

Farmacocinética da Bupivacaína em Anestesia Peridural para Cesariana

II. Soluções a 0,5% com ou sem Epinefrina

J. C. A. Carvalho, TSA¹, R. S. Mathias, TSA¹, W. G. Senra, TSA¹,
S. R. C. J. Santos² & R. V. Gomide Amaral, TSA³

Carvalho J C A, Mathias R S, Senra W G, Santos S R C J, Gomide Amaral R V — Pharmacokinetics of bupivacaine in epidural anesthesia for cesarean section: II. 0.5% solutions, with and without epinephrine.

Maternal venous plasma concentrations and pharmacokinetic data were determined for 0.5% bupivacaine used in obstetrical anesthesia in the fixed dose of 150 mg. Twenty term pregnant women undergoing elective cesarean section were studied. 10 patients received 150 mg of 0.5% bupivacaine with epinephrine 1: 200,000 and 10 patients received 150 mg of plain solution.

Venous plasma concentrations of bupivacaine were determined at different instants following injection of the anesthetic into the epidural space, using a gas-liquid chromatographic technique. Plasma concentrations in all observations were below toxic levels (highest concentration $2.22 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$), being always higher in the group that received plain bupivacaine, although these differences were not statistically significant. Average maximum plasma concentration was significantly reduced in the epinephrine group ($1.26 \pm 0.20 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$) as compared to the plain solution group ($1.51 \pm 0.30 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$); time to reach it was coincident for both groups (20.50 ± 5.50 min). The total amount of anesthetic reaching the central compartment and the half life of the elimination phase for the plain bupivacaine group ($213.23 \pm 76.38 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{min}$ and 98.84 ± 40.69 min.) were not different from the values obtained for the epinephrine group ($171.34 \pm 52.80 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{min}$ and 102.40 ± 35.25 min.).

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

Trabalho realizado na Disciplina de Anestesiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no Laboratório de Pesquisas do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo e na Maternidade Pró-Matre Paulista S.A.

1 Médico Assistente da Divisão de Anestesia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

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

3 Professor Adjunto da Disciplina de Anestesiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor da Divisão de Anestesia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Correspondência para José Carlos Almeida Carvalho
Alameda Joaquim Eugênio de Lima, 984, ap. 31
01403 - São Paulo, SP

Recebido em 1 de março de 1986

Aceito para publicação em 1^o de abril de 1986

© 1986, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Independente da concentração de bupivacaína utilizada em anestesia peridural para cesariana, a sua dispersão no espaço peridural de gestantes de termo não pode ser prevista de forma ideal com base em parâmetros antropométricos.

A dose fixa de 150 mg tem determinado, em nossa experiência^{1, 2}, a maior incidência de anestésias satisfatórias. As concentrações plasmáticas arteriais e venosas determinadas pela bupivacaína utilizada em anestesia peridural em obstetrícia foram estudadas por vários autores^{3, 4, 5}. Estes, entretanto, utilizaram-na em doses variadas e inferiores a 150 mg, sendo que faltam estudos farmacocinéticos com a dose fixa de 150 mg.

O objetivo deste estudo foi verificar as concentrações plasmáticas venosas e parâmetros farmacocinéticos da bupivacaína a 0,5% utilizada na dose fixa de 150 mg, com e sem epinefrina, na população obstétrica.

METODOLOGIA

Fizeram parte do estudo 20 gestantes de termo, sem patologia clínica ou obstétrica, submetidas à anestesia peridural para cesariana eletiva. A idade das pacientes variou de 21 a 40 anos, o peso de 56 a 84 kg e a altura de 1,56 a 1,70 m.

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

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

Dez pacientes receberam 150 mg de bupivacaína a 0,5% com epinefrina 1:200.000 e 10 pacientes receberam o mesmo anestésico, sem epinefrina.

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

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

Após agitação em Vortex, durante 1 min, a mistura foi centrifugada a 3.000 rpm durante 15 min em centrífuga refrigerada (5°C). A fase aquosa foi aspirada e a orgânica submetida a congelamento em banho de gelo seco e acetona. Em seguida, a fase orgânica foi filtrada em sistema Millipore, membrana FHLP 01300, 0,4 µ para tubo cônico de 15 ml. A fase etérea foi concentrada e o solvente evaporado em corrente

de nitrogênio até a secura. O resíduo foi reconstituído com 25 µl de acetonitrila e 2 µl foram injetados no cromatógrafo HP 7610-A equipado com detector de ionização de chama, coluna de OV 17-1% sobre chromosorb WHP 100-120 mesh (4 pés de comprimento). As temperaturas empregadas foram 220°C na coluna, 300°C no detector e 250°C no injetor.

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

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

O decaimento exponencial de primeira ordem da bupivacaína obedeceu a equação conforme expressão (1):

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

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

A área sob a curva obtida a partir da concentração plasmática em função do tempo, no período 0 a ∞ , foi calculado a partir do programa de integração ponto por ponto em computador 9830 Hewlett Packard, do Serviço de Informática Médica do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

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

RESULTADOS

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

As análises de bupivacaína em amostras de plasma forneceram concentrações plasmáticas venosas médias que são comparadas na Tabela II e Figura 1. Não foram observadas diferenças significativas nas concentrações plasmáticas de bupivacaína nos dois grupos, embora os valores encontrados para o grupo com epinefrina 1:200.000

Tabela I — Características antropométricas das pacientes estudadas.

Grupo	Parâmetros			
	Paciente	Idade (anos)	Peso (kg)	Altura (m)
Sem epinefrina	1	37	82	1,64
	2	21	68	1,56
	3	27	65	1,63
	4	30	56	1,58
	5	31	64	1,60
	6	37	63	1,58
	7	24	82	1,68
	8	29	71	1,60
	9	32	76	1,63
	10	28	69	1,58
Média		29,60	69,60	1,61
Desvio-padrão		5,08	8,40	0,04
Com epinefrina 1:200.000	11	26	58	1,58
	12	26	72	1,65
	13	32	67	1,67
	14	35	69	1,57
	15	26	84	1,65
	16	31	61	1,70
	17	27	80	1,70
	18	31	80	1,63
	19	24	74	1,60
	20	40	58	1,63
Média		29,80	70,30	1,64
Desvio-padrão		4,83	9,29	0,05

tenham sido sempre inferiores. A maior concentração plasmática obtida em todo o estudo foi de $2,22 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$, no grupo sem epinefrina.

A partir dos valores obtidos para as concentrações plasmáticas de bupivacaína em função do tempo foi efetuada a análise farmacocinética para os dois grupos, determinando-se valores que são expressos na Tabela III. A concentração plasmática venosa máxima média (pico plasmático) foi significativamente menor ($p < 0,05$) no grupo com epinefrina ($1,26 \pm 0,20 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$) do que no grupo sem epinefrina ($1,51 \pm 0,30 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$); o tempo necessário para atingi-la foi coincidente nos dois grupos ($20,50 \pm 5,50 \text{ min}$).

A quantidade total de bupivacaína transferida para o compartimento central (ASCT), a constante de velocidade de eliminação do anestésico do compartimento central e sua meia vida de eliminação no grupo com epinefrina ($171,34 \pm 52,80 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{min}$, $-0,0075 \pm 0,0023 \text{ min}^{-1}$ e $102,40 \pm 35,25 \text{ min}$ respectivamente) não foram diferentes dos valores obtidos para o grupo sem epinefrina ($213,23 \pm 76,38 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{min}$, $-0,0080 \pm 0,0027 \text{ min}^{-1}$ e $98,84 \pm 40,69 \text{ min}$, respectivamente).

Tabela II — Concentrações plasmáticas de bupivacaína ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$) em gestantes de termo, após injeção peridural de 150 mg de soluções a 0,5%.

Grupo	Tempo (min) paciente	Tempo (min)										
		5	10	15	20	30	40	50	60	120	240	
Sem epinefrina	1	1,53	1,85	2,22	1,77	1,87	2,06	1,52	1,30	0,90	0,39	
	2	0,88	1,12	1,25	0,85	0,73	0,87	0,97	0,94	0,68	0,42	
	3	0,57	0,72	1,21	1,48	1,39	1,31	1,20	1,20	0,69	0,28	
	4	1,06	1,42	1,50	1,70	1,60	1,44	1,38	1,22	0,92	0,52	
	5	0,36	0,78	1,04	1,20	1,04	0,78	0,72	0,60	0,36	0,11	
	6	0,32	0,68	1,25	1,37	1,73	1,51	1,33	1,20	0,75	0,28	
	7	0,31	0,95	1,04	1,17	1,35	1,31	1,34	1,19	0,74	0,32	
	8	0,51	0,82	1,31	1,20	1,24	1,12	0,97	0,91	0,41	0,09	
	9	0,52	1,44	1,24	1,48	1,27	1,09	0,89	0,78	0,49	0,18	
	10	0,60	1,30	1,40	1,42	1,25	1,13	0,98	0,83	0,45	0,11	
Média		0,67	1,11	1,35	1,36	1,35	1,26	1,13	1,02	0,64	0,27	
Desvio-padrão		0,39	0,39	0,34	0,27	0,33	0,36	0,26	0,24	0,20	0,15	
Com epinefrina 1:200.000	11	0,71	1,01	1,14	1,31	0,95	1,12	1,10	0,99	0,80	0,47	
	12	0,58	0,84	1,20	1,05	1,05	1,09	0,95	0,89	0,58	0,25	
	13	0,45	0,85	0,83	0,87	0,97	0,68	0,65	0,68	0,49	0,28	
	14	0,40	0,73	1,29	1,43	1,33	1,12	1,06	0,94	0,49	0,13	
	15	0,39	1,07	1,28	1,51	1,47	1,04	0,98	0,82	0,48	0,15	
	16	0,30	0,88	1,16	1,34	1,17	1,02	0,99	0,68	0,50	0,27	
	17	0,41	0,74	1,23	0,91	1,09	0,74	0,69	0,68	0,38	0,14	
	18	0,54	0,71	0,91	0,96	0,83	0,73	0,65	0,52	0,31	0,09	
	19	0,29	0,58	1,08	0,95	1,16	1,14	0,97	0,81	0,56	0,20	
	20	1,17	1,45	1,50	1,36	0,91	0,86	0,70	0,72	0,49	0,23	
Média		0,52	0,89	1,16	1,17	1,09	0,95	0,87	0,77	0,51	0,22	
Desvio-padrão		0,26	0,25	0,19	0,24	0,20	0,18	0,18	0,14	0,13	0,11	

DISCUSSÃO

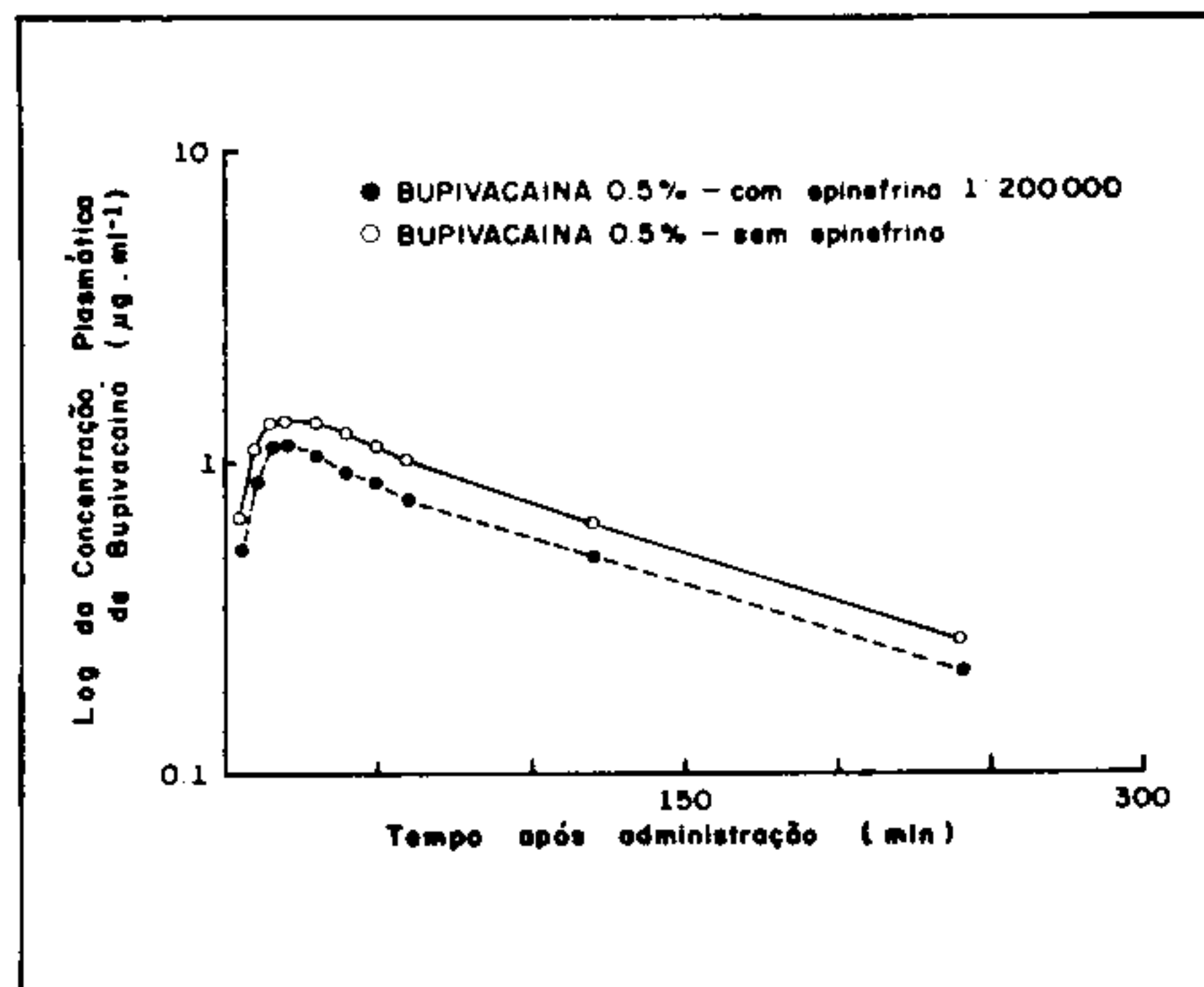


Fig. 1 Curva de concentrações plasmáticas médias de bupivacaína em função do tempo após administração peridural em pacientes obstétricas (150 mg).

Observa-se na literatura um interesse crescente na toxicidade sistêmica dos anestésicos locais, particularmente da bupivacaína, preconizando-se a redução da dose deste anestésico empregado no espaço peridural. Por outro lado, com a finalidade de reduzir-se a incidência de níveis inadequados de anestesia no bloqueio peridural, tem sido necessário romper-se com conceitos amplamente difundidos, como o emprego de doses baseadas no peso corpóreo das pacientes (mg.kg⁻¹).

Dutton et al.⁶ utilizaram bupivacaína a 0,5% sem epinefrina em anestesia peridural para cesariana, em doses necessárias para obter bloqueio em nível de T₆; observaram que em 20% das pacientes a dose total empregada ultrapassou a máxima recomendada no Reino Unido, de 3 mg.kg⁻¹, sendo que nenhuma das pacientes apresentou qualquer sintoma de toxicidade. Moore et al.⁷

Tabela III - Parâmetros farmacocinéticos da bupivacaína em gestantes de termo, após injeção peridural de 150 mg de soluções a 0,5%.

Grupo	Paciente	Parâmetro 1 T _p min.	Parâmetro 2 C _p µg.ml ⁻¹	Parâmetro 3 K _{el} min ⁻¹	Parâmetro 4 t _{1/2β} min	Parâmetro 5 A _{SCT} µg.ml ⁻¹ .min
Sem epinefrina	1	15	2,22	-0,0069	100,6	297,6
	2	15	1,25	-0,0036	190,1	276,2
	3	20	1,48	-0,0077	90,5	214,9
	4	20	1,70	-0,0047	147,4	342,3
	5	20	1,20	-0,0096	72,2	114,2
	6	30	1,73	-0,0081	86,0	223,9
	7	30	1,35	-0,0071	97,9	229,4
	8	15	1,31	-0,0124	58,0	130,8
	9	20	1,48	-0,0083	84,0	160,5
	10	20	1,42	-0,0112	61,7	142,5
Média		20,50	1,51	-0,0080	98,84	213,23
Desvio-padrão		5,50	0,30	-0,0027	40,69	76,38
Com epinefrina 1:200.000	11	20	1,31	-0,0043	160,4	298,0
	12	15	1,20	-0,0071	97,9	181,6
	13	30	0,97	-0,0046	151,6	183,9
	14	20	1,43	-0,0108	64,3	149,3
	15	20	1,51	-0,0098	71,1	155,9
	16	20	1,34	-0,0051	135,3	189,6
	17	15	1,23	-0,0086	81,1	122,5
	18	20	0,96	-0,0099	70,1	98,9
	19	30	1,16	-0,0082	84,1	162,3
	20	15	1,50	-0,0064	108,1	171,4
Média		20,5	1,26*	-0,0075	102,40	171,34
Desvio-padrão		5,5	0,20	-0,0023	35,25	52,80

1 = período de tempo para atingir a concentração plasmática máxima de bupivacaína

2 = concentração plasmática máxima de bupivacaína após administração peridural

3 = constante de velocidade de 1ª ordem de eliminação do fármaco do compartimento central

4 = tempo de meia vida da fase de eliminação

5 = área sob a curva de concentração plasmática de bupivacaína em função do tempo no intervalo de tempo t₀ a t_∞

* p < 0,05 em relação ao grupo sem epinefrina.

estudaram 11.080 pacientes submetidos a bloqueios com bupivacaína em doses de 25 a 600 mg, dos quais apenas 15 apresentaram toxicidade sistêmica, sendo que em 13 houve injeção vascular acidental; consideram, portanto, muito rígido os limites impostos à dose máxima recomendada de bupivacaína.

A experiência clínica, baseada em ampla casuística, tem demonstrado que o emprego da dose fixa de 150 mg de bupivacaína a 0,5% em anestesia peridural para cesariana está associado à incidência reduzida de bloqueios inadequados^{1, 2}. Ao adotarmos essa conduta ultrapassamos em 75% das pacientes desta série a dose preconizada como máxima segura (2 mg.kg^{-1}) por alguns autores⁸, sendo que em uma das gestantes utilizamos a dose de $2,7 \text{ mg.kg}^{-1}$. Esta dose está, entretanto, aquém da preconizada por outros autores como máxima ($3 \text{ a } 3,5 \text{ mg.kg}^{-1}$)⁹.

As concentrações plasmáticas venosas obtidas nesta investigação mantiveram-se dentro de limites reconhecidamente seguros, sendo que o maior valor obtido foi de $2,22 \mu\text{g.ml}^{-1}$, no grupo que recebeu anestésico local sem epinefrina. Jorfeldt et al.¹⁰ observaram que somente concentrações plasmáticas venosas maiores que $4 \mu\text{g.ml}^{-1}$ podem determinar sinais graves de toxicidade. Reynolds et al.⁴ acreditam que nem mesmo sintomas leves de toxicidade ocorram com concentrações plasmáticas venosas abaixo de $1,5 \mu\text{g.ml}^{-1}$. Em nossa casuística não observamos nenhum sinal de toxicidade sistêmica concomitante com concentrações plasmáticas de até $2,22 \mu\text{g.ml}^{-1}$. Torna-se oportuno ressaltar que a associação de concentrações plasmáticas a reações tóxicas deve ser vista com reservas. A toxicidade sistêmica da bupivacaína está relacionada mais à fração tecidual da droga do que à sua fração plasmática. A gestante de

termo, graças ao grande aumento de sua água corporal total e, fundamentalmente da água extracelular, tem o volume de distribuição para a bupivacaína aumentado em 400% quando comparada com a não grávida, estabelecendo-se um mecanismo de defesa à elevação da fração tecidual do anestésico local¹¹.

As concentrações plasmáticas venosas nos diferentes tempos estudados foram sempre inferiores, embora não significativamente, quando se adicionou epinefrina à solução de anestésico local. A média das concentrações plasmáticas venosas máximas (pico plasmático) foi significativamente reduzida em aproximadamente 20% quando se associou o vasoconstritor. Esses resultados nos permitem concordar com outros autores⁴ que acreditam que a epinefrina seja importante na profilaxia da toxicidade sistêmica da bupivacaína. Ressalte-se que na casuística de Moore et al.⁷ o aparecimento de toxicidade sistêmica foi desprezível, provavelmente, porque em 84% dos bloqueios foram utilizadas soluções de anestésico contendo epinefrina.

Nesse estudo a presença de epinefrina não reduziu significativamente a quantidade total de droga que atingiu o compartimento central, nem alterou a sua disposição cinética; as constantes de eliminação do fármaco do compartimento central e as meias vidas de eliminação foram semelhantes nos grupos estudados.

De posse desses resultados podemos concluir que o emprego de 150 mg de bupivacaína a 0,5% em anestesia peridural para cesariana é compatível com concentrações plasmáticas seguras. A associação de epinefrina ($5 \mu\text{g.ml}^{-1}$) à solução de anestésico local é útil na profilaxia da sua toxicidade sistêmica, por reduzir significativamente a sua concentração de pico plasmático.

Carvalho J C A, Mathias R S, Senra W G, Santos S R C J, Gomide Amaral R V — Farmacocinética da bupivacaína em anestesia peridural para cesariana: II. Soluções a 0,5%, com e sem epinefrina.

A bupivacaína a 0,5% foi utilizada em anestesia peridural para cesariana na dose fixa de 150 mg, determinando-se as concentrações plasmáticas venosas maternas e os parâmetros farmacocinéticos do anestésico.

Foram estudadas 20 gestantes de termo, submetidas à cesariana eletiva. Dez pacientes receberam 150 mg de bupivacaína a 0,5% com epinefrina

Carvalho J C A, Mathias R S, Senra W G, Santos S R C J, Gomide Amaral R V — Farmacocinética de la bupivacaina en anestesia peridural para cesareana: II. Soluciones a 0,5% con y sin epinefrina.

La bupivacaina al 0,5% fue utilizada en anestesia peridural para cesariana en dosis fija de 150 mg, determinándose las concentraciones plasmáticas venosas maternas y los parámetros farmacocinéticos del anestésico.

Fueron estudiadas 20 gestantes, sometidas a cesariana electiva. Diez pacientes recibieron 150 mg de bupivacaina al 0,5% con epinefrina 1:200.000

1:200.000 e 10 pacientes receberam 150 mg do mesmo anestésico sem epinefrina. As concentrações plasmáticas venosas de bupivacaína foram determinadas em diferentes tempos após sua injeção peridural, por meio de técnica em cromatografia gás-líquido.

As concentrações plasmáticas nos diferentes tempos se mostraram sempre dentro de limites reconhecidamente seguros (valor máximo obtido $2,22 \mu\text{g.ml}^{-1}$), sendo sempre mais elevados no grupo que recebeu anestésico local sem epinefrina, embora essas diferenças não tenham sido significativas. A concentração plasmática máxima média foi significativamente reduzida no grupo com epinefrina ($1,26 \pm 0,20 \mu\text{g.ml}^{-1}$) quando comparado com o grupo sem epinefrina ($1,51 \pm 0,30 \mu\text{g.ml}^{-1}$); o tempo necessário para obtenção da mesma foi coincidente nos dois grupos ($20,50 \pm 5,50$ min).

A quantidade total de anestésico transferida para o compartimento central e a meia vida de eliminação do mesmo no grupo sem epinefrina ($213,23 \pm 76,38 \mu\text{g.ml}^{-1}.\text{min}$ e $98,84 \pm 40,69$ min) não foram significativamente diferentes dos obtidos no grupo com epinefrina ($171,34 \pm 52,80 \mu\text{g.ml}^{-1}.\text{min}$ e $102,40 \pm 35,25$ min).

y diez pacientes recibieron 150 mg del mismo anestésico sin epinefrina. Las concentraciones plasmáticas venosas de bupivacaina fueron determinadas en diferentes tiempos después de su inyección peridural, por medio de la técnica en cromatografía gás-líquido. Las concentraciones plasmáticas en los diferentes tiempos se mostraron siempre dentro de los límites reconocidamente seguros (valor máximo obtenido $2,22 \mu\text{g.ml}^{-1}$), siendo siempre más elevados en el grupo que recibió anestésico local sin epinefrina, a pesar de estas diferencias no haber sido significativas. La concentración plasmática máxima media fue significativamente menor en el grupo con epinefrina ($1,26 \pm 0,20 \mu\text{g.ml}^{-1}$) cuando comparada con el grupo sin epinefrina ($1,51 \pm 0,30 \mu\text{g.ml}^{-1}$); el tiempo necesario para obtención de la misma fue coincidente en los dos grupos ($20,5 \pm 5,5$ min).

La cantidad total de anestésico transferida para el compartimento central y la media vida de eliminación del mismo en el grupo sin epinefrina ($213,23 \pm 76,38 \mu\text{g.ml}^{-1}$ y $98,84 \pm 40,69$ min) no fueron significativamente diferentes de los obtenidos en el grupo con epinefrina ($171,34 \pm 52,8 \mu\text{g.ml}^{-1}$ y $102,4 \pm 35,25$ min).

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

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mathias R S — Dispersão de bupivacaína no espaço peridural de gestantes a termo, submetidas à cesárea eletiva. São Paulo, 1985. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
2. Carvalho J C A — Influência da epinefrina na dispersão de bupivacaína a 0,75% em anestesia peridural para cesariana. São Paulo, 1984. Dissertação de Mestrado, Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo.
3. Hyman M D, Shnider S M — Maternal and neonatal blood concentrations of bupivacaine associated with obstetrical conduction anesthesia. *Anesthesiology*, 1971; 34: 81-6.
4. Reynolds F, Taylor G — Plasma concentrations of bupivacaine during continuous epidural analgesia in labour: the effect of adrenaline. *Br J Anaesth*, 1971; 43: 436-9.
5. Singlas E, Karchen J, Zini R, Seebacher J — Pharmacokinetics of bupivacaine following epidural analgesia: maternal plasma levels, placental transfer and protein binding. In: Aulagner G, Plasse J C, van der Kleijn E — *Progress in Clinical Pharmacy II*. Amsterdam, Elsevier, 1980; pp. 149-54.
6. Dutton D A, Moir D D, Howie H B et al. — Choice of local anaesthetic drug for extradural cesarean section: comparison of 0.5% and 0.75% bupivacaine and 1.5% etidocaine. *Br J Anaesth*, 1984; 56: 1361-8.
7. Moore D C, Bridenbaugh L D, Thompson G E et al. — Bupivacaine: a review of 11,080 cases. *Anesth Analg*, 1978; 57: 42-53.
8. Wylie W D, Churchill-Davidson H C — *Anesthesiologia*, 3ª ed. São Paulo, Guanabara Koogan, 1974, p. 781. Original em Inglês
9. Abouleish E — Pain control in obstetrics. Philadelphia, J.B. Lippincott, 1977, p. 85.
10. Jorfeldt L, Löfström B, Pernow B — The effect of local anaesthetics on the central circulation and respiration in man and dog. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1968; 12: 153-69.
11. Denson D D, Coyle D E, Thompson G A et al. — Bupivacaine protein binding in the term parturient: effects of lactic acidosis. *Clin Pharmacol Ther*, 1984; 35: 702-9.