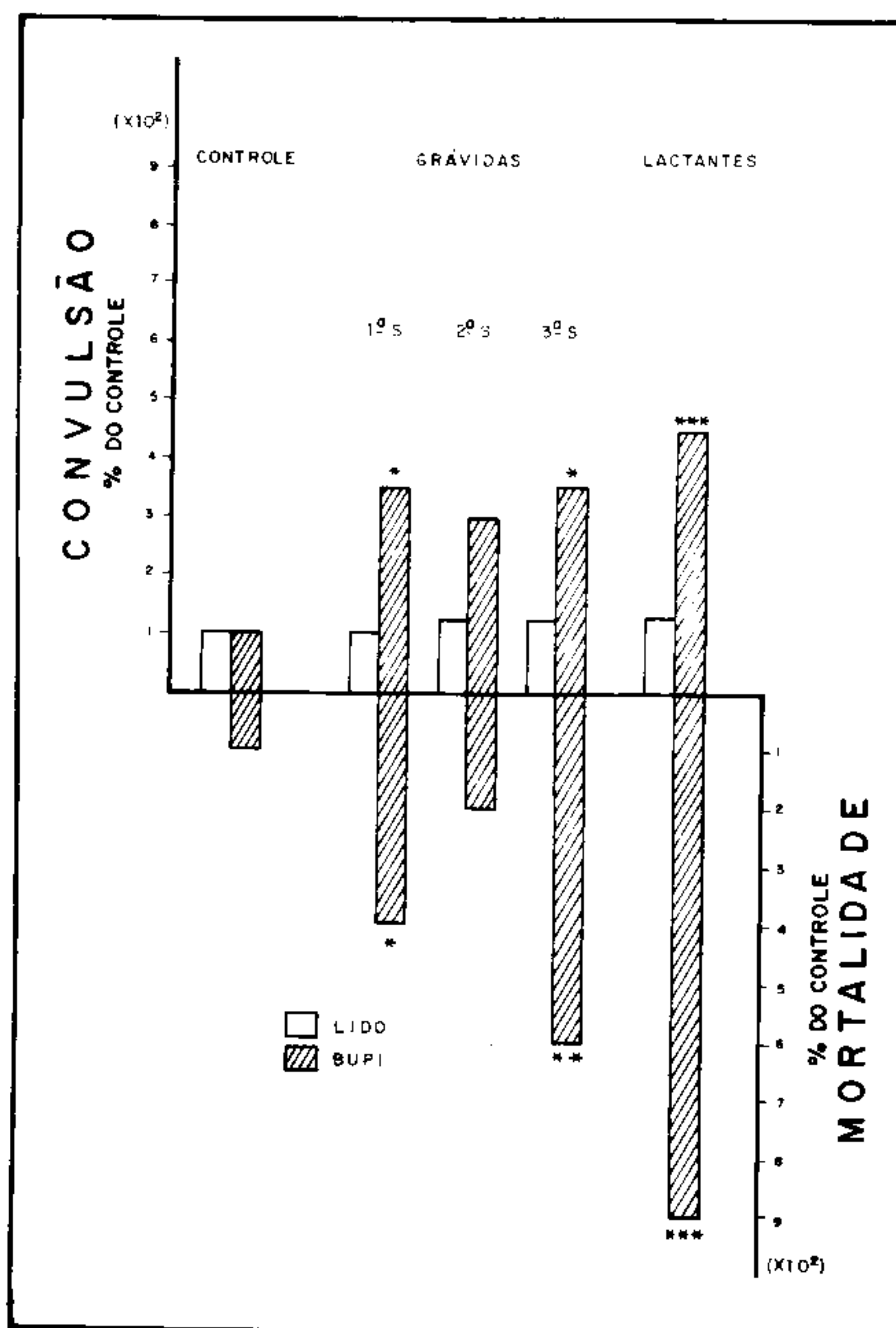


Fig. 2 Incidência de episódios convulsivos e de mortes após injeção i.p. de LIDO e BUPI em animais nas 1ª, 2ª e 3ª semanas de gravidez e 21º dia de lactação quando comparados ao grupo-controle (virgem) considerado em 100% de efeito. Significância estatística = \* p 0,05; \*\*p 0,01 e \*\*\*p 0,005 (Teste de probabilidade exata de Fisher).

aumento de toxicidade de LIDO. Apenas na segunda semana de gravidez o aumento de convulsões não foi estatisticamente significativo, mas houve redução significativa da latência em relação ao grupo controle (virgem). Vale salientar a maior toxicidade da BUPI no grupo das lactantes, inclusive com a ocorrência de uma morte sem convulsão prévia, como também a maior incidência de mortalidade no 21º dia de lactação (p 0.005 – teste de Fisher) e no 20º dia de gravidez (p 0.01 – teste de Fisher). Na Tabela II, observa-se que o aumento ponderal durante a gravidez e lactação em relação ao controle, implicando o emprego de maiores massas de anestésico, não determinou necessariamente o aumento de toxicidade: no grupo da LIDO não houve aumento de toxicidade e a maior mortalidade pela BUPI ocorreu no grupo intermediário (lactantes). A diminuição da latên-

Tabela II – Influência da gravidez e lactação sobre a toxicidade da DC 50 da lidocaína (LIDO) e bupivacaína (BUPI) via intraperitoneal (I.P.)

	Grupos	Droga	Peso	Convulsão	Latência da 1. <sup>a</sup> convulsão (segundos)	Morte
G	Virgem	LIDO	34,3 ± 4,1	3/10	330 ± 42	0/10
		BUPI	36,4 ± 4,4	2/10	540 ± 42	1/10
E	1. <sup>a</sup> semana	LIDO	41,9 ± 5,4*	3/10	240 ± 70	0/10
		BUPI	36,5 ± 4,4	7/10 <sup>§</sup>	159 ± 36***	4/10 <sup>§</sup>
T	2. <sup>a</sup> semana	LIDO	42,9 ± 5,4	5/10	442 ± 90	0/10
		BUPI	45,9 ± 3,5**	6/10	240 ± 84***	2/10
N	3. <sup>a</sup> semana	LIDO	56,4 ± 5,6***	5/10	370 ± 101	0/10
		BUPI	59,2 ± 6,7***	7/10 <sup>§</sup>	107 ± 20***	6/10 <sup>§§</sup>
E	Lactante	LIDO	47,7 ± 6,3***	5/10	229 ± 85	0/10
		BUPI	46,5 ± 4,2**	9/10 <sup>§§§</sup>	180 ± 83***	9/10 <sup>§§§</sup>

\*  $p < 0,02$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ : teste *t* de Student

§  $p < 0,005$ ; §§  $p < 0,01$ ; §§§  $p < 0,005$ : teste de Probabilidade Exata de Fisher

cia para a 1.<sup>a</sup> convulsão pela BUPI foi estatisticamente significativa no grupo experimental. Assim, todos os resultados obtidos falam a favor de uma maior toxicidade da amida de ação prolongada em camundongas gestantes e nutrizas.

## DISCUSSÃO

Em nossas condições experimentais em que as camundongas respiravam espontaneamente ar atmosférico, em não se fazendo nenhuma tentativa de ventilar os animais testados, observa-se que a DC das amidas anestésicas está próxima da dose letal (DL), sobretudo da BUPI cuja reta traçada nos pontos de incidência de convulsão está mais à esquerda (Figura 1), inclusive havendo interpolação de pontos de convulsão e mortalidade resultando em 15% a mortalidade pós-ictal para a DC 50. Diferentemente a DC 50 da LIDO representou menor risco de vida, por não se observar nenhuma morte (Figura 1). Dificuldades técnicas impediram a intubação transictal dos animais para o devido suporte ventilatório que reduziria a mortalidade<sup>25, 35</sup>. Interessante observar os dados comparados por Kasten e Martin em animais ventilados com O<sub>2</sub> a 100%, onde se evidenciam diferenças de espécie, pois a ovelha mostrou maior sensibilidade à ação cardiodepressora da BUPI (oito vezes) em relação à sensibilidade do cão; em posição intermediária ficaram gato (1,3), porco (2,1); coelho (4,0) e primata (5,0), o que é importante para a escolha do modelo experimental<sup>40</sup>. A utilização da via IP tornaria a BUPI menos tóxica do que LIDO, inclusive sua menor difusibilidade e maior ligação

às proteínas explica a maior latência da 1.<sup>a</sup> convulsão (540 s) em relação ao grupo da LIDO (330 s) (Tabela II). No entanto, a absorção pelo sistema porta acarreta uma extração hepática na primeira passagem de 65% para LIDO e apenas 38% para BUPI<sup>4</sup>, o que levou Cruikshank e col. a preferirem a instilação de LIDO na cavidade peritoneal para procedimentos cirúrgicos como laqueadura tubária, pois 1 g de LIDO via IP atinge níveis plasmáticos de 3 mcg.ml<sup>-1</sup>, enquanto a mesma dose via peridural lombar vai a 10 mcg.ml<sup>-1</sup> plasma<sup>41</sup>. Comparando as DC 50 de LIDO e BUPI (Tabela I) em fêmeas virgens com as DC 50 obtidas em machos em trabalhos anteriores<sup>32, 36</sup>: 90 (54-140) mg.kg<sup>-1</sup> e 50 (41,9-66,4) mg.kg<sup>-1</sup> para LIDO e BUPI respectivamente, observa-se uma tendência dos camundongos sendo menos susceptíveis à convulsão pelas amidas do que as fêmeas pela análise relativa da potência no teste de Litchfield-Wilcoxon<sup>34</sup>, embora sem significância estatística.

Nossos resultados em camundongas apontam claramente para um aumento significativo da toxicidade da BUPI na 1.<sup>a</sup> e 3.<sup>a</sup> semanas de gestação, principalmente no 21.<sup>o</sup> dia de lactação, onde se observou inclusive uma morte sem convulsão prévia. Pelos dados apresentados por Ravindran e col., utilizando fêmeas de 17 dias de gravidez, além da redução de DC 50 de BUPI em 36%, observa-se também uma diminuição da DC 50 da LIDO em 24%, o que pode ter ocorrido em função da diferença do método de trabalho ou na cepa de animais<sup>26</sup>. Dados mais recentes da literatura estão mais de acordo com os nossos resultados que apontam para uma maior sensibilidade da grávida aos efeitos da BUPI<sup>2, 4, 21, 22, 24, 25</sup> também observada para a cocaína<sup>23</sup>.



Mudanças inerentes à gravidez podem aumentar a sensibilidade às crises convulsivas, o que torna o controle clínico da epilética grávida muitas vezes imprevisível<sup>29</sup>. Em 1982, Smolen e col. demonstraram a redução da latência para a convulsão clônica pela inalação do fluorotil em camundongos no 12<sup>o</sup>, 18<sup>o</sup> dias de gestação e lactantes<sup>30</sup>. Vários fatores podem ser invocados no sentido de explicar esta maior susceptibilidade da gestante aos efeitos tóxicos da BUPI, haja vista que a manutenção da gravidez envolve um complexo inter-relacionamento de modificações metabólicas, bioquímicas, nutritivas, hormonais e hemodinâmicas potencialmente capazes de modificar a responsividade biológica à ação e efeito dos AL, cujo mecanismo básico de ação no processo excitação-condução decorre do bloqueio dos canais de sódio na membrana de fibras sensitivas ou motoras<sup>3, 24, 43</sup>. Todas as mudanças observadas na fêmea grávida poderiam interferir na diferença de atividade farmacológica primária dos AL em função de suas propriedades físico-químicas: enquanto o pKa da LIDO mais próximo ao pH tissular diminui a sua latência, a maior ligação à proteína (duração) e maior lipossolubilidade (potência) da BUPI determinam o efeito mais forte e prolongado da BUPI.

Em primeiro lugar, as mudanças hormonais da gestação podem modificar a sensibilidade aos AL na grávida. Clinicamente, já se demonstrou que doses menores de AL em grávidas da mesma idade alcançam o mesmo nível de bloqueio com doses maiores em não-grávidas<sup>1</sup>; da mesma maneira, os hormônios seriam responsáveis pela menor necessidade de agentes inalatórios no sistema nervoso central (SNC) para se conseguir anestesia geral<sup>28</sup>. O aumento de progesterona justificaria a maior sensibilidade da fibra nervosa à BUPI na coelha grávida em que se observa um mais rápido início de depressão do potencial de ação em relação ao grupo não grávida<sup>27</sup>. O nível mais alto do bloqueio peridural observado no 1<sup>o</sup> trimestre da gravidez na mulher não pode apenas ser decorrente de fatores mecânicos, mas seria decorrente de fatores hormonais<sup>44</sup>. Inclusive os nossos resultados (Tabela II) demonstraram que camundongos na 1<sup>a</sup> semana de gravidez (36,5 g de peso) estavam mais sensíveis aos efeitos da BUPI do que na 2<sup>a</sup> semana que pesavam mais (45,9 g). Também a variação ponderal no grupo da LIDO não se acompanhou de aumento de toxicidade. É relevante, para melhor compreensão da maior atividade da BUPI em relação à LIDO, o fato de que a matriz intercelular do tecido conjuntivo esteja mais permeável devido à ação do estrógeno e da

progesterona, o que facilitaria a difusão dos AL, sobretudo da BUPI, que apresenta menor difusibilidade, já que seu pKa (8,1) é mais alto em relação ao da LIDO<sup>3, 24, 43, 45</sup>.

Um segundo fator relevante para aumentar a toxicidade da BUPI é a reconhecida diminuição na gestação das proteínas plasmáticas a que se ligam a BUPI (96%) e LIDO (56%): alfa-glicoproteína (alta afinidade) e albumina (baixa afinidade)<sup>4, 42</sup>, representando para a grávida potencial aumento de toxicidade por aumento da fração livre<sup>46</sup>, mesmo que Coyle e col. não tenham encontrado uma relação direta com os altos níveis de progesterona e ácidos graxos plasmáticos que também se ligam à albumina<sup>47</sup>. No entanto, a diminuição da albumina na gestação influenciaria menos a toxicidade da LIDO; pois a sua fração livre ativa já é bastante alta (44%) em relação à BUPI (4%). Assim o aumento da fração livre da BUPI juntamente com as modificações hormonais aumentariam a toxicidade da BUPI na gravidez, embora reconheçamos que nem sempre os dados obtidos em uma espécie possam ser extrapolados para outra<sup>40</sup>. O mecanismo subjacente a esta maior susceptibilidade ainda permanece desconhecido, pois envolve outros fatores inter-relacionados.

Um terceiro fator relevante seria a modificação observada em neurotransmissores (NT) ao nível de concentração no SNC, já que é amplamente aceita a participação de sistemas de neurotransmissão na excitabilidade cerebral, o que poderia facilitar a atividade da BUPI na gravidez. Há mais de vinte anos existe um consenso de que a convulsão por AL inicia-se a nível subcortical na amígdala sob modulação do hipocampo<sup>48, 49</sup> se espalhando para a substância nigra (mecanismo de portão) e formação reticular, levando a um estado convulsivo generalizado, enquanto a córtex permanece silenciosa<sup>50, 51</sup>. Sistemas de neurotransmissão central podem estar envolvidos na gênese e propagação da descarga paroxística decorrente da inibição de centros inibitórios<sup>52</sup>. Em especial o sistema gabaérgico exerceria a função inibitória principal, já que o GABA é o NT inibitório mais importante a nível de amígdala e hipocampo; inclusive a ação dos benzodiazepínicos mais eficientes no controle da convulsão por anestésicos locais decorre de sua capacidade de maximizar a atividade do receptor GABA em facilitar o influxo neuronal de cloreto<sup>36, 53</sup>. A síntese de GABA depende da função catalisadora de enzima GAD (glutâmico descarboxilase) cujo cofator essencial é o 5-piridoxal fosfato (5-PP04) que também está envolvido na síntese de monoaminas cerebrais (enzima 1-aminoácido aromático descar-

boxilase). A deficiência de 5-PP04 aumenta a susceptibilidade de camundongos à convulsão<sup>54</sup>, pois na gravidez e sobretudo na eclâmpsia há diminuição plasmática de níveis da forma de coenzima da vitamina B6 — 5-PP04<sup>55, 56</sup> devido parcialmente ao desvio mãe-feto<sup>57</sup>, o que inclusive justifica a piora dos quadros de neurite durante a gravidez<sup>58</sup>. Smolem e col. atribuíram a redução na latência à convulsão clônica pelo fluoretil em camundongas grávidas ao déficit de piridoxina com inibição do sistema GABA<sup>30</sup>, o que também poderia estar relacionado com a maior toxicidade de BUPI. Outro sistema de neurotransmissão aparentemente envolvido na proteção contra a propagação da convulsão por anestésicos locais é o dopaminérgico<sup>59</sup>. Esta inibição dopaminérgica também é encontrada em convulsão tipo sensorial, como a óptica em babuínos<sup>60</sup>, audiogênica em camundongos<sup>61</sup> e em epilepsia refratária em humanos<sup>62</sup>. Embora tenha sido encontrado um aumento de retroalimentação no hipocampo<sup>31</sup> e sistema porta-hipofisário<sup>63</sup> de dopamina (DA), há diminuição da taxa de metabolização de DA no mesencéfalo e striatum<sup>32</sup>, o que diminuiria a barreira inibitória à generalização da atividade convulsiva<sup>31, 50</sup>. Além disso, há evidência de que os sistemas facilitadores da convulsão por AL, o colinérgico e endorffnico<sup>21, 37</sup> estão com seu funcionamento aumentado na gravidez: o colinérgico, juntamente com o dopaminérgico hipotalâmico, inibe a produção da prolactina (PRL) na grávida<sup>63, 64</sup>; para assegurar o componente analgésico endógeno no trabalho de parto, também há um aumento de beta-endorfina na grávida<sup>65</sup>. Deste modo, a facilitação da convulsão pela BUPI na grávida seria provavelmente decorrente da deficiência do sistema de DA e principalmente do GABA, como também de maior facilitação dos sistemas colinérgico e endorffnico.

Um tópico de interesse crescente do anestesio- logista é a toxicidade cardiovascular da BUPI, já que resultados experimentais *in vivo* e *in vitro* sugerem maior cardiossensibilidade da gestante à BUPI em relação à não-grávida<sup>3, 12, 16, 24, 25</sup>. Ambas as amino-amidas atuam no processo excitação-contracção, interferindo na contratilidade cardíaca: a LIDO liga-se a canais de sódio abertos e inativos com entrada e saída rápidas, enquanto a BUPI liga-se quase que exclusivamente aos canais inativados de sódio com saída lenta (bloqueio iônico mais potente); há também redução da excitabilidade cardíaca por inibição do fluxo de cálcio pelos canais lentos da membrana ou do retículo sarcoplasmático<sup>11, 12, 14</sup>. A interferência com o Ca<sup>++</sup> é feita mais intensamente pela

BUPI<sup>14</sup>, inclusive um estudo *in vitro* pela microscopia eletrônica detectou danos na fibra cardíaca<sup>66</sup>. Vale salientar que a injeção de BUPI no núcleo do trato solitário provocou disritmias ventriculares com 50% de mortalidade, diferentemente da LIDO que não provocou mortes<sup>13</sup>. Também no final da gestação há aumento de débito cardíaco, hiper-hidremia e elevação em 20% do consumo de oxigênio<sup>1</sup>; quaisquer mudanças metabólicas, hemodinâmicas, ácido-básicas podem afetar a toxicidade dos AL, sobretudo na camundonga que em condições basais apresenta uma frequência cardíaca acima de 600 bpm, e a respiração acima de 170 ipm. Como a BUPI é muito sensível à combinação hipoxia-acidose<sup>4, 15, 24</sup>, uma disfunção cardiorrespiratória com aparecimento de acidose respiratória desligará mais BUPI da alfa-glicoproteína plasmática com aumento da fração livre e principalmente provocando aprisionamento iônico da amida no SNC, justificando o aumento de sua toxicidade na gravidez<sup>3, 4, 24</sup>. Esta maior cardiotoxicidade da BUPI justifica a análise promissora de Simonetti sobre a ropivacaína, amida de ação prolongada, mas com cardiotoxicidade intermediária entre LIDO e BUPI<sup>67</sup>.

A maior toxicidade da BUPI na lactante também estaria relacionada com modificações a nível de neurotransmissão central. Smolen e col. encontraram em camundongas lactantes uma facilitação de convulsão pelo fluoretil similar à BUPI a que atribuíram uma deficiência de 5-PP04 como diminuição do sistema inibitório gabaérgico<sup>30</sup>. Sem uma análise mais aprofundada do estresse da separação abrupta dos filhotes da mãe-nutriz que interfere na secreção de PRL<sup>68</sup>, a manutenção da produção de leite decorre do estímulo para a secreção de PRL<sup>70</sup>, necessitando bloqueio da função dopaminérgica com redução da barreira inibitória da onda convulsiva<sup>59, 63</sup>, e aumento da função do sistema endorffnico<sup>67</sup>, facilitador de convulsão<sup>70</sup>.

Em termos gerais, a toxicidade intrínseca da BUPI relacionada com fatores farmacocinéticos e farmacodinâmicos, juntamente com as modificações hormonais e a nível de NT centrais, determinariam a maior predisposição de grávidas e lactantes à convulsão eliciada pela BUPI. Sem tentar extrapolar os dados por nós obtidos de uma espécie inferior para o Ser Humano, detecta-se obviamente a necessidade de se evitar a sobredosagem e/ou absorção de AL de ação prolongada como a BUPI, sobretudo na tocoanalgesia, intensificando-se os cuidados técnicos no acompanhamento e monitorização da paciente.



Valle N B, Silva A M A – Mudanças na susceptibilidade à convulsão induzida por anestésicos locais na gravidez e lactação.

Se o incremento da anestesia loco-regional diminuiu a morbidade e a mortalidade perinatal em relação à anestesia geral, foi o emprego de anestésico local de ação prolongada como a bupivacaína que se mostrou mais promissor na tocoanalgesia em virtude de sua analgesia prolongada em dose única. Entretanto, as denúncias de Albright (1979) sobre falhas nas manobras de ressuscitação em parturientes após a absorção sistêmica da amida chamaram a atenção dos anesthesiologistas para sua aparente maior toxicidade na gestação, hipótese também aventada por Covino (1986). Utilizando camundongas, comparamos experimentalmente os efeitos da bupivacaína e da lidocaína, empregando a DC 30 de ambas na gestação (1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup> semanas) e lactação (21<sup>o</sup> dia). Os resultados demonstraram um significativo aumento de toxicidade exclusivamente da bupivacaína (episódio convulsivo e mortalidade pós-ictal) nas grávidas e nutrizes. O inter-relacionamento de vários fatores pode ser invocado para explicar esta maior toxicidade da bupivacaína: 1) alteração hormonal inerente à gravidez facilitando a difusão do anestésico pelo tecido conjuntivo, como também aumentando a velocidade de bloqueio do potencial de ação nos nervos; 2) maior cardiotoxicidade da bupivacaína em razão de sua própria atividade intrínseca (interferência nos canais de sódio e de cálcio), aliada a alterações metabólicas e hemodinâmicas da grávida: maior trabalho cardíaco, diminuição do transporte plasmático (aumento da fração livre), como também potenciais modificações ácido-básicas em que a presença de acidose torna a bupivacaína mais suscetível ao aprisionamento iônico cerebral; 3) mudança na neurotransmissão central, já que na gravidez há deficiência de piridoxina, diminuindo o "turn-over" do principal neurotransmissor inibitório GABA; também há deficiência de dopamina (protetora) a nível mesencefálico aliado a maior atividade dos sistemas facilitadores de convulsão (colinérgico e endorfínico), resultando no aumento de susceptibilidade à convulsão. Assim, em camundongas grávidas e lactantes observa-se aumento significativo da susceptibilidade à convulsão e maior mortalidade à injeção de bupivacaína.

Unitermos: ANESTÉSICOS: local, bupivacaína, lidocaína; ANIMAL: camundonga; COMPLICAÇÕES: convulsões, limiar; GRAVIDEZ; LACTAÇÃO

Valle N B, Silva A M A – Cambios en la susceptibilidad de la convulsión inducida por anestésicos locales en el embarazo y lactación.

Si el incremento de la anestesia loco-regional disminuyó la morbidad y la mortalidad perinatal en relación a la anestesia general, fué el empleo de anestésico local de acción prolongada como la bupivacaina que se mostró más prometedor en la tocoanalgesia en virtud de la analgesia prolongada en dosis única. Entretanto, las denuncias de Albright (1979) sobre fallas en las maniobras de resucitación en parturientes después de la absorción sistemática de amida llamaron la atención de los anesthesiologistas para su aparente grande toxicidad en la gestación, hipótesis también expuesta por Covino (1986). Utilizando ratoncitos, comparamos experimentalmente los efectos de la bupivacaina y de la lidocaina, empleando la DC 30 de ambas en la gestación (1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup> y 3<sup>a</sup> semanas) y lactación (21<sup>o</sup> día). Los resultados mostraron un significativo aumento de la toxicidad exclusivamente de la bupivacaina (episodio convulsivo y mortalidad pós-ictal) en las embarazadas y en las nutrizes. El interrelacionamiento de varios factores puede ser invocado para explicar esta mayor toxicidad de la bupivacaina: 1) alteración hormonal inherente al embarazo facilitando la difusión del anestésico por el tejido conjuntivo, como también aumentando la velocidad del bloqueo del potencial de acción en los nervios; 2) mayor cardiotoxicidad de la bupivacaina debido a su propia actividad intrínseca (interferencia en los canales de sódio y de calcio), aliada a alteraciones metabólicas y hemodinámicas de la embarazada: mayor trabajo cardíaco, disminución del transporte plasmático (aumento de la fracción libre), como también potenciales modificaciones ácido-básicas en que la presencia de acidosis hace la bupivacaina más susceptible al aprisionamiento iónico cerebral; 3) cambio en la neurotransmisión central, ya que en el embarazo hay deficiencia de piridoxina disminuyendo el "turn-over" del principal neurotransmisor inibitorio GABA; también hay deficiencia de dopamina (protectora) a nivel mesencefálico que aliada a la mayor actividad de los sistemas facilitadores de la convulsión (colinérgico y endorfínico), resulta en el aumento de la susceptibilidad a la convulsión. Así en ratoncitas embarazadas y lactantes se observa el aumento significativo de la susceptibilidad a la convulsión y mayor mortalidad en la inyección de bupivacaina.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bromage P R — Epidural analgesia, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1978; p. 513.
2. Corke B C, Spielman F J — Problems associated with epidural anesthesia in obstetrics. *Obstet Gynecol*, 1985; 65: 837-839.
3. Covino B G — Pharmacology of local anaesthetic agents. *Br J Anaesth* 1986; 58: 701-706.
4. Tucker G T — Pharmacokinetics of local anaesthetics. *Br J Anaesth* 1986; 58: 717-731.
5. Prentiss J E — Cardiac arrest following caudal anesthesia. *Anesthesiology*, 1979; 50: 51-53.
6. Albright G A — Cardiac arrest following regional anesthesia. With etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology*, 1979; 51: 285-287.
7. Albright G A — Are the long acting local anesthesia cardiotoxic? Report to the FDA and Anesthesia and Life Support Drugs Advisory Committee, 1982.
8. Albright G A — Clinical aspects of bupivacaine toxicity. Report to the FDA and Anesthesia and Life Support Drugs Advisory Committee, 1983.
9. Chadwick H S — Toxicity and resuscitation in lidocaine — or bupivacaine infused cats. *Anesthesiology*, 1985; 63: 385-390.
10. Clarson C W, Hondeghen L M — Mechanism of bupivacaine depression of cardiac conduction: fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery from block during diastole. *Anesthesiology*, 1985; 62: 396-405.
11. Lynch C — Depression of myocardial contractility in vitro by bupivacaine, etidocaine and lidocaine. *Anesth Analg*, 1986; 65: 551-559.
12. Reiz S, Nath S — Cardiotoxicity of local anesthetic agents. *Br J Anest* 1986; 58: 736-746.
13. Thomas R D, Behbehani M M, Coyle D E, Denson D D — Cardiovascular toxicity of local anesthetics: an alternative hypothesis. *Anesth Analg*, 1986; 65: 444-450.
14. Wali F A — Effect of anesthetics on intracellular calcium ions in muscle. *Life Sci*, 1986; 38: 1441-1443.
15. Thigpen J W, Kotelko D M, Snhider S M, Foutz S E, Levinson G, Koike M, Rosen M A — Bupivacaine cardiotoxicity in hypoxic-acidotic sheep. *Anesthesiology*, 1983; 59: 204-A.
16. Ryan D W — Accidental intravenous injection of bupivacaine: a complication of obstetrical epidural anesthesia. *Br J Anaesth*, 1973; 45: 907-908.
17. Kuprys R, Tabakoff B — Prenatal phenobarbital treatment and temperature-controlling dopamine receptors. *Pharmacol Biochem Behav*, 1983; 18: 401-406.
18. Winters W D, Hance A J, Cadd G C, Lakin M L — Seasonal and sex influences on ketamine-induced analgesia and catalepsy in the rat: a possible role of melatonin. *Neuropharmacology*, 1986; 25: 1095-1101.
19. Glick S D, Badalamenti J I — Sex difference in reward asymmetry and effect of cocaine. *Neuropharmacology*, 1986; 25: 633-637.
20. Dalton J C H, Vickers J C, Roberts C S — Increased self-administration of cocaine following haloperidol: sex-dependent effects of the antiestrogen tamoxifen. *Pharmacol Biochem Behav*, 1986; 25: 497-501.
21. Vale N B — Manipulações de variáveis fisiológicas e farmacológicas sobre a suscetibilidade à convulsão em camundongos submetidos a doses elevadas de anestésicos locais. Tese de doutoramento, apresentada à Escola Paulista de Medicina, S. Paulo/Natal, 1983.
22. Adams H J, Kronnberg G H, Takman B H — Local anesthetic activity and acute toxicity of 2-(N-ethylpropylamino) 2,6-butyroxy-lidide, a new long acting agent. *J Pharm. Sci*, 1972; 61: 1829-1831.
23. Evans M A, Harbinson H D — Cocaine-induced hepatotoxicity in mice. *Toxic Appl Pharmacol* 1978; 45: 739-754.
24. Covino B G — Pharmacology and toxicity of local anaesthetic agents. *Lectures in Anesthesiology/1* Ed. J S M Zorab, England Blackwell Blackwell Scientific Publications, 1986.
25. Morishima H C, Pedersen H, Finster M, Hiraoka H, Tsuji A, Fledman H S, Arthur G R, Covino B G — Bupivacaine toxicity in pregnant and non-pregnant ewes. *Anesthesiology*, 1985; 63: 134-139.
26. Ravindran R S, Kim K C, Caldwell S J — The effect of pregnancy on the threshold to local-anesthetics induced convulsion in mice. *Anesthesiology*, 1982; 57: A-400.
27. Datta S, Lambyert D H, Gregus J, Gissen A J, Covino B G — Differential sensitivities of mammalian nerve fibers during pregnancy. *Anesth Analg* 1983; 63: 1070-1072.
28. Palahniuk R J, Snhider S M, Eger E I — Pregnancy decreases the requirements for inhaled anesthetic agents. *Anesthesiology*, 1974; 41: 82-83.
29. Ramsey S E, Straus R G, Wilder B J, Willmore R J — Status epilepticus in pregnancy: effect of phenytoin malabsorption on seizure control. *Neurology*, 1978; 28: 85-89.
30. Smolen A, Smolen T N, Collins A C — Seizure susceptibility of the pregnant mouse. *Pharmacol Biochem Behav*, 1982; 17: 91-97.
31. Smolen A, Smolen T N, Vander Kamp J L — Alterations in Brain catecholamines during pregnancy. *Pharmacol Biochem Behav* 1986; 26: 613-618.
32. 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.
33. Whitten W K — Occurrence of anaestruis in mice caged in groups. *J. Neuroendocrinol*, 1959; 18: 102-107.
34. Lifchfield J R, Wilcoxon F — A simplified method of evaluating dose-effect experiments. *J Pharmacol Exp Ther* 1949; 96: 99-133.
35. de Jong R H, Bonin J D — Deaths from local anesthetic-induced convulsion in mice. *Anesth Analg* 1980; 59: 401-405.
36. Vathashky E, Aronson M B — Flunitrazepam protects mice against lidocaine and bupivacaine-induced convulsions. *Can Anesth Soc J* 1983; 30: 32-36.
37. Vale N B, Leite J R — Influência de fármacos adjuvantes da anestesia locoregional na mortalidade pós-ictal da lidocaína, bupivacaína e pentilenotrazol. *Rev Bras Anest* 1986; 36: 11-20.
38. Siegel S — Estatística não paramétrica. S Paulo Ed. McGraw Hill do Brasil, 1975.
39. Wyatt W W, Bridges Jr. C — Statistics for Behavioral Sciences Boston, D C Health, 1967.
40. Kasten G W, Marin S T — Comparison of resuscitation of sheep and dogs after bupivacaine-induced cardiovascular collapse. *Anesth Analg* 1986; 65: 1029-1032.
41. Cruikshank D P, Laube D W, de Backer I J — Intraperitoneal lidocaine anesthesia for postpartum tubal ligation. *Obstet Gynecol* 1973; 42: 127-130.
42. Wood M — Plasma drugs binding: implications for anesthesiologists. *Anesth Analg*, 1986; 65: 786-804.
43. Ritchie J M, Greene N M — Local Anesthetics em Goodmans & Gilman A. *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 7<sup>th</sup> ed N. York McMillan Pub Co, 1985 p. 302.
44. Fagreau L, Urban B J, Bromage P R — Spread of epidural analgesia in early pregnancy. *Anesthesiology*, 1983; 58: 184-187.



45. Gianette A, Cerimele D — Effect of steroid hormones on the matrix of the dermis of the rat, in Balazs E. A.: Chemistry and Molecular Biology of the Intercellular Matrix. London. Academic Press, 1970 p. 1821.
46. Denson D D, Coyle D E, Thompson G A, Santos D, Turner P A, Myers J A, Knapp R — Bupivacaine protein binding in term parturient: effect of lactic acidosis. Clin Pharmacol Ther, 1984; 25: 702-709.
47. Coyle D E, Denson D D, Essel S K, Santos D J — The effect on non sterefied fatty acids and progesterone on bupivacaine protein binding. Clin Pharmacol Ther 1986; 39: 559-563.
48. Wagman I H, de Jong R H, Prince D A — Effects of lidocaine on central nervous system. Anesthesiology, 1967; 28: 155-169.
49. Schurr A, Spears B, Reid R H, West C, Edmonds H L, Rigor M — Lidocaine depress synaptic activity in the rat hippocampal slice. Anesthesiology, 1986; 64: 501-503.
50. Gale K — Mechanism of seizure control mediated by gamma-amino butiric acid: role of substantia nigra. Fed Proc, 1985; 44: 2414-2424.
51. Ingvar M, Shapiro H M — Selective metabolic activation of the hippocampus during lidocaine-induced pre seizure activity. Anesthesiology, 1981; 54: 33-37.
52. Tanaka A, Yamasaki M — Blocking of cortical inhibitory synapses by intravenous lidocaine. Nature, 1966; 269: 207-208.
53. Haefely W, Polc C, Pin L, Schaffers R, Laurent J P — Neuro pharmacology of Benzodiazepines: synaptic mechanism and Neural Basis of action. in Costa E: the Benzodiazepines from Molecular Biology and Clinical Practice. N York, Plenum Press 1983; p. 21.
54. Schelesinger K, Schreiber R A — Interaction of drugs and pyridoxine deficiency on central nervous system excitability. Ann N Y Acad Sci 1969; 166: 281-287.
55. Brophy M H, Siiteri P K — Pyridoxal phosphate and hypertensive disorders of pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 1975; 121: 1075-1079.
56. Lumeng L, Cleary R E, Wagner R, Ye P L, Li T K — Adequacy of vita min B6 supplementation during pregnancy: a prospective study Am J Clin Nutr 1976; 29: 1376-1383.
57. Brin M — Abnormal tryptophan metabolism in pregnancy and with oral contraceptive pill. II Relative levels of vitamin B6-vitaminer in cord abd maternal blood. Am J Clin Nutr, 1971; 24: 704-708.
58. Calderon-Gonzalez R, Gonzalez-Cantu N, Rizzi-Hernandez R — Recurrent polyneuropathy with pregnancy and oral contraceptives. N Engl J Med. 1970; 282: 1307-1308.
59. Ciarloni A. Alterations of lidocaine-or-procaine inducæd convulsions by manipulation of brain amines. J Dent Res, 1981; 60: 182-186.
60. Anlezark G M, Horotn R W, Meldrum B S — Dopamine agonists and audiogenic seizures: the relationship between protection a gainst seizures and changes in monoamine metabolism. Biochem Pharmacol 1978; 27: 2821-2828.
61. Jobe P C, Laird H E — Neurotransmitters abnormalities as determinants of seizure susceptibility and intensity in the genetic models of epilepsy. Biochem Pharmacol 1981; 30: 3137-3144.
62. Shields W D, Lake J L, Chugani H T — Amantadine in the treatment of refractory epilepsy in childhood: an open trial in 10 patients. Neurology, 1985; 35: 579-581.
63. Ben-Jonatham N, Oliver C, Weiner H J, Mical R S, Porter P C — Dopamine in hypophyseal portal plasma of the rat during estrous cycle and throughout pregnancy. Endocrinology 1977; 100: 452-458.
64. Kant G J, Landman-Roberts L, Eggleston T, Meyerhoff J L — Atropine sulfate increas pituitary respondes to stress. Pharmacol Biochem Behav, 1987; 26: 619-623.
65. Csontos K, Rust M, Holtt V, Mahr W, Kromer W, Teschemacher H J — Elevated plasma beta-endorphin levels in pregnant women and their neonates. Life Sci, 1979: 835-844.
66. Steer J H, Mastaglia F L, Papadimitrou J M, VanBrugen I — Bupivacaine-induced muscle injury. The role of extracellular calcium. J Neurol Sci, 1986; 73: 205-217.
67. Simonetti M P B — Cloridrato monoidratado de ropivacaína: o sucessor da bupivacaína? Rev Bras Anest, 1987; 37: 149-150.
68. Biydens P, Velkeniers B, Glostein J, Vanhaelst L — Dissociation of the central and peripheral effects of naloxone on PRL secretion. Horm Metabol. Res, 1986; 18: 575-576.
69. Dupont A, Barden N, Cusan L, Merand Y, Labrie F, Vaudry H — Beta-endorphin and met-enkephalins: their distribution, modulation by estrogens and haloperidol, and role in neuroendocrine control. Fed Proc, 1980; 39: 2544-2550.
70. Urca G, Frenk H, Liedesking J C, Taylor A N — Morphine and en kaphalin analgesic and epileptic properties, Science 1977; 197: 83-86.

### EFEITOS DO MIDAZOLAM SOBRE A CIRCULAÇÃO CORONARIANA EM PORTADORES DE CORONARIOPATIA

*Foram investigados os efeitos do midazolam sobre o fluxo sanguíneo no seio coronariano (FSSC), o consumo de oxigênio pelo miocárdio (MVO<sub>2</sub>) e o balanço miocárdico de lactato, em oito pacientes com coronariopatia estável submetidos a cateterismo cardíaco. As medidas foram obtidas antes, 5 e 15 min após a administração venosa de midazolam na dose de 0,2 mg.kg<sup>-1</sup>. Observaram-se quedas discretas na pressão média aórtica, no índice cardíaco e no índice sistólico, bem como pequena elevação (+ 8%) na frequência cardíaca. Não se registraram alterações na resistência vascular coronariana nem na resistência vascular sistêmica. A administração de midazolam acompanhou-se de quedas similares do FSSC (-24%) e do MVO<sub>2</sub> (-26%). Não houve evidência alguma de isquemia miocárdica, a julgar pela ausência de alterações no ECG, na extração de lactato pelo miocárdio e na constante de tempo de relaxamento miocárdico. Os resultados sugerem que o midazolam pode ser usado com segurança em coronariopatas.*

*Marty J, Nitenberg A, Blanchet F, Zouioueches S, Desmots JM — Effects of midazolam on the coronary circulation in patients with coronary artery disease. Anesthesiology, 1986; 64: 206-210.*

**COMENTÁRIO.** *Pelos resultados deste estudo, o midazolam preenche ainda que parcialmente a maioria das condições para que um agente anestésico possa ser usado de modo confiável em coronariopatas: preservação da função ventricular, manutenção do balanço entre consumo e suprimento de oxigênio para o miocárdio, preservação do mecanismo de auto-regulação da circulação coronariana. Parece constituir uma opção para a indução anestésica nestes pacientes. Só o uso clínico extenso poderá confirmar esta impressão (Nocite J R).*