

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*

Comparison of the Hemodynamic Effects in Acute Intoxication with Racemic Bupivacaine and with 50% Enantiomeric Excess Mixture (S75-R25). An Experimental Study in Dogs

Artur Udelsmann, TSA¹, Derli Conceição Munhoz, TSA², William Adalberto Silva³, Ana Cristina de Moraes³, Giancarlo Marcondes⁴

RESUMO

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.

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A bupivacaína racêmica tem sido largamente utilizada em bloqueios locoregionais pela qualidade e duração da anestesia proporcionada. Sua toxicidade cardiovascular, no entanto, já há muito preocupa os anestesiológicos e novas opções têm sido procuradas. Uma delas é a utilização do seu isômero levógiro que por uma menor afinidade com os receptores dos canais de sódio da célula cardíaca seria menos cardiotoxico. Em nosso meio há a apresentação contendo 75% do isômero levógiro e 25% do isômero dextrógiro, denominada mistura com excesso enantiomérico de 50% (S75-R25). O objetivo deste estudo foi comparar em animais os efeitos hemodinâmicos da intoxicação aguda com bupivacaína racêmica e com a mistura S75-R25.

MÉTODO: Quarenta e quatro cães foram anestesiados com pentobarbital, intubados e ventilados mecanicamente, sendo em seguida instalada monitorização hemodinâmica com cateter de Swan-Ganz e pressão invasiva. Após repouso foram divididos de forma aleatória em dois grupos de estudo encoberto, segundo a intoxicação com um ou outro agente na dose de 5 mg.kg⁻¹. Os resultados hemodinâmicos foram coletados durante 30 minutos, tratados estatisticamente permitindo a comparação da ação dos dois agentes.

RESULTADOS: A mistura S75-R25 causou maiores repercussões hemodinâmicas, particularmente, com importante diminuição da pressão arterial média, do índice cardíaco e do índice de trabalho do ventrículo esquerdo.

*Recebido do (Received from) Laboratório de Anestesia Experimental do Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, Campinas, SP.

1. Professor Doutor do Departamento de Anestesiologia FCM/UNICAMP.
2. Professora Doutora do Serviço de Anestesiologia do HC-UNICAMP.
3. Biólogo do Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental da FCM/UNICAMP.
4. Pós-graduando do Departamento de Cirurgia da FCM/UNICAMP.

Apresentado (Submitted) em 7 de novembro de 2005
Aceito (Accepted) para publicação em 7 de abril de 2006

Endereço para correspondência (Correspondence to):
Dr. Artur Udelsmann
Av. Prof. Atílio Martini, 213
13083-830 Campinas, SP
E-mail: audelsmann@yahoo.com.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2006.

CONCLUSÕES: Esses resultados se opõem aos encontrados em humanos, quando da utilização do isômero levógiro puro, mas estão de acordo com estudos recentes em animais. Extrapolar dados obtidos em animais para seres humanos exige muita cautela. Novos estudos são necessários em amostras maiores e em grupos mais homogêneos.

Unitermos: ANESTÉSICOS, Local: bupivacaína racêmica, mistura com excesso enantiomérico; ANIMAIS: cães; COMPLICAÇÕES: toxicidade sistêmica; SISTEMA CARDIOVASCULAR: alterações hemodinâmicas.

SUMMARY

Udelsman A, Munhoz DC, Silva WA, Moraes AC, Marcondes G – Comparison of the Hemodynamic Effects in Acute Intoxication with Racemic Bupivacaine and with 50% Enantiomeric Excess Mixture (S75-R25). An Experimental Study in Dogs.

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Racemic bupivacaine has been widely used in locoregional anesthesia due to the quality and duration of its anesthetic action. However, its cardiovascular toxicity has worried anesthesiologists for a long time, and new options have been sought. One of them is the use of its levorotatory isomer that, due to a lesser affinity for the sodium channel receptors in the cardiac cell, would be less toxic. The presentation containing 75% of the levorotatory isomer and 25% of the dextrorotatory isomer, named 50% enantiomeric excess mixture (S75-R25), is available in our country. The objective of this study was to compare the hemodynamic effects of the acute intoxication with racemic bupivacaine and with the S75-R25 mixture in animals.

METHODS: Forty-four dogs were anesthetized with pentobarbital, intubated and placed on mechanical ventilation. Hemodynamic monitorization was accomplished with a Swan-Ganz catheter and intra-arterial blood pressure measurements. After a period of rest, they were randomly and blindly divided in two groups, according to the intoxication with either agent at a dose of 5 mg.Kg⁻¹. Hemodynamic data were collected during 30 minutes and analyzed statically to allow for the comparison of both agents.

RESULTS: The mixture S75-R25 had more hemodynamic repercussions causing, especially, a significant reduction of the mean arterial pressure, cardiac index, and the left ventricle work index.

CONCLUSIONS: These results contradict those found in human beings regarding the pure levorotatory isomer, but confirm recent animal studies. One must be very careful when extrapolating animal data to human beings. Further studies involving larger samples and more homogeneous groups are necessary.

Key Words: ANESTHETICS, local: racemic, bupivacaine, enantiomeric excess mixture; ANIMALS: dogs; CARDIOVASCULAR SYSTEM: hemodynamics alterations; COMPLICATIONS: systemic toxicity; HEMODYNAMIC: intoxication effects.

INTRODUÇÃO

A anestesia peridural é amplamente utilizada para inúmeros procedimentos cirúrgicos e obstétricos. Com essa técnica são, em geral, utilizadas doses elevadas de anestésicos locais e com isso há sempre o risco de reações tóxicas, sobretudo nos sistemas cárdio-vascular e nervoso central, em caso de injeção venosa acidental. A bupivacaína, em razão de sua ação prolongada, é um dos anestésicos locais mais utilizados com essa técnica^{1,2}. Entretanto, desde que Albright³ publicou relato sobre os graves efeitos cardiovasculares da intoxicação com esse fármaco, as pesquisas laboratoriais têm sido orientadas no sentido de se sintetizar novos anestésicos locais de longa duração e menos tóxicos. Embora a bupivacaína seja sintetizada na forma de dois isômeros, dextrógiro e levógiro⁴, até há pouco tempo era ela comercializada somente sob a forma de mistura racêmica, contendo 50% de cada um destes. No entanto, desde 1972 já se tinha noção de menor toxicidade do isômero levógiro^{5,6}. Recentemente, esse isômero levógiro, denominado levobupivacaína, começou a ser estudado e, em modelos animais, mostrou que sua dose letal seria da ordem de 1,3 a 1,6 maior que a da mistura racêmica⁷. Em humanos, a levobupivacaína teria menor efeito inotrópico negativo e produziria menor prolongamento dos intervalos PR e QT do eletrocardiograma, característico da intoxicação da mistura racêmica. A indústria farmacêutica nacional fornece um produto com 75% do isômero levógiro e 25% do isômero dextrógiro conhecido como mistura com excesso enantiomérico de 50% (S75-R25); por tratar-se de produto somente aqui existente foi interessante averiguar qual seu impacto hemodinâmico no caso de uma intoxicação acidental. O objetivo deste estudo foi comparar, em animais, os efeitos hemodinâmicos de intoxicação aguda com bupivacaína racêmica e mistura com excesso enantiomérico de 50% (S75-R25).

MÉTODO

Após aprovação pelo Comitê de Ética de Experiências em Animais da UNICAMP, foi realizado estudo com 44 cães, sem raça definida, com peso variando entre 15 e 30 kg, de ambos os sexos, em bom estado de saúde, fornecidos pelo biotério da UNICAMP e que foram submetidos ao seguinte protocolo:

1. Jejum de véspera com livre acesso a água;
2. Na manhã do protocolo, os animais foram pesados e após acesso venoso em uma das patas dianteiras, a anestesia foi induzida com pentobarbital sódico a 3% (30 mg.kg⁻¹)⁹;
3. Em seguida, o animal foi intubado e mantido em ventilação controlada mecânica por meio de um respirador pneumático em sistema com reinalação parcial e absorvedor de CO₂, com volume corrente de 15 mL.kg⁻¹, mantendo frequência respiratória suficiente para obter

P_{ET}CO₂ entre 32 e 34 mmHg. Ao sistema acrescentou-se um fluxo adicional de O₂ (1 L.min⁻¹) e mediu-se a saturação da hemoglobina em oxigênio por meio de sensor colocado na língua do animal com o objetivo de obter sempre um valor superior a 97%;

4. Instalada monitorização com ECG;
5. Para manutenção da anestesia foi administrado pentobarbital em infusão contínua (5 mg.kg⁻¹.h⁻¹);
6. Em seguida, realizou-se anestesia local na face interna de uma das coxas do animal com 5 mL de lidocaína a 1% sem vasoconstritor, para incisão e cateterização da artéria femoral e medida da pressão arterial média (PAM). Posteriormente, e pela mesma incisão, foi dissecada a veia femoral para introdução de cateter de Swan-Ganz 7F. O cateter foi posicionado num dos ramos de uma das artérias pulmonar, sendo isto confirmado pelo aspecto morfológico da curva de pressão obtida através de monitor multiparamétrico Engstrom AS/3. Por intermédio dele foram realizadas as medidas dos parâmetros hemodinâmicos, índice cardíaco (IC), frequência cardíaca (FC), pressão venosa central (PVC), pressão capilar pulmonar (PCP), pressão arterial pulmonar média (PAPm), índice de resistência vascular sistêmica (IRVS), índice de resistência vascular pulmonar (IRVP), índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo (ITSVE), índice de trabalho sistólico de ventrículo direito (ITSVD) e o índice de volume sistólico. Nesse primeiro tempo, colheu-se uma amostra sangüínea para dosagem de hematócrito e hemoglobina dos animais;
7. Calculou-se a superfície corpórea do animal em m² através de fórmula clássica da literatura¹⁰: S = (10,1 x peso em gramas 2/3)/10⁴ introduzindo-a nos parâmetros do monitor para cálculo dos valores dos índices corpóreos;
8. Após 30 minutos de estabilização e repouso, foi realizada a primeira série de medidas hemodinâmicas (M1);
9. Os animais foram divididos em dois grupos de maneira aleatória e encoberto denominados Grupo Bupivacaína (GB) e Grupo Mistura com Excesso Enantiomérico de 50% (GE), em seguida foi administrada bupivacaína ou a mistura S75-R25, por via venosa, na dose tóxica máxima não-letal de 5 mg.kg⁻¹ 11.

Novas medidas hemodinâmicas foram realizadas aos 1, 5, 10, 15, 20 e 30 minutos (M2 a M7, respectivamente), após a intoxicação. Ao término o animal foi sacrificado, ainda sob o efeito da anestesia, com injeção venosa de 10 mL de cloreto de potássio a 19,1%.

Os resultados das variáveis categóricas receberam tratamento estatístico por meio do teste de Qui-quadrado e, quando necessário, o teste Exato de Fisher. Para comparar a distribuição de variável contínua medida em momento único, foi utilizado o teste de Mann-Whitney e para estudo das variáveis medidas nos vários momentos foi utilizada a Análise de Variância (ANOVA). O nível significativo adotado foi de 5%, ou seja, p ≤ 0,05; resultados entre 5% e 10% foram considerados somente como uma tendência.

RESULTADOS

Na tabela I estão apresentadas a distribuição nos grupos por peso, superfície corpórea, hematócrito, hemoglobina, sexo e o número de animais que morreram.

Os grupos foram homogêneos, com exceção da distribuição por sexo, havendo mais fêmeas no GB. Não houve diferença entre os grupos em repouso em nenhum dos parâmetros hemodinâmicos medidos.

Após a intoxicação houve diminuição do índice cardíaco nos dois grupos (Figura 1); esta, porém, foi significativamente mais importante no GE (p = 0,0416). Os valores mantiveram-se menores que os encontrados em M1 até o final do experimento.

A PAM teve diminuição significativa nos dois grupos em M2; esta foi, no entanto, mais importante em GE (p = 0,0389) e

a diferença se manteve até M5. No GB a pressão se manteve inferior ao padrão de M2 a M4, se recuperando em M5; já no GE essa recuperação só ocorreu em M7 (p = 0,0152) (Figura 2). A FC não apresentou diferença entre os grupos, mas os valores de M1 foram diferentes dos demais até M7 (p = 0,0001) (Figura 3).

Não houve diferença da PVC entre os grupos; porém, a partir de M2, os valores encontrados foram diferentes dos inicialmente obtidos nos dois grupos (p = 0,001) (Figura 4). A PCP teve comportamento semelhante, não havendo diferença entre os grupos, mas com valores diferentes dos iniciais após a intoxicação (p = 0,0001) (Figura 5).

Não houve diferença entre os grupos quanto à pressão de artéria pulmonar média, mas os valores encontrados após a intoxicação foram diferentes daqueles em repouso (p = 0,0001) (Figura 6).

Tabela I – Distribuição nos Grupos por Sexo, Peso, Superfície Corpórea, Hematócrito, Hemoglobina e Número de Óbitos Encontrados

Sexo	GE	GB	Hematócrito	GE	GB
Fêmea	12	16	Média ± DP	33,23 ± 6,47	34,15 ± 4,04
Macho	12	4			
Teste Qui-quadrado p = 0,039			Teste Mann-Whitney p = 0,8406		
Peso	GE	GB	Hemoglobina	GE	GB
Média ± DP	19,55 ± 3,98	20,08 ± 4,37	Média ± DP	11,18 ± 2,41	11,82 ± 1,56
Teste Mann-Whitney p = 0,7053			Teste Mann-Whitney p = 0,5241		
Superfície	GE	GB	Óbitos	GE	GB
Média ± DP	0,69 ± 0,09	0,70 ± 0,10	Não	20	20
			Sim	4	0
Teste Mann-Whitney p = 0,7319			Teste Exato de Fisher p = 0,114		

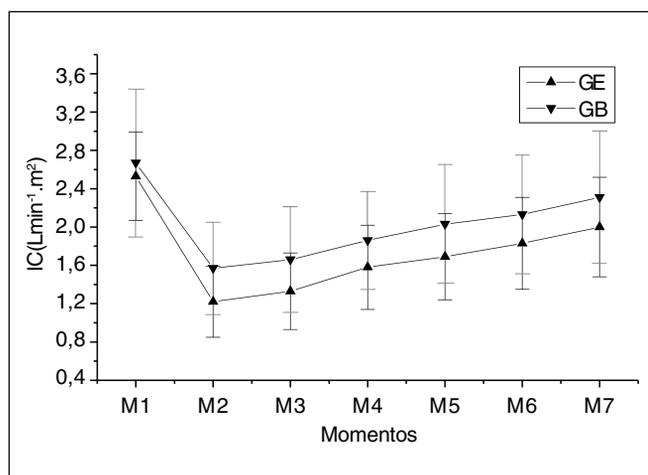


Figura 1 – Índice Cardíaco

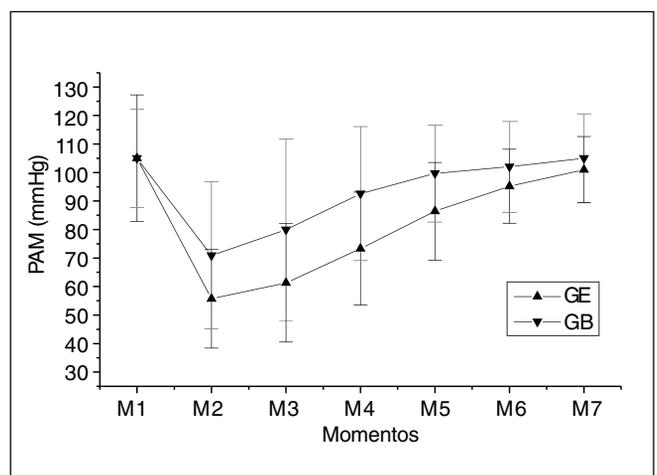


Figura 2 – Pressão Arterial Média

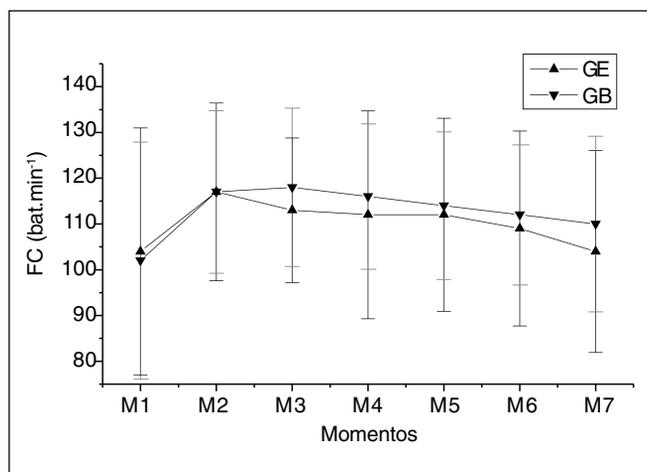


Figura 3 – Freqüência Cardíaca

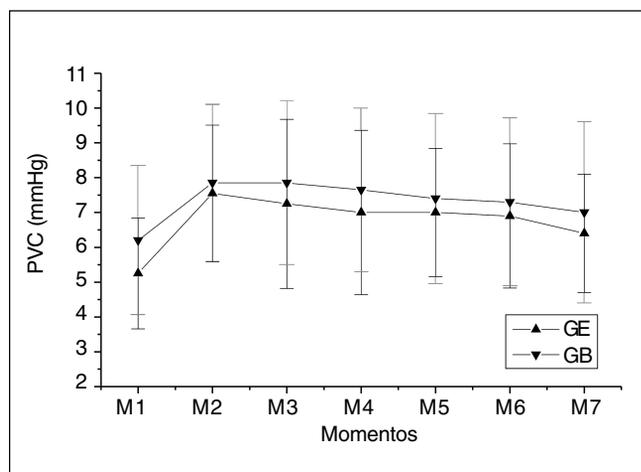


Figura 4 – Pressão Venosa Central

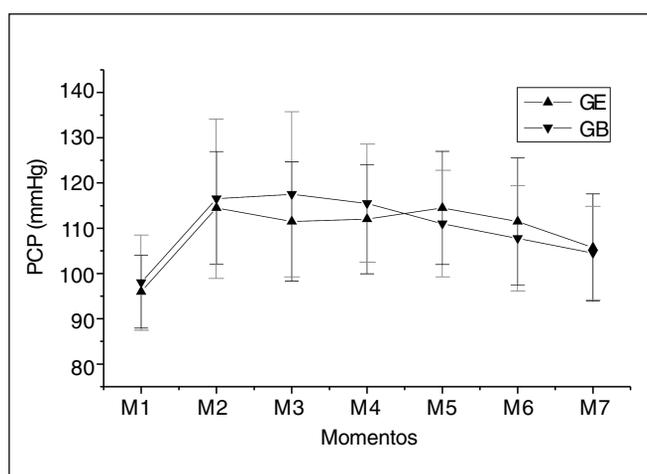


Figura 5 - Pressão Capilar Pulmonar

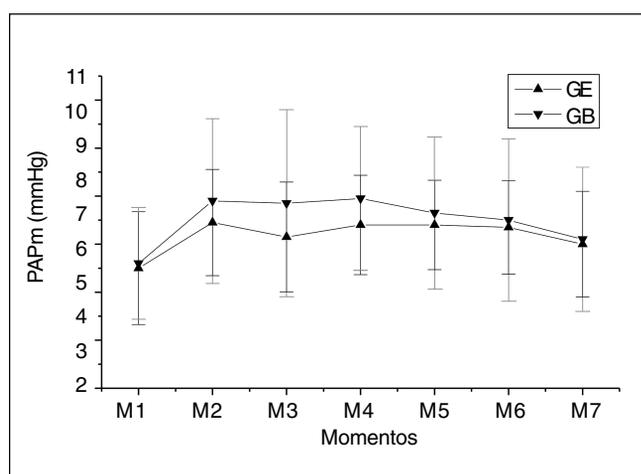


Figura 6 - Pressão Arterial Pulmonar Média

O índice de resistência vascular sistêmica não teve diferenças entre os grupos e entre seus momentos, somente a partir de M4, quando os valores foram superiores ao encontrados em repouso nos dois grupos ($p = 0,0001$) (Figura 7). O índice de resistência vascular pulmonar também não apresentou diferenças entre os grupos, mas teve um aumento imediatamente após a intoxicação em M2 ($p = 0,004$) nos dois grupos (Figura 8).

O índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo teve diminuição significativa nos dois grupos após a intoxicação, mas esta foi mais importante no GE do que no GB ($p = 0,0451$). Essa diferença manteve-se até M5. Em cada gru-

po, as medidas obtidas após a intoxicação foram todas diferentes dos valores em repouso ($p = 0,0001$) (Figura 9). O índice de trabalho sistólico do ventrículo direito teve tendência à diminuição em M2 ($p = 0,0505$), não havendo diferença entre os grupos; porém, os valores de M2 a M7 foram diferentes dos inicialmente encontrados ($p = 0,0001$) (Figura 10).

O índice de volume sistólico também apresentou diminuição significativa em M2 ($p = 0,0001$), não havendo diferença entre os grupos; esses valores mantiveram-se inferiores aos inicialmente encontrados até o fim do experimento (Figura 11).

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

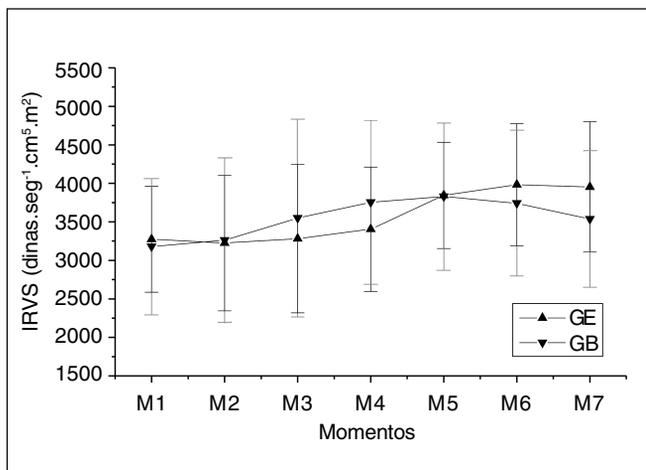


Figura 7 - Índice de Resistência Vascular Sistêmica

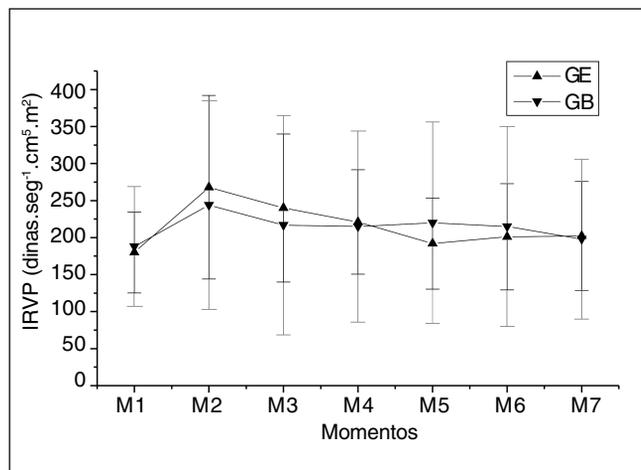


Figura 8 - Índice de Resistência Vascular Pulmonar

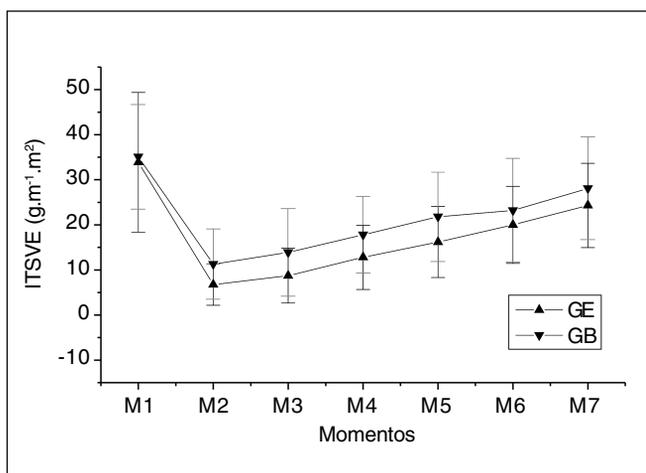


Figura 9 - Índice de Trabalho Sistólico do Ventrículo Esquerdo

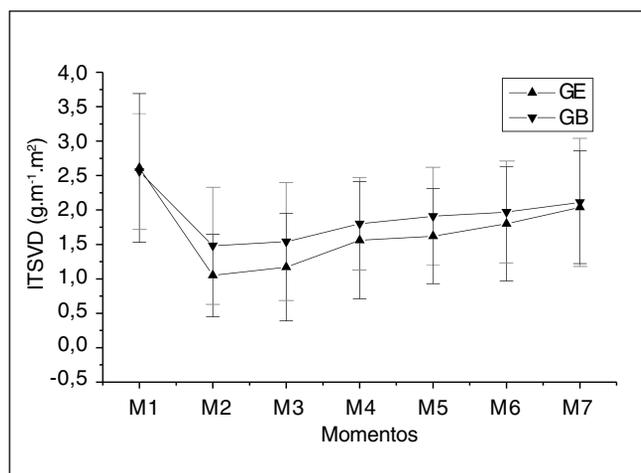


Figura 10 - Índice de Trabalho Sistólico de Ventrículo Direito

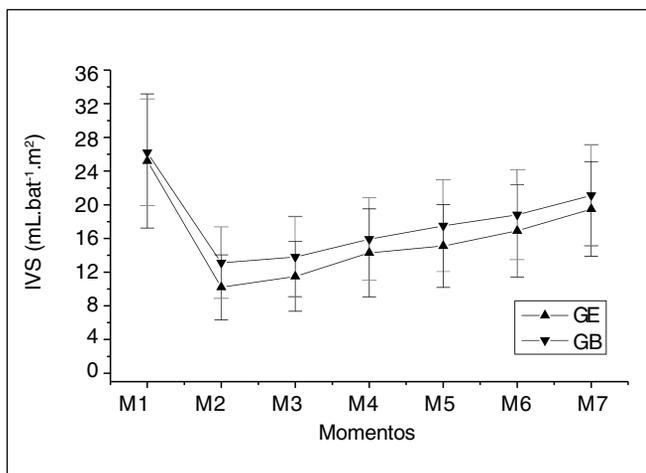


Figura 11 - Índice de Volume Sistólico

DISCUSSÃO

Os acidentes por injeção venosa de anestésicos locais têm sido uma constante preocupação dos anestesiológicos. A bupivacaína racêmica foi usada durante muitos anos até que relatos de suas toxicidades nervosa e cardiovascular começaram a surgir na literatura; desde então, novos agentes anestésicos locais têm sido pesquisados. Uma das primeiras descobertas nessa área, com emprego clínico relativamente rápido, foi o da menor toxicidade de agentes levógiros; logo a levobupivacaína e a ropivacaína, agentes exclusivamente levógiros, foram comercializados e desde então sua menor toxicidade tem sido demonstrada por vários autores. A levobupivacaína, no entanto, proporciona menor bloqueio motor do que a mistura racêmica^{7,12-15} e por essa razão haveria teoricamente o interesse na adição de

pequena quantidade do isômero dextrógiro para se contrapor a esse efeito¹⁴, garantindo mesmo assim menor toxicidade ao produto. A indústria farmacêutica nacional sintetizou esse fármaco; desde então, ele é muito utilizado, sendo reputado, inclusive, por menor toxicidade. Tratando-se de formulação disponível somente em nosso país, foi verificada em cães a sua cardiotoxicidade. A menor toxicidade cardíaca do isômero S(-) seria decorrente de sua menor afinidade no bloqueio dos canais de sódio das células cardíacas, inferior à do isômero R(+)¹⁶ que foi demonstrada em cobaias; tais dados, no entanto, devem ser vistos com alguma reserva antes de serem extrapolados para humanos. Em acordo com o demonstrado por outros autores também em cães, comparando levobupivacaína, bupivacaína racêmica, ropivacaína e que encontraram toxicidade semelhante¹⁷, ou mesmo maior do primeiro fármaco^{18,19}, os resultados desse estudo mostraram maior repercussão hemodinâmica da mistura com excesso enantiomérico do isômero levógiro, quando comparados com a bupivacaína racêmica, em caso de intoxicação aguda, como a que acontece por ocasião de injeção venosa acidental na prática de anestesia locorreional. Esses resultados são evidentes na significativa diminuição da pressão arterial média, do índice cardíaco e do índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo; as médias desses resultados no grupo GE foram consideravelmente inferiores e assim se mantiveram até quase o fim do experimento, demonstrando maior impacto sobre o aparelho cardiovascular dessa preparação. Quatro animais morreram no grupo intoxicados com a mistura com excesso enantiomérico de 50%, mas tal não foi, do ponto de vista estatístico, significativo, necessitando, muito provavelmente, uma amostra maior para chegar-se a uma conclusão. Os resultados se opõem ao encontrado em seres humanos com levobupivacaína, que tem um menor impacto sobre o aparelho cardiovascular. No entanto, esses resultados em animais devem ser vistos com cautela; sua transposição para humanos exige certa prudência, mas deveria incentivar mais estudos sobre esse fármaco. Os acidentes provocados por anestésias locorreionais, com injeção intravascular de doses elevadas e reações tóxicas, vêm, nos últimos 30 anos, se reduzindo drasticamente, tendo diminuído de 0,2% a 0,01%, mas ainda os bloqueios nervosos periféricos respondem pela grande maioria desses casos (7,5 por 10.000)²⁰. Esforços clínicos e farmacológicos devem continuar a ser feitos de maneira a se diminuir tais acidentes e suas repercussões, até atingir-se resultados compatíveis com o estado atual de conhecimento da ciência, pois esforços não devem ser poupados para reduzir a morbimortalidade relacionada com a anestesia.

Comparison of the Hemodynamic Effects in Acute Intoxication with Racemic Bupivacaine and with 50% Enantiomeric Excess Mixture (S75-R25). An Experimental Study in Dogs

Artur Udelsmann, TSA, M.D.; Derli Conceição Munhoz, TSA, M.D.; William Adalberto Silva, M.D.; Ana Cristina de Moraes; Giancarlo Marcondes, M.D.

INTRODUCTION

Epidural anesthesia is widely used in a number of surgical and obstetric procedures. High doses of local anesthetics are normally used with this technique, carrying the risk of toxic reactions, especially regarding the central nervous system, with the accidental intravenous injection. Due to its long action, bupivacaine is one of the local anesthetics used more frequently in this technique^{1,2}. However, since Albright³ published a report on the severe cardiovascular effects of the intoxication with this drug, laboratory researches have been aimed at synthesizing new long lasting and less toxic local anesthetics. Even though bupivacaine is synthesized in the form of its two isomers, dextro- and levorotatory⁴, until recently only its racemic formulation, containing equal amounts of both isomers, was commercially available. However, it is common knowledge, since 1972, that its levorotatory isomer is less toxic^{5,6}. Recently, studies with the levorotatory isomer, called levobupivacaine, in animal models showed that its lethal dose is 1.3 to 1.6 times greater than that of the racemic presentation⁷. In human beings, levobupivacaine would have a less pronounced negative inotropic effect and would cause a smaller lengthening of the PR and QT intervals in the EKG, which characterizes the intoxication of the racemic formulation. The pharmaceutical industry in Brazil manufactures a product containing 75% of the levorotatory isomer and 25% of the dextrorotatory isomer, known as 50% enantiomeric excess (S75-R25). Since this form is available only in our country, it was interesting to investigate the hemodynamic impact in the case of an accidental intoxication.

The objective of this study was to compare, in animals, the hemodynamic effects of the acute intoxication with racemic bupivacaine and with 50% enantiomeric excess (S75-R25).

METHODS

After approval by UNICAMP's Ethical Committee on Animal Experiments, we conducted a study with 44 mongrel dogs, weighing from 15 to 30 kg, of both genders, healthy, supplied by UNICAMP's vivarium, that were submitted to the following protocol:

1. Dogs were fasted the day before the study, with free access to water;

2. On the morning of the experiment, the animals were weighed and, after establishment of a venous access in one of its fore-foot, anesthesia was induced with 3% sodium pentobarbital (30 mg.kg⁻¹)⁹;
 3. The animal was then intubated and submitted to controlled ventilation with a pneumatic ventilator with partial rebreathing and CO₂ absorber system, with a tidal volume of 15 mL.kg⁻¹ and a respiratory frequency capable of maintaining a P_{ET}CO₂ between 32 and 34 mmHg. An additional flow of O₂ (1 L.min⁻¹) was added and the hemoglobin O₂ saturation was measured by a sensor placed in the animal's tongue with the objective of maintaining a value above 97%;
 4. The ECG was monitored;
 5. A continuous infusion of pentobarbital (5 mg.kg⁻¹.h⁻¹) was administered to maintain the anesthesia;
 6. Local anesthesia with 5 mL 1% lidocaine without vasoconstrictor was applied in the inner aspect of one of the thighs of the animal for the catheterization of the femoral artery and monitoring of the mean arterial pressure (MAP). Afterwards, using the same incision, the femoral vein was dissected and a 7-French Swan-Ganz catheter was introduced. The catheter was placed in a branch of one of the pulmonary arteries. The placement was confirmed by the morphological aspect of the pressure wave on the multi-parametric Engstrom AS/3 monitor. This catheter provided the hemodynamic parameters: cardiac index (CI), hear rate (HR), central venous pressure (CVP), pulmonary capillary wedge pressure (PCWP), mean pulmonary artery pressure (MPAP), systemic vascular resistance index (SVRI), pulmonary vascular resistance index (PVRI), left ventricle work index (LVWI), left ventricle systolic work index (LVSWI), right ventricle systolic work index (RVSWI) and the systolic volume index (SVI). During this first step, a blood sample was drawn to determine the animals' hematocrit and hemoglobin values;
 7. The animal's body surface area, expressed in m², was calculated using the classic formula found in literature¹⁰: $S = (10.1 \times 2/3 \text{ weight in grams})/10^4$, introducing it in the monitor to calculate the body's indexes;
 8. After a 30-minute period of stabilization and rest, the first series of hemodynamic measurements was performed (M1);
 9. The animals were randomly and blindly divided in 2 groups, called bupivacaine group (BG) and 50% enantiomeric excess bupivacaine group (EG). Bupivacaine or the S75-R25 mixture was administered by the intravenous route, at the maximal toxic non-lethal dose of 5 mg.kg⁻¹ ¹¹.
- Hemodynamic measurements were taken at 1, 5, 10, 15, 20, and 30 minutes (M2 to M7, respectively) after intoxication. At the end of the experiment the animal was sacrificed, while still under anesthesia, with an intravenous injection of 10 mL of 19.1% potassium chloride.
- The results of the different variables underwent statistical analysis using the Chi-square and, when necessary, Fisher's Exact test. The Mann-Whitney test was used to compare the distribution of continual variables measured in a single moment, and the analysis of variance (ANOVA) was used for the variables measured at different times. A level of 5%, i.e., $p \leq 0.05$ was considered statistically significant; results between 5% and 10% were considered a tendency.

RESULTS

Table I presents the distribution of weight, body surface area, hematocrit, hemoglobin, gender, and number of animals that died in each group. The groups were homogenous, except for gender distribution, since there were more females in the BG. There were no differences between the groups at rest regarding the hemodynamic parameters measured. After the intoxication, there was a reduction of the cardiac index in both groups (Figure 1), which was statistically sig-

Table I – Distribution of Gender, Weight, Surface Body Area, Hematocrit, Hemoglobin, and Number of Deaths in Each Group

Gender	EG	BG	Hematocrit	EG	BG
Female	12	16	Mean ± SD	33.23 ± 6.47	34.15 ± 4.04
Male	12	4			
Chi-Square test p = 0.039			Mann-Whitney test p = 0.8406		
Weight	EG	BG	Hemoglobin	EG	BG
Mean ± SD	19.55 ± 3.98	20.08 ± 4.37	Mean ± SD	11.18 ± 2.41	11.82 ± 1.56
Mann-Whitney test p = 0.7053			Mann-Whitney test p = 0.5241		
Surface Area	EG	BG	Deaths	EG	BG
Mean ± SD	0.69 ± 0.09	0.70 ± 0.10	No	20	20
			Yes	4	0
Mann-Whitney test p = 0.7319			Fisher's Exact test p = 0.114		

nificant in the EG ($p = 0.0416$). The values remained lower than M1 until the end of the experiment.

The MAP was significantly reduced in both groups in M2; however, this reduction was more pronounced in EG ($p = 0.0389$), and this difference remained until M5. In BG the pressure remained reduced from M2 to M4, recovering in M5. In EG this recovery occurred only in M7 ($p = 0.0152$) (Figure 2). The HR did not show differences between both groups, but the levels in M1 were different from the other levels measured until M7 ($p = 0.0001$) (Figure 3).

The CVP did not show differences between both groups, but from M2 the values were different from those obtained initially ($p = 0.001$) (Figure 4). The behavior of the PCWP was similar; there were no differences between both groups, but the levels after intoxication were different from those obtained initially ($p = 0.0001$) (Figure 5).

There were no differences between the groups regarding the mean pulmonary artery pressure, but the values found after

the intoxication were different from those at rest ($p = 0.0001$) (Figure 6)

The systemic vascular resistance index did not differ between both groups and among the different times up to M4. From this moment the values were higher than the ones at rest in both groups ($p = 0.0001$) (Figure 7).

The pulmonary vascular resistance index also did not show any differences between both groups, but it increased in M2, just after the intoxication ($p = 0.003$ and $p = 0.004$) in both groups (Figure 8).

The left ventricle systolic work index decreased significantly in both groups after intoxication, but this reduction was more important in EG than in BG ($p = 0.0451$). This difference was maintained until M5. All the measurements obtained in each group after the intoxication were different from those obtained at rest ($p = 0.0001$) (Figure 9).

The right ventricle systolic work index showed a tendency to decrease in M2 ($p = 0.0595$ and $p = 0.0505$) without any

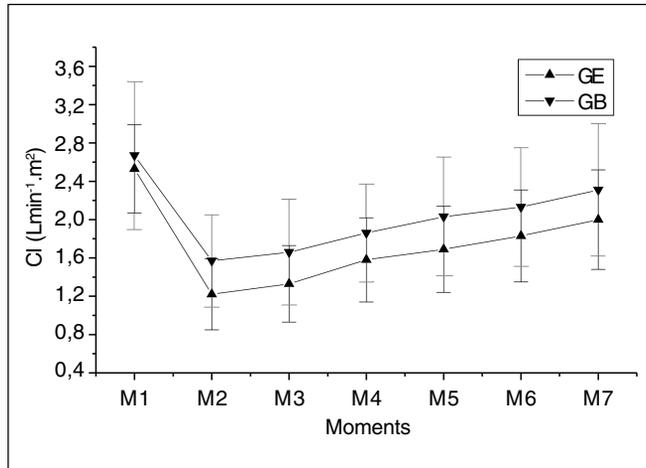


Figure 1 – Cardiac Index

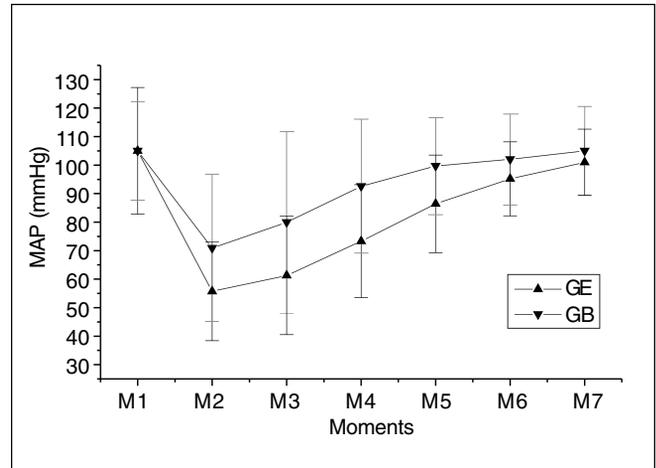


Figure 2 – Mean Arterial Pressure

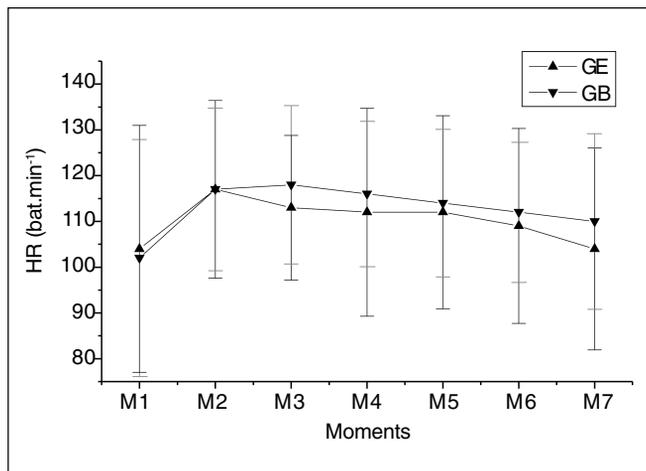


Figure 3 – Heart Rate

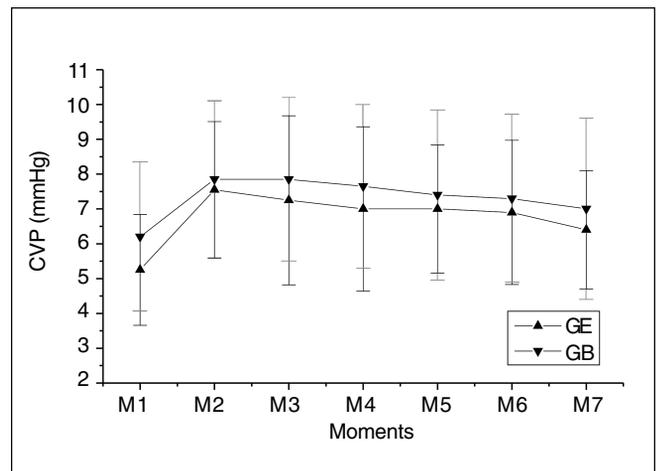


Figure 4 – Central Venous Pressure

COMPARISON OF THE HEMODYNAMIC EFFECTS IN ACUTE INTOXICATION WITH RACEMIC BUPIVACAINE AND WITH 50% ENANTIOMERIC EXCESS MIXTURE (S75-R25), AN EXPERIMENTAL STUDY IN DOGS

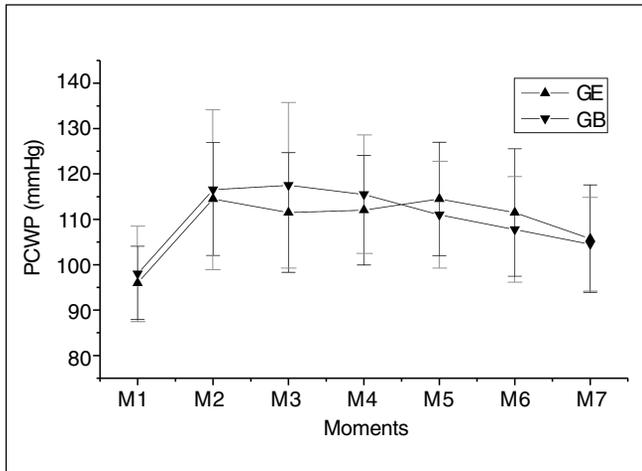


Figure 5 – Pulmonary Capillary Wedge Pressure

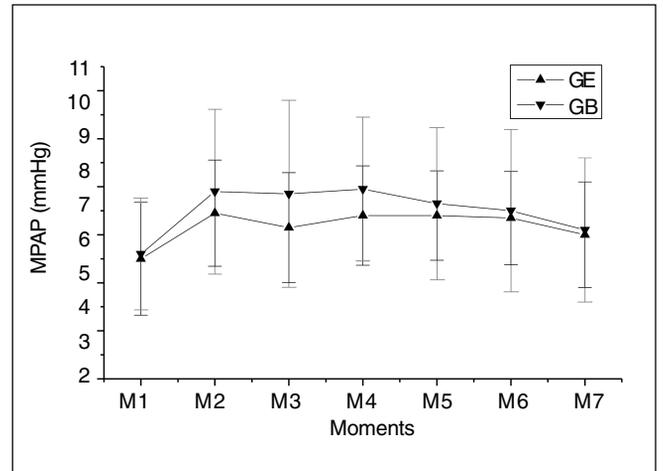


Figure 6 – Mean Pulmonary Arterial Pressure

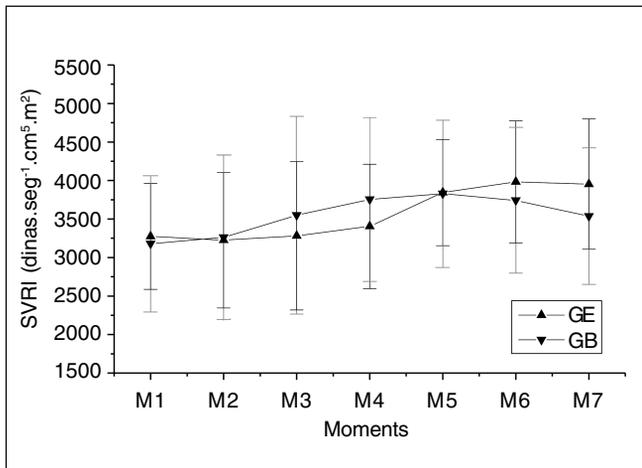


Figure 7 – Systemic Vascular Resistance Index

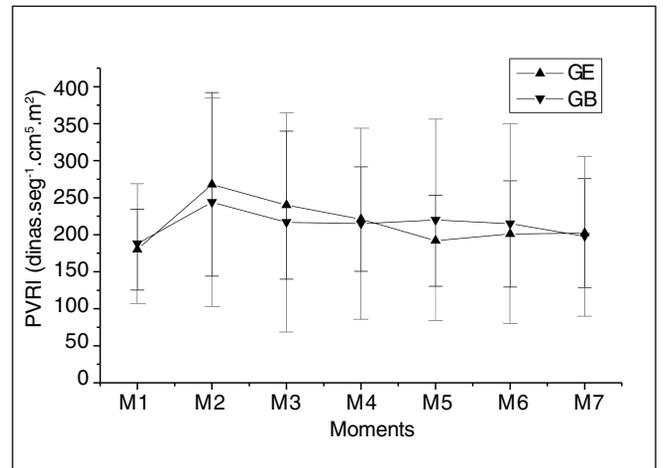


Figure 8 – Pulmonary Vascular Resistance Index

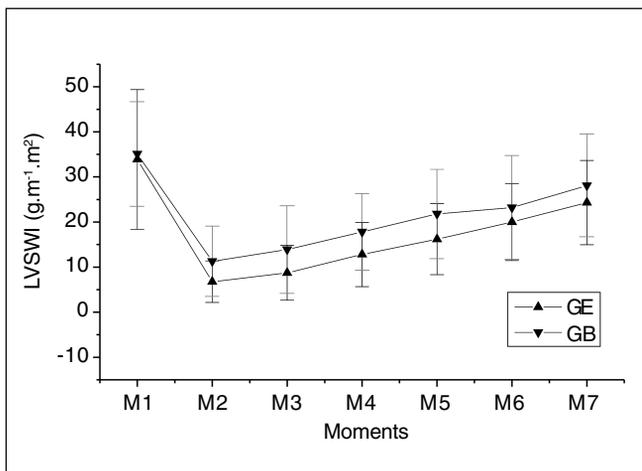


Figure 9 – Left Ventricle Systolic Work Index

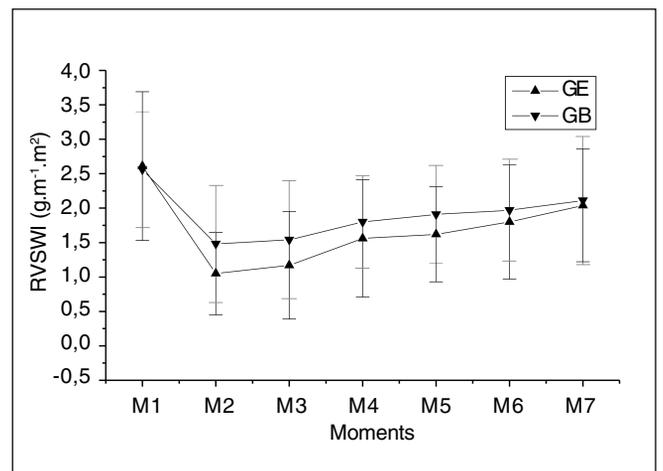


Figure 10 – Right Ventricle Systolic Work Index

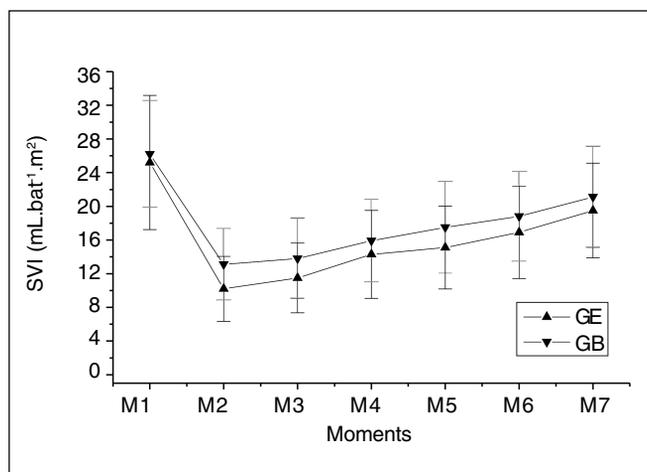


Figure 11 – Systolic Volume Index

differences between both groups, but the measurements obtained from M2 through M7 were different from the initial ones ($p = 0.0001$) (Figure 10).

The systolic volume index also decreased significantly in M2 ($p = 0.0001$), but there were no differences between both groups; those values remained below the initial levels until the end of the experiment (Figure 11).

DISCUSSION

The accidental intravenous injection of local anesthetics has been a constant source of concern for anesthesiologists. Racemic bupivacaine was widely used for several years until reports about its nervous and cardiovascular toxicity were published. From then on the research for new local anesthetics increased. One of the first discoveries in this area, which was introduced in the clinical practice in a relatively short period of time, was the levorotatory isomers, which are less toxic; soon, levobupivacaine and ropivacaine, agents containing only the levorotatory isomer, were commercially available, and since then several authors have demonstrated that they are less toxic. However, the motor blockade caused by levobupivacaine is weaker than that of its racemic form^{7,12-15}. For this reason, there would be a theoretical advantage of adding a small amount of its dextrorotatory isomer to balance its action¹⁴ while still guaranteeing a product that is less toxic. The Brazilian pharmaceutical industry has synthesized such a drug, which has been widely used and known for being less toxic. Since this presentation is available only in our country, its cardiotoxicity was evaluated in dogs. The isomer S(-) is less cardiotoxic because of its reduced affinity, compared to the isomer R(+)¹⁶, for blocking the sodium channels of myocardial cells, which was demonstrated in laboratory animals. Such data, however, must be looked at with some reservation before being extrapolated to human beings. According to the data gathered by other authors

comparing the effects of levobupivacaine, racemic bupivacaine, and ropivacaine in dogs, who have found a similar degree of toxicity¹⁷, or even a higher toxicity in the former drug^{18,19}, the results of this study showed a greater hemodynamic effect of the enantiomeric excess presentation than racemic bupivacaine in cases of acute intoxication similar to what happens with an accidental intravenous injection when applying a locoregional anesthesia. These results are very clear from the significant reduction in mean arterial pressure, cardiac index, and left ventricle systolic work index; the mean of these results in EG were considerably lower, and remained so almost until the end of the experiment, showing a greater impact of this preparation on the cardiovascular system. Four animals in the group intoxicated with the 50% enantiomeric excess presentation died, but this was not statistically significant, and it probably needs a larger sample for a definitive conclusion. The results are contrary to what is seen in human beings treated with levobupivacaine, which has a lesser impact on the cardiovascular system. However, these results in animals should be viewed cautiously; one should be careful when extrapolating these results to human beings, but it should stimulate more studies involving this drug. The accidents caused by locoregional anesthesia, with the intravascular injection of high doses and toxic reactions, have been decreasing drastically for the last 30 years, from 0.2% to 0.01%, but peripheral nerve blockades still account for the majority of cases (7.5 per 10,000)²⁰. Clinical and pharmacological efforts should continue to be made to decrease those accidents and their repercussions to a level compatible to the current scientific knowledge. Every effort should be made to reduce the morbidity and mortality related to anesthesia.

REFERÊNCIAS – REFERENCES

- 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, 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.
- Albright GA – Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology*, 1979;51:285-287.
- 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.
- Aberg G – Toxicological and local anaesthetic effects of optically active isomers of two local anaesthetic compounds. *Acta Pharmacol Toxicol*, 1972;31:273-286.
- Luduena FP, Bogado EF, Tullar BF – Optical isomers of mepivacaine and bupivacaine. *Arch Int Pharmacodyn*, 1972; 200:359-369.
- Foster RH, Markham A – Levobupivacaine: a review of its pharmacology and use as a local anaesthetic. *Drugs*, 2000; 59:551-579.
- 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 J Clin Pharmacol, 1998;46:245-249.
09. Harvey RC, Paddleford RR, Popilskis SJ et al – Anesthesia and Analgesia in Dogs, Cats and Ferrets, em: Kohn DF, Wixson SK, White WJ et al – Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals, 1st Ed, New York, Academic Press, 1997;257-273.
 10. Ettinger SJ – Textbook of Veterinary Internal Medicine, 1st Ed, Philadelphia, WB Saunders, 1975;146.
 11. Skarda RT – Local and Regional Anesthetic and Analgesic Techniques: Dogs, em: Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ – Veterinary Anesthesia, 3rd ed, Philadelphia, Williams & Wilkins, 1996;426-447.
 12. 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. Rev Bras Anestesiologia, 2001;51:474-481.
 13. Tanaka PP, Souza RO, Salvalaggio MFO et al – Estudo comparativo entre bupivacaína a 0,5% e a mistura enantiomérica de bupivacaína (S75-R25) a 05% em anestesia peridural em pacientes submetidos a cirurgia ortopédica de membros inferiores. Rev Bras Anestesiologia, 2003;53:331-337.
 14. Gonçalves RF, Lauretti GR, Mattos AI – Estudo comparativo entre bupivacaína a 0,5% e mistura enantiomérica de bupivacaína (S75-R25) em anestesia peridural. Rev Bras Anestesiologia, 2003;53:169-176.
 15. Lacassie HJ, Columb MO – The relative motor blocking potencies of bupivacaine and levobupivacaine in labor. Anesth Analg, 2003;97:1509-1513.
 16. Valenzuela C, Snyders DJ, Bennett PB et al – Stereoselective block of cardiac sodium channels by bupivacaine in guinea pig ventricular myocytes. Circulation, 1995;92:3014-3024.
 17. Royse CF, Royse AG – The myocardial and vascular effects of bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine using pressure volume loops. Anesth Analg, 2005;101:679-687.
 18. Masuda R, Takeda S, Yoshii S et al – Levobupivacaine exerts the most detrimental effect on the cardiovascular system among enantiomers of bupivacaína in anesthetized dogs. Anesthesiology, 2004;101:(Suppl):A652.
 19. 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:(Suppl):A649.
 20. Cox B, Durieux ME, Marcus MA – Toxicity of local anaesthetics. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2003;17:111-136.

RESUMEN

Udelmann A, Munhoz DC, Silva WA, Moraes AC, Marcondes G – Comparación entre los Efectos Hemodinámicos de la Intoxicación Aguda con Bupivacaína Racémica y la Mezcla con Exceso Enantiomérico de 50% (S75-R25). Estudio Experimental en Perros.

JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS: La bupivacaína racémica ha sido ampliamente utilizada en bloqueos locorreregionales por la calidad y duración de la anestesia proporcionada. Su toxicidad cardiovascular, sin embargo ya hace mucho tiempo preocupa a los anestesiólogos y nuevas opciones han sido buscadas. Una de ellas es la utilización de su isómero levógiro que por una menor afinidad con los receptores de los canales de sodio de la célula cardiaca que sería menos cardiotoxicó. En nuestro medio existe la presentación que contiene un 75% del isómero levógiro y 25% del isómero dextrógiro, denominada mezcla con exceso enantiomérico de 50% (S75-R25). El objetivo de este estudio fue comparar en animales los efectos hemodinámicos de la intoxicación aguda con bupivacaína racémica y con la mezcla S75-R25.

MÉTODOS: Cuarenta y cuatro perros fueron anestesiados con pentobarbital, entubados y ventilados mecánicamente, siendo en seguida instalada la monitorización hemodinámica con catéter de Swan-Ganz y presión invasiva. Después del periodo de reposo fueron divididos aleatoriamente en dos grupos de estudio encubierto, según la intoxicación con uno u otro agente en la dosis de 5 mg.kg⁻¹. Los resultados hemodinámicos se recolectaron durante 30 minutos, tratados estadísticamente permitiendo la comparación de la acción de los dos agentes.

RESULTADOS: La mezcla S75-R25 causó mayores repercusiones hemodinámicas, particularmente, con importante disminución de la presión arterial promedio, del índice cardiaco y del índice de trabajo del ventrículo izquierdo.

CONCLUSIONES: Esos resultados se contraponen con los encontrados en humanos, cuando se utiliza el isómero levógiro puro, pero están de acuerdo con estudios recientes en animales. Rebasar datos obtenidos en animales para seres humanos exige mucha cautela. Nuevos estudios se hacen necesarios en muestras más abarcadoras y en grupos más homogéneos.