

## Solução Hipertônica de NaCl a 7,5% (2.400 mOs) – O Estado da Arte

**A** solução hipertônica de cloreto de sódio a 7,5% (2.400 mOsm/l) tem-se mostrado eficaz em estudos experimentais e clínicos, no choque hipovolêmico<sup>1-6</sup>. A resposta produzida por esta solução sobre a função cardiocirculatória é atribuída ao aumento da contratilidade cardíaca, uma vez que é referido que soluções eletrolíticas e não eletrolíticas apresentam esta propriedade "in vivo" e "in vitro"<sup>7-12</sup>. De importância para o estado de choque é que a osmolaridade induz vasodilatação pré-capilar generalizada<sup>13</sup>,<sup>15</sup> e redistribuição compartimental com transferência de fluido para compartimento intracelular e conseqüente expansão plasmática

O mecanismo de ação hiperosmolar na reversão do choque hipovolêmico, conquanto obscuro, é atribuído ao estímulo osmolar disparado através de receptores osmolares do pulmão, um reflexo capaz de modificar a distribuição do volume sanguíneo<sup>2</sup>. Desempenha papel importante a via de administração pré-pulmonar, exigindo a integridade da inervação do pulmão<sup>3</sup>. A par da participação da força osmótica, o aumento específico da concentração de sódio plasmático parece ser essencial à sobrevivência de animais em choque hipovolêmico<sup>19-20</sup>.

Uma vez que o íon sódio tem participação importante na gênese do potencial de ação de células excitáveis, alterações da concentração deste íon devem interferir no comportamento de medicamentos que influenciam a eletrofisiologia da célula. Enquadram-se sob este aspecto os anestésicos locais: estes agentes inibem a gênese e a condução do estímulo nos nervos periféricos, por diminuírem a permeabilidade ao sódio<sup>21</sup>. Medidas diretas, com técnica de fixação de voltagem em axônio gigante de lula, demonstraram perda da corrente de sódio, por ação dos anestésicos locais<sup>22</sup>. Antagonismo competitivo entre cocaína e alterações da concentração de sódio no líquido nutriente foi demonstrado por Conduris<sup>23</sup>: o bloqueio de condução em nervo isolado com a cocaína era aumentado quando diminuída a concentração de sódio, e reciprocamente. O papel do sódio e da osmolaridade foi revisto com os anestésicos locais de obtenção mais recentes<sup>24</sup>, e Simonett<sup>25</sup>

demonstrou que esse (íon e a sua força osmótica influenciavam a cardiotoxicidade da bupivacaína, desviando a curva à direita em marcapasso atrial de cobaia. Como subsídio para estas conclusões, experimentos realizados com a quinidina, por Klein et al.<sup>26</sup>, provaram que a atividade antiarrítmica desta droga estava relacionada com a inibição da entrada rápida de sódio, enquanto Bellet et al.<sup>27</sup> e Wasserman et al.<sup>27-28</sup> conseguiram a pronta reversão dos efeitos tóxicos da quinidina no homem e nos animais pela infusão venosa de lactato de sódio molar.

Estas evidências pressupõem inferências: seria o cloreto de sódio hipertônico eficaz na reversão da depressão cardiocirculatória determinada pela superdosagem da bupivacaína?

Têm sido descritos vários casos de morte por súbito colapso cardiocirculatório com anestésicos locais (bupivacaína e etidocaína)<sup>29</sup>, quando da injeção acidental na veia, por ocasião da realização de anestesia regional. Visando-se a elucidar a cardiodepressão, particularmente da bupivacaína — derivado xilidida, do grupo aminoamida e perfil físico-químico que a caracteriza como anestésico local de grande potência intrínseca, alta lipossolubilidade, grande ligação protéica — os estudos se têm intensificado na determinação da interação anestésico local e membrana das células cardíacas. Através de investigação eletrofisiológica foi possível demonstrar que tanto a lidocaína como a bupivacaína promovem depressão cardíaca pela interação com os canais de sódio das membranas das células cardíacas, semelhança do que ocorre na membrana da célula nervosa<sup>30</sup>. Face a este mecanismo os anestésicos locais são depressores da função cardíaca, dose-dependente, estando a depressão relacionada à potência intrínseca desses agentes<sup>31</sup>. Em nível de vasculatura periférica, altos níveis plasmáticos de anestésicos locais promovem relaxamento da musculatura lisa do vaso, com conseqüente vasodilatação<sup>31</sup>.

A resposta hemodinâmica da intoxicação pela bupivacaína decorre de efeitos cardíacos e efeitos sobre a circulação periférica. Em preparação isolada, a bupivacaína deprime a frequência e a contratilidade cardíaca, sugestivo de um efeito direto<sup>31-33</sup>, e promove depressão do impulso de transmissão AV<sup>32-34</sup>, o que se observa em

estudo *in vitro*, levando, a uma dissociação eletromecânica.

A aplicação da bupivacaína intracoronária por Nath et al.<sup>3,6</sup> determinou redução da pressão diastólica final de ventrículo esquerdo, confirmando achados de Hotvedt et al.<sup>37</sup>. Estas evidências sugerem repercussão hemodinâmica, na dependência de doses tóxicas de bupivacaína, tendo Kasten & Martin<sup>38</sup> encontrado diminuição do débito cardíaco, do volume de ejeção sistólico, da frequência cardíaca e da pressão arterial média. Em contrapartida, a resistência vascular sistêmica, a resistência vascular pulmonar e a pressão capilar pulmonar estavam aumentadas.

A intoxicação da bupivacaína se caracteriza por distúrbios eletrofisiológicos, traduzindo-se em sérias arritmias, observadas em pacientes sob anestesia regional e em experimentações animais<sup>36-43</sup>. Os efeitos eletrofisiológicos da bupivacaína 'em altas doses, encontrados por Hotvedt et al.<sup>37</sup>, são atribuídos a uma aumentada susceptibilidade para disritmias de reentrada, especialmente nos ventrículos, onde o impulso de condução foi deprimido. Assim, a morte pela intoxicação com a bupivacaína é atribuída não à cardiodepressão progressiva, mas aos distúrbios eletrofisiológicos conseqüentes ao prolongamento do tempo de condução ventricular, sucedendo uma súbita instalação de fibrilação ventricular. Embora Liu et al. não tenham encontrado disritmias ventriculares nos cães, admitiram que estes animais morreriam em decorrência da cardiodepressão progressiva<sup>44</sup>.

Com aplicação da bupivacaína na artéria coronária direita anterior descendente, Nath et al.<sup>36</sup> obtiveram um perfil eletrocardiográfico com alargamento do QRS, distorção do segmento ST, seguido de fibrilação ventricular com doses tóxicas, ao passo que Kasten & Martin<sup>38</sup> descrevem mudanças eletrocardiográficas em cães, representadas por aumento do intervalo Q-TU da altura da onda T, do intervalo PR e da duração do QRS, sem que detectasse arritmias. À luz de estudos sofisticados desenvolvidos por Clarkson & Hondeghen<sup>30</sup> este comportamento da bupivacaína se deve a seu efeito nas membranas das células cardíacas do tipo entrada rápida "fast in" mas com recuperação prolongada "slow out". Este comportamento é responsabilizado pela potencial disritmogenezidade da bupivacaína, enquanto o efeito da lidocaína é do tipo entrada rápida e recuperação rápida "fast in-fastout" e daí a sua propriedade antidisrítica. É atribuída a disritmia de reentrada a combinação da condução lenta com o bloqueio unidirecional da condução e a bupivacaína prolonga o tempo do impulso de

condução em todas as partes do coração, aumentando destarte a susceptibilidade às disritmias de reentrada. Trabalhando com fibras de Purkinje, Wojtczak et al.<sup>45</sup> obtiveram reversão do bloqueio de condução com lactato de sódio 20 mM sugerindo efeito benéfico em potencial no tratamento da intoxicação pela bupivacaína.

Estas evidências experimentais conduzem ao ponto de partida. Balley<sup>46</sup> preconizava os sais de sódio na reversão de cardiotoxicidade da quinidina, cujo efeito tóxico é semelhante à bupivacaína<sup>3,8</sup> e sua reversão foi bem-sucedida por Bellet et al., e Wasserman<sup>27-28</sup>, utilizando lactato de sódio 1 molar. Por outro lado, no que tange à osmolaridade, Cox & West<sup>47</sup> mostraram reversão dos efeitos da quinidina com sacarose hipertônica, enquanto Weinsfeldt et al.<sup>48</sup> obtiveram melhor desempenho cardíaco do músculo capilar do gato em condições anóxicas, com sacarose, manitol e uréia, agentes com atividade predominantemente extracelular. Assim, como o aumento da concentração de sódio no líquido banhante em marcapasso atrial diminui o efeito cronotrópico negativo frente a vários anestésicos locais, Simonetti<sup>25</sup> evidenciou também que o manitol diminui a potência cardiodepressora da bupivacaína.

No estado atual dos conhecimentos, a tentativa de reanimação cardiocirculatória, frente a um acidente com a bupivacaína, abrange meios farmacológicos e de ressuscitação clássicos, cardiorrespiratórios.

Visando a combater os eventos eletrofisiológicos, De Jong & Davis<sup>49</sup> recomendaram a utilização de lidocaína na disritmia ventricular, ao que se contrapõe Kasten & Martin<sup>38</sup>, que mostraram, efeitos somatórios com a bupivacaína, por baixar o limiar convulsivante e o limiar disritmogênico ventricular. Em contrapartida demonstraram a eficácia do bretílio, como sucedâneo da lidocaína.

A superdosagem da bupivacaína promove uma dramática repercussão sobre o aparelho cardiovascular. Os estudos experimentais, nos quais são utilizadas metodologias diversas e espécies diferentes, por vezes não traduzem um quadro clássico de depressão cardiocirculatória, com eventos hemodinâmicos mesclando-se a eventos eletrofisiológicos. Sob o ponto de vista terapêutico, o cloreto de sódio hipertônico apresenta uma perspectiva terapêutica ao se contrapor à depressão cardiocirculatória induzida pela bupivacaína, que determina alterações fisiopatológicas, assemelhando-se ao choque "sensu lato", pela diminuição do débito cardíaco, do volume sistólico, da pressão arterial média e aumento das resistências, total

periférica e vascular e aumento da pressão capilar pulmonar<sup>38</sup>.

A solução hiperosmolar de cloreto de sódio poderá vir a constituir-se na terapêutica da depressão cardiocirculatória que se segue à injeção, não intencional, na veia de bupivacaína por ocasião da realização da anestesia regional: pelo aumento específico da concentração de sódio plasmático, interferindo com a farmacodinâmica da bupivacaína em nível cardíaco, e através do

restabelecimento da função circulatória promover a eliminação da droga, pelo estímulo farmacocinético, prevenindo, destarte, a susceptibilidade às arritmias de reentrada.

Essas evidências encontram respaldo em pesquisas em cães sob o efeito da intoxicação aguda com doses altas de bupivacaína, em bolus, tendo a solução hipertônica de NaCl se mostrado eficaz em prevenir e reverter a depressão cardiocirculatória<sup>50</sup>

MPB Simonetti, TSA Brigham and women's Hospital 75, Francis Street Boston, Massachusetts 021 15- USA

## REFERÊNCIAS

1. Velasco I T et al. – Hyperosmotic NaCl and several hemorrhagic shock. Am J Physiol 1980; 239: H664-H673.
2. Lopes O U et al. – Hyperosmotic NaCl and severe hemorrhagic shock: role of the innervated lung. Am J Physiol 1981; 241: H883-H890.
3. Younes R N et al. The role of lung investigation in the hemodynamic response to hypertonic sodium chloride solutions in hemorrhagic shock. Surgery 1985; 5: 900-906.
4. Pascual J M et al - A comparative study, of hemodynamic effect of different sodium chloride and albumin solution following elective cardiac surgery, Congresso Integrado da Federação das Sociedades de Biologia Experimental, São Paulo 1986; 2.24.
5. Younes et al. – Hypertonic sodium chloride (7,5%) improves hemodynamics of hypovolemic patients. Congresso Integrado da Federação das Sociedades de Biologia Experimental, São Paulo 1986; 2.24.
6. Younes R N - Prevention of aortic declamping shock with hypertonic 7,5% NaCl solution in abdominal aneurysmectomy of the aorta. Congresso Integrado da Federação das Sociedades de Biologia Experimental, São Paulo 1986; 2.26.
7. Atkins et al. – Cardiovascular responses to hypertonic mannitol in anesthetized and conscious dogs. Am J Physiol 1973; 225: 132-137.
8. Mitchell J H et al. – Intrinsic effect of heart on left ventricular performance. Am J Physiol 1963; 205: 41-43.
9. Templeton G H et al. – Influence of hyperosmolarity on left ventricular stiffness. Am J Physiol 1972; 222: 1406-1411.
10. Wildenthal K et al. - Cardiac muscle mechanics in hyperosmotic solutions. Am J Physiol 1969; 217: 302-306.
11. Koch-Weser J – Influence of osmolarity of perfusate on contractility of mammalian myocardium. J Physiol 1958; 143: 15-540.
12. Mat azi A R et al. – Influence de la osmolaridad sobre la contratilidad miocárdica. Rev Soc Argent Biol 1969; 45: 44-49.
13. Gasitua et al. – Effect of osmolarity on canine renal vascular resistance. Am J Physiol 1969; 217: 1216-1223.
14. Lundvall et al – Hyperosmolarity and vasodilatation in human skeletal muscle. Acta Physiol Scand 1969; 77: 224-233.
15. Marshall R J & Shepherd J T – Effect of injections of hypertonic solution on blood flow through the femoral artery of the dog. Am J Physiol. 1959; 197: 951-954.
16. Bave et al. – A comparison of isotonic and hypertonic solution on blood flow and oxygen consumption in the initial treatment of hemorrhagic shock. J Trauma 1967; 7: 743-756.
17. Brooks et al. – Osmolar and electrolyte changes in hemorrhagic shock. Lancet. 1963; 1: 521-527.
18. Mitchell et al. – Intrinsic effects of heart rate on left ventricular performance. Am J Physiol 1963; 205: 41-43.
19. Rocha e Silva et al. – Hypertonic NaCl treats hemorrhagic shock other sodium salts are also effective. Congresso Integrado da Federação das Sociedades de Biologia Experimental. São Paulo, 1986; 2.79.
20. Velasco I T – Hypertonic NaCl treats severe hemorrhagic shock: other chlorides and nonelectrolytes are ineffective. Congresso Integrado da Federação das Sociedades de Biologia Experimental. São Paulo 1986; 2.20.
21. Strichartz G - Molecular mechanism of nerve block by local anesthetics. Anesthesiology 1976; 45: 421-441.
22. Hille B – The common mode of action of three agents that decrease the transient change in sodium permeability in nerves. Nature 1966; 210: 1220-1222.
23. Condonis G A – A study on the mechanism of action of cocaine on an amphibian peripheral nerve. Am J Physiol 1961; 243: 249.
24. Sakate e cols. – Osmotic antagonism of the depression action of bupivacaine on isolated guinea pig atria. In Congresso latinoamericano de Farmacologia São Paulo, 1978; 19.
25. Simonetti M P B – Estudo comparativo dos efeitos da lidocaína, bupivacaína e etidocaína em átrio direito isolado de cobaia. Rev Bras Anest 1980; 30: 423-430.
26. Klein R L et al. – Quinidin and unidirectional cation fluxes in atria. Circulation Res 1960; 6: 246-252.
27. Bellet S et al. – The reversal of cardiotoxic effect of quinidine by molar sodium lactate: An experimental study. Am J Med Sci 1959; 237: 165-176.
28. Wasserman et al – The effect of molar sodium lactate in quinidine intoxication. Am J Cardiol 1959; 3: 294-299.
28. Albright G – Cardiac arrest, following regional anesthetic which etidocaine and bupivacaine, Anesthesiology 1984; 51: 285-287.
30. Clarkson C W Hondeghem L. M – Mechanism for bupivacaine depression of cardiac conduction fast block of sodium channels during the potential with slow recovery from block during diastole. Anesthesiology 1985; 62: 396-405.
31. Covino G B et al. – Cardiovascular effect of Regional Anesthesia. In: Effects of Anesthesia pp. 207-215. American Physiological Society Bethesda Maryland, 1985.
32. Block A & Covino G B – Effect of local anesthetic agent on cardiac conduction and contractility. Reg Anesth 1981; 6: 55-61.
33. Feldman H S et al. . – Direct chronotropic and inotropic effects of local anesthetic agents in isolated guinea pig atria. Reg Anesth 1982; 7: 149-56.

34. Yoshida T – Comparative study of the action of local anesthetics on AV conductivity of dog heart in situ. Arch Int Pharmacodyn Ther 1981; 251: 285-300.
35. Kotelko et al. – Bupivacaine induced cardiac arrhythmias in sheep. Anesthesiology 1984; 60:10-18.
36. Nath S et al. – Differential depressant and electrophysiologic cardiotoxicity of local anesthetic: An Experimental study with special reference to lidocaine and bupivacaine. Anesth Acady 1980; 51: 263-70.
37. Hotvedt et al. – Cardiac electrophysiologic and hemodynamic effects related to plasma level of bupivacaine in the dog. Anest. Analg 1985; 65: 388-94.
38. Kasten G W & Martin S T – Bupivacaine cardiovascular toxicity comparison of treatment with bretilium and lidocaine. Anest Analg 1985; 64: 911.
39. Moller R A & Covino B G – Toxic cardiac electrophysiologic effects of bupivacaine and lidocaine at right concentration. Anesthesiology 1985; 63: A223.
40. Rosenberg P H et al. – Acute bupivacaine toxicity as a result of venous leakage under the tourniquet cuff during Bier block. Anesthesiology 1983; 56: 95-98.
41. Conklin K A & Ziadlon Rad F – Bupivacaine cardiotoxicity in a pregnant patient with mitral valve prolapse. Anesthesiology 1983; 58: 596.
42. Pratile M & Pratile V – Dysrhythmia occurring during epidural anesthesia with bupivacaine. Mt Sinai J Med (NY) 1984; 49.
43. De Jong et al. – Cardiovascular effects of convulsant and supraconvulsant doses of amide local anesthetics. Anesth Analg 1982; 61: 3-9.
44. Liu et al; – Acute cardiovascular toxic ty of intravenous amide local anesthetic in anesthetized ventilated dogs. Anesth Analg 1982; 61: 317-22.
45. Wojtczack J A & Kaplan J A - Potentiation and reversal of the bupivacaine induced slow conduction in dog Purkinje fibers. Anesthesiology 1986; A381.
46. Bailey D J – Cardiotoxic effect of quinidine and their treatment. Archs Intern Med 1960; 105: 13-22.
47. Cox A R & West T C – Sodium lactate reversal of quinidine effect studied in rabbit atria by the microelectrode technique. J Pharmacol Exp Ther 1961; 131: 212- 222.
48. Weisfeldt M L et al. – Effect of hyperosmolarity on the performance of hypoxic cardiac muscle. Fed Proc 1972; 31:373.
49. De Jong R H & Davis N L – Treatment bupivacaine arrhythmics: preliminary report. Reg Anesth 1981; 6: 99.
50. Simonetti et al. - Influência da solução hipertônica de cloreto de sódio (7,5%) nos efeitos cardiocirculatórios da bupivacaína em cães anestesiados. Tema-livre apresentado no "XXXIV Congresso Brasileiro de Anestesiologia" - Rio de Janeiro, 1987.

## *Raque Inadvertida Após Caudal*

Criança de 3 a 2 m, com avaliação pré-anestésica sem anormalidades, é encaminhada ao Centro Cirúrgico, tendo recebido 1,0 mg de Rohypnol por via oral 45 min antes, para ser submetida a tratamento cirúrgico de luxação congênita do quadril (operação de Derqui).

A técnica anestésica foi habitualmente usada no serviço: indução e manutenção inalatória associada à anestesia caudal.

Após indução com N<sub>2</sub>O a 50% e halotano a 2% a criança foi colocada em DLE e a punção peridural caudal foi realizada, sem problema, com agulha 50 X 8 e pesquisa do espaço pela técnica de Dogliotti. Foram injetados 11 ml de bupivacaína a 0,3% com epinefrina 1:200.000, com aspirações contínuas a cada 3,0 ml da solução. Imediatamente a criança foi colocada em DDH, momento em que constatamos apnéia. O pulso periférico e a FC mantinham-se sem alterações. A intubação traqueal foi realizada sem dificuldades e sem auxílio de relaxante muscular. Neste momento a criança apresentava mi-

dríase, apnéia, pulso de 120 bpm e PAS de 60 mmHg 7,98 KPa. Foi mantida sob ventilação controlada manual e N<sub>2</sub>O a 50%. O halotano foi suspenso. Trinta min após a IOT entrou em ventilação espontânea (sendo assistida manualmente), continuava, entretanto, em midríase parálitica bilateral e sem reação ao tubo traqueal. Noventa min após a punção caudal apresentou reação ao tubo traqueal, necessitando a reintrodução do halotano ao sistema inalatório. O reflexo fotomotor estava presente. Demais dados (pulos, PAS, ventilação) sem alterações.

A anestesia teve duração de 170 min e a criança recuperou-se imediatamente, sem qualquer alteração e sem dor.

Teve analgesia de aproximadamente 360 min e pós-operatório sem anormalidades.

Manoel A. Almeida Neto  
Rua XV de Novembro, 2223  
80050 – Curitiba, PR

## *Pavulon (Pancoronium Bromide) Descontinuação do Produto*

Prezados Senhores,

Como é de conhecimento de V. Sas., o CIP – Conselho Interministerial de Preços – exerce um rigoroso controle de preços sobre a Indústria Farmacêutica. Isto tem provocado distorções insuportáveis entre o custo de produção e o preço da comercialização.

Por essa razão, lamentamos informar que não nos resta outra alternativa senão a descontinuidade de produção de Pavulon, uma vez que seu custo de produção é, hoje, 40% superior ao preço de venda.

Esperamos contar com a compreensão de V. Sas. para o exposto, ao mesmo tempo que fazemos votos de que a descontinuação de Pavulon seja apenas temporária.

Atenciosamente,

AKZO Indústria e Comércio Ltda.  
Divisão ORGANON DO BRASIL  
Caixa Postal 4015  
01000 – São Paulo, SP

## *Entubação Traqueal — Uma Opção*

Sr. Editor:

A língua Portuguesa falada no Brasil tem suas características próprias de um povo “heróico e bravo” que ainda se encontra em sua ebulição, em sua marca própria de civilização. É preciso, pois, que a cultivemos, contribuindo também para sua manutenção e evolução.

Pela leitura dos textos publicados na *Rev Bras Anest* por Diego<sup>1</sup>, Conceição<sup>2</sup>, Gouveia<sup>3</sup> e Parsloe<sup>4</sup>, senti-me na imposição de entrar no assunto.

Sem querer ser enxerido, concordo com Diego<sup>1</sup>, pois há anos atrás consultei pessoalmente o grande gramático Professor Pedro A. Pinto – primeiro catedrático de Farmacologia na antiga Faculdade Nacional de Medicina, que foi meu mestre, e deste ouvi a preferência pelo termo “entubação”.

Nós, brasileiros, temos que zelar pela nossa própria grafia e acepção dos vocábulos e que “sejam os estrangeirismos à parte”<sup>2</sup>. Comento especialmente a carta de Parsloe<sup>4</sup> pela influência de “barbarismos” que seu texto contém.

Para não me entuchar ou manter entreturbado ou mesmo situar um sentido entreviscado ou, até mesmo, um entrópico, aqui me expri-

mo. Sempre fui de me definir e nunca ficar entrepelado ou me entremostrear, por isso dou minha opinião neste verdadeiro entremoz.

Dê-se um sentido entótico e considere-se o vocábulo entubar como o é também o entrado, como colocação de tubo dentro, tanto como os prefixos com “em” como empolar.

Não fiquemos enrustidos e enterremos a que-rela. Eu sugiro e fico, como aliás o fiz durante muitos anos como editor da *Rev Bras Anest*, com a grafia “entubação”.

Bento Gonçalves  
Rua Gal. Ribeiro da Costa, 10/901  
22010 – Rio de Janeiro, RJ

### REFERÊNCIAS

1. Diego, LAS - entubar ou intubar. Subsídios para o estudo da padronização de um termo médico. *Rev Bras Anest*, 1986; 36: 171-173.
2. Conceição MJ – Estrangeirismos à parte. *Rev Bras Anest* 1986; 36 173-174.
3. Gouveia, MA –. Com I ou com E? *Rev Bras Anest* 1986; 36: 512.
4. Parsloe C D – Intubação, integérrimo, inequívoco, inatacável vocábulo vernáculo. *Rev Bras Anest* 1966; 36:423-426.