

# Farmacocinética da Bupivacaína em Anestesia Peridural para Cesariana

## III. Estudo Comparativo entre Soluções a 0,5 e 0,75%

J. C. A. Carvalho, TSA<sup>1</sup>, R. S. Mathias, TSA<sup>1</sup>, W. G. Senra, TSA<sup>1</sup>,  
S. R. C. J. Santos<sup>2</sup> & R. V. Gomide Amaral, TSA<sup>3</sup>

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. III. Comparative study of 0.5% and 0.75% solutions.

Maternal venous plasma concentrations and pharmacokinetic data were determined for 0.5% and 0.75% of bupivacaine used during obstetrical anesthesia in the fixed dose of 150 mg. 37 term pregnant women undergoing elective cesarean section were studied; receiving either 0.5% or 0.75% bupivacaine solutions, with or without epinephrine 1:200,000. Venous plasma concentrations of the anesthetic were determined using a gas-liquid chromatographic technique.

In the absence of epinephrine, the total amount of drug reaching the central compartment was significantly larger, and the half life of the elimination phase for bupivacaine was significantly longer in the group receiving 0.75% solution ( $301.59 \pm 80.05 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  and  $172.36 \pm 33.90 \text{ min}$ ) when compared with the group receiving 0.5% solution ( $213.23 \pm 76.38 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  and  $98.84 \pm 40.69 \text{ min}$ ) ( $p < 0.05$ ).

In the presence of epinephrine there were no significant differences between 0.5% and 0.75% solution groups with regard to plasma concentrations and pharmacokinetic data. The highest venous plasma concentration in the study was  $2.22 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ , following the use of 0.5% plain bupivacaine.

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

**A** controvérsia sobre a bupivacaína, que teve início em 1979, com o relato dos primeiros casos de complicações cardiovasculares atribuídos aos anestésicos locais de longa duração empregados em anestesia peridural<sup>1</sup>, culmina, em agosto de 1983, com a recomendação do United States

Food and Drug Administration para a não utilização desta droga na concentração de 0,75% em anestesia obstétrica.

Permanecem, entretanto, em utilização clínica, as soluções menos concentradas de bupivacaína, que desde a sua introdução como agente anestésico em analgotócia<sup>2</sup> tem se mostrado de grande utilidade, pela sua eficácia e segurança.

As hipóteses aventadas de uma maior sensibilidade da grávida de termo à bupivacaína, identificando-a como um grupo de risco para a utilização deste anestésico local<sup>3</sup>, são pouco convincentes e vêm sendo esclarecidas com o tempo.

Um estudo farmacocinético comparativo entre as soluções a 0,5% e 0,75% utilizadas em anestesia obstétrica nos parece necessário, na complexa tarefa de se elucidar a etiologia dos insucessos atribuídos à concentração de 0,75% em obstetria.

### METODOLOGIA

Fizeram parte do estudo 37 gestantes de termo sem patologia clínica ou obstétrica submetidas à anestesia peridural para cesariana eletiva. A idade

*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 Anestesiologia 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 17 de abril de 1986

Aceito para publicação em 25 de maio de 1986

© 1986, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

das pacientes variou de 17 a 40 anos, o peso de 53 a 94 kg e a altura de 1,50 a 1,70 m.

Previamente à anestesia, as gestantes foram submetidas à venoclise com cateter 20G em veia antecubital do membro superior direito, através da 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<sup>-1</sup>.

Vinte pacientes receberam 150 mg de bupivacaína a 0,5% (10 sem epinefrina e 10 com epinefrina 1:200.000) e 17 pacientes receberam 150 mg de bupivacaína a 0,75% (sete sem epinefrina e 10 com epinefrina 1:200.000).

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 minutos cronometrados a partir do final da injeção da solução de anestésico, mantidas em banho de gelo e encaminhadas ao laboratório.

Após separação dos elementos do sangue, 1 ml de plasma de cada amostra acrescido de 1 µg de padrão interno (etidocaína 2 µg.ml<sup>-1</sup>) 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 (quatro pés de comprimento). As temperaturas 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 de 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;  $\alpha$  e  $\beta$  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 de 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  $\infty$ , foi calculado a partir do programa de integração ponto por ponto em computador 9.830 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 de 5% ( $p < 0,05$ ).

Os grupos que receberam soluções a 0,5% e a 0,75% foram comparados entre si na presença e na ausência de epinefrina 1:200.000.

## 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 na Figura 1. Não foram observadas diferenças significativas nas concentrações plasmáticas médias determinadas por soluções a 0,5% e a 0,75%, na presença ou na ausência de epinefrina.

Na ausência de epinefrina a maior concentração plasmática obtida foi de 2,22 µg.ml<sup>-1</sup>, no grupo 0,5%, e na presença de epinefrina foi de 2,00 µg.ml<sup>-1</sup>, no grupo 0,75%.

A partir dos valores obtidos para as concentrações de bupivacaína em função do tempo foi

Tabela I - Características antropométricas das pacientes estudadas.

Parâmetros		Idade (anos)	Peso (kg)	Altura (m)
Grupo				
0,5% sem epinefrina n = 10	Média	29,60	69,60	1,61
	Desvio-padrão	5,08	8,40	0,04
0,75% sem epinefrina n = 7	Média	27,57	66,10	1,61
	Desvio-padrão	6,08	9,62	0,07
0,5% com epinefrina n = 10	Média	29,80	70,30	1,64
	Desvio-padrão	4,83	9,29	0,05
0,75% com epinefrina n = 10	Média	28,50	71,37	1,62
	Desvio-padrão	4,14	12,21	0,04

efetuada análise farmacocinética para os grupos estudados, determinando-se valores que são expressos na Tabela III.

Na ausência de epinefrina, a concentração plasmática venosa máxima média e o tempo para obtê-la foram semelhantes, independente da concentração utilizada. A quantidade total de bupivacaína transferida para o compartimento central (ASCT) e sua meia vida de eliminação foram significativamente maiores ( $p < 0,05$ ) no grupo 0,75% ( $301,59 \pm 80,05 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{min}$  e  $172,36 \pm 33,90 \text{ min}$ ) do que no grupo 0,5% ( $213,23 \pm 76,38 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{min}$  e  $98,84 \pm 40,69 \text{ min}$ ). A constante de velocidade de eliminação do anestésico do compartimento central foi significativamente menor ( $p < 0,05$ ) no grupo 0,75% ( $-0,0042 \pm 0,0011 \text{ min}^{-1}$ ) do que no grupo 0,5% ( $-0,0080 \pm 0,0027 \text{ min}^{-1}$ ).

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% e a 0,75%, com e sem epinefrina 1:200.000.

Tempo (min)		5	10	15	20	30	40	50	60	120	240
Grupo											
0,5% sem epinefrina n = 10	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
0,75% sem epinefrina n = 7	Média	0,49	0,88	1,29	1,36	1,31	1,16	1,12	0,97	0,75	0,43
	Desvio-padrão	0,16	0,22	0,38	0,43	0,30	0,28	0,26	0,23	0,17	0,15
0,5% com epinefrina n = 10	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
0,75% com epinefrina n = 10	Média	0,37	0,85	1,19	1,26	1,21	1,04	1,01	0,96	0,61	0,29
	Desvio-padrão	0,16	0,28	0,41	0,35	0,29	0,35	0,27	0,26	0,21	0,17

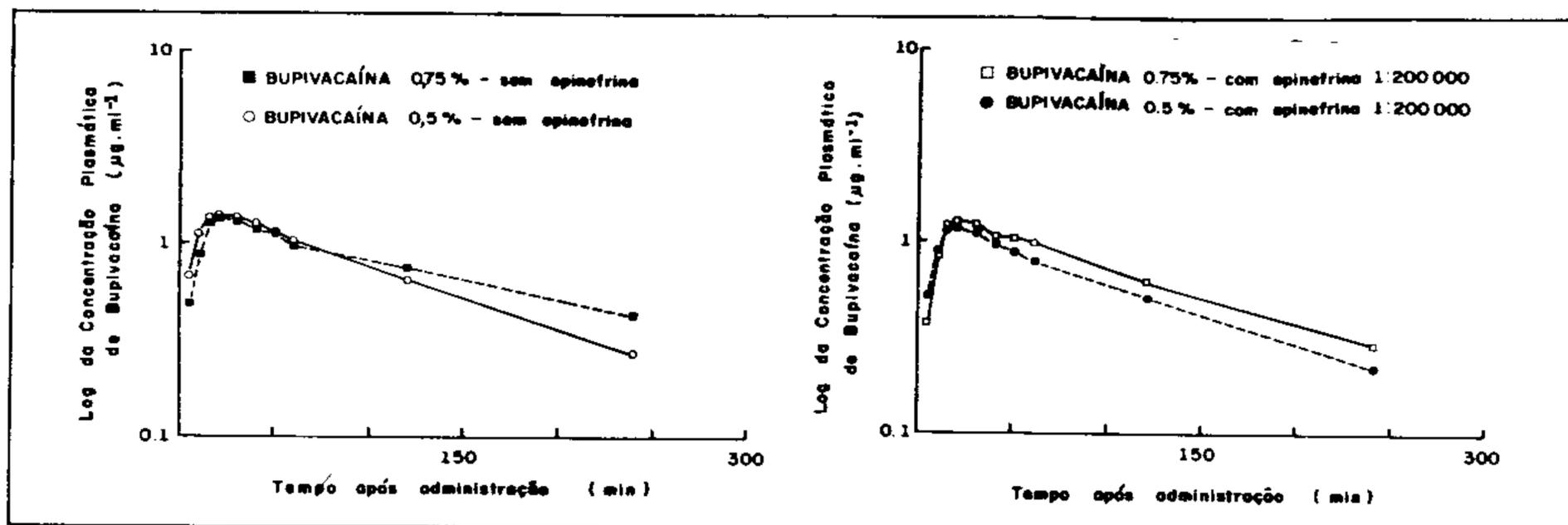


Fig. 1 Curvas de concentrações plasmáticas médias de bupivacaína em função do tempo, após administração peridural em gestantes de termo (150 mg).

Tabela III – Parâmetros farmacocinéticos da bupivacaína em gestantes de termo, após injeção peridural de 150 mg de soluções a 0,5% e a 0,75%, com e sem epinefrina 1:200.000.

Parâmetros	1 $T_p$ min	2 $C_p$ $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$	3 $K_{el}$ $\text{min}^{-1}$	4 $T_{\frac{1}{2}\beta}$ min	5 ASCT $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{min}$
0,5% sem epinefrina n = 10	20,50 5,50	1,51 0,30	- 0,0080 - 0,0027	98,84 40,69	213,23 76,38
0,75% sem epinefrina n = 7	21,00 6,73	1,45 0,40	- 0,0042* - 0,0011	172,36* 33,90	301,59* 80,05
0,5% com epinefrina n = 10	20,50 5,50	1,26 0,20	- 0,0075 - 0,0023	102,40 35,25	171,34 52,80
0,75% com epinefrina n = 10	23,90 6,09	1,32 0,35	- 0,0072 - 0,0034	116,63 57,03	217,28 105,57

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  $T_0$  a  $T_\infty$

\*  $p < 0,05$ , 0,75% sem VS 0,5% sem

Na presença de epinefrina, não foram observadas diferenças significativas nos parâmetros farmacocinéticos estudados, independente da concentração de bupivacaína.

## DISCUSSÃO

A introdução de soluções mais concentradas de bupivacaína na prática clínica foi motivada pelas aparentes vantagens de instalação mais rápida do bloqueio e melhor qualidade de anestesia<sup>4</sup>.

No caso particular da cirurgia obstétrica, não têm sido observadas vantagens no uso de bupivacaína em concentrações superiores a 0,5%<sup>5</sup>. Pelo contrário, a utilização da mesma na concentração de 0,75% tem sido associada a complicações graves em anestesia obstétrica, estando seu uso suspenso nesse grupo de pacientes.

As causas desses insucessos ainda não são claras, e uma etiologia farmacocinética ainda não foi afastada.

Tem sido sugerido que a elevação da concentração da solução de anestésico local torna mais freqüente o aparecimento de toxicidade sistêmica. Braid e Scott<sup>6</sup> observaram entretanto, ao trabalhar com lidocaína e prilocaína sem epinefrina em bloqueio intercostal e peridural, em pacientes não obstétricas, que nenhuma diferença significativa na concentração plasmática do anestésico se associa à elevação da concentração utilizada, uma vez que a dose total do anestésico tenha sido constante. A explicação para esses achados provavelmente

está na relação entre o volume da solução e sua concentração. Se por um lado a maior concentração determina um maior gradiente tecido-plasma, um volume maior de uma solução mais diluída faz com que a área da superfície disponível para sua absorção seja maior.

Dessa forma dever-se-ia esperar comportamento farmacocinético semelhante para as soluções de bupivacaína a 0,5% e a 0,75%, uma vez que a massa de anestésico foi mantida constante em 150 mg.

Na ausência de epinefrina, condição ideal para se observar o efeito da concentração do anestésico sobre sua concentração plasmática, não se observou diferenças significativas nas concentrações plasmáticas determinadas por soluções a 0,5% ou a 0,75% nos diferentes tempos estudados. Entretanto, a área sob a curva de concentração plasmática em função do tempo, que reflete a quantidade total de droga transferida para o compartimento central, foi significativamente maior no grupo onde se utilizou a concentração de 0,75%. Da mesma forma, a meia vida de eliminação do anestésico foi mais lenta para as soluções mais concentradas, provavelmente em função de sua maior transferência a partir do espaço peridural.

As concentrações plasmáticas observadas em todo o estudo estiveram sempre dentro de limites considerados seguros, sendo a maior concentração obtida  $2,22 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  no grupo 0,5% sem epinefrina. Em nenhum caso evidenciou-se qualquer sinal

sugestivo de toxicidade sistêmica do anestésico local.

Na presença de epinefrina algumas modificações foram observadas na farmacocinética de ambas as concentrações, tornando-as bastante semelhantes. Nos estudos iniciais desta série verificou-se que a epinefrina reduz a concentração plasmática venosa máxima média quando associada a soluções a 0,5%<sup>7</sup> e reduz a quantidade total de anestésico transferido para o compartimento central quando associada a soluções a 0,75%<sup>8</sup>. Provavelmente, em função dessas ações da epinefrina, as curvas de concentração plasmática em função do tempo foram próximas para as soluções a 0,5% e a 0,75%.

Recentemente Biscopling et al.<sup>9</sup> trabalhando com bupivacaína a 0,75% em população geriátrica, em doses de 112 mg a 150 mg, observaram concentrações plasmáticas máximas de até  $2,76 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$  que se estabeleceram precocemente, até mesmo 3 min após a injeção do anestésico no espaço peridural. Com base nesses resultados propõem que a maior toxicidade da bupivacaína a 0,75% seja devida a maior velocidade de transferência do anestésico para o compartimento central.

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. III. Estudo comparativo entre soluções a 0,5 e 0,75%.

A bupivacaína a 0,5% ou a 0,75% 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 37 gestantes de termo, submetidas a cesariana eletiva, que receberam soluções de bupivacaína a 0,5% ou a 0,75%, com ou sem epinefrina 1:200.000. As concentrações plasmáticas do anestésico foram determinadas por meio de técnica em cromatografia gás-líquido.

Na ausência de epinefrina, a quantidade total de droga transferida para o compartimento central e a meia vida de eliminação da bupivacaína foram significativamente maiores no grupo que recebeu soluções a 0,75% ( $301,59 \pm 80,50 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}$  e  $172,36 \pm 33,90 \text{ min}$ ) quando comparado com o grupo que recebeu soluções a 0,5% ( $213,23 \pm 76,38 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}$  e  $98,84 \pm 40,69 \text{ min}$ ) ( $p < 0,05$ )

Na presença de epinefrina, não se observaram

Não se observou o mesmo fato nessa série de pacientes. Nenhuma concentração plasmática máxima foi obtida, em todo o estudo, antes de 15 min após a injeção do anestésico. Além disso, evidencia-se na verdade, durante os primeiros 10 a 15 min, uma tendência a concentrações plasmáticas mais elevadas com soluções a 0,5% e não a 0,75%, embora esses dados não sejam significativos. Portanto, é muito pouco provável que uma maior velocidade de transferência inicial do anestésico possa ser implicada na maior toxicidade sistêmica do mesmo no caso das soluções a 0,75%.

Pode-se concluir que nas condições estudadas, a utilização de 150 mg de bupivacaína a 0,5% ou a 0,75% determinou concentrações plasmáticas seguras. As soluções a 0,75% determinaram, entretanto, maior transferência de droga para o compartimento central na ausência de epinefrina, fato esse que pode ter algum papel na maior toxicidade da bupivacaína e que merece outros estudos. A associação de epinefrina à solução de anestésico local mostrou-se mais uma vez importante na profilaxia da toxicidade sistêmica dos anestésicos locais empregados no espaço peridural.

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 cesárea: III. Estudio comparativo entre soluciones a 0,5% y a 0,75%.

La bupivacaína a 0,5% o a 0,75% fue utilizada en anestesia peridural para cesárea en dosis fija de 150 mg, determinandose las concentraciones plasmáticas venosas maternas y los parámetros farmacocinéticos del anestésico. Fueron estudiadas 37 gestantes a término, sometidas a cesárea electiva, que recibieron soluciones de bupivacaína a 0,5% o a 0,75%, con o sin epinefrina 1:200.000. Las concentraciones plasmáticas del anestésico fueron determinadas por medio de técnica en cromatografía gás-líquido.

En la ausencia de epinefrina, la cantidad total de droga transferida para el compartimento central y la media vida de eliminación de la bupivacaína fueron significativamente mayores en el grupo que recibió soluciones a 0,75% ( $301,59 \pm 80,05 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}$  y  $172,36 \pm 33,90 \text{ min}$ ) cuando comparado con el grupo que recibió soluciones a 0,5% ( $213,23 \pm 76,38 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}$  y  $98,84 \pm 40,69 \text{ min}$ ) ( $p < 0,05$ ).

diferenças significativas nas concentrações plasmáticas e nos parâmetros farmacocinéticos estudados, independente da utilização de soluções a 0,5% ou a 0,75%

A maior concentração plasmática obtida em toda a investigação foi de  $2,22 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ , após a utilização de bupivacaína a 0,5% sem epinefrina.

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

En la presencia de epinefrina, no se observaron diferencias significativas en las concentraciones plasmáticas y en los parámetros farmacocinéticos estudiados, independiente de la utilización de soluciones a 0,5% o a 0,75%.

En toda la investigación, la mayor concentración plasmática obtenida fue de  $2,22 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ , después de la utilización de bupivacaína a 0,5% sin epinefrina.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Albright G A — Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology*, 1979; 51: 285-7.
2. Bromage P R — An evaluation of bupivacaine in epidural analgesia for obstetrics. *Can Anaesth Soc J*, 1969; 16: 46-55.
3. Albright G A — Clinical aspects of bupivacaine toxicity. Presentation to the Food and Drug Administration Anesthetic and Life Support Drugs Advisory Committee, 1983.
4. Scott D B, McClure J H, Giasi R M et al. — Effects of concentration of local anaesthetic drugs in extradural block. *Br J Anaesth*, 1980; 52: 1033-7.
5. Dutton D A, Moir D D, Howie H B et al. — Choice of local anaesthetic drug for extradural caesarean section: comparison of 0.5% and 0.75% bupivacaine and 1.5% etidocaine. *Br J Anaesth*, 1984; 56: 1361-8.
6. Braid D P, Scott D B — The systemic absorption of local analgesic drugs. *Br J Anaesth*, 1965; 37: 394-404.
7. Carvalho J C A, Mathias R S, Senra W G et al. — Farmacocinética da bupivacaína em anestesia peridural para cesariana: II. Soluções a 0,5% com e sem epinefrina. *Rev Bras Anest*, 1986; 36: 273-278.
8. Carvalho J C A, Mathias R S, Senra W G et al. — Farmacocinética da bupivacaína em anestesia peridural para cesariana: I. Soluções a 0,75%, com e sem epinefrina. *Rev Bras Anest* 1986; 36: 195-201.
9. Biscopig J, Salomon F, Hempelman G — Plasmapiegel nach lumbaler Periduralanaesthesie mit Bupivacain 0,75%. *Regional-Anaesthesie*, 1984; 7: 48-50.