

Estudo Comparativo entre Soluções a 0,5% de Levobupivacaína, Bupivacaína em Excesso Enantiomérico de 50% e Bupivacaína Racêmica em Anestesia Peridural para Cirurgia de Abdômen Inferior *

Levobupivacaine 0.5%, 50% Enantiomeric Excess Bupivacaine and Racemic Bupivacaine in Epidural Anesthesia for Lower Abdominal Procedures. Comparative Study

Pedro Paulo Tanaka, TSA¹; Mário Ogleari²; Paulo Valmorbida²; Maria Aparecida A Tanaka³

RESUMO

Tanaka PP, Ogleari M, Valmorbida P, Tanaka MAA - Estudo Comparativo entre Soluções a 0,5% de Levobupivacaína, Bupivacaína em Excesso Enantiomérico de 50% e Bupivacaína Racêmica em Anestesia Peridural para Cirurgia de Abdômen Inferior

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Com a finalidade de encontrar um anestésico local mais seguro que a bupivacaína, vários estudos em animais foram realizados com seus isômeros. Este estudo teve como objetivo avaliar a eficácia da bupivacaína em excesso enantiomérico de 50%, comparada à levobupivacaína e à bupivacaína racêmica, na anestesia peridural em pacientes submetidos à cirurgia de abdômen inferior, pelo período de uma hora após a injeção das soluções.

MÉTODO: Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa, participaram deste estudo, aleatório e duplamente encoberto, 87 pacientes com idade entre 18 e 65 anos, estado físico ASA I e II submetidos à cirurgia de abdômen inferior. Foram distribuídos em três grupos que receberam fracionadamente solução contendo 27 mL (incluindo a dose-teste) de anestésico local com adrenalina (1:200.000) e fentanil (100 µg). O grupo I recebeu solução de levobupivacaína a 0,5%, o grupo II recebeu solução de bupivacaína em excesso enantiomérico de 50% a 0,5% e o grupo III recebeu solução de bupivacaína a 0,5%. Os pacientes foram monitorizados por meio de oxímetro de pulso, cardioscópio e pressão arterial não-invasiva. Foram investigadas as características motoras e sensitivas do bloqueio anestésico, bem como a incidência de efeitos colaterais. Os frascos de anestésico local foram preparados sem identificação, numerados e somente ao final do estudo a lista de distribuição aleatória foi aberta.

RESULTADOS: Não foram observadas diferenças significativas com relação à altura e estado físico. Diferença demográfica significativa foi encontrada em relação à idade no grupo I. Os parâmetros hemodinâmicos foram semelhantes entre os grupos. Houve diferença significativa em relação à intensidade do bloqueio motor relatado entre os grupos estudados (menor intensidade no grupo I comparada aos grupos II e III).

CONCLUSÕES: Foram observados adequados bloqueios motor e sensitivo para a realização da cirurgia nos grupos estudados com poucos efeitos colaterais, sugerindo que as soluções são eficazes na anestesia peridural para cirurgia de abdômen inferior. A levobupivacaína apresentou menor bloqueio motor que os outros dois grupos.

Unitermos: ANESTÉSICOS, Local: bupivacaína, isômero de bupivacaína, levobupivacaína; TÉCNICAS ANESTÉSICAS, Regional: peridural

SUMMARY

Tanaka PP, Ogleari M, Valmorbida P, Tanaka MAA - Levobupivacaine 0.5%, 50% Enantiomeric Excess Bupivacaine and Racemic Bupivacaine in Epidural Anesthesia for Lower Abdominal Procedures. Comparative Study

BACKGROUND AND OBJECTIVES: With the purpose of finding a local anesthetic agent safer than racemic bupivacaine, several animal studies have been performed with its isomers. This study aimed at evaluating, for one hour after injection, the efficacy of 50% enantiomeric excess bupivacaine as compared to levobupivacaine and racemic bupivacaine for epidural anesthesia in patients submitted to lower abdominal procedures.

METHODS: After the Research Ethics Committee approval, 87 patients aged 18 to 65 years, physical status ASA I and II, undergoing lower abdominal procedures were included in this randomized double-blind study. Patients were distributed in three groups which received 27 mL (including test dose) of local anesthetics with epinephrine (1:200,000) and fentanyl (100 µg) solutions. Group I was given 0.5% levobupivacaine, group II received 50% enantiomeric excess 0.5% bupivacaine, and group III received 0.5% bupivacaine. Monitoring consisted of pulse oximetry, cardioscopy and noninvasive blood pressure. Motor and sensory block profiles were evaluated, in addition to the incidence of side effects. Unidentified local anesthetic vials were numbered, and the randomized distribution list was opened only at the end of the experiment.

RESULTS: There were no significant differences regarding height and physical status between groups. There was a significant age difference in group I. Hemodynamic parameters were similar between groups. Motor block intensity was significantly lower in group I as compared to groups II and III.

CONCLUSIONS: All groups presented adequate motor and sensory block for surgery, with few side effects, suggesting that these solutions are effective for epidural anesthesia for lower abdominal procedures. Levobupivacaine produced less motor block as compared to the other compounds.

Key Words: ANESTHETICS, Local: bupivacaine, bupivacaine isomers, levobupivacaine; ANESTHETIC TECHNIQUES, Regional: epidural

* Recebido do (Received from) Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR

1. Professor Adjunto da Disciplina de Anestesiologia da UFPR; Co-Responsável do CET do Hospital de Clínicas da UFPR

2. ME₂ do CET do Hospital de Clínicas da UFPR

3. Anestesiologista do Hospital de Clínicas da UFPR

Apresentado (Submitted) em 02 de dezembro de 2004

Aceito (Accepted) para publicação em 09 de agosto de 2005

Endereço para correspondência (Correspondence to)

Dr. Pedro Paulo Tanaka

Rua Justiniano de Mello e Silva, 355

82530-150 Curitiba, PR

E-mail: tanaka@bsi.com.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2005

INTRODUÇÃO

A bupivacaína racêmica a 0,5% tem sido usada com sucesso na anestesia peridural para procedimentos na cavidade abdominal, proporcionando excelente anestesia sensitiva e relaxamento muscular. No entanto, maior ênfase é dada à menor toxicidade sistêmica proporcionada pelo isômero levógiro da bupivacaína¹, sendo sua eficiência anestésica questionada em alguns relatos em nosso meio². Partindo-se dos isômeros purificados da molécula do anestésico local, pode-se manipular a relação enantiomérica de um composto racêmico. Com este artifício, contribui-se para sua eficácia e diminuição de sua toxicidade potencial, com elevação do índice terapêutico³.

Este estudo teve por objetivo a comparação das características da anestesia (bloqueios sensitivo e motor) e repercussões hemodinâmicas com a bupivacaína a 0,5% em excesso enantiomérico de 50%, a levobupivacaína a 0,5% e bupivacaína racêmica a 0,5%, no espaço peridural, para procedimentos cirúrgicos no abdômen inferior, durante o período de uma hora após a injeção do anestésico local.

MÉTODO

Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, participaram do estudo, aleatório e duplamente encoberto, 87 pacientes com idade entre 18 e 65 anos, estado físico ASA I e II, submetidas à cirurgia de abdômen inferior. Foram excluídos os pacientes portadores de neuropatia periférica, reação de hipersensibilidade à bupivacaína, septicemia, deformidades da coluna vertebral e hipovolemia não controlada.

As pacientes foram distribuídas em três grupos de acordo com o anestésico local administrado: grupo I - pacientes que receberam levobupivacaína a 0,5%; grupo II - pacientes que receberam bupivacaína em excesso enantiomérico de 50% a 0,5% e grupo III - pacientes que receberam bupivacaína racêmica a 0,5%. Elas receberam a visita pré-operatória na noite anterior à cirurgia, para avaliar suas condições físicas e solicitar a autorização para participarem do estudo. A monitorização constou de eletrocardiografia na derivação D_{II}, medida da pressão arterial não-invasiva e oxímetro de pulso. As soluções de anestésico local utilizadas neste trabalho foram fornecidas pelo Laboratório Cristália, em frascos numerados não-identificados contendo 30 mL. Ao final do estudo foram identificados os grupos.

Apunção peridural (espaço L₃-L₄) foi realizada com a paciente na posição sentada, utilizando agulha de Tuohy 18G, precedida por infiltração dos planos superficiais com lidocaína a 1% sem vasoconstritor. O espaço peridural foi identificado por meio da técnica de perda da resistência ao ar na seringa. Após aspiração negativa, 150 µg de adrenalina foram adicionados a 30 mL da solução de anestésico local a ser estudada e 3 mL desta solução foram utilizados como dose-teste. Logo em seguida, foram adicionados 100 µg de fentanil ao restante da solução que foi injetada (24 mL) de maneira fracionada.

O total de solução no espaço peridural foi de 27 mL (3 mL da dose-teste somados a 24 mL da solução). Ao final da injeção da solução foi introduzido um cateter peridural, na sala cirúrgica, permitiu-se a administração de midazolam por via venosa.

Após o término da injeção da solução foram avaliados os seguintes parâmetros: pressão arterial sistólica e diastólica, frequência cardíaca, nível máximo sensitivo (dermatomo atingido), grau de bloqueio motor pela escala de Bromage⁴, durante os primeiros 30 minutos, antes da cirurgia ser iniciada. Os mesmos parâmetros foram avaliados nos seguintes 30 minutos de cirurgia. Foram anotadas todas as complicações e intercorrências havidas no período peri-operatório. Nas pacientes em que a dose foi insuficiente para realização da cirurgia, foi permitida uma dose adicional de 5 mL da solução. As complicações, definidas como mediatas, foram abalos musculares, tinitus, sonolência, agitação psicomotora, disritmia cardíaca, convulsão, hipotensão com diminuição de 30% ou mais da pressão sistólica inicial, frequência cardíaca menor que 50 bat.min⁻¹. As variáveis selecionadas para análise estatística foram inicialmente submetidas à avaliação de sua distribuição através de testes de normalidade, coeficiente de variação e análise de histogramas. Os testes estatísticos aplicados foram selecionados de acordo com a distribuição das variáveis e seu caráter independente ou dependente, de acordo com as análises realizadas.

Para avaliar as possíveis diferenças de eficiência, de qualidade dos bloqueios sensitivo e motor e de toxicidade ocorridas no período pós-anestésico (0, 10, 20, 30, 45 e 60 minutos após o bloqueio) entre os três tipos de anestésicos utilizados, foi aplicado o modelo de Análise da Variância (ANOVA) para medidas repetidas, considerando a natureza observacional do estudo e distribuição normal das variáveis. Para realizar a mesma análise somente entre dois tipos de anestésicos foi aplicado o teste paramétrico *t* de Student para amostras independentes, cumprindo os pressupostos de normalidade e homocedasticidade.

Para avaliar as possíveis diferenças entre os grupos em relação aos testes de sensibilidade e força muscular nos momentos avaliados foi aplicado o teste de Mantel-Haenszel. Para todos foram utilizados os testes bicaudais, considerando que as diferenças poderiam estar distribuídas para ambos os lados da curva, com nível de significância mínimo de 5%.

O tamanho da amostra foi estimado considerando um erro de tipo I de 5% (alfa) e erro do tipo II de 10%, com um poder de teste estimado mínimo de 90%.

RESULTADOS

Os pacientes incluídos no estudo foram distribuídos aleatoriamente em 3 grupos: grupo I - bloqueio realizado com levobupivacaína (n = 35); grupo II - bloqueio realizado com bupivacaína em excesso enantiomérico de 50% (n = 33) e grupo III - bloqueio realizado com bupivacaína racêmica (n = 19). Na tabela I estão apresentadas as características desta população de estudo.

Foi observada diferença estatística significativa entre os grupos estudados, considerando estas variáveis somente em relação à idade ($p = 0,005$).

Tabela I - Características da População

	Grupo I (n = 35)	Grupo II (n = 33)	Grupo III (n = 19)	p
Idade (anos)	45,11 + 9,47	39,12 + 8,24	38,68 + 6,49	0,005*
Peso (kg)	68,0,8 + 8,66	69,87 + 15,29	69,31 + 11,34	0,980*
Altura (m)	161,57 + 4,39	159,81 + 5,99	159,89 + 4,82	0,313*

*ANOVA

Em relação ao estado físico foi observado que no grupo I 22,86% dos pacientes foram classificados como ASA I e 77,14%, como ASA II. Estes valores foram de 48,48% e 51,52%, respectivamente para o grupo II e 57,89% e 42,11%, para o grupo III. No grupo I observou-se maior frequência de estado físico ASA II, diferindo dos grupos II e III onde a distribuição entre os estados físicos I e II foi mais equivalente ($p = 0,02$).

Os procedimentos cirúrgicos mais frequentemente realizados foram histerectomia abdominal (75,59%) e laqueadura (14,92%). A doença associada mais registrada foi hipertensão arterial sistêmica em 31,03% dos casos.

Na avaliação da pressão arterial sistólica foi observado que nos três grupos estudados houve diminuição dos níveis pressóricos no período pós-anestésico, especialmente nos primeiros 20 minutos, existindo diferença estatística significativa entre os grupos em relação à medida inicial ($p = 0,006$) (Figura 1).

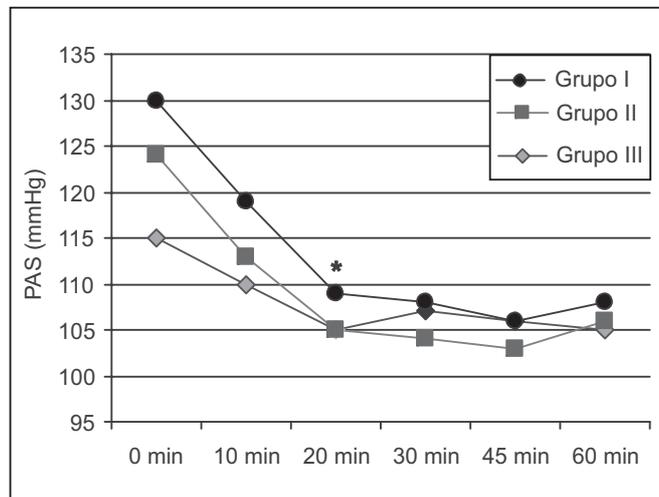


Figura 1 - Variação da Pressão Arterial Sistólica entre os Grupos Estudados
* ANOVA

Em relação à pressão arterial diastólica foi observada, da mesma forma, diminuição dos níveis pressóricos nos primeiros 20 minutos, sem diferença estatística significativa entre os grupos ($p = 0,15$) (Figura 2) em relação à medida inicial.

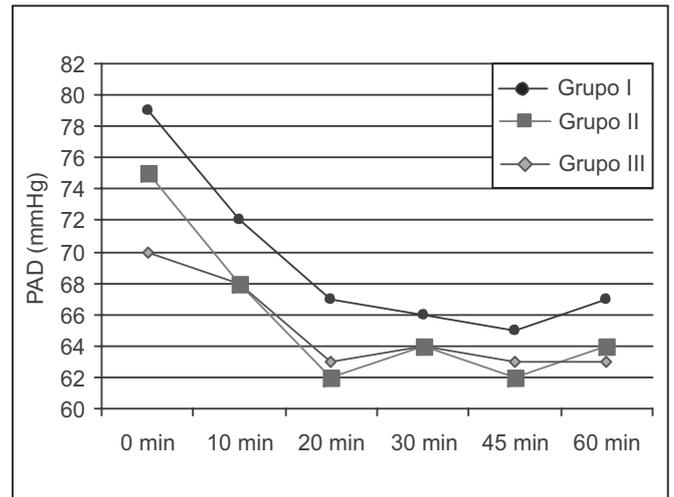


Figura 2 - Variação da Pressão Arterial Diastólica nos Grupos Estudados

Na análise da variação da frequência cardíaca (Figura 3) foi observado que, embora o grupo II tenha apresentado uma elevação maior aos 10 minutos, não existiu diferença estatística significativa entre os grupos em todo o período pós-anestésico avaliado ($p = 0,619$).

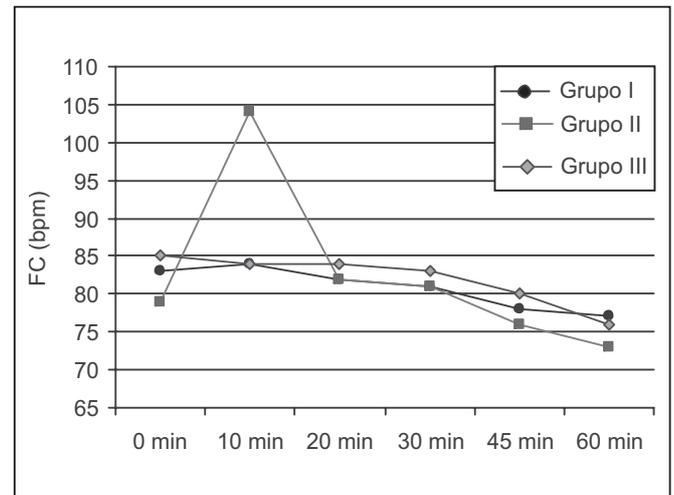


Figura 3 - Variação da Frequência Cardíaca nos Grupos Estudados

O relaxamento muscular foi avaliado pelo método de Bromage (Figura 4) aos 30 minutos após injeção do anestésico local. Houve diferença estatística significativa do bloqueio grau 2 de Bromage entre os grupos II e III em relação ao grupo I.

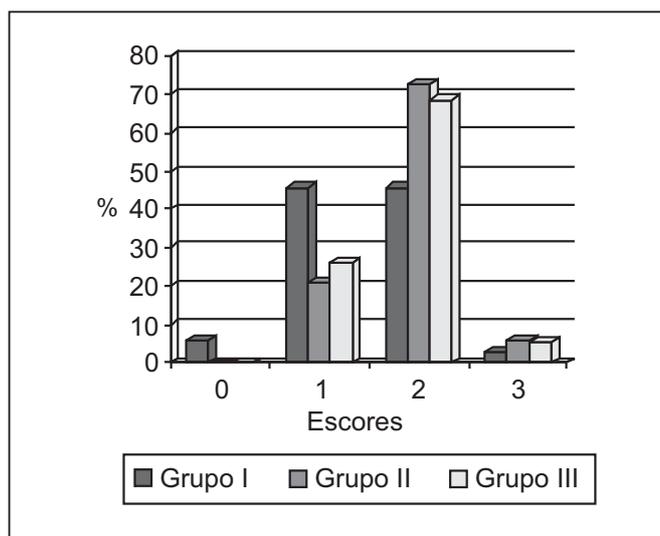
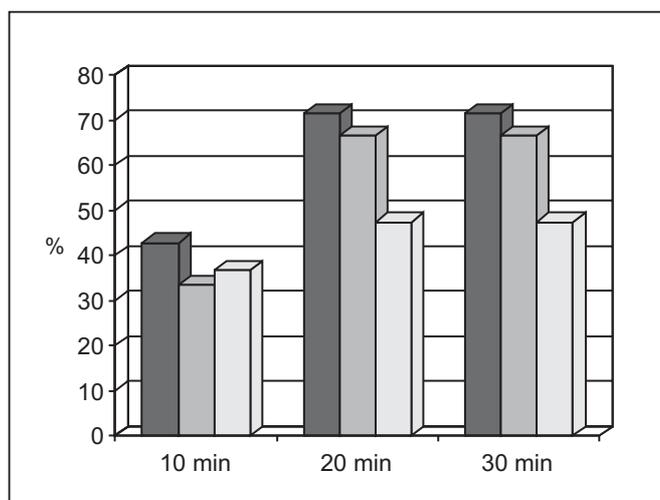


Figura 4 - Graus de Bloqueio Motor (Bromage) aos 30 Minutos

Na avaliação da extensão do bloqueio sensitivo não houve diferença significativa entre os grupos ao longo do tempo (Figura 5).

Figura 5 - Avaliação do Bloqueio Sensitivo acima de T₄

Cinco pacientes no grupo I, três pacientes no grupo II e duas pacientes no grupo III receberam efedrina por apresentarem diminuição da pressão arterial em níveis pré-definidos para tratamento. O número de falhas para realização da cirurgia foi de três pacientes no grupo I, uma paciente no grupo II e duas pacientes no grupo III. As falhas foram parciais, havendo complementação com dose adicional e sedação em todas as pacientes.

DISCUSSÃO

Neste estudo foi observada a homogeneidade demográfica entre os grupos com exceção da idade sendo esta maior no grupo I. Embora este dado seja provavelmente casual em razão do tamanho da amostra, a idade, como fator isolado, apresenta pouca influência no bloqueio peridural em adultos, mas ganha importância, quando se considera a população de crianças e idosos⁵.

Na avaliação dos parâmetros hemodinâmicos não houve diferença estatística significativa após 10 minutos da aplicação do anestésico local. A diferença encontrada no valor inicial da pressão arterial sistólica entre os grupos deveu-se provavelmente ao fato de as pacientes não terem recebido medicação pré-anestésica. A pressão arterial sistólica, diastólica, e a frequência cardíaca demonstraram diminuição semelhante, como era de se esperar, pelo extenso bloqueio da cadeia simpática, conforme demonstrado pelo nível do bloqueio sensitivo observado. Algumas pacientes em cada grupo necessitaram do uso de efedrina para tratar a hipotensão arterial. Os resultados são semelhantes a outros estudos que empregaram a solução com excesso enantiomérico de 50% de bupivacaína em anestesia peridural lombar⁶ ou torácica⁷.

A adição de adrenalina à solução de anestésico local promove vasoconstrição local interferindo na velocidade de absorção do fármaco injetado, fazendo com que este permaneça mais tempo em contato com as raízes nervosas⁵. Entretanto, estudo realizado por Newton e col. demonstrou maior atividade vasoconstritora com isômero levógiro, fator considerado responsável pela longa duração do bloqueio sensitivo⁸. No presente estudo estabeleceu-se que as soluções seriam administradas com a adição de vasoconstritor em todos os grupos em função dos pesquisadores não terem conhecimento do anestésico local que estava sendo utilizado.

De acordo com estudos envolvendo o isômero levógiro e a bupivacaína em excesso enantiomérico de 50% em pacientes submetidas à cesariana⁹⁻¹¹, a associação de opióide ao anestésico local, potencializa seu efeito permitindo a realização de cirurgias envolvendo a cavidade abdominal. Outro recurso descrito¹² é o aumento da concentração do anestésico local para obtenção do mesmo efeito, embora isto possa acarretar a exposição do paciente a uma maior massa anestésica, diminuindo as vantagens do uso de anestésico local de menor toxicidade sistêmica. No presente trabalho o uso de fentanil e mesmo a introdução do cateter peridural, para a injeção de dose adicional de anestésico local, não evitaram que houvesse falhas de bloqueio, que podem estar relacionadas ao fato de a anestesia ter sido executada por médicos em especialização.

Comparativamente à solução racêmica de bupivacaína, estudo¹³ *in vitro* demonstrou que o isômero dextrógiro apresenta maior potência (1,36); o isômero levógiro apresenta menor potência (0,45) e que a solução com excesso enantiomérico de 50% de bupivacaína apresenta potência semelhante (0,88). Entretanto, o uso clínico dos anestésicos locais é

mais complexo do que o demonstrado em animais, sendo que as potências *in vivo* não se correlacionam às encontradas *in vitro*¹⁴. Os fatores locais que afetam a difusão e a extensão do anestésico local representam fator de grande impacto sobre os efeitos clínicos. O uso clínico pode não exigir supressão absoluta do potencial de ação, mas somente a interrupção da informação codificada pelo padrão de despolarização, sendo a potência relativa da bupivacaína racêmica e da levobupivacaína no espaço peridural a mesma¹⁵. Estes dados validam a correlação clínica apresentada neste estudo, onde os anestésicos locais são comparados clinicamente no espaço peridural em concentrações e volumes iguais. Neste estudo foi estabelecido que a cirurgia somente seria iniciada após 30 minutos para que fosse possível a determinação do grau de relaxamento muscular. O tempo médio de 20 minutos foi necessário para atingir o grau máximo de bloqueio motor quando comparado às soluções de bupivacaína racêmica e bupivacaína em excesso enantiomérico de 50%¹⁶. Em estudo realizado por Cox¹⁷ os resultados foram semelhantes entre as soluções de levobupivacaína e bupivacaína racêmica a 0,5%. A diferença encontrada em relação à intensidade de bloqueio motor foi significativa, sendo maior o percentual de pacientes que apresentaram Bromage 2 nos grupos II e III, comparados ao grupo I. Delfino e col.¹⁸, estudando o isômero levógiro puro a 0,5%, comparado com a mistura com excesso enantiomérico de 50% em pacientes submetidos à cirurgia de varizes, também observaram menor grau de relaxamento, no entanto a diferença foi significativa em relação aos graus 0 e 3 de Bromage. Este fato pode ser justificado pela maior casuística empregada no presente estudo.

Em conclusão, a levobupivacaína bem como a bupivacaína em excesso enantiomérico de 50% constituem soluções de anestésico local compatíveis para realização de cirurgias de abdômen inferior, comparáveis clinicamente à bupivacaína racêmica. A levobupivacaína apresentou menor bloqueio motor comparado às duas outras soluções.

Levobupivacaine 0.5%, 50% Enantiomeric Excess Bupivacaine and Racemic Bupivacaine in Epidural Anesthesia for Lower Abdominal Procedures. Comparative Study

Pedro Paulo Tanaka, TSA, M.D.; Mário Ogleari, M.D.; Paulo Valmorbida, M.D.; Maria Aparecida A Tanaka, M.D.

INTRODUCTION

Racemic 0.5% bupivacaine has been successfully used in epidural anesthesia for abdominal procedures, producing excellent sensory anesthesia and muscle relaxation. However, greater emphasis have been given to lower systemic

toxicity promoted by levogyrous bupivacaine¹, though its anesthetic effectiveness has been questioned in some reports².

Starting from purified local anesthetic molecule isomers, it is possible to manipulate the enantiomeric ratio of a racemic compound. This might contribute to its effectiveness and lower potential toxicity, with increased therapeutic index³.

The purpose of this study was to compare the anesthetic characteristics (sensory and motor block) and hemodynamic repercussions of 50% enantiomeric excess 0.5% bupivacaine, 0.5% levobupivacaine and 0.5% racemic bupivacaine in the epidural space for lower abdominal procedures, during one hour after local anesthetic injection.

METHODS

After the Research Ethics Committee, Hospital de Clinicas, Universidade Federal do Paraná approval, 87 patients aged 18 to 65 years, physical status ASA I and II, undergoing lower abdominal procedures, were included in this randomized double-blind study. Exclusion criteria were peripheral neuropathy, hypersensitivity to bupivacaine, sepsis, spinal deformities and uncontrolled hypovolemia.

Patients were distributed into three groups according to the administered drug: group I - 0.5% levobupivacaine; group II - 50% enantiomeric excess 0.5% bupivacaine; group III - 0.5% racemic bupivacaine. Preoperative evaluation was performed the night before surgery when physical conditions were assessed and permission to participate in the study was requested. Monitoring consisted of ECG at D_{II} lead, noninvasive blood pressure and pulse oximetry. Local anesthetic solutions used in this study were supplied by Laboratório Cristália in 30 ml unidentified and numbered vials. Groups were identified at the end of the study.

Epidural puncture (L₃-L₄ interspace) was performed with patients in the sitting position with a 18G Tuohy needle, preceded by superficial tissues infiltration with 1% plain lidocaine. Epidural space was identified by the loss of resistance to air technique. After negative aspiration, 150 µg epinephrine were added to 30 ml of the local anesthetic solution to be injected, and 3 ml of this solution were used as test dose. After that, 100 µg fentanyl were added to the remaining solution, 24 ml of which were injected fractionally. The total amount administered was 27 ml (3 ml test dose plus 24 ml solution). An epidural catheter was inserted after the solution injection and intravenous midazolam was allowed during the surgery.

After the epidural injection, the following parameters were evaluated: systolic and diastolic blood pressure, heart rate, upper sensory block level (involved dermatomes), and motor block degree by Bromage scale⁴ for 30 minutes before surgery. The same parameters were evaluated during the next 30 surgical minutes.

All perioperative complications and intercurrents were recorded. Additional 5 ml solution dose was allowed for patients in whom the initial dose was insufficient for the procedure. Mediate complications were defined as muscle movements,

tinnitus, sleepiness, psychomotor agitation, arrhythmia, seizure, hypotension (30% or more decrease in baseline systolic pressure) and heart rate fall below 50 beat.min⁻¹. Data to be statistically analyzed were initially submitted to distribution evaluation through normality tests, variation coefficient and histogram analysis. Statistical tests were selected according to variables distribution and their dependent or independent character, according to the previously performed analyses.

To evaluate possible differences in anesthetic efficiency, sensory and motor block quality and toxicity (0, 10, 20, 30, 45 and 60 minutes after blockade) between the three anesthetics used, Analysis of Variance (ANOVA) for repetitive measures was applied, considering the observational nature of the study and the normal distribution of variables. To perform the same analysis between 2 anesthetics, Student's *t* parametric test for independent samples was applied, complying with normality and homocedasticity assumptions.

Mantel-Haenszel test was used to evaluate possible differences between groups in sensitivity and muscle strength during evaluated moments.

Two-tailed approaches were used for all tests, considering that differences could be distributed to both sides of the curve, with significance level established to 5%.

Sample size was calculated considering 5% type I error (alpha) and 10% type II error, with minimum estimated test power of 90%.

RESULTS

Patients were randomly distributed in three groups: group I - blockade with 0.5% levobupivacaine (n = 35); group II - blockade with 50% enantiomeric excess 0.5% bupivacaine (n = 33); group III - blockade with 0.5% racemic bupivacaine (n = 19). Table I shows demographic data of studied population.

Table I - Demographic Data

	Group I (n = 35)	Group II (n = 33)	Group III (n = 19)	p
Age (years)	45.11 ± 9.47	39.12 ± 8.24	38.68 ± 6.49	0.005*
Weight (kg)	68.08 ± 8.66	69.87 ± 15.29	69.31 ± 11.34	0.980*
Height (m)	161.57 ± 4.39	159.81 ± 5.99	159.89 ± 4.82	0.313*

*ANOVA

It was observed a statistically significant age difference between groups (p = 0.005).

Regarding physical status, 22.86% of group I patients were classified as ASA I and 77.14% as ASA II. These values were 48.48% and 51.52% for group II and 57.89% and 42.11% for group III, respectively. Group I had higher incidence of physical status ASAII, different from groups II and III where distribution of physical status I and II was more equivalent (p = 0.02).

Most frequent procedures were abdominal hysterectomy (75.59%) and tubal ligature (14.92%). Most frequent

associated disease was systemic hypertension, present in 31.03% of patients.

There was a post-anesthesia decrease in systolic blood pressure for all groups, especially during the first 20 minutes, with statistically significant difference among groups as compared to baseline values (p = 0.006) (Figure 1).

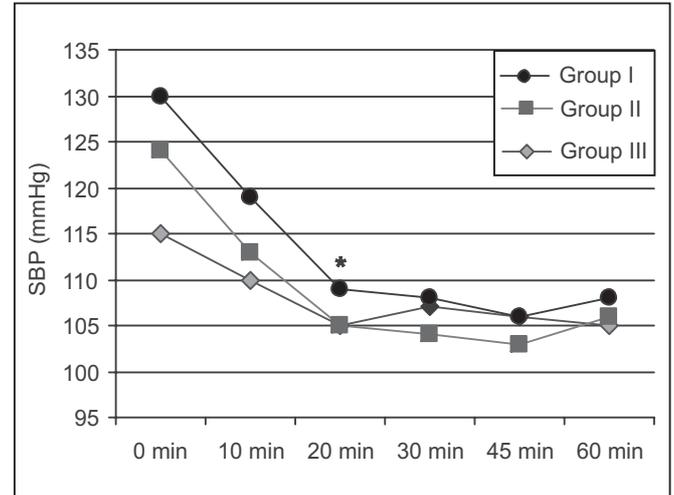


Figure 1 - Systolic Blood Pressure Variation among Studied Groups * ANOVA

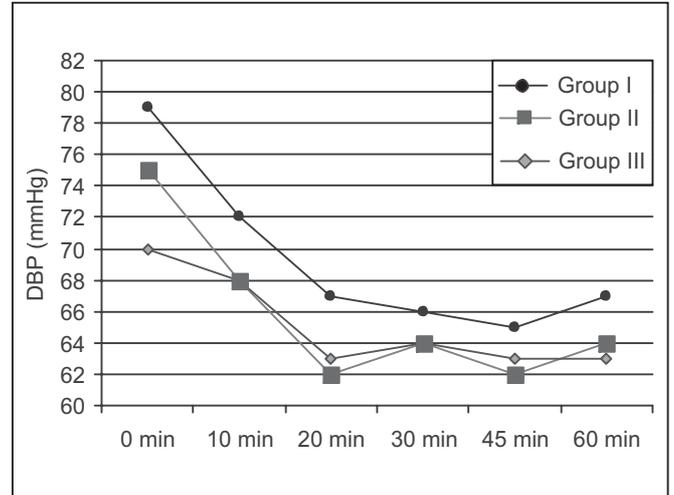


Figure 2 - Diastolic Blood Pressure Variation among Studied Groups

There was also a diastolic pressure decrease in the first 20 minutes, with no statistically significant difference among groups (p = 0.15) (Figure 2) as compared to baseline values though.

Heart rate analysis (Figure 3) showed that, although group II had a greater increase at 10 minutes, there were no statistically significant differences among groups throughout the post-anesthesia period ($p = 0.619$).

Muscle relaxation was evaluated by Bromage scale (Figure 4) at 30 minutes after local anesthetic injection. There were statistically significant differences in level 2 blockade in groups II and III as compared to group I.

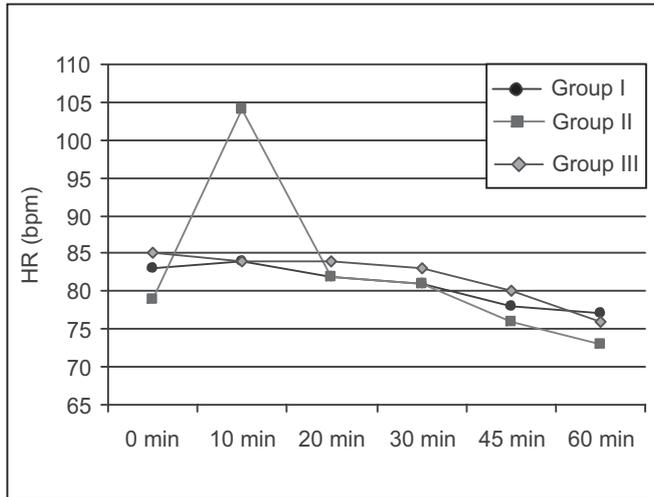


Figure 3 - Heart Rate Variation among Studied Groups

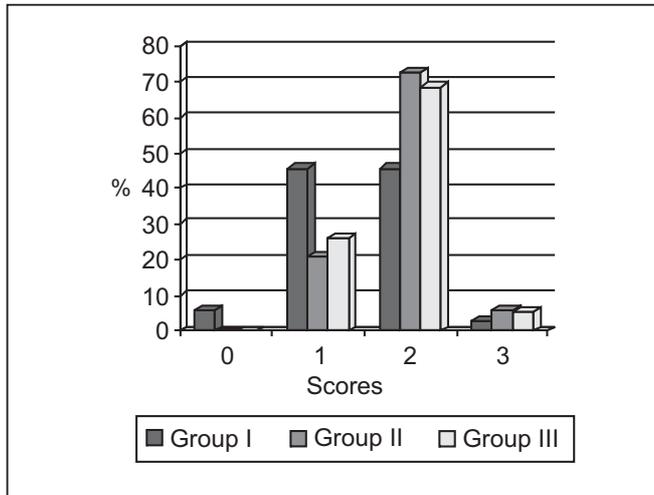


Figure 4 - Motor Block Levels (Bromage) at 30 Minutes

There was no statistically significant sensory block extension difference between groups along time (Figure 5).

Five group I patients, three group II patients and two group III patients received ephedrine due to blood pressure decrease to predefined levels for treatment. Anesthesia was insufficient for surgery performance in 3 patients in group I, 1 in group II and 2 in group III. Failures were partial, resolved in all patients with additional local anesthetic doses and sedation.

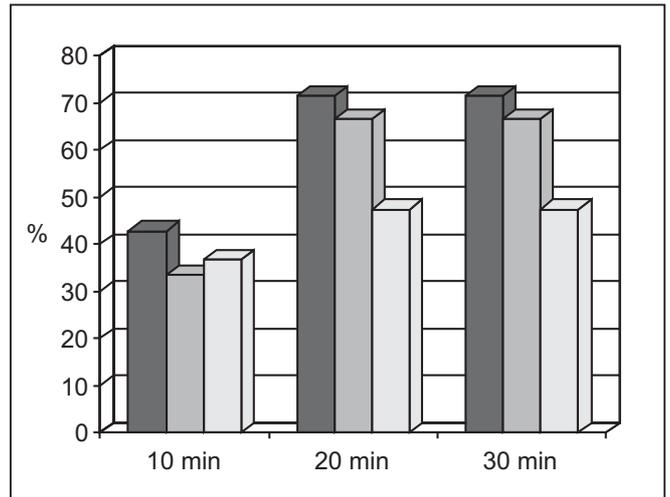


Figure 5 - Sensory Block above T₄

DISCUSSION

Our study has shown demographic homogeneity among groups, except for older age in group I. Although this is probably a casual finding due to sample size, age alone has minor influence in epidural block of adults, being important for pediatric and elderly populations⁵.

There were no statistically significant differences in hemodynamic parameters 10 minutes after local anesthetic injection. Difference in baseline systolic values between groups was probably due to the fact that patients were not premedicated. Heart rate, systolic and diastolic blood pressures had similar decreases, as it was to be expected, due to extensive sympathetic block, as shown by observed sensory block levels. Some patients in each group needed ephedrine to treat hypotension. Results are similar to other studies using 50% enantiomeric excess bupivacaine for lumbar⁶ or thoracic⁷ epidural anesthesia.

Epinephrine added to local anesthetic solution promotes local vasoconstriction, interfering with the absorption rate of the injected drug, thus allowing it to remain for a longer period in contact with nervous roots⁵. However, a study by Newton et al. has shown higher vasoconstrictor activity with the levogyrous isomer, factor considered responsible for long sensory block duration⁸. Our study has determined that all solutions should contain the vasoconstrictor agent because investigators were blind to the local anesthetic being used.

According to studies with the levogyrous isomer and 50% enantiomeric excess bupivacaine in patients submitted to cesarean sections⁹⁻¹¹, the association of opioid to local anesthetic potentiates its effects and provides adequate conditions for abdominal procedures. Another tactic described to prevent failures¹² is increasing local anesthetic concentration to obtain the same effect, although this may expose patients to higher anesthetic mass, diminishing the advantages of low systemic toxicity drugs. In our study, fentanyl addition

and even the placement of an epidural catheter for further local anesthetic injection have not prevented blockade failures, which may be related to the fact that anesthesia was performed by resident physicians.

Comparing isomers to racemic bupivacaine, an *in vitro* study¹³ has shown that the dextrogyrous one is more potent (1.36), the levogyrous is less potent (0.45) and the 50% enantiomeric excess bupivacaine has similar potency (0.88). However, the clinical use of local anesthetics is more complex than what has been shown in animals, and *in vivo* potencies do not correlate to *in vitro* results¹⁴. Local factors affecting anesthetic spread and block extension are of major impact on clinical effects. The clinical use may not require absolute action potential suppression, but just the interruption of information coded by the depolarization pattern. Hence, the relative potency of epidural racemic bupivacaine and levobupivacaine would be the same¹⁵. These data validate the clinical correlation shown in our study in which local anesthetics are clinically comparable in the epidural space in equal concentrations and volumes.

This study has determined that surgery would only start 30 minutes after epidural injection to allow the evaluation of muscle relaxation. Mean time of 20 minutes was needed for motor block to reach the highest degree with racemic and 50% enantiomeric excess bupivacaine¹⁶. In a study by Cox¹⁷, results were similar between levobupivacaine and 0.5% racemic bupivacaine. Differences in motor block intensity in our groups were significant, with more patients presenting Bromage 2 in groups II and III as compared to group I. Delfino et al.¹⁸, studying pure 0.5% levogyrous isomer as compared to 50% enantiomeric excess mixture in patients submitted to varicose vein procedures, have also observed lower degree of relaxation, however difference was significant to Bromage levels 0 and 3. This may be justified by the larger sample size of our study.

In conclusion, both levobupivacaine and 50% enantiomeric excess bupivacaine are local anesthetic solutions suitable for lower abdominal surgeries and clinically comparable to racemic bupivacaine. Levobupivacaine has promoted less motor block as compared to the other two solutions.

REFERÊNCIAS - REFERENCES

01. Simonetti MPB, Batista RA, Ferreira FMC - Estereoisomeria: a interface da tecnologia industrial de medicamentos e da racionalização terapêutica. *Rev Bras Anesthesiol*, 1999;48:390-399.
02. Mathias R, Torres MLA, Moraes JE et al - Comparação da qualidade da anestesia peridural para cesarianas com bupivacaína racêmica, levobupivacaína e ropivacaína. *Rev Bras Anesthesiol*, 1997;47:(Supp23):CBA 012.
03. Simonetti MPB - Anestésicos Locais Espinhais Levógiros, em: Vale N, Delfino J - *Anestesia Peridural: Atualização e Perspectiva*. São Paulo, Editora Atheneu, 2000;81-92.
04. Bromage PR - A comparison of the hydrochloride and carbon dioxide salts of lidocaine and prilocaine in epidural analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1965;16:(Suppl)55-69.
05. Gouveia MA, Labrunie G - Fatores que Influenciam o Bloqueio Peridural, em: Vale N, Delfino J - *Anestesia Peridural: Atualização e Perspectiva*. São Paulo, Editora Atheneu, 2000;120.
06. Gonçalves RF, Lauretti GR, Mattos AL - Estudo comparativo entre a bupivacaína racêmica a 0,5% e mistura enantiomérica de bupivacaína (S75-R25) em anestesia peridural. *Rev Bras Anesthesiol*, 2003;53:169-176.
07. Borba DA, Araújo JH, Leão DG et al - Comparação clínica da mistura 75% do enantiômero levógiro de 25% do enantiômero dextrógiro da bupivacaína com a forma racêmica em anestesia peridural torácica. *Rev Bras Anesthesiol*, 2001;51:(Supp27):CBA 017.
08. Newton DJ, Burke D, Khan F et al - Skin blood flow changes in response to intradermal injection of bupivacaine and levobupivacaine, assessed by laser Doppler imaging. *Reg Anesth Pain Med*, 2000;25:626-631.
09. Delfino J, Vale NB - Levobupivacaína em volumes fixos e concentrações diferentes associada a opióides em anestesia peridural para cesarianas. *Rev Bras Anesthesiol*, 2000;50:437-441.
10. Batista JBS, Oliveira JR - Estudo comparativo entre bupivacaína racêmica a 0,5% e a mistura enantiomérica de bupivacaína (S75-R25) a 0,5% associadas ao sufentanil na anestesia peridural para cesariana. *Rev Bras Anesthesiol*, 2002;52:(Suppl):CBA 060B.
11. Cortes CAF, Oliveira AS, Castro LFL et al - Estudo comparativo entre bupivacaína a 0,5%, mistura enantiomérica de bupivacaína (S75-R25) a 0,5% e ropivacaína a 0,75% associadas ao fentanil em anestesia peridural para cesarianas. *Rev Bras Anesthesiol*, 2003;53:177-187.
12. Kopacz DJ, Allen HW, Thompson GE - A comparison of epidural levobupivacaine 0.75% with racemic bupivacaine for lower abdominal surgery. *Anesth Analg*, 2000;90:642-648.
13. Sudo R, Trachez M, Sudo G et al - Comparative motor nerve block between bupivacaine enantiomers and S(-) ropivacaine. *Anesthesiol*, 2001;97:A74.
14. Pateromichelakis S, Prokopiou AA - Local anesthesia efficacy: discrepancy between *in vitro* and *in vivo* studies. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1988;32:672-675.
15. Salinas FV, Liu SL, Scholz AM - Analgesics, em: Evers AS, Maze M - *Anesthetic Pharmacology*. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2004;517-519.
16. Tanaka PP, Salvalaggio MF, Souza R et al - Estudo comparativo entre a bupivacaína a 0,5% e a mistura enantiomérica de bupivacaína (S75-R25) a 0,5% em anestesia peridural em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica de membros inferiores. *Rev Bras Anesthesiol*, 2003;53:331-337.
17. Cox CR, Faccenda KA, Gilhooly C et al - Extradural S (-) bupivacaine: comparison with racemic RS-bupivacaine. *Br J Anaesth*, 1998;80:289-293.
18. 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;51:474-482.

RESUMEN

Tanaka PP, Ogleari M, Valmorbida P, Tanaka MAA - Estudio Comparativo entre Soluciones a 0,5% de Levobupivacaína, Bupivacaína en Exceso Enantiomérico del 50% y Bupivacaína Racémica en Anestesia Peridural para Cirugía de Abdomen Inferior

JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS: Con la finalidad de encontrar un anestésico local más seguro que la bupivacaína, varios estudios en animales fueron realizados con sus isómeros. Este estudio tuvo como objetivo evaluar la eficacia de la bupivacaína en exceso enantiomérico del 50%, comparada a la levobupivacaína y a la bupivacaína racémica, en la anestesia peridural en pacientes sometidos a la cirugía de abdomen inferior, por el período de una hora después de la inyección de las soluciones.

MÉTODO: Después de la aprobación por el Comité de Ética en Pesquisa, participaron de este estudio, eventual y doblemente encubierto, 87 pacientes con edad entre 18 y 65 años, estado físico ASA I y II sometidos a cirugía del abdomen inferior. Fueron distribuidos en tres grupos que fraccionadamente recibieron solución conteniendo 27 mL (incluyendo la dosis-test) de anestésico local con adrenalina (1:200.000) y

fentanil (100 µg). El grupo I recibió solución de levobupivacaína a 0,5%, el grupo II recibió solución de bupivacaína en exceso enantiomérico del 50% a 0,5% y el grupo III recibió solución de bupivacaína a 0,5%. Los pacientes fueron monitorizados por medio de oxímetro de pulso, cardioscopio y presión arterial no invasiva. Fueron investigadas las características motoras y sensitivas del bloqueo anestésico, bien como la incidencia de efectos colaterales. Los frascos de anestésico local fueron preparados sin identificación, numerados y solamente al final del estudio la lista de distribución eventual fue abierta.

RESULTADOS: No se observaron diferencias significativas con relación a la altura y estado físico. Diferencia demográfica significativa fue encontrada con relación a la edad en el grupo I. Los parámetros hemodinámicos fueron semejantes entre los grupos. Hubo una diferencia significativa con relación a la intensidad del bloqueo motor relatado entre los grupos estudiados (menor intensidad en el grupo I comparada a los grupos II y III).

CONCLUSIONES: Fue observado un adecuado bloqueo motor y sensitivo para la realización de la cirugía en los grupos estudiados con pocos efectos colaterales, sugiriendo que las soluciones son eficaces en la anestesia peridural para cirugía de abdomen inferior. La levobupivacaína presentó menor bloqueo motor que los otros dos grupos.