

Toxicidade da Bupivacaína *in vivo*: Aumento com a Gentamicina e Diminuição com NaCl a 7,5%. Estudo em Camundongos

Nilton Bezerra do Vale, TSA¹, Alexandre Augusto de Lara Menezes²
& Márcio José Capriglione³

Vale N B, Menezes A A L, Capriglione M J - Gentamycin increases and hypertonic NaCl decreases bupivacaine-induced toxicity *in vivo*. Experimental study in mice.

The acute toxicity of the mean convulsant dose (CD50) of bupivacaine (BUPI) on the Central Nervous and Cardiovascular Systems of mice was studied, in animals previously treated with biomembranes acting compounds. The incidence of seizures or death and the onset time for these manifestations were observed. The pretreatment with lidocaine (LIDO) decreased the incidence of BUPI-induced seizures without protection against the post-ictal mortality. Gentamycin facilitated BUPI toxic effects, inclusively in the BUPI-LIDO group. The hyperosmotic NaCl (HyNaCl) delayed the onset of BUPI-induced convulsions, The results showed a partial protection of HyNaCl on BUPI toxicity and a high incidence of life-threatening convulsions induced by the Gentamycin-BUPI association.

Key Words: ANESTHETIC, Local: bupivacaine, lidocaine; DRUG INTERACTIONS: gentamycin, hyperosmolar sodium chloride; COMPLICATIONS: convulsions; TOXICITY: bupivacaine; ANIMAL: mice

O emprego crescente da anestesia locorregional nos modernos centros cirúrgicos e clínicas de dor justifica-se pela relativa segurança do método a cargo de profissionais qualificados, bem como pelo atual conhecimento farmacológico do mecanismo de ação das amino-amidas anestésicas locais cuja toxicidade decorre diretamente do alto nível plasmático nos Sistemas Nervoso Central (SNC) e Cardiovascular (SCV)¹⁻³. A toxicidade da bupivacaína (BUPI) a nível do SNC - mais freqüente - ou no SCV - maior

risco de vida - tem sido objeto de estudo em numerosos trabalhos experimentais básicos⁵⁻¹² e clínicos¹³⁻¹⁷. A maior toxicidade intrínseca desta amida de ação prolongada é sinérgica a outros fatores ligados ao anestesiológico (falha técnica, sobredosagem), ao ambiente cirúrgico (deficiente monitorização) e ao próprio paciente (acidose, alto risco cirúrgico), favorecendo o aparecimento da crise convulsiva clônica e alterações cardiovasculares relevantes como disritmias cardíacas^{21, 3}. De particular importância durante o bloqueio anestésico é a utilização de drogas adjuvantes, seja para proporcionar maior conforto ao paciente, seja para controle de paraefeitos inerentes à anestesia de condução. Há o risco potencial de aumento de toxicidade, pois os fármacos podem interferir na cinética e na farmacodinâmica dos anestésicos locais (AL)⁸. De maneira similar, pacientes sob tratamento medicamentoso de manutenção com antibióticos e/ou drogas vasoativas, como pode ocorrer no idoso e nas septicemia, estão sob risco constante de interações medicamentosas cujo efeito final nem sempre é previsível^{2, 3}. Pacientes portadores de sepsis ou neutropenia severa, sob terapêutica agres-

Trabalho realizado no Núcleo de Psicobiologia - Depto. de Fisiologia-Centro de Biociências - Universidade do Rio Grande do Norte.

1 Professor de Farmacologia e membro do CET da UFRN
2 Professor de Fisiologia - Núcleo de Psicobiologia CB - UFRN
3 Professor de Psicobiologia - Núcleo de Psicobiologia CB-CCLHA - UFRN

Correspondência para Nilton Bezerra do Vale .
Av. Getúlio Vargas, 550/201 - Petrópolis
59010- Natal - RN

Recebido em 4 de janeiro de 1990
Aceito para publicação em 6 de abril de 1990
©1990, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

siva com antibiótico aminoglicosídico como a gentamicina¹⁸, podem ser submetidos à anestesia regional com a BUPI ou mesmo à narcoanalgesia (regional + inalatória). Ao contrário do atual conhecimento do efeito do aminoglicosídico sobre canais iônicos, potenciando os bloqueadores neuromusculares¹⁸⁻²⁰, pouco se valoriza a eventual interação sinérgica entre a gentamicina e o anestésico local.

Neste trabalho, procuramos estudar a toxicidade da interação medicamentosa entre um aminoglicosídico de alta polaridade como a gentamicina (GENT) e a DC50 da BUPI. Também procuramos inter-relacionar a toxicidade da BUPI com a lidocaína (LIDO), gluconato de cálcio e antagonista do canal lento de cálcio (verapamil). Finalmente, como a reposição hidroeletrólítica com soluções isosmóticas ou fracamente hipertônicas é rotineira no transoperatório, procuramos estudar a interação entre a DC50 da BUPI e a solução hipertônica de cloreto de sódio a 7,5% (NaClHy) no camundongo. Estudos recentes no cão demonstram o seu papel protetor sobre a cardiotoxicidade da BUPI^{12,21,22}, o que se soma à sua reconhecida capacidade de induzir melhoria nas condições hemodinâmicas do paciente em estado de choque²³.

METODOLOGIA

Foram estudados lotes de 20 camundongas albinas de dois a três meses de idade, com peso entre 28 e 35 g, alojadas coletivamente em gaiolas de plástico desde a época do desmame. Todas estavam submetidas a um ciclo claro/escuro de 12 h, à alimentação *ad libitum* e a uma temperatura em torno de 24°C.

A fim de evitar a influência do ritmo circadiano no efeito tóxico da BUPI, todos os experimentos foram realizados entre 9 e 12 h⁹. A dose convulsivante 50% foi determinada pelo método de Litchfield-Wilcoxon (1949), conforme descrição de nossos trabalhos anteriores: 40 mg.kg⁻¹ (33,5-48,3)^{8,10,24}. Para o estudo da interação da BUPI com cada fármaco selecionado, empregaram-se grupos de 10 animais, sendo cada camundonga pesada e colocada individualmente em caixas de plástico transparente para a visualização do quadro convulsivo durante todo o experimento. O tratamemo prévio com drogas usadas na interação foi realizado 10 minutos antes da injeção de BUPI, com exceção do verapamil em que o intervalo foi de 30 min. Todas as substâncias foram diluídas em água destilada minutos antes de cada experimento, mantendo-se o volume fixo de 1 ml/100 g de animal. Para a solução NaClHy a 7,5% foram adicio-

nadas 40 U de hialuronidase para cada mililitro com a finalidade de facilitar a sua difusão. A BUPI, gentamicina e cálcio foram injetados por via IP, enquanto a LIDO, NaClHy e verapamil foram administrados por via SC. Os fármacos utilizados foram: bupivacaína, tidocaína (Merrel-Lepetit); gentamicina (Schering); verapamil (Knoll); gluconato de cálcio (Veafarm); NaCl (Merck); hialuronidase (Geigy). Após a injeção da dose convulsivante do anestésico, as respostas indicativas da toxicidade aguda (convulsão e/ou morte) foram observadas durante um período de 15 minutos (900 s). Na análise qualitativa, anotava-se o número de animais com quadro convulsivo ou mortos, enquanto na avaliação quantitativa cronometrava-se a latência para o aparecimento de convulsão e/ou morte (segundos). Para as camundongas que não externavam nenhuma resposta de toxicidade aguda até o final da observação (não afetadas), considerou-se como quantificação de latência o período de tempo de 900 segundos. Através de testes-piloto, estabeleceu-se uma dose de gentamicina (150 mg.kg⁻¹) com preservação do reflexo postural e mortalidade nula. Também mudou-se a via de administração da NaClHy (IP) utilizada nos primeiros experimentos para a via SC, pois a hipertonicidade intraperitoneal dificultaria a absorção do anestésico local.

Os dados obtidos foram analisados estatisticamente de acordo com as medidas empregadas. A Prova Q de Cochran foi usada para comparação do grupo controle com os experimentais (incidência de convulsão e morte); para comparação entre dois grupos, utilizou-se o teste de probabilidade exata de Fisher. A análise de variância (ANOVA) de uma via foi usada para comparar a latência de convulsão e morte no grupo controle em relação aos experimentais, sendo as comparações entre dois grupos feitas pelo teste t de Student para amostras dependentes. Estabeleceu-se nível de significância mínimo de 5%^{25,26}.

RESULTADOS

Mesmo que a via IP submeta o anestésico local ao processo metabólico de primeira passagem pelo fígado, a amida de ação prolongada mostrou a sua elevada toxicidade, sobretudo na interação com a GENT. Após a injeção da DC50 da BUPI no grupo controle, observou-se uma rápida latência para o aparecimento da primeira crise convulsiva na camundonga (126 ± 65 segundos), sendo que a ocorrência de morte pós-ictal não se verificou num período de 405 ± 138 segundos após a injeção do anestésico. A duração média da crise convulsiva mortal foi de 100 ± 53 segundos. A aplicação prévia das subs-

tâncias medicamentosas utilizadas na interação implicou no aparecimento de diversas respostas em relação à toxicidade da BUPI. A administração de LIDO (20 mg.kg⁻¹) diminuiu a incidência de convulsão em relação ao grupo controle (p < 0,02), como também na associação com a BUPI + GENT (p < 0,05) (vide Fig. 1A); no entanto, a LIDO não reduziu a mortalidade pós-ictal da BUPI (vide Figs. 2A e 2B) e teve sua toxicidade exacerbada na associação com BUPI + GENT, como se percebe pela alta taxa de mortalidade (p < 0,02). A administração prévia de NaClH₂ a 7,5% (10 ml.kg⁻¹) associado à hialuronidase por via SC, seguida de suave massagem no local de aplicação, aumentou a latência de aparecimento do episódio convulsivo (p < 0,05), embora a redução das crises convulsivas (4/10) em relação ao grupo controle (8/10) não tenha sido estatisticamente significativa

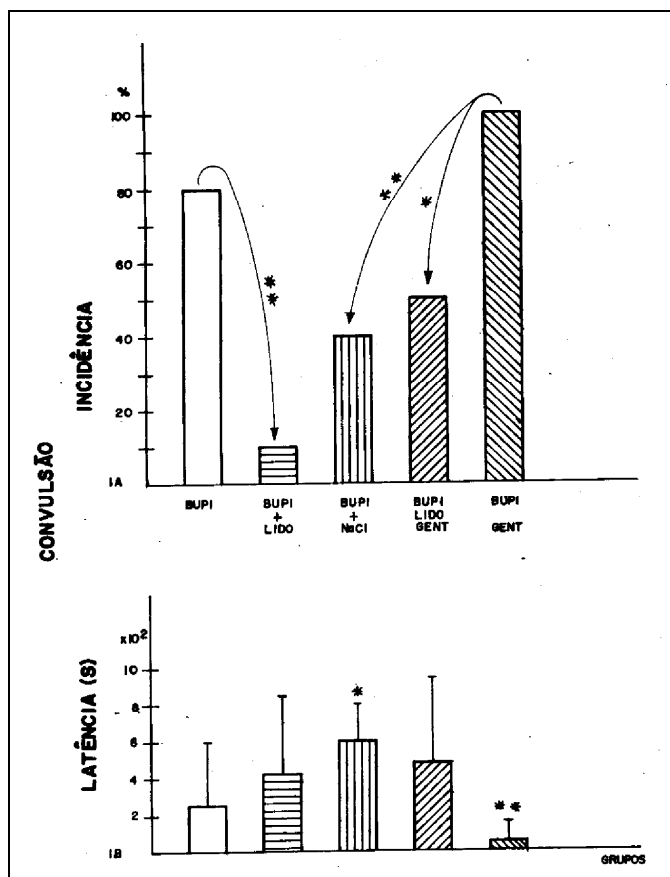


Fig. 1 (A) - Incidência de convulsão em camundongos tratadas com a DC50 de BUPI (40 mg.kg⁻¹) isolada (controle) ou associada à LIDO, GENT, NaCl a 7,5% ou em combinação (BUPI + LIDO + GENT), onde se percebe a evidente ação facilitadora da GENT e o efeito inibidor da NaClH₂ e da LIDO. Valores comparativos ao grupo BUPI e em relação ao grupo experimental GENT. Teste de Fisher - p <: *0,05; **0,02. 1 (B) Latência da primeira convulsão (segundos), demonstrando a ação facilitadora da GENT e a inibidora do NaClH₂; valores representam a média e o desvio padrão. Teste t de Student p <: * 0,05; **0,01 ***0,001.

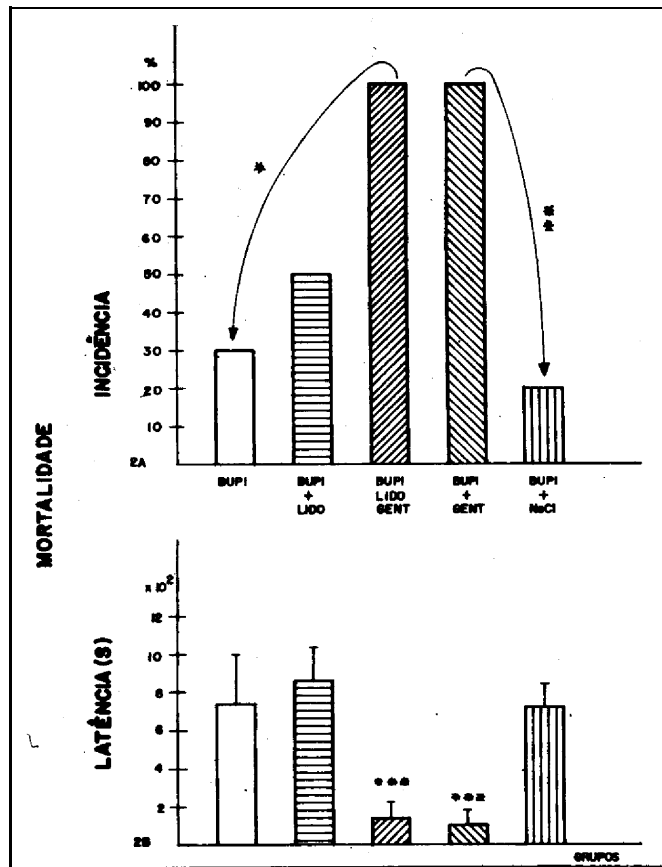


Fig. 2(A) - Número de animais mortos pela DC50 da BUPI (40 mg.kg⁻¹) (controle) em relação às associações LIDO, GENT, NaCl, LIDO + GENT, onde se destaca a ação facilitadora da gentamicina. Teste de Fisher - p < 0,05*; 0,02**. 2(B) Tempo de latência de morte após a injeção de BUPI isolada ou associada, onde fica evidente o aumento de toxicidade na interação com a GENT; valores representam a média e desvio padrão. Teste t de Student - p <0,001***.

(Figs. 1A e 1B). A associação da BUPI com o antibiótico aminoglicosídico (150 mg.kg⁻¹) mostrou-se altamente tóxica para os animais, o que se patenteou pela elevada incidência de convulsão, inclusive com 100% de mortalidade (vide Figs. 1A e 2B), o que fica mais evidente quando se compara a mortalidade do grupo BUPI + GENT (100%) com a do grupo BUPI + NaClH₂ (20%). Ainda mais que se observou drástica redução do período de latência para o êxito letal em relação ao grupo controle (p < 0,001) (Fig. 2B). A administração isolada de gluconato de cálcio (50 mg.kg⁻¹) ou do verapamil (10 mg.kg⁻¹) não produziu modificações relevantes na toxicidade da DC50 da BUPI, já que não foram observadas modificações significantes em relação ao grupo controle (BUPI). Assim, os nossos resultados, além de reconfirmarem o efeito anticonvulsivante da LIDO, demonstram também elevada toxicidade da interação BUPI & GENT na

camundonga e efeito protetor da solução hipertônica de NaCl em relação à BUPI na sua dose convulsivante 50% em nosso modelo experimental *in vivo*.

DISCUSSÃO

Do ponto de vista experimental, o estudo de drogas ativas em membranas biológicas excitáveis *in vivo* e *in vitro* vem interessando aos pesquisadores brasileiros desde a década de 50. Vital Brazil e Bairão demonstraram o sinergismo entre amino-amidas anestésicas locais e bloqueadores neuromusculares²⁷; na década seguinte, Vital Brazil e Prado Franceschi demonstraram a ação curariforme da neomicina e gentamicina²⁰; na atual década, ficou evidenciada uma nova opção terapêutica para a melhora das condições hemodinâmicas no choque hemorrágico grave com uso do NaCl a 7,5%²⁸; mais recentemente, ficou experimentalmente evidenciado, no cão, o efeito protetor da solução hipertônica de cloreto de sódio a 7,5% (NaClHy) contra a ação cardiotoxica da BUPI (diminuição da Vmax)¹².

Embora os bloqueadores de canais de cálcio apresentem efeitos aditivos aos bloqueadores neuromusculares²⁹, o verapamil na dose empregada por via SC não modificou significativamente a toxicidade do AL. A administração isolada de gluconato de cálcio também não reduziu significativamente a toxicidade da BUPI, diferentemente do que ocorre no sinergismo curare + aminoglicosídico, onde o Ca⁺⁺ mostrase eficiente na reversão da paralisia muscular, facilitando a liberação pré-sináptica de acetilcolina na placa motor^{27,30}.

Um dos efeitos preocupantes da BUPI na prática anestesiológica é a maior cardiotoxicidade em relação à LIDO (4:1), o que pode tornar difícil a condução de um bloqueio anestésico ou de uma narcoanalgesia na presença de um elevado nível plasmático. Esta amino-amida cíclica, além de poder convulsivante por sua atuação no sistema límbico, apresenta reconhecido poder depressor cardíaco, em função da toxicidade cardiovascular sistêmica complexa, envolvendo mecanismos diretos e indiretos^{1-3,6}. A BUPI pode atuar diretamente no miocárdio nos canais de sódio e de cálcio, provocando arritmias por dissociação eletromecânica com diminuição do inotropismo e cronotropismo³¹⁻³⁴. Além disso, a BUPI atua no tronco cerebral, inibindo vias neurais cardioativas, facilitando os processos arritmogênicos e hipotensores³⁵.

Em baixas doses, a LIDO apresenta atividade estabilizadora de membrana em função do bloqueio dos canais de sódio^{2,3}, o que explica o seu efeito anticonvulsante em modelos de quimioconvulsão,

como também no controle do *status epilepticus*^{9,36,37}. Na Fig. 1, observa-se esta evidente ação anticonvulsivante em relação à BUPI. No entanto, seu efeito anticonvulsivante, ao competir com a BUPI em relação à ocupação dos mesmos receptores de canais de sódio, é de estreita margem de segurança pois a diminuição observada de episódios convulsivos não se acompanhou de redução da mortalidade da BUPI (Figs. 2A e 2B). Na interação com o grupo BUPI & GENT, ficou evidente o aumento da toxicidade dos AL pelo antibiótico aminoglicosídico, já que todos os animais morreram em menos de 15 minutos de observação. Como não houve aumento significativo da ação convulsivante da BUPI associada à LIDO & GENT, o mecanismo provável de facilitação dos efeitos tóxicos dos AL poderia ser a nível do SCV, já que ambas as amidas anestésicas apresentam efeitos inotrópicos e cronotrópicos negativos, sendo a potência relativa da BUPI quatro vezes superior à da LIDO em determinar severa bradicardia e dissociação eletromecânica com colapso cardiovascular, parada cardíaca e morte^{16,33,38}. Como a LIDO, apesar de ser anticonvulsivante em relação à BUPI (vide Fig. 2A), não apresentou efeito cardioprotetor, o atual tratamento clínico da intoxicação "bupivacaínica" não inclui a LIDO, pois as amidas seriam aditivas em diminuir o limiar convulsígeno no sistema límbico e no bloqueio cardíaco a nível dos canais rápidos de sódio (fase I)^{2,3,31-33,38}. Também os nossos resultados tomam evidente o sinergismo da GENT com ambos AL. De modo particular, em relação à GENT, nossos resultados demonstraram grande potenciação da toxicidade da BUPI, quando injetadas simultaneamente. O mecanismo mais importante deve ocorrer a nível periférico: a alta polaridade do aminoglicosídico dificulta a sua passagem pela barreira hematoencefálica, dificultando uma significativa ação tóxica aguda no SNC¹⁹. No entanto, a diminuição da contratilidade dos músculos respiratórios, em um animal taquipnéico em condições basais como o camundongo, pode induzir o aparecimento de acidose respiratória, o que contribuiria decisivamente para o aumento do efeito central da BUPI decorrente do aprisionamento iônico da amida anestésica a nível do SNC²³. Além disso, a GENT produz hipotensão arterial, bradicardia e depressão da força contrátil do ventrículo esquerdo^{27,30}. O colapso cardiovascular em função da diminuição da Vmax do miocárdio na interação BUPI-LIDO-GENT seria um dos prováveis mecanismos responsáveis pela alta mortalidade observada na interação^{22,27,38}.

A administração prévia de NaClHy a 7,5% não diminuiu significativamente a incidência de convul-

são relação ao grupo controle (BUPI), mas o aumento significativo da latência demonstra um certo grau de proteção contra o aparecimento da crise convulsiva. Embora tenha sido demonstrado no cão por Simonetti et al. o efeito cardioprotetor^{12,21,22}, a redução da mortalidade da DC50 da BUPI não foi estatisticamente significativa no camundongo. Algumas hipóteses podem ser aventadas para explicar a diminuição do efeito convulsivante da BUPI pela solução hipertônica de NaCl a 7,5%. Além dos efeitos hemodinâmicos decorrentes da administração da solução hipertônica com aumento da osmolaridade plasmática, o aumento de ions sódio a nível do SNC poderia dificultar a penetração do AL no seu canal ionóforo, competindo pela ocupação efetiva do receptor. No entanto, serão necessários mais experimentos para confirmar esta hipótese, pois o aumento do sódio no extracelular não implica necessariamente em maior condutância do cátion no neurônio. Também em relação aos efeitos a nível do SCV, algumas hipóteses devem ser consideradas, A melhora da perfusão tissular ocorre não somente por fenômenos osmóticos, venoconstricção e vasoconstricção cutaneomucosa pulmonar^{29,39-42}, mas também por aumento da eficiência da bomba cardíaca^{43,44}. A administração da NaClH₂O a 7,5% aumenta o cronotropismo e inotropismo cardíacos por efeito direto no miocárdio e/ou mediado pelo sistema nervoso autônomo, o que explicaria a proteção do coração contra a depressão da Vmax provocada pela BUPI^{21,22,43,44}. No caso particular da BUPI, Simonetti e col. demonstraram que a eficácia da solução de NaCl a 7,5% em evitar a cardidepressão da BUPI depende de um reflexo neural (via vago), possivelmente a partir de receptores sódio-sensíveis em vasos pulmonares²¹. Embora os antagonistas dos canais de cálcio aumentem e o cálcio ou o BAY K 8644 diminuam a toxicidade da GENT²⁹, os grupos de animais injetados previamente com gluconato de cálcio ou verapamil nas doses empregadas em nossos experimentos não demonstraram modificações significativas na toxicidade da BUPI, embora a BUPI seja cinco vezes mais potente em bloquear os potenciais de ação lentos no coração do que a LIDO³⁴. Outros experimentos em modelos diferentes (*in vivo-in vitro*), posologia diversa além de uso de outros antagonistas e agonistas poderá ser mais elucidativos na interação de AL com bloqueadores de canais de cálcio. No entanto, uma interação por demais conhecida na prática cirúrgica-anestesiológica - uso de solução de Ringer em paciente recebendo antibiótico aminoglicosídico inativa seu efeito bactericida - demonstra a importância biológica do fluxo por canais ionóforos de

substâncias altamente hidrofílicas como a GENT, pois a presença de íons de cálcio dificultariam a penetração do antibiótico pelos seus canais na membrana bacteriana inclusive, sais de cálcio são utilizados na reversão da paralisia muscular com depressão respiratória após o uso de doses maciças de GENT ou na associação aminoglicosídeo & curare^{19,27,30}.

A despeito do interesse mundial pelos estudos sobre a toxicidade da BUPI, haja vista o potencial risco de vida no decorrer um quadro convulsivo seguido ou não de um colapso cardiovascular^{1,17}, acreditamos que nossos resultados obtidos em animais de experimentação não devam ser extrapolados de imediato para a prática clínica, mas apenas poderão servir como balizamento para posterior confirmação *in anima nobile*. Também novos experimentos básicos deverão ser realizados, pois alguns pontos do nosso protocolo são passíveis de crítica como a utilização de um animal como o camundongo, que apresenta uma das menores susceptibilidades ao efeito convulsivante da BUPI, quando comparada aos primatas e à ovelha e também a não realização de curvas dose-respostas com as drogas da interação,

Em resumo, nosso estudo experimental sobre a toxicidade da bupivacaína isolada ou associada a outros medicamentos demonstrou que: 1) a gentamicina, em doses elevadas, aumenta severamente a toxicidade do anestésico local; 2) a solução de NaCl a 7,5% reduz a toxicidade da BUPI. Estes achados apontam em primeiro lugar para a possível ocorrência de reação tóxica transoperatória quando do uso concomitante de BUPI-GENT e outro bloqueador neuromuscular; em segundo lugar, há evidências experimentais da vantagem da incorporação ao esquema básico de tratamento de intoxicação pela bupivacaína da solução de NaCl a 7,5%, juntamente com as atuais medidas terapêuticas, tais como a administração de oxigênio, atropina epinefrina bretilio, benzodiazepínico e massagem cardíaca. Finalmente, quanto mais se pesquisar e se compreender as toxicidades central e cardiovascular da bupivacaína, mais fáceis serão as manobras de ressuscitação na vigência de uma intoxicação por sobredose ou injeção intravascular acidental.

Vale N B, Menezes A A L Capriglione M J - Toxicidade da bupivacaína *in vivo*: aumento com a gentamicina e diminuição com NaCl a 7,5%. Estudo em camundongos.

Em estudo experimental foi comparada a toxicidade aguda da dose convulsivante 50% (DC50) de bupiva-

caína (BUPI) no sistema nervoso central e cardiovascular de camundongos injetados previamente com compostos reconhecidamente ativos nas membranas biológicas. Dois tipos de respostas tóxicas foram estudadas: incidência de convulsão e morte, bem como a sua latência de aparecimento. O pré-tratamento com lidocaína (LIDO) diminuiu significativamente a incidência de convulsão induzida pela BUPI, sem proteger o animal da mortalidade pós-ictal. O maior efeito facilitador da toxicidade da amida anestésica apareceu com a gentamicina, com destaque para a alta mortalidade, inclusive quando do emprego associado à LIDO. Ao contrário, a solução hipertônica de cloreto de sódio a 7,5% (NaClHy) elevou significativamente a latência do início do quadro convulsivo pela BUPI, sem redução significativa da mortalidade. Estes resultados demonstram a ação protetora parcial do NaClHy contra a toxicidade da BUPI, bem como o alto risco de vida durante episódios convulsivos da associação gentamicina e bupivacaína.

Unitermos: ANESTÉSICO, Local: bupivacaína, lidocaína; INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: gentamicina, cloreto de sódio hipertônico; COMPLICAÇÕES: convulsão; TOXICIDADE: bupivacaína; ANIMAL: camundongo

Vale N B, Menezes A A L, Capriglione M J - Toxicidad de la bupivacaina *in vivo*: aumento con la gentamicina y la disminucion con NaCl al 7.5%. Estudio en ratones.

Fue comparado en estudio experimental la toxicidad aguda de la dosis convulsivante 50% (DC50) de bupivacaina (BUPI) en el sistema nervioso central y cardiovascular de ratones inyectados previamente con compuestos reconocidamente activos en las membranas biológicas. Fueron estudiadas dos tipos de respuestas tóxicas: incidencia de convulsión y muerte, así como la latencia de su aparecimiento. El tratamiento previo con lidocaina (LIDO) disminuyó significativamente la incidencia de convulsión inducida por la BUPI, sin proteger al animal de la mortalidad post-ictal. El mayor efecto facilitador de la toxicidad de la amida anestésica apareció con la gentamicina, con destaque para la alta mortalidad, inclusive cuando su empleo fue asociado a la LIDO. Al contrario, la solución hipertónica de cloreto de sódio al 7.5% (NaClHy) elevó significativamente la latencia del inicio del cuadro convulsivo por la BUPI, sin reducción significativa de la mortalidad. Estos resultados demuestran la acción protectora parcial del NaClHy contra la toxicidad de la BUPI, así como el alto riesgo de vida durante episodios convulsivos de la asociación gentamicina y bupivacaina.

REFERÊNCIAS

1. deJong R H - Systemic neurotoxicity of local anesthetics. *Regional Anaesthesia* 1980; 3: 49-51,
2. Ritchie J M, Greene N M - Local Anesthetics, em: A Goodman Gilman, L S Goodman, T W Rall, F Murad. *The Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics*. N York MacMillan Pub Co., 1985, p. 302,
3. Covino B G - Pharmacology of local anesthetic agents. *Br J Anaesth* 1986; 58:701-706.
4. deJong R D, Benin J D - Deaths from local anesthetics induced convulsions in mice. *Anesth Analg*, 1980; 59:401405.
5. deJong R D, Ronfeld R, deRosa R - Cardiovascular effects of convulsant and supraconvulsant doses of amide local anesthetics. *Anesth Analg* 1982; 61:39.
6. Moore DC- Local anesthetic drugs: tissue and systemic toxicity. *Acts Anaesthesiol Belg* 1981; 32:28=.
7. Vathasky E, Zaroura S, Aronson H B- A comparison of flunitrazepam and diazepam in the prevention Of local anesthetic-induced convulsions. *Isr J Med* 1983; 19: 256-259,
8. Vale N B, Leite J R- Influência de fármacos adjuvantes da anestesia locorregional na mortalidade pós-ictal da lidocaína, bupivacaína e do pentilenotetrazol. *Rev Bras Anest* 1986; 36:11-20,
9. 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.
10. Vale N B, Arruda A M B - Mudanças na susceptibilidade à convulsão induzidas por anestésicos locais na gravidez e na lactação. *Rev Bras Anest* 1987; 37: 371-379.
11. Vale N B, Vale L F B, Leite J R - Relações entre a idade e a toxicidade de anestésicos locais tipo amida em animais de experimentação. *Rev Bras Anest* 1988; 38: 295-303.
12. Simonetti M P B, Cremonesi E, Rodrigues J J - Influência do NaCl a 7,5% (2400 mOs) nos efeitos cardiocirculatórios da bupivacaína em cães anestesiados. *Rev Bras Anest* 1987; 37: (sup.7): CBA88
13. Prentiss J E - Cardiac arrest following caudal anesthesia. *Anesthesiology* 1979; 50:51-53.
14. Albright C A - Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine and bupivacaine. *Anesthesiology* 1979; 51: 285-287.
15. Heath ML- Deaths after intravenous regional anesthesia. *Br Med J* 1982; 285:913.
16. Moore DC, Scurlock J E- Possible role of epinephrine in prevention or correction of myocardial depression with bupivacaine. *Anesth Analg* 1983; 62:450-453.
17. Corke B C, Spielman F J - Problems associated with epidural anesthesia in obstetrics. (Editorial). *Obst & Gynecol* 1985; 66: 837-839.
18. Schimpf S C -Therapy of infection in patients with granulocytopenia. *Med Clin North Amer* 1977; 61:1101-1118.

19. Sande M A, Mandett G L-Antimicrobial agents, The Aminoglycosides, em: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 7th ed. MacMillan Pub Co., N York, 1985.
20. Vital Brazil O, Prado Franceschi J - The nature of neuromuscular block produced by neomycin and gentamycin. Arch Int Pharmacodyn 1969; 179:78.
21. Simonetti M P B - NaCl hipertônico na cardiotoxicidade da bupivacaína: papel da vagoplegia por congelamento. Rev Bras Anest 1989;39 (supl. 11): CBA167.
22. Simonetti M P B, Moller R A, Covino B G - NaCl hipertônico antagoniza a depressão da VMax induzida pela bupivacaína em fibras de Purkinje. Rev Bras Anest 1989;39 (Supl. 11): CBA 168.
23. Velasco I T, Pontieri V, Rocha e Silva M, Lopes C V - Hyperosmotic NaCl and severe hemorrhagic shock. Amer J Physiol 1980; 239:H664-673.
24. Vale N B, Leite J R- Decreased susceptibility to local anesthetics-induced convulsions after paradoxical sleep deprivation. Psychopharmacology 1988;94:138-140.
25. Siegel S- Estatística não paramétrica. Ed McGraw-Hill do Brasil. S. Paulo, 1975.
26. Wyatt W W, Bridges Jr. C-Statistics for Behavioral Sciences. D C Health, Boston, 1967.
27. Vital Brazil O, Bairão G S - Ação curarizante da procainamida. Rev Bras Anest 1952; 2:139.
28. Velasco I T, Pontieri V, Rocha e Silva M, Lopes C V - Hyperosmotic NaCl and severe hemorrhagic shock. Amer J Physiol 1980; 239: H664673.
29. Martinez-Molina J L, Del Pozo E, Baeyens J M - Increase by verapamil and diltiazem of gentamycin-induced acute toxicity in mice. Med Sci Res 1988;15:1293-1294.
30. Pittinger C B, Adamson R - Antibiotic blockade of neuromuscular function. Annu Rev Pharmacol 1972; 12:169-174.
31. Clarkson E W, Hondeghen L M - Mechanism of bupivacaine depression of cardiac conduction: fast blockade of sodium channels during action potential with slow recovery block during diastole. Anesthesiology 1985; 62:396-405.
32. Lynch C - Depression of myocardial contractility in vitro by bupivacaine, etidocaine and lidocaine. Anesth Analg 1986; 65:551-559.
33. Kasen G W,, Martin ST-Comparison of resuscitation of sheep and dogs after bupivacaine-induced cardiovascular collapse. Anesth Analg 1986; 65: 1029-1032.
34. Coyle D E, Sperelakis N - Bupivacaine and lidocaine blockade of calcium-mediated slow actions potentials in guinea pig ventricular muscle. J Pharmacol Exp Ther 1987; 242:1001-1005.
35. Thomas R D, Behbani M M, Coyle D E, Denson D D - Cardiovascular toxicity of local anesthetics: an alternative hypothesis. Anest Analg 1986; 65: 444-450.
36. Bernhard C G, Bohn E - On the effects of xylocaine on central nervous system with special reference to its influence on epileptic phenomena. Experimental 1954; 10:474-476.
37. Tanaka K- Anticonvulsant properties of procaine, cocaine, adifenine and related structures. Proc Soc Exp Biol 1955; 90:192-195.
38. Chadwick H S- Toxicity and resuscitation in lidocaine - or bupivacaine - infused cats. Anesthesiology, 1988; 63:385-390.
39. Nakayama S, Sibley L, Gunther R A, Holcroft I W, Kramer GC - Small, volume resuscitation with hypertonic saline (24000 mosmol/l) during hemorrhagic shock. Circ Shock, 1984; 13:149-159.
40. Lopes O V, Velasco I T, Guertsenstein P G, Rocha e Silva M, Pontieri V - Hypertonic sodium chloride restores mean circulatory filling pressure in severely hypovolemic dogs. Hypertension Dallas, 1986; 8 (Supl. I): 1195-1199.
41. Rocha e Silva M, Negraes GA, Soares A M, Pontieri V, Lopnow L- Hypertonic resuscitation from severe hemorrhagic shock: pattern of regional circulation. Circ Shock 1986; 19:165-175.
42. Mazzoni M C, Bergstrom P, Arfors KE, Inglietta M - Dynamic fluid redistribution in hyperosmotic resuscitation of hypovolemic hemorrhage. Am J Physiol 1988; 255: 629-637.
43. Templeton H, Mitchel J H, Wildenthal K- Influence of hyperosmolarity on left ventricular stiffness. Am J Physiol 1972; 222: 1406-1411.
44. Ken ND, Krmer G C, White D A - Direct cardiac effect of hypertonic saline in anesthetized dogs. Anesth Anal 1989; 68(Supl.1),S147 (Abstract).