

Bupivacaína Levógira a 0,5% Pura versus Mistura Enantiomérica de Bupivacaína (S75-R25) a 0,5% em Anestesia Peridural para Cirurgia de Varizes *

Plain 0.5% Levogyrous Bupivacaine versus 0.5% Bupivacaine Enantiomeric Mixture (S75-R25) in Epidural Anesthesia for Varicose Vein Surgery

José Delfino, TSA¹, Nilton Bezerra do Vale, TSA²

RESUMO

Delfino J, Vale NB – Bupivacaína Levógira a 0,5% Pura versus Mistura Enantiomérica de Bupivacaína (S75-R25) a 0,5% em Anestesia Peridural para Cirurgia de Varizes

Justificativa e Objetivos – A cardiotoxicidade da bupivacaína racêmica (50:50) ainda é a grande variável relacionada à segurança de indicação nos bloqueios regionais que exigem massas e volumes elevados. Recentes experimentações em animais sugerem que a modificação da relação enantiomérica da bupivacaína racêmica poderia contribuir para sua eficácia terapêutica e diminuição de sua toxicidade potencial. O objetivo do presente estudo foi comparar a eficiência da mistura enantiomérica de bupivacaína (S75-R25) com a levógira pura S(-100) na anestesia peridural lombar para cirurgias de varizes dos membros inferiores.

Método – O estudo envolveu 30 pacientes do sexo feminino com idades entre 15 e 65 anos, estado físico ASA I ou II, programados para cirurgia eletiva de varizes. Em teste aleatório e duplamente encoberto, os pacientes foram divididos em dois grupos de 15: Grupo S75-R25 - 20 ml (100 mg) de mistura enantiomérica de bupivacaína a 0,5% (S75-R25) - e Grupo Levógiro - 20 ml (100 mg) de bupivacaína levógira S(-100%) a 0,5% sem adjuvante. Foram comparadas as características dos bloqueios sensitivo e motor bem como a incidência de efeitos colaterais.

Resultados – Foram detectadas diferenças intergrupais relacionadas às características demográficas e um maior tempo cirúrgico no grupo S75-R25. A dispersão mais rápida e a menor potência analgésica da mistura isomérica exibiram significância estatística. Não houve diferença significativa relacionada à ocorrência de efeitos colaterais. O grupo levógiro apresentou menor relaxamento muscular.

Conclusões – A redução da incidência de efeitos colaterais, a receptividade do método pelos pacientes, a ausência de sintomatologia neurológica transitória pós-operatória apontam para a aplicação segura de ambas as soluções em anestesia peridural lombar para cirurgia de varizes dos membros

inferiores. A casuística, entretanto, não é ainda suficiente para permitir conclusões definitivas.

UNITERMOS – ANESTÉSICOS, Local: bupivacaína, levobupivacaína; TÉCNICAS ANESTÉSICAS, Regional: peridural.

SUMMARY

Delfino J, Vale NB – Plain 0.5% Levogyrous Bupivacaine versus 0.5% Bupivacaine Enantiomeric Mixture (S75-R25) in Epidural Anesthesia for Varicose Vein Surgery

Background and Objectives – The cardiotoxic effect of racemic bupivacaine (50:50) is still the major safety-related variable for regional blocks requiring higher concentrations and volumes. Recent animal studies suggested that the manipulation of racemic bupivacaine enantiomers could contribute for a better therapeutic efficacy by decreasing its potential toxicity. This study aimed at evaluating the efficacy of 0.5% bupivacaine enantiomeric mixture (S75-R25) as compared to plain S(-100%) bupivacaine in lumbar epidural anesthesia for varicose vein surgery.

Methods – Participated in this randomized double-blind study 30 female patients aged 15 to 65 years, physical status ASA I or II scheduled for elective lower limb varicose vein surgery, who were allocated into two groups: S75-R25 Group – 20 ml (100 mg) of 0.5% (S75-R25) bupivacaine; and Levogyrous Group - 20 ml (100 mg) of 0.5% plain S(-100) bupivacaine without adjuvants. Characteristics of sensory and motor block as well as the incidence of side effects were investigated.

Results – Significant demographic differences and a longer surgical time were found in the S75-R25 Group. Faster spread and lower analgesic effects of the isomeric mixture were statistically significant. Motor block was significantly deeper in the S75-R25 Group. Side effects were negligible for both groups.

Conclusions – Fewer side effects, good patients acceptance and the lack of post-operative transient neurological symptoms point towards the safety of both solutions in lumbar epidural anesthesia for elective varicose vein surgery. The sample, however, is still small for final conclusions.

KEY WORDS – ANESTHETICS, Local: bupivacaine, levobupivacaine; ANESTHETIC TECHNIQUES, Regional: epidural

* Recebido da (Received from) Clínica Materna – Natal – RN

1. Professor de Anestesiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN

2. Professor de Farmacologia e Anestesiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN

Apresentado (Submitted) em 27 de março de 2001

Aceito (Accepted) para publicação em 22 de maio de 2001

Correspondência para (Mail to):

Dr. José Delfino

Rua Prof. Antonio Fagundes, 1849

59054-390 Natal, RN

E-mail: delfino@digj.com.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2001

INTRODUÇÃO

A cardiotoxicidade da bupivacaína racêmica (50:50) constituiu-se até recentemente na grande variável relacionada à segurança de sua indicação nos bloqueios regionais com massas e volumes elevados. Atualmente existem duas alternativas relativamente seguras: a S(-)ropivacaína e a S(-)bupivacaína. Elas exercem atividade nas membra-

nas biológicas, agindo preferencialmente em receptores específicos no interior dos canais de sódio voltagem-tempo dependentes da membrana neuronal^{1,2}.

Seu efeito vasoconstritor intrínseco asseguraria menor absorção a partir do local de injeção com redução do nível plasmático³. Os diferentes graus de lipossolubilidade de ambas as drogas também deveriam exercer um papel importante, determinado pela presença do radical propil e butil em suas respectivas moléculas, pois o maior número de átomos de carbono relaciona-se diretamente a uma maior lipossolubilidade. Assim, o radical butil da molécula da S(-) bupivacaína acarretaria maior potência em relação ao radical propil da S(-)ropivacaína com as vantagens correspondentes^{4,5}.

Entretanto, embora apresente maior segurança em função da menor cardiotoxicidade, ambas as drogas exibem em contrapartida um menor relaxamento muscular e não são equipotentes, quando comparadas às mesmas concentrações de suas misturas racêmicas correspondentes. Sem dúvida, os anestésicos locais levógiros são eficazes para bloqueios regionais sem drogas adjuvantes, em cirurgias de parede, mas nem tanto em cirurgias intracavitárias^{6,7}.

Recentes experimentações em animais sugerem que a modificação da relação enantiomérica da bupivacaína racêmica poderia contribuir para sua eficácia e diminuição de sua toxicidade potencial^{8,9}.

O objetivo do presente estudo foi comparar a eficácia da mistura enantiomérica de bupivacaína (S75-R25) com a levógiro pura S(-100) na anestesia peridural lombar para cirurgia de varizes dos membros inferiores.

MÉTODO

Após a aprovação da Comissão de Ética do Hospital, participaram do estudo 30 pacientes do sexo feminino com idade igual ou superior a 15 anos, estado físico ASA I ou II, escaladas para cirurgia de varizes dos membros inferiores e submetidas à anestesia peridural em estudo duplamente encoberto e aleatório, com bupivacaína racêmica balanceada ou levobupivacaína. Além de recusa da paciente, os critérios de exclusão foram doenças neurológicas, cardiopulmonares, hepatorenais e psiquiátricas, bem como o abuso de drogas. As pacientes foram divididas em dois grupos de 15, correspondentes às soluções injetadas no espaço peridural. Grupo S75-R25: 20 ml (100 mg) de mistura enantiomérica de bupivacaína a 0,5% (S75-R25); Grupo levógiro: 20 ml (100 mg) de bupivacaína levógiro pura S(-100) a 0,5%. Na visita pré-anestésica, não foi prescrita medicação alguma. Na sala de operação as pacientes foram monitorizadas com esfigmomanômetro (método não invasivo) para medida da pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD), oxímetro de pulso, para medida da SpO₂ e eletrocardiograma (ECG) contínuo em CM5. Após venóclise, com início de infusão de solução glicosada a 5%, foi realizado o bloqueio peridural com agulha Tuohy 18G no espaço L₄-L₅, com a paciente em posição sentada, após infiltração da pele e sub-

cutâneo com lidocaína a 1% sem vasoconstritor. O espaço peridural foi identificado pela perda de resistência à injeção de ar sob pressão contínua, sendo injetado lentamente (4 ml.min⁻¹) o volume de 20 ml (100 mg) de uma das soluções de bupivacaína, previamente preparadas e codificadas por outro anestesiologista.

Para avaliação do bloqueio sensitivo e motor, os seguintes parâmetros foram pesquisados:

- a) Latência – tempo decorrido entre o final da injeção peridural e ausência de dor à picada de agulha na área sensitiva correspondente ao nível de punção;
- b) Nível superior do bloqueio – nível mais alto sem resposta à picada de agulha (intervalo de 2 min) após três estimulações sucessivas;
- c) Tempo máximo de dispersão cranial – tempo decorrido entre a injeção peridural e o momento em que foi atingido o nível máximo de bloqueio sensitivo;
- d) Duração da analgesia cirúrgica – tempo decorrido entre a injeção peridural e o momento em que a paciente apresentasse a primeira queixa espontânea de dor não estimulada, levando à prescrição de analgésico por via sistêmica;
- e) Avaliação do bloqueio motor através da escala de Bromage;
- f) As variações da pressão arterial sistólica (PAS), frequência cardíaca (FC) em tempos programados na sala de operação (SO): antes da punção; após a injeção do anestésico e retorno ao decúbito dorsal; a cada 5 minutos na primeira hora e a cada 15 minutos após a segunda hora.

Foram registradas as intercorrências adversas na SO e na sala de recuperação pós-anestésica (SRPA): dor à injeção, tremores, náuseas, vômitos, bradicardia (igual ou inferior a 25% do controle) e diminuição da SpO₂ (abaixo de 90%). Constaram do protocolo para correção de eventuais intercorrências na SO e SRPA: aumento de velocidade de infusão de cristalóides para queda na PAS até 20% da inicial; atropina em caso de FC abaixo de 60 bpm; fenilefrina em caso de PAS diminuída em 25% da inicial; oxigênio (cateter nasal) para SpO₂ abaixo de 90%; meperidina para abolir tremores. O grau de satisfação referido pelas pacientes foi obtido através de impressões subjetivas: excelente, bom e ruim. A comparação estatística entre as medidas intervalares (dados demográficos, latência, duração e tempo de dispersão) foi feita pelo teste *t* de Student. A comparação das medidas não-paramétricas foi feita pelo teste exato de Fisher e pelo Qui-quadrado. Os níveis de significância foram estabelecidos em *p* < 0,05.

RESULTADOS

As características demográficas e a duração dos procedimentos estão relacionados na tabela I.

**BUPIVACAÍNA LEVÓGIRA A 0,5% PURA VERSUS MISTURA ENANTIOMÉRICA DE BUPIVACAÍNA (S75-R25)
A 0,5% EM ANESTESIA PERIDURAL PARA CIRURGIA DE VARIZES**

Tabela I – Características Demográficas e Duração da Cirurgia

Parâmetros	Grupo S75-R25	Grupo Levógiro	
Idade (anos)	42,4 ± 10,0 (28 – 61)	37,8 ± 13,4 (15 – 59)	
Peso (kg)	62,9 ± 11,1*	55,1 ± 6,9	p < 0,05
	(51 – 94)	(52 – 76)	
Altura (m)	1,59 ± 0,09 (1,45 – 1,80)	1,57 ± 0,06 (1,46 – 1,72)	
Duração da cirurgia (min)	121,3 ± 26,0*	88,0 ± 38,0	p < 0,05
	(65 – 180)	(45 – 165)	

* Média ± DP (teste t de Student)

Diferenças intergrupais significativas foram encontradas para as variáveis “peso” e “duração da cirurgia”: as pacientes do grupo S75-R25 apresentaram maior índice ponderal e o tempo do procedimento cirúrgico foi significativamente mais prolongado (p < 0,05).

A tabela II exibe os tempos de latência da analgesia, os tempos máximos de dispersão cranial em minutos, bem como os níveis máximos de bloqueios (moda). A dispersão mais rápida da mistura isomérica revelou significância estatística (p < 0,05).

Tabela II – Latência e Tempo para Atingir Nível mais Alto de Bloqueio Sensitivo

	Grupo S75-R25	Grupo Levógiro	
Latência de analgesia (min) *	5,7 ± 1,7	6,5 ± 5,3	
Tempo máximo de dispersão (min) *	12,1 ± 2,6*	17,2 ± 2,2	p < 0,01
Nível máximo (moda)	T7 (T3 – T12)	T10 (T4 – T12)	

t de Student e Exato de Fisher

* Valores expressos pela Média ± DP

Na tabela III estão relacionadas as variáveis relacionadas à avaliação do efeito analgésico: primeira queixa espontânea de dor, o percentual de solicitação de analgésico

Tabela III – Avaliação do Efeito Analgésico

	Grupo S75-R25	Grupo Levógiro	
Primeira queixa espontânea de dor (h)	5,2 ± 0,9* (4,0 – 7,0)	6,9 ± 1,7 (3,0 – 9,5 h)	p < 0,05
Número de pacientes que solicitaram analgésico no pós-operatório	5/15 (33,3%)	3/15 (26,6%)	
Avaliação das pacientes			
Excelente	13* (84,5%)	5 (33,3%)	
Bom	0	10* (66,6%)	
Ruim	2 (15,5%)	0	

* p < 0,05, teste de Fisher

pós-operatório e a avaliação subjetiva das pacientes. A mistura isomérica exibiu menor potência analgésica (p < 0,05). Treze pacientes do grupo S75-R25 referiram o método como “excelente” (84,5%) e dez do grupo levógiro como “bom” (66,6%).

Os efeitos colaterais estão incluídos na tabela IV. As incidências de hipotensão, bradicardia, tremor, retenção vesical e dor à injeção não foram significantes do ponto de vista estatístico. Na figura 1 estão expostos os diferentes graus de bloqueio motor obtidos através da escala de Bromage. O grupo levógiro exibiu menor relaxamento muscular com referência ao grau 3 e maior ausência de bloqueio motor – grau zero (p < 0,05).

Tabela IV – Incidência de Efeitos Adversos

	Grupo S75-R25	Grupo Levógiro
Hipotensão arterial	3 (20%)	2 (13,3%)
Bradicardia	3 (20%)	0
Tremor	3 (20%)	1 (6,6%)
Náusea e vômito	1 (6,6%)	0
Dor à injeção	1 (6,6%)	0

Sem significância estatística

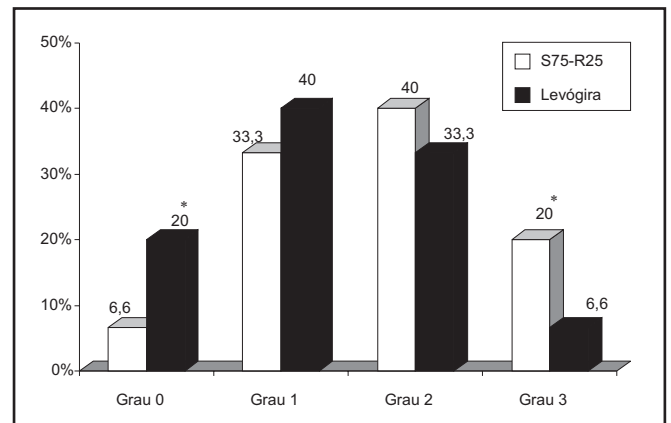


Figura 1 - Graus de Bloqueio Motor (Bromage)
* Teste X₂; p < 0,05

DISCUSSÃO

A S(-)ropivacaína e a S(-)bupivacaína, anestésicos locais estruturalmente relacionados à mepivacaína, apresentam potências equivalentes por exibirem perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos semelhantes. São menos cardiotoxicos quando comparados as suas respectivas formas racêmicas, principalmente porque possuem pKa, lipossolubilidade, Vdss, t_{1/2} β e ligações às proteínas, alterando a cinética na biofase e, especificamente, o efeito depressor cardíaco ⁴.

A presença exclusiva de aminoácidos levógiros na formação dos canais de sódio na fibra amielínica e nos nódulos de Ranvier da fibra motora aceleraria a velocidade de ligação (transdução) e desacoplamento droga *versus* receptor, em função de uma estereosseletividade decorrente de potencial modificação na afinidade e atividade intrínseca, o que está potencialmente relacionado ao menor relaxamento muscular em relação à forma dextrógira e à forma racêmica ⁴.

A partir dessas asserções, algumas questões seriam relevantes. Em primeiro lugar, constitui uma excelente técnica de bloqueio espinal a escolha de anestésicos locais levógiros para cirurgias que não exijam relevante bloqueio motor como cirurgia de varizes e ortopédicas dos membros inferiores e a analgesia do parto. Além disso, modificações do método poderiam superar com relativa segurança o “inconveniente” de um menor bloqueio motor na anestesia peridural. À primeira vista, o aumento da massa e do volume; entretanto, uma maior massa em um menor volume, ou vice-versa, possivelmente exibiriam os mesmos efeitos. A associação de maiores concentrações a maiores volumes, na tentativa de se melhorar a qualidade do bloqueio, ocorreria às expensas do aumento da neuro e cardiotoxicidade, invalidando a finalidade precípua dos anestésicos locais levógiros ¹⁰. Uma segunda possibilidade seria o emprego do bloqueio lombar raqui-peridural combinado, por ser possível tirar partido das vantagens inerentes às duas vias, com redução de massa e volume. A terceira alternativa seria a utilização subaracnóidea, pois por esta via obtém-se sempre um bloqueio sensitivo de boa qualidade e um bloqueio neuromuscular efetivo (Bromage 3), apesar da maior latência e menor duração ¹¹. Outra possibilidade importante seria a utilização (já implementada na prática) de anestésicos locais levógiros associados a opióides hidro e/ou lipossolúveis, pois a potencialização do efeito analgésico diminuiria em parte a necessidade de um maior relaxamento muscular compatível para determinados procedimentos intracavitários como as cesarianas ^{6,7}.

É perfeitamente previsível que a bupivacaína racêmica (o somatório equimolecular das frações levóginas e dextróginas) proporcione um bloqueio mais efetivo em decorrência de uma inibição menos seletiva e mais duradoura do gNa⁺ no ionóforo da membrana. A assertiva de que para se obter um adequado bloqueio motor seria necessário aumentar o volume da solução anestésica tem sido observado com o anesté-

sico local aquirático – lidocaína. Entretanto, o simples aumento de volume para incrementar o miorelaxamento não nos parece ser a melhor solução com os anestésicos locais levógiros. A utilização de S(-)ropivacaína a 1% com volume proporcional à estatura promove bom nível de analgesia, porém proporciona um bloqueio motor de membros inferiores pouco intenso, adequado apenas para realização de procedimentos de parede abdominal e períneo ¹².

O uso de 20 ml de S(-)ropivacaína a 0,75% e 1% não exhibe diferenças significativas relacionadas ao bloqueio motor máximo (Bromage 3) ^{13,14}. O mesmo raciocínio é válido para o volume de 20ml de S(-)bupivacaína a 0,5% ¹⁵. O emprego de 30 ml de S(-)bupivacaína (27 ml de S(-)bupivacaína a 0,5% mais 3 ml de opióide) forneceu resultados semelhantes ⁶.

A experiência clínica com a resolução da ropivacaína e bupivacaína racêmicas mostrou-se vantajosa em termos de redução do potencial cardiotoxic, mas não quanto à eficácia do bloqueio neural. Por conseguinte, a estereoespecificidade dessas drogas nos coloca frente a mais uma abordagem metodológica empregada no presente trabalho: a utilização de misturas de enantiômeros com percentuais diferentes com predomínio dos levógiros na solução, ou seja, soluções balanceadas de mistura de isômeros da bupivacaína que continuam a desviar a luz polarizada no sentido anti-horário ^{8,9}. Resultados preliminares em nervo ciático e veia jugular canulizada em ratos com ECG contínuo permitiriam afirmar que as misturas em diferentes proporções (SR± 90:10, SR± 80:20 e SR75:25) exibem um padrão semelhante à bupivacaína racêmica (SR±50:50) tanto em relação à latência, duração de ação e um padrão análogo a bupivacaína levógira - S(-) 100%), quanto à depressão cardiocirculatória ⁵.

No presente estudo, as características demográficas não se mostraram uniformes, na medida em que foram encontradas diferenças ponderais intergrupais estatisticamente significativas, bem como na duração dos procedimentos cirúrgicos envolvidos. Poder-se-ia argüir que, em se tratando de procedimentos de mesmo porte e complexidade, as diferenças ponderais poderiam ter sido a causa do aumento do tempo cirúrgico no grupo isomérico por conta de dificuldade de consecução da técnica cirúrgica no grupo S75-R25 (mistura isomérica). De qualquer maneira, esses achados não invalidam os resultados nem comprometem o raciocínio decorrente, pois os anestésicos locais foram injetados em volume e dose fixos .

Com referência a latência e o tempo necessário para se atingir nível espinal mais alto ficou bem estabelecida a tendência de dispersão mais rápida da mistura isomérica possivelmente em virtude da menor atividade vasoconstritora intrínseca (Tabela II). Vale lembrar que a ação vasoconstritora do anestésico local natural cocaína decorrente de bloqueio da recaptção neuronal de catecolaminas é mais inerente a seu isômero levógiro ^{4,5}. No que tange a avaliação do efeito analgésico, através da primeira queixa espontânea de dor não estimulada, os resultados sugerem que o enantiômero levógiro puro exibiria, de forma aparentemente paradoxal, maior potência, quando comparada à mistura isomérica (Tabela

III). Curiosamente, Åberg demonstrou, no nervo, efeito mais duradouro do isômero S(-) em relação ao isômero R(+) ¹⁶. Esta aparente contradição poderia ser explicada pela estereosseletividade na microvasculatura. O isômero S(-) causa mais vasoconstrição do que o isômero R(+), conforme referendado por Aps e Reynolds ¹⁷. Estes efeitos deveriam favorecer o retardo na captação e redistribuição da droga no local de aplicação. Tais evidências *in vivo* reforçam as constatações *in vitro*, dando conta de que o enantiômero S(-) é um bloqueador intrinsecamente mais fraco nos nódulos de Ranvier, pois o efeito vasoconstritor no local da injeção peridural dificultaria a difusão perineural para o bloqueio da condução saltatória das fibras mielinizadas. Este fato nos direciona a outras questões essenciais como qual seria o real papel do enantiômero R(+) na potencialização do bloqueio anestésico, ou ainda, como a estereoisomeria de tais drogas estaria refletida na farmacocinética ou na farmacodinâmica da transmissão nervosa e cardiovascular. À guisa de curiosidade, o isômero levógiro da tubocurarina ou seu racemado exercem bloqueio desprezível do receptor nicotínico da placa motora; somente a d-tubocurarina bloqueia o influxo de sódio na placa motora (N1), bem como exerce efeito ganglioplégico (N2), o que justifica o seu efeito hipotensor ⁴.

A pequena incidência de efeitos colaterais para ambos os grupos não apresentou significância estatística, o que demonstra a validade clínica do método peridural para cirurgias extracavitárias (Tabela IV).

Os graus de bloqueio motor, aferidos através da escala de Bromage, ratificam a menor ação do enantiômero levógiro sobre as fibras motoras (Figura 1). A evidência daí extraída permite inferir que a presença do isômero R(+) na formulação avaliada (mistura isomérica), deveria ser importante para a eficácia bloqueadora neuronal em fibras mielínicas relacionada à contração muscular. Desde a década de 30, ficou reconhecida a elevada toxicidade miocárdica do isômero dextrógiro semi-sintético da cocaína ⁵. A reduzida incidência de efeitos colaterais, a receptividade positiva do método pelas pacientes e a ausência de sintomatologia neurológica transitória pós-operatória apontam para a exequibilidade de aplicação segura de ambas as soluções em anestesia peridural lombar para cirurgias de varizes de membros inferiores. O maior grau bloqueio motor do grupo S75-R25 poderá ser um diferencial a favor de seu emprego na anestesia peridural em que se deseja relaxamento muscular.

Entretanto, nossa casuística não é ainda suficiente para se chegar a conclusões definitivas em função do pequeno número de pacientes. Fazem-se, pois, necessárias mais avaliações clínicas, sob os mais variados aspectos, para validação e ratificação do emprego da mistura enantiomérica de bupivacaina (S75-R25).

Plain 0.5% Levogyrous Bupivacaine versus 0.5% Bupivacaine Enantiomeric Mixture (S75-R25) in Epidural Anesthesia for Varicose Vein Surgery

José Delfino, M.D., Nilton Bezerra do Vale, M.D.

INTRODUCTION

Racemic bupivacaine (50:50) cardiotoxic effects were, until recently, the major safety-related variable for regional blocks requiring high concentrations and volumes. Currently there are two relatively safe alternatives: S(-) ropivacaine and S(-) bupivacaine. Both act on biological membranes, preferably on specific receptors within frequency-time dependent sodium channels of the neuronal membrane ^{1,2}.

Their intrinsic vasoconstricting effect would assure lower absorption as from injection site with decreased plasma levels ³. Different liposolubility levels of both drugs would also have an important role determined by the presence of propyl and butyl radicals in their respective molecules because a higher number of carbon atoms is directly related to higher liposolubility. So, S(-) bupivacaine molecule's butyl would be more potent than S(-) ropivacaine's propyl, with the corresponding advantages ^{4,5}.

However, although safer for being less cardiotoxic, both drugs cause less muscle relaxation and are not equipotent as compared to the same concentrations of their corresponding racemic mixtures. Of course, levogyrous anesthetics are effective for regional blocks without adjuvants in wall surgeries, but are not so effective in intra-cavity surgeries ^{6,7}.

Recent animal studies have suggested that changing racemic bupivacaine's enantiomeric relation could contribute for its efficacy in addition to decreasing its potential toxicity ^{8,9}.

Our study aimed at comparing the efficacy of bupivacaine enantiomeric mixture (S75-R25), with plain levogyrous bupivacaine S(-100) in lumbar epidural anesthesia for lower limb varicose vein surgery.

METHODS

After the Hospital's Ethics Committee approval, participated in this double-blind randomized study 30 female patients aged 15 years or above, physical status ASA I or II, scheduled for lower limb varicose vein surgery and submitted to epidural anesthesia with racemic bupivacaine or levobupivacaine. In addition to patient's refusal, exclusion criteria were neurological, cardiopulmonary, kidney-liver and psychiatric diseases, and drug abuse. Patients were divided in two groups depending on the solution injected in the epidural space. S75-R25 Group: 20 ml (100 mg) of 0.5% bupivacaine enantiomeric mixture (S75-R25); Levogyrous Group: 20 ml (100 mg) of 0.5% plain levogyrous bupivacaine S(-100). Patients were not premedicated. In the operating room, patients were monitored with non invasive sphygmomanometer for systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), pulse

oximetry for SpO₂ and continuous ECG at CM5. After venoclysis and 5% glucose solution infusion, epidural block was induced with an 18G Tuohy needle at L₄-L₅ interspace with the patient in the sitting position after skin and subcutaneous infiltration with 1% lidocaine without vasoconstrictor. Epidural space was identified by the loss of resistance to air technique and 20 ml (100 mg) of a bupivacaine solution previously prepared and coded by an independent anesthesiologist were slowly injected (4 ml.min⁻¹). To evaluate sensory and motor block, the following parameters were investigated:

- a) Onset-time between end of epidural injection and lack of pain at pinprick at the sensory area corresponding to the puncture;
- b) Upper sensory block – highest level with no response to pinprick (2-minute interval) after three successive stimuli;
- c) Cephalad spread peak – time elapsed between epidural injection and time when highest sensory block was reached;
- d) Surgical analgesia duration – time between epidural injection and the first spontaneous non stimulated pain complaint leading to the prescription of systemic analgesics;
- e) Motor block evaluation through Bromage's scale;
- f) Systolic blood pressure (SBP) and heart rate (HR) changes in times scheduled in the operating room (OR): before puncture; after anesthetic injection and return to the supine position; at every 5 minutes during the first hour and at every 15 minutes after the second hour.

Adverse effects in OR and PACU were recorded: pain on injection, shivering, nausea, vomiting, bradycardia (equal to or lower than 25% of control) and SpO₂ decrease (below 90%). To correct possible interurrences in OR and PACU, the following parameters were added to the protocol: increase in crystalloid infusion velocity to decrease SBP to 20% of baseline values; atropine if HR went below 60 bpm; phenylephrine if SBP went below 25% of baseline; oxygen (nasal catheter) if SpO₂ went below 90%; meperidine to control shivering. Patients' level of satisfaction was obtained by subjective impressions: excellent, good and poor. Student's t test was used for statistical comparisons between intervals (demographics, onset, duration and spread time). Fischer Exact test and Chi-square tests were used to compare non parametric measures. Significance levels were established as p < 0.05.

RESULTS

Demographics and procedures duration are shown in table I. Significant differences between groups were observed in weight and surgery duration: S75-R25 Group patients were heavier and had a significantly longer surgical procedure (p < 0.05).

Table I – Demographics Characteristics and Surgery Duration

Parameters	S75-R25 Group	Levogygrous Group	
Age (years)	42.4 ± 10.0 (28 – 61)	37.8 ± 13.4 (15 – 59)	
Weight (kg)	62.9 ± 11.1* (51 – 94)	55.1 ± 6.9 (52 – 76)	p < 0.05
Height (m)	1.59 ± 0.09 (1.45 – 1.80)	1.57 ± 0.06 (1.46 – 1.72)	
Surgery duration (min)	121.3 ± 26.0* (65 – 180)	88.0 ± 38.0 (45 – 165)	p < 0.05

* Mean ± SD (Student's t test)

Analgesia onset, cephalad spread in minutes and maximum blockade levels (mode) are shown in Table II. The faster spread of the isomeric mixture was statistically significant (p < 0.05).

Table II – Onset and Time to Highest Sensory Block Level

	S75-R25 Group	Levogygrous Group	
Analgesia onset (min) *	5.7 ± 1.7	6.5 ± 5.3	
Maximum spread time (min) *	12.1 ± 2.6*	17.2 ± 2.2	p < 0.01
Highest level (mode)	T7 (T3 – T12)	T10 (T4 – T12)	

Student's t and Fisher Exact tests
* Values expressed in Mean ± SD

Variables related to analgesic effects are shown in table III: first spontaneous pain complaint, postoperative analgesics requirements and patients subjective evaluation. The isomeric mixture showed less analgesic effects (p < 0.05). The method was considered excellent by 13 S75-R25 Group patients (84.5%) and good by 10 levogyrous group patients (66.6%).

Table III – Analgesic Effect Evaluation

	S75-R25 Group	Levogygrous Group	
First spontaneous pain complaint (h)	5.2 ± 0.9* (4.0 – 7.0)	6.9 ± 1.7 (3.0 – 9.5 h)	p < 0.05
Number of patients requesting postoperative analgesics	5/15 (33.3%)	3/15 (26.6%)	
Patients' evaluation			
Excellent	13* (84.5%)	5 (33.3%)	
Good	0	10* (66.6%)	
Poor	2 (15.5%)	0	

* p < 0.05, Fisher test

Side effects are shown in table IV. Hypotension, bradycardia, shivering, urine retention and pain on injection were not statistically significant. Different motor block levels obtained through Bromage's scale are shown in figure 1. The levogyrous group had less muscle relaxation as compared to

level 3 and a higher incidence of lack of motor block – level zero ($p < 0.05$).

Table IV – Side-Effects

	S75-R25 Group	Levogyrous Group
Arterial hypotension	3 (20%)	2 (13.3%)
Bradycardia	3 (20%)	0
Shivering	3 (20%)	1 (6.6%)
Nausea and vomiting	1 (6.6%)	0
Pain on injection	1 (6.6%)	0

Without statistical significance

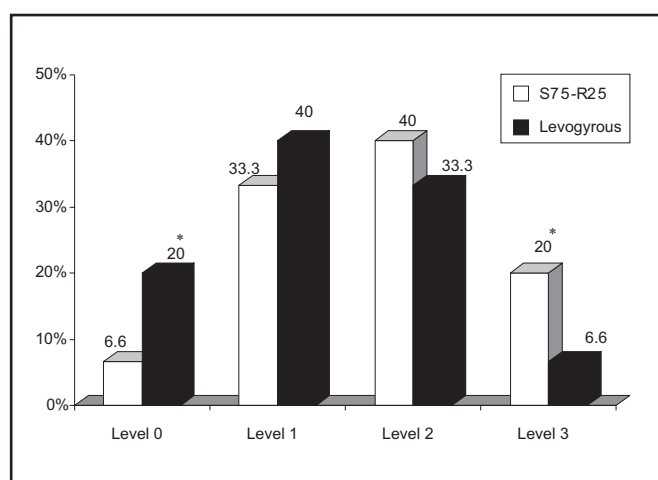


Figure 1 - Motor Block Levels (Bromage)
* χ^2 test; $p < 0.05$

DISCUSSION

S(-) ropivacaine and S(-) bupivacaine, local anesthetics structurally related to mepivacaine, are equipotent for having similar pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles. They are less cardiotoxic as compared to their racemic form, especially for having pKa, liposolubility, Vdss, $t_{1/2}$ β and protein bindings, thus changing kinetics in the biophase and, specifically, heart depressing effects⁴.

The single presence of levogyrous aminoacids in the formation of sodium channels in the amyelinic fiber and in Ranvier nodes of the motor fiber would speed binding velocity (transduction) and drug versus receptor decoupling, as a function of stereoselectivity caused by a potential change in intrinsic affinity and activity, which is potentially related to less muscle relaxation as compared to dextrogyrous and racemic forms⁴.

Having said that, some issues become relevant. First of all, local levogyrous anesthetics are an excellent spinal block technique for surgeries not requiring major motor blocks, such as varicose vein, orthopedic surgeries and labor anal-

gesia. In addition, some modifications could relatively safely overcome the "inconvenience" of less motor block in epidural anesthesia. At first sight, there is an increase in concentration and volume; however, higher concentrations in lower volumes or vice-versa would possibly show the same effects. The association of higher concentrations to higher volumes in an attempt to improve blockade quality would be at the expenses of increased neuro and cardiotoxicity, invalidating the specific aim of local levogyrous anesthetics¹⁰. A second possibility would be the use of combined spinal-epidural anesthesia to profit from the advantages of both methods, with decreased concentrations and volumes. The third alternative would be the intrathecal method because it allows for a high quality sensory block and an effective neuromuscular block (Bromage 3) although with longer onset and shorter duration¹¹. Still another possibility would be the use (already implemented in practice) of levogyrous local anesthetics associated to hydro and/or liposoluble opioids because the analgesic effect exacerbation would partially decrease the need for more muscle relaxation for some intra-cavity procedures, such as cesarean deliveries^{6,7}.

One may safely expect racemic bupivacaine (equimolar sum of levogyrous and dextrogyrous fractions) to promote a more effective blockade as a consequence of less selective and more long-lasting inhibition of gNa⁺ in membranes ionopher. The idea that to obtain an adequate motor block it would be necessary to increase anesthetic solution volume has been observed with lidocaine. However, it is our opinion that just a volume increase to increment myorelaxation does not seem to be the best solution for levogyrous local anesthetics. The use of 1% S(-) ropivacaine with height-adjusted volume promotes good analgesia, however with a less intense lower limb motor block, which is only adequate for abdominal wall and perineal procedures¹².

There are no statistical differences in upper motor block between 20 ml of 0.75% and 1% S(-) ropivacaine (Bromage 3)^{13,14}. The same rationale is true for 20 ml of 0.5% S(-) bupivacaine¹⁵. 30 ml of S(-) bupivacaine [27 ml of 0.5% S(-) bupivacaine plus 3 ml opioids] have given similar results⁶. Racemic ropivacaine and bupivacaine have shown to be beneficial in decreasing cardiotoxicity but not as much in neural blockade efficacy. So, the stereospecificity of such drugs has led us to one more method used in this study: enantiomeric mixtures with different percentages and predominance of levogyrous enantiomers, that is, balanced solutions of bupivacaine isomeric mixtures that continue to shift polarized light counterclockwise^{8,9}. Preliminary results in sciatic nerve and catheterized jugular vein in rats with continuous ECG confirmed that different mixtures (SR±90:10, SR±80:20 and SR±75:25) have a pattern similar to racemic bupivacaine (SR50:50) both as to onset and duration, and a similar pattern to levogyrous bupivacaine S(-) 100%, as to cardiocirculatory depression⁵.

In our study, demographics were not uniform and statistically significant weight differences were seen between groups, in addition to longer surgical procedures. One might say that, in considering procedures of the same size and complexity,

weight differences could have increased surgical duration in the isomeric group due to difficulties in performing the surgical technique in the S75-R25 Group (isomeric mixture). Any way, such findings neither invalidate results nor impair their rational because local anesthetics were injected in fixed volume and dose.

As to onset and time to reach highest spinal level, the trend for a faster spread of the isomeric mixture was well established, probably due to less intrinsic vasoconstrictor activity (Table II). It should be highlighted that the vasoconstrictor action of cocaine as a consequence of neuronal catecholamine reuptake blockade is more inherent to its levogyrous isomer^{4,5}. As to analgesic effect evaluation by first non stimulated pain complaint, results suggest that the plain levogyrous enantiomer would have a seemingly paradoxical higher potency as compared to the isomeric mixture (Table III). Curiously, Åberg has shown in nerves a prolonged effect of the S(-) isomer as compared to the R(+) isomer¹⁶. This contradiction could be explained by microvascular stereoselectivity. Isomer S(-) is more vasoconstrictor than isomer R(+) as confirmed by Aps and Reynolds¹⁷. This effect should favor a delay in uptaking and redistributing the drug in the injection site. Such in vivo evidences reinforce in vitro studies which have shown that S(-) enantiomer is intrinsically weaker in Ranvier's nodes because the vasoconstrictor effect in the epidural injection site would make difficult perineural diffusion to block saltatory conduction of myelinated fibers. This would lead us to other essential issues, such as which would be the real role of R(+) enantiomers in exacerbating anesthetic effects, or even, how stereoisomerism of such drugs would be reflected in nervous and cardiovascular transmission pharmacokinetics and pharmacodynamics. As a curiosity, tubocurarine's levogyrous or racemic isomers have a negligible blocking action on end plate nicotinic receptors; only d-tubocurarine blocks end plate sodium inflow (N1); it has also a ganglioplegic effect (N2), which would justify its hypotensive effect⁴.

The low incidence of side effects on both groups was not statistically significant, thus showing the clinical validity of the epidural method for extra-cavity surgeries (Table IV). Motor block levels evaluated by Bromage scale confirmed the weaker action of levogyrous enantiomer on motor fibers (Figure 1). This allows to infer that the presence of the R(+) isomer in the studied formulation (isomeric mixture) should be important for the neuronal blocking efficacy in muscle contraction-related myelinated fibers. The high myocardial toxicity of cocaine's semi-synthetic dextrogyrous isomer is recognized since the early 30's⁵. The low incidence of side-effects and patients' good acceptance of the method, together with the lack of postoperative transient neurological symptoms point to the feasibility of the safe use of both solutions in lumbar epidural anesthesia for lower limb varicose vein surgeries. The highest motor block in the S75-R25 Group may be the differential favoring its use in epidural anesthesia when muscle block is the aim.

However, our sample was not enough for final conclusions due to the small number of patients. Further clinical investi-

gations on the most different aspects are needed to validate and confirm the use of bupivacaine enantiomeric mixture (S75-R25).

REFERÊNCIAS - REFERENCES

01. Katz JA, Bridenbaugh PO, Knarr DC et al - Pharmacodynamics and pharmacokinetics of epidural ropivacaine in humans. *Anesth Analg*, 1990;70:80-85.
02. Cox CR, Faccenda KA, Gilhooly C et al - Extradural S(-)bupivacaine: comparison with racemic RS-bupivacaine. *Br J Anaesth*, 1998;80:289-293.
03. Lida H, Watanabe Y, Dohi S et al - Direct effects of ropivacaine and bupivacaine on spinal pial vessels in canine. Assessment with closed spinal window technique. *Anesthesiology*, 1997;87:75-81.
04. Vale NB, Delfino JD - Farmacologia dos Anestésicos Locais, em: Delfino J, Vale NB - Anestesia Peridural, Atualização e Perspectiva. Rio de Janeiro, Atheneu, 2001;43-63.
05. Simonetti MPB - Anestésicos Locais Espinhais Levógiros, em: Delfino J, Vale NB - Anestesia Peridural, Atualização e Perspectiva. Rio de Janeiro, Atheneu, 2001;81-92.
06. Delfino J, Vale NB, Magalhães Filho E - Ropivacaína e levobupivacaína a 0,45% associadas a opióides em anestesia peridural para cesariana: estudo comparativo. *Rev Bras Anestesiologia*, 1999; 49:244-248.
07. Delfino J, Vale NB - Levobupivacaína em volumes fixos e concentrações diferentes associada a opióides em anestesia peridural para cesarianas. *Rev Bras Anestesiologia*, 2000;50: 437-441.
08. Simonetti MPB, Ferreira FMC - Does the D-isomer of bupivacaine contribute to the improvement of efficacy in neural block? *Reg Anaesth and Pain Med*, 1999;24:(Supp):43.
09. Simonetti MPB, Ferreira Jr R, Bird RA - Optimization of the therapeutic index of bupivacaine through the manipulation of the enantiomeric ratio. 12th WCA, 2000, Abstrat, P6.4.05. pg 247.
10. Delfino JD, Vale NB - Expansão Volêmica, Vasopressores, Massa e Volume: o que é mais importante?, em: Delfino J, Vale NB - Anestesia Peridural, Atualização e Perspectiva, Rio de Janeiro, Atheneu, 2001;317-319.
11. Delfino J, Vale NB - Anestesia subaracnóidea com ropivacaína ou levobupivacaína isobáricas a 0,5% em cirurgias de membros inferiores. *Rev Bras Anestesiologia*, 2001;51:91-97.
12. Ganem EM, Viana PTG, Takata IT et al - Peridural com ropivacaína a 1%: experiência com volume proporcional a estatura. *Rev Bras Anestesiologia*, 1998;48:283-288.
13. Morton CPJ, Bloomfield S, Magnusson A et al - Ropivacaine 0.75% for extradural anaesthesia in elective caesarean section: an open clinical and pharmacokinetic study in mother and neonate. *Br J Anaesth*, 1997;79:3-8.
14. Wood MB, Rubin AP - A comparison of epidural 1% ropivacaine and 0.75% bupivacaine for lower abdominal gynecologic surgery. *Anesth Analg*, 1993;76:1274-1278.
15. Delfino J, Vale NB, Magalhães Filho E - Comparação entre bupivacaína racêmica e levógiros a 0,5%. Estudo em anestesia peridural para cirurgias de varizes. *Rev Bras Anestesiologia*, 1999;49:4-8.
16. Åberg G - Toxicological and local anaesthetic effects of optically active isomers of two local anaesthetic compounds. *Acta Pharmacol Toxicol*, 1972;31:273-286.
17. Aps C, Reynolds F - An intradermal study of the local anaesthetic and vascular effects of the isomers of bupivacaine. *Br J Clin Pharmacol*, 1978;6:63-68.

RESUMEN

Delfino J, Vale NB – Bupivacaína Levógira a 0,5% Pura Versus Mezcla Enantiomerica Bupivacaína (S75-R25) a 0,5% en Anestesia Peridural para Cirugía de Várices

Justificativa y Objetivos – La cardiotoxicidad de la bupivacaína racémica (50:50) aún es la grande variable relacionada a la seguridad de indicación en los bloqueos regionales que exigen masas y volúmenes elevados. Recientes experimentaciones en animales sugerían que la modificación de la relación enantiomérica de la bupivacaína racémica podría contribuir para su eficacia terapéutica y disminución de su toxicidad potencial. El objetivo del presente estudio fue comparar la eficiencia de la mezcla enantiomerica de bupivacaína (S75-R25) con la levógira pura S(-100) en la anestesia peridural lumbar para cirugías de várices de los miembros inferiores.

Método – El estudio envolvió 30 pacientes del sexo femenino con edades entre 15 y 65 años, estado físico ASA I ó II, programados para cirugía electiva de várices. En test aleatorio

y duplamente encubierto, los pacientes fueron divididos en dos grupos de 15: Grupo S75-R25 - 20 ml (100 mg) de mezcla enantiomerica de bupivacaína a 0,5% (S75-R25) - y Grupo Levógiro - 20 ml (100 mg) de bupivacaína levógira S(-100%) a 0,5% sin adyuvante. Fueron comparadas las características del bloqueo sensitivo y motor, bien como la incidencia de efectos colaterales.

Resultados – Fueron detectadas diferencias intergrupales relacionadas a las características demográficas y un mayor tiempo quirúrgico en el grupo S75-R25. La dispersión mas rápida y la menor potencia analgésica de la mistura isomérica exhibieron significancia estadística. No hubo diferencia significativa relacionada a la ocurrencia de efectos colaterales. El grupo levógiro presentó menor relajamiento muscular.

Conclusiones – La reducción de la incidencia de efectos colaterales, la receptividad del método por los pacientes, la ausencia de sintomatología neurológica transitoria pós-operatoria apuntan para la aplicación segura de ambas las soluciones en anestesia peridural lumbar para cirugía de várices de los miembros inferiores. La casuística, entretanto, no es aún suficiente para permitir conclusiones definitivas.