

EFEITOS HEMODINÂMICOS DA INTOXICAÇÃO AGUDA COM BUPIVACAÍNA E A MISTURA ENANTIOMÉRICA - ESTUDO EXPERIMENTAL EM SUÍNOS

ARTUR UDELSMANN*, SILVIA ELAINE RODOLFO DE SÁ LORENA, SAMIRA UBAID GIRIOLI, WILLIAM ADALBERTO SILVA, ANA CRISTINA DE MORAES

Trabalho realizado no Laboratório de Anestesia Experimental do Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental da FCM / UNICAMP, Campinas, SP

RESUMO

OBJETIVOS. A bupivacaína racêmica tem sido o anestésico local de escolha nos bloqueios regionais pela qualidade e duração de sua anestesia. Sua cardiotoxicidade é motivo de preocupações, e pesquisas têm sido realizadas para encontrar drogas com menor impacto. Seu isômero levógiro, a levobupivacaína, seria menos cardiotóxico pela menor afinidade aos receptores dos canais de sódio do coração, e é uma opção. Em nosso país, uma apresentação contendo 75% do isômero levógiro e 25% do isômero dextrógiro, denominada mistura enantiomérica, está disponível. O objetivo deste estudo foi comparar as repercussões hemodinâmicas da injeção intravascular de uma dose tóxica destes dois agentes em suínos.

MÉTODOS. Suínos da raça Large White foram anestesiados com tiopental, entubados e ventilados mecanicamente, sendo, em seguida, instalada monitorização hemodinâmica com pressão invasiva e cateter de Swan-Ganz numa artéria pulmonar. Após repouso de 30 minutos, os animais foram divididos aleatoriamente em dois grupos, e foi realizada em duplo-cego intoxicação com um dos agentes na dose de 4 mg/kg. Os resultados hemodinâmicos foram avaliados então a um minuto, aos cinco, 10, 15, 20 e 30 minutos.

RESULTADOS. A mistura enantiomérica causou maiores repercussões hemodinâmicas do que a bupivacaína racêmica. Estes resultados se opõem aos encontrados em humanos com o isômero levógiro, mas estão de acordo com achados recentes em animais. Extrapolar resultados de animais para seres humanos requer cautela, e novas pesquisas são necessárias.

CONCLUSÃO. Em suínos, a mistura enantiomérica mostrou-se mais tóxica do que a bupivacaína racêmica, quando grandes doses são injetadas por via endovenosa.

UNITERMOS: Anestésicos. Bupivacaína. Mistura enantiomérica. Hemodinâmica. Intoxicação.

*Correspondência

Av. Prof. Afílio Martini, 213
Campinas - SP
Cep 13083-830
Tel.: (19) 3289-4651 / 9105-8304
Fax: (19) 3521-9561
audelsmann@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

Anestésias loco-regionais requerem, às vezes, doses elevadas de anestésicos locais, e sempre há o risco de ocorrerem reações tóxicas, sobretudo nos sistemas cárdio-vascular e nervoso central, em caso de injeções inadvertidas intravasculares. A bupivacaína, em razão da qualidade de sua anestesia e sua ação prolongada, é um dos anestésicos locais mais utilizados atualmente^{1,2}. Entretanto, desde a publicação, em 1979, de editorial na revista *Anesthesiology* sobre graves efeitos cárdiovasculares da intoxicação com esse agente³, pesquisas têm sido direcionadas na procura de novos anestésicos locais de longa ação e com menor toxicidade.

Embora a bupivacaína seja sintetizada na forma de seus dois isômeros dextrógiro R(+) e levógiro L(-)⁴, até pouco tempo, ela era comercializada somente na forma de mistura racêmica, contendo 50% de cada um destes, mesmo que, desde 1972, já fosse evidenciada a menor toxicidade do isômero levógiro^{5,6}. Recentemente, este isômero levógiro, denominado "levobupivacaína", começou a ser mais estudado e, em modelos animais, foi mostrado que sua dose letal seria até 1,6 maior do que a da mistura racêmica⁷.

Em humanos, a levobupivacaína teria um menor efeito inotrópico negativo e produziria um menor prolongamento dos intervalos PR e QT do eletrocardiograma, característicos da intoxi-

cação da mistura racêmica. Mas este novo agente, embora com a mesma potência analgésica⁸, tem como inconveniente um menor grau de bloqueio motor⁹.

Por esta razão, talvez, a indústria farmacêutica nacional forneça um produto com 75% de isômero levógiro e 25% de isômero dextrógiro, conhecido como "mistura enantiomérica". Por tratar-se de produto genuinamente nacional, pareceu-nos interessante avaliar qual é o seu impacto hemodinâmico no caso de uma intoxicação acidental, comparando-o aos efeitos da bupivacaína racêmica.

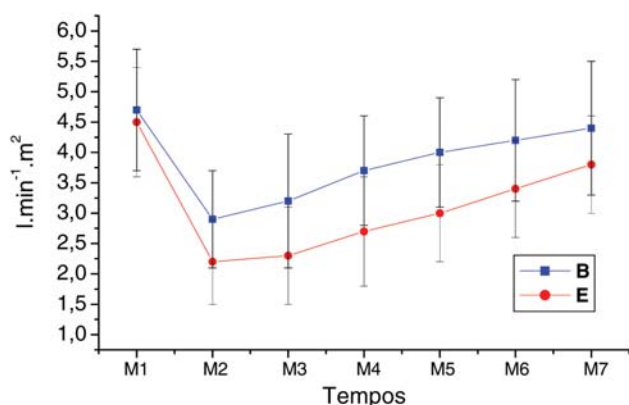
MÉTODOS

Com objetivo de comparar em suínos os efeitos hemodinâmicos de uma intoxicação aguda com as drogas, 40 suínos da raça Large White, em bom estado de saúde após avaliação veterinária, de ambos os sexos, com peso variando entre 20 e 27 kg, foram submetidos ao seguinte protocolo, após aprovação do Comitê de Ética de Experiências em Animais da UNICAMP:

1. Jejum de véspera com livre acesso à água;

2. Na manhã do protocolo, os animais foram pesados e, após acesso venoso em uma das orelhas, a anestesia foi induzida com tiopental sódico 2,5% na dose de 25 mg/kg¹¹;

Figura 1 - Índice cardíaco



3. Calculou-se a superfície corpórea do animal (SC) em metros quadrados, por meio de fórmula clássica da literatura¹²: $SC = (9 \times \text{peso em gramas}^{2/3}) \times 10^{-4}$, introduzindo-a nos parâmetros do monitor multiparamétrico Engstrom AS/3, para cálculo dos valores dos índices corpóreos;

4. Em seguida, o animal foi entubado, conectado a um respirador pneumático por um sistema com reinalação parcial e absorvedor de CO₂ com volume corrente de 15 ml/kg, mantendo-se uma frequência respiratória adequada para obter ETCO₂ entre 32 – 34 mmHg. Ao sistema, acrescentou-se fluxo adicional de 1 litro de O₂ e mediu-se a saturação da hemoglobina em oxigênio por meio de sensor colocado na língua do animal, com o objetivo de se ter sempre um valor superior a 97%. Instalou-se também monitorização ECG;

5. A manutenção da anestesia foi realizada por via venosa, com infusão de 5 mg/kg/h de tiopental;

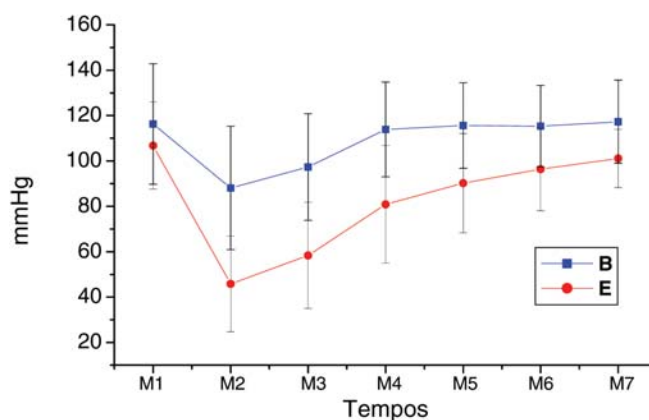
6. Em seguida, foi feita anestesia local, na face interna de uma das coxas do animal, com 5 ml de lidocaína, 1% sem vasoconstritor para incisão e cateterização da artéria femoral e medida da pressão arterial contínua. Posteriormente, e pela mesma incisão, foi dissecada a veia femoral e introduzido cateter de Swan-Ganz 7F até um ramo de uma das artérias pulmonares, confirmado pelo aspecto morfológico da curva de pressão obtida. Assim, foi possível medir o débito cardíaco (DC) por termo-diluição, as pressões arteriais médias (PAm) e a frequência cardíaca (FC). Por meio de fórmula clássica consagrada na literatura, o monitor realizou também o cálculo do índice cardíaco (IC). Neste primeiro tempo, colheu-se uma amostra sanguínea para dosagem de hematócrito e hemoglobina dos animais;

7. Após período de cerca de 30 minutos de estabilização e repouso, foi realizada a primeira série de medidas hemodinâmicas, e estas foram consideradas o padrão (M1);

8. Em seguida, os animais foram aleatoriamente, em duplo-cego, divididos em dois grupos: grupo bupivacaína (B) e grupo mistura enantiomérica (E), e neles foi praticada injeção endovenosa de uma dose tóxica de 4 mg/kg do anestésico local¹³ correspondente, sem o conhecimento do experimentador;

9. Novas medidas hemodinâmicas foram realizadas a um

Figura 2 - Pressão arterial média



minuto, aos cinco, 10, 15, 20 e 30 minutos após a intoxicação (M2 a M7 respectivamente);

10. Ao término, o animal foi sacrificado, ainda sob o efeito da anestesia, com injeção endovenosa de 10 ml de cloreto de potássio a 19,1%.

Posteriormente, o duplo-cego foi revelado e os dados tratados estatisticamente. As variáveis categóricas receberam tratamento estatístico pelo teste de Qui quadrado. Para comparar a distribuição de variáveis numéricas medidas em momento único, foi utilizado o teste T de Student, e para estudo das variáveis numéricas medidas nos vários tempos, foi utilizada a análise de variância para medidas repetidas (ANOVA). Foram ainda utilizados o teste de Duncan, para comparar os grupos em cada momento, e o teste de perfil de contrastes, para analisar a evolução entre os tempos em cada grupo. O nível de significância adotado foi de 5%, ou seja, $p < 0,05$.

RESULTADOS

Os grupos foram homogêneos na distribuição por sexo ($p=0,803$), peso ($p=0,73$), hematócrito ($p=0,43$), hemoglobina ($p=0,19$) e superfície corpórea ($p=0,69$). Não houve diferença entre os grupos no repouso em nenhum dos parâmetros hemodinâmicos medidos.

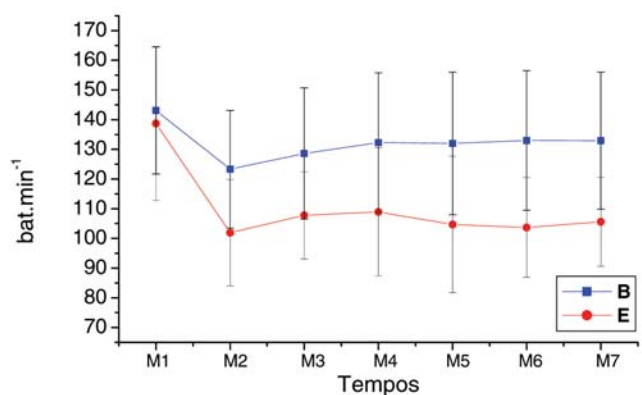
Após a intoxicação, houve queda do índice cardíaco (Figura 1) nos dois grupos, esta porém foi estatisticamente mais importante no grupo E, assim se mantendo até M6 ($p=0,004$). Até o fim do experimento, em ambos os grupos, o índice cardíaco não retornou a valores semelhantes aos de repouso ($p < 0,001$).

Houve queda significativa da FC (Figura 3) após a intoxicação, nos dois grupos, porém esta foi mais importante em E, e esta diferença se manteve até o fim do experimento ($p < 0,001$). Nos dois grupos, a FC não retornou a valores comparáveis aos de repouso até M7 ($p=0,003$).

DISCUSSÃO

A levobupivacaína proporciona menor bloqueio motor do que a mistura racêmica^{7,14-17}, por esta razão, talvez houvesse um interesse na adição de pequena quantidade do isômero dextrógiro para

Figura 3- Frequência cardíaca



minimizar o efeito¹⁶. A indústria nacional comercializou este produto e, desde então, ele tem larga utilização em nosso meio, sendo reputado, inclusive, por menor toxicidade.

Tratando-se de formulação existente somente em nosso país, propusemo-nos a investigar sua cardiotoxicidade em suínos, comparando com os efeitos da bupivacaína racêmica. A menor toxicidade cardíaca do isômero S(-) seria devido à sua menor afinidade pelos canais de sódio das células cardíacas, inferior àquela do isômero R(+)¹⁸ que foi demonstrada em cobaias. Tais dados, no entanto, devem ser olhados com alguma reserva antes de serem extrapolados para humanos.

Em consonância ao demonstrado por outros autores, também em animais, comparando levobupivacaína, bupivacaína racêmica, ropivacaína, e que encontraram toxicidade semelhante¹⁹ ou mesmo maior^{20,21} da levobupivacaína, nossos resultados mostraram uma maior repercussão hemodinâmica da mistura enantiomérica e, em menor grau, da bupivacaína racêmica num modelo suíno de intoxicação aguda, como a que acontece por ocasião de injeção intravenosa acidental na prática de uma anestesia loco-regional. Tal fato foi evidente na queda significativamente mais importante do índice cardíaco, da pressão arterial média, da frequência cardíaca e do índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo.

Estes resultados confirmam, em modelo mais homogêneo, resultados obtidos anteriormente comparando-se estas drogas em cães²². Resultados em animais devem ser enxergados com cautela, sua extensão a humanos requer certa prudência, no entanto, devem permitir reflexões e incentivar estudos mais aprofundados, haja vista de tratarem-se de uma segunda série com resultados semelhantes.

Acidentes por ocasião de anestésias loco-regionais com injeção intravascular de doses elevadas e reações tóxicas, vêm se reduzindo drasticamente nos últimos 30 anos, caindo de 0,2 % a 0,01%, e os bloqueios nervosos periféricos ainda respondem pela maioria destes casos (7,5 por 10.000)²³. Tais reflexões devem estimular novos esforços, de maneira a chegarmos a drogas e técnicas que permitam alcançar uma morbi-mortalidade significativamente pequena, para proteger nossos pacientes de efeitos indesejáveis e imprevisíveis das técnicas de anestesia loco-regional com altas

doses de anestésicos.

CONCLUSÃO

Este trabalho mostrou, em suínos, que a mistura enantiomérica é mais cardiotóxica do que a bupivacaína racêmica, quando grandes doses são injetadas por via endovenosa, como acidentalmente acontece durante anestésias loco-regionais.

AGRADECIMENTOS

Ao Laboratório Cristália

Conflito de interesse: não há.

SUMMARY

HAEMODYNAMIC EFFECTS OF INTOXICATION WITH BUPIVACAINE AND ENANTIOMERIC EXCESS MIXTURE. EXPERIMENTAL STUDY IN SWINE

BACKGROUND. Racemic bupivacaine has been the local anaesthetic of choice in regional blocks due to quality and duration of anesthesia. However its cardiovascular toxicity has been a source of concern and research has been made for lesser impact drugs. One choice is its levogyre isomer, levobupivacaine, apparently less cardiotoxic due a lower affinity to the heart sodium channels. In Brazil, a drug containing 75% of levogyre isomer and 25% of dextrogyre isomer, called enantiomeric excess mixture, is available. This study intends to evaluate haemodynamic effects of the intravascular injection of a toxic dose of both agents in swine.

METHODS. Large White pigs were anaesthetized with thiopental, intubated and placed on mechanical ventilation. Haemodynamic monitoring was performed with an invasive blood pressure and Swan-Ganz catheter on a pulmonary artery. After a 30 minute rest period, animals were randomly divided in two groups and the intoxication was performed on a double-blind method with 4 mg.kg⁻¹ of one of the drugs. Haemodynamic parameters were then evaluated at 1, 5, 10, 15, 20 and 30 minutes.

RESULTS. The enantiomeric excess mixture caused greater haemodynamic effects than the racemic bupivacaine. These results diverge from those found in humans with levogyre isomer but are similar to recent results reported in animals. Care should be taken when extrapolating data obtained in swine to humans and further research is necessary.

CONCLUSION. When high doses are injected in swine, the enantiomeric excess mixture was more toxic than the racemic bupivacaine. [Rev Assoc Med Bras 2007; 53(6): 502-5]

KEY WORDS: Anesthetics. Bupivacaine. Enantiomeric excess mixture. Haemodynamic. Intoxication.

REFERÊNCIAS

- Groban L, Deal DD, Vernon JC et al - Cardiac resuscitation after incremental overdosage with lidocaine, bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in anesthetized dogs. *Anesth Analg* 2001;92:37-43.
- Chang DH-T, Ladd LA, Copeland S et al - Direct cardiac effects of intracoronary bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine in the

- sheep. *Br J Pharmacol* 2001;132:649-658.
3. Albright GA - Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology* 1979;51:285-287.
 4. Ohmura S, Kawada M, Ohta T et al - Systemic toxicity and resuscitation in bupivacaine, levobupivacaine, or ropivacaine-infused rats. *Anesth Analg* 2001;93:743-748.
 5. Aberg G - Toxicological and local anaesthetic effects of optically active isomers of two local anaesthetic compounds. *Acta Pharmacol Toxicol* 1972;31:273-286.
 6. Luduena FP, Bogado EF, Tullar BF - Optical isomers of mepivacaine and bupivacaine. *Arch Int Pharmacodyn* 1972;200:359-369.
 7. Foster RH, Markham A - Levobupivacaine. A review of its pharmacology and use as a local anaesthetic. *Drugs* 2000;59:551-579.
 8. Lyons G, Columb M, Wilson RC et al. - Extradural pain relief in labour: potencies of levobupivacaine and racemic bupivacaine. *Br J Anaesth*, 1998;81:899-901.
 9. Héctor JL, Columb MO - The relative motor blocking potencies of bupivacaine and levobupivacaine in labour. *Anesth Analg*, 2003;97:1509-1513.
 10. Bardsley H, Gristwood R, Baker H et al - A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and rac-bupivacaine following intravenous administration to healthy volunteers. *Br Clin Pharmacol*. 1998;46:245-9.
 11. Smith AC, Ehler WJ, SwindleMMI. Anesthesia and analgesia in swine, em: Kohn DF, Wixson SK, White WJ, et al. *Anesthesia and analgesia in laboratory animals*. New York: Academic Press; 1997. p.313-36.
 12. Ettinger SJ. *Textbook of veterinary internal medicine*. Philadelphia: WB Saunders; 1975. p.146.
 13. Lefrant JY, Muller L, La Coussaye JE, Lalourcey L, et al. Hemodynamic and cardiac electrophysiologic effects of lidocaine-bupivacaine mixture in anesthetized and ventilated piglets. *Anesthesiology*. 2003;98:96-103.
 14. Delfino J, Vale NB. Bupivacaína levógiro a 0,5% pura versus mistura enantiomérica de bupivacaína (S75-R25) a 0,5% em anestesia peridural para cirurgia de varizes. *Rev Bras Anesthesiol*. 2001;51:474-81.
 15. Tanaka PP, Souza RO, Salvalaggio MFO, Tanaka MAA. Estudo comparativo entre bupivacaína a 0,5% e a mistura enantiômera de bupivacaína (S75-R25) a 05% em anestesia peridural em pacientes submetidos a cirurgia ortopédica de membros inferiores. *Rev Bras Anesthesiol*. 2003;53: 331-337.
 16. Gonçalves RF, Lauretti GR, Mattos AI. Estudo comparativo entre bupivacaína 0,5% e mistura enantiomérica de bupivacaína (S75-R25) em anestesia peridural. *Rev Bras Anesthesiol*. 2003;53:169-76.
 17. Lacassie HJ, Columb MO. The relative motor blocking potencies of bupivacaine and levobupivacaine in labor. *Anesth Analg*. 2003;97:1509-13.
 18. Valenzuela C, Snyders DJ, Bennett PB, et al. Stereoselective block of cardiac sodium channels by bupivacaine in guinea pig ventricular myocytes. *Circulation*. 1995;92:3014-24.
 19. Royse CF, Royse AG. The myocardial and vascular effects of bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine using pressure volume loops. *Anesth Analg*. 2005;101:679-87.
 20. Masuda R, Takeda S, Yoshii S, et al. Levobupivacaine exerts the most detrimental effect on the cardiovascular system among enantiomers of bupivacaine in anesthetized dogs. *Anesthesiology*. 2004;101:A652.
 21. Jung CW, Lee KH, Choe YS, et al. Comparison of resuscitative effect of insulin between bupivacaine and levobupivacaína induced cardiovascular collapse in dogs. *Anesthesiology*. 2004;101:A649.
 22. Udelsmann A, Munhoz DC, Silva WA, Moraes AC, Marcondes G. Comparação entre os efeitos hemodinâmicos da intoxicação aguda com bupivacaína racêmica e a mistura com excesso enantiomérico de 50% (S75-R25). Estudo experimental em cães. *Rev Bras Anesthesiol*. 2006;56:391-401.
 23. Cox B, Durieux ME, Marcus MA. Toxicity of local anaesthetics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2003;17:111-36.

Artigo recebido: 12/02/07
Aceito para publicação: 15/09/07
