

# Avaliação da Densidade dos Anestésicos Locais e da Combinação com Adjuvantes. Estudo em Laboratório\*

## Assessment of the Densities of Local Anesthetics and Their Combination with Adjuvants. An Experimental Study

Luiz Eduardo Imbelloni, TSA<sup>1</sup>, Adriano Dias Moreira<sup>2</sup>, Flávia Cunha Gaspar<sup>3</sup>,  
Marildo A. Gouveia, TSA<sup>4</sup>, José Antônio Cordeiro<sup>5</sup>

### RESUMO:

Imbelloni LE, Moreira AD, Gaspar FC, Gouveia MA, Cordeiro JA — Avaliação da Densidade dos Anestésicos Locais e da Combinação com Adjuvantes. Estudo em Laboratório.

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Uma das mais importantes propriedades físicas que afetam o nível da analgesia obtida após a injeção subaracnoidea de um anestésico local é sua densidade relativa à densidade do líquido cefalorraquidiano (LCR) a 37°C. O objetivo deste trabalho foi determinar a densidade das soluções de anestésicos locais com e sem glicose e a combinação de anestésico local com adjuvantes a 20°C, 25°C e 37°C em avaliação laboratorial.

**MÉTODO:** A densidade ( $\text{g.mL}^{-1}$ ) foi medida como auxílio de um densímetro DMA 450, sensível a  $\pm 0,00001 \text{ g.mL}^{-1}$ . A densidade e suas variações com a temperatura foram obtidas de todos os anestésicos locais e suas combinações com opioides a 20°C, 25°C e 37°C. A solução é hiperbárica se sua densidade excede a 1,00099, a solução é hipobárica quando a densidade está abaixo de 1,00019 e é isobárica quando a densidade é maior que 1,00019 e menor que 1,00099.

**RESULTADOS:** Ambos, anestésicos locais e adjuvantes, exibem diminuição da densidade quando se aumenta a temperatura. A 37°C, todas as soluções que contêm glicose são hiperbáricas. Na ausência de glicose, todas as soluções são hipobáricas. A 37°C, morfina, fentanil, sufentanil e clonidina são hipobáricas.

**CONCLUSÕES:** A densidade dos anestésicos locais e adjuvantes diminui com o aumento da temperatura e aumenta com a adição de glicose. O conhecimento da baricidade, densidade relativa, ajuda

na seleção do anestésico local mais adequado e dos adjuvantes para uso subaracnoideo.

**Unitermos:** ANALGÉSICOS: clonidina, fentanil, morfina, sufentanil; ANESTÉSICOS, Local: bupivacaína, bupivacaína com excesso enantiomérico de 50%, lidocaina; FARMACOLOGIA: densidade.

### SUMMARY

Imbelloni LE, Moreira AD, Gaspar FC, Gouveia MA, Cordeiro JA — Assessment of the Densities of Local Anesthetics and their Combination with Adjuvants. An Experimental Study.

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** The relative density of a local anesthetic in relation to that of the cerebrospinal fluid (CSF) at 37°C is one of the most important physical properties that affect the level of analgesia obtained after the subarachnoid administration of the drug. The objective of this study was to determine the density of local anesthetic solutions, with and without glucose, and the combination of the local anesthetic with adjuvants at 20°C, 25°C, and 37°C.

**METHODS:** The density ( $\text{g.mL}^{-1}$ ) was determined by using a DMA 450 densimeter with a sensitivity of  $\pm 0.00001 \text{ g.mL}^{-1}$ . The densities, and variations, according to the temperature were obtained for all local anesthetics and their combination with opioids at 20°C, 25°C, and 37°C. The solution is hyperbaric if its density exceeds 1.00099, hypobaric when its density is lower than 1.00019, and isobaric when its density is greater than 1.00019 and lower than 1.00099.

**RESULTS:** The densities of both local anesthetics and adjuvants decrease with the increase in temperature. At 37°C, all glucose-containing solutions are hyperbaric. In the absence of glucose, all solutions are hypobaric. At 37°C, morphine, fentanyl, sufentanil, and clonidine are hypobaric.

**CONCLUSIONS:** The densities of local anesthetics and adjuvants decrease with the increase in temperature and increase when glucose is added. The knowledge of the relative density helps select the most adequate local anesthetic to be administered in the subarachnoid space.

**Key Words:** ANALGESICS: clonidine, fentanyl, morphine, sufentanil; ANESTHETICS, Local: bupivacaine, 50% enantiomeric excess bupivacaine, lidocaine; PHARMACOLOGY: density.

\*Recebido (Received from) do Instituto de Anestesia Regional, São José do Rio Preto, São Paulo e Departamento de Controle de Qualidade do Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda.

1. Diretor do Instituto de Anestesia Regional, Hospital de Base, São José do Rio Preto, SP.
2. Farmacêutico Industrial; Supervisor de Controle de Qualidade, Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda.
3. Farmacêutica Industrial; Analista de Controle de Qualidade Pleno, Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda.
4. Diretor do Instituto de Anestesia Regional, Hospital de Base, São José do Rio Preto, SP
5. Professor Livre Docente em Probabilidade e Estatística da FAMERP

Apresentado (Submitted) em 22 de setembro de 2008  
Aceito (Accepted) para publicação em 24 de novembro de 2008

Endereço para correspondência:  
Dr. Luiz Eduardo Imbelloni  
Av. Epitácio Pessoa, 2356/203 — Lagoa  
22471-000 Rio de Janeiro, RJ  
E-mail: dr.imbelloni@terra.com.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2009

### INTRODUÇÃO

A relação entre a densidade do anestésico local e do líquido cefalorraquidiano (LCR), conhecida como baricidade, é

um dos determinantes mais importantes da distribuição do anestésico dentro do espaço leptomeníngeo<sup>1-3</sup>. A baricidade da solução injetada e a posição do paciente primariamente determinam a dispersão dos anestésicos locais<sup>3,4</sup>. Vários termos (massa específica, densidade absoluta, peso específico, densidade relativa) são frequentemente usados para descrever as características das soluções usadas na raquianestesia. A densidade absoluta de uma solução é o coeficiente entre a massa da solução e o volume por ela ocupado. Baricidade é a densidade relativa dos anestésicos locais quando comparada com a do LCR. A temperatura do LCR é sempre a mesma do corpo humano ( $\pm 37^\circ\text{C}$ ), enquanto a da maioria das soluções administradas no espaço leptomeníngeo é quase sempre a da sala operatória ( $\pm 20^\circ\text{C}$ ). A temperatura do anestésico local rapidamente se equilibra com a temperatura do corpo humano ( $37^\circ\text{C}$ ) e antes da fixação nas raízes nervosas. Com objetivo de determinar a baricidade e prever a dispersão dos anestésicos locais, a densidade do LCR e a densidade do anestésico local deve ser medida na temperatura de  $37\text{-}38^\circ\text{C}$ . Vários autores definem a densidade da solução que excede a 95%<sup>5</sup> ou 99%<sup>6</sup> do limite de confiança do LCR como hiperbárico e a densidade abaixo deste limite como hipobárico.

Opioides e outros fármacos frequentemente são utilizados como adjuvantes na raquianestesia, porém em diversas situações não há relato de suas densidades. O primeiro relato da medida da densidade específica do LCR a  $37^\circ\text{C}$  utilizou uma balança específica<sup>5</sup>. Em 2000, pela primeira vez, foram determinadas no Brasil a densidade e baricidade das misturas para raquianestesia usando a equação da reta<sup>7</sup>. A densidade de qualquer fármaco em solução não pode ser determinada por uma simples fórmula ou tabela fisiológica, porque a densidade depende do estado físico da solução. O objetivo deste trabalho laboratorial foi determinar a densidade das soluções injetadas no espaço leptomeníngeo nas temperaturas de  $20^\circ\text{C}$ ,  $25^\circ\text{C}$  e nas condições clínicas, na temperatura de  $37^\circ\text{C}$ , e em associação com adjuvantes usando um densímetro de última geração.

## MÉTODO

As densidades de todos os fármacos testados foram determinadas nas temperaturas de  $20^\circ\text{C}$ ,  $25^\circ\text{C}$  e  $37^\circ\text{C}$  usando um medidor de densidades (Anton Paar DMA 4500; Paar Scientific Ltd., London, UK).

Foram avaliadas soluções isobáricas de lidocaína a 2% (Lote 08042620), bupivacaína a 0,5% (Lote 07129084) e bupivacaína em excesso enantiomérico (S75:R25) a 0,5% (Lote 08031702); soluções contendo glicose a 8% de lidocaína a 1,5% (Lote 094/03), lidocaína a 2% (Lote 095/03), bupivacaína a 0,5% (Lote 0803208), bupivacaína em excesso enantiomérico (S75:R25) a 0,5% — (Lote 07064070) e soluções hipobáricas de lidocaína a 0,6% (Lote 08042620), bupivacaína a 0,15% (Lote 07129084) e bupivacaína em excesso enantiomérico (S75:R25) a 0,15% (Lote 08031702) e

os seguintes adjuvantes: morfina, fentanil, sufentanil e clonidina. Foram também avaliadas as misturas de lidocaína a 1,5% e a 2% hiperbáricas com lidocaína a 2% isobárica, bupivacaína a 0,5% e bupivacaína em excesso enantiomérico (S75:R25) a 0,5% hiperbáricas com as soluções isobáricas das mesmas substâncias na proporção de 50% cada. A primeira parte do estudo foi desenhada para medir a densidade dos fármacos retirados de um lote nas temperaturas de  $20^\circ\text{C}$ ,  $25^\circ\text{C}$  e  $37^\circ\text{C}$ . Para cada fármaco foram misturadas várias ampolas até completar um volume de 20 mL e o valor da densidade mediana foi obtida com medida de três amostras.

A segunda parte do estudo foi desenhada para determinar o efeito da adição de morfina (100  $\mu\text{g}$ ) (Lote 08042484), fentanil (20  $\mu\text{g}$ ) (Lote 08042635), sufentanil (5  $\mu\text{g}$ ) (Lote 07107202) e clonidina (30  $\mu\text{g}$ ) (Lote 08032077) aos anestésicos acima descritos na temperatura de  $37^\circ\text{C}$  comparando com a densidade das soluções na mesma temperatura. Foram misturadas em uma seringa de 20 mL, proporções dos anestésicos locais com as proporções correspondentes aos valores clínicos determinados para cada adjuvante. O valor da densidade mediana foi obtido com medidas de três amostras.

A baricidade foi determinada pela relação entre a densidade do anestésico ou do anestésico acrescido de adjuvantes a  $37^\circ\text{C}$  e a densidade do LCR baseado em trabalho recentemente publicado<sup>8</sup>. As soluções foram consideradas hipobáricas quando a densidade ficou abaixo do limite mínimo do intervalo de confiança (1,00019) da densidade do LCR. A solução foi considerada hiperbárica quando a densidade da solução excedeu a 99% do limite de confiança da densidade do LCR (1,00099). As soluções foram consideradas isobáricas quando tiveram suas densidades variando entre 1,00019 e 1,00099.

A densidade de todas as soluções testadas foi expressa em mediana e interquartil, e as comparações foram feitas pelo teste de Mood para medianas, porque em alguns testes entre medidas não variáveis não se permite o uso de análise de variância.  $P \leq 0,05$  indica diferença significativa

## RESULTADOS

A mediana da densidade e desvio-padrão da água, dos anestésicos locais e dos adjuvantes nas temperaturas de  $20^\circ\text{C}$ ,  $25^\circ\text{C}$  e  $37^\circ\text{C}$  está apresentada na tabela I. À medida que a temperatura aumenta a densidade da água diminui significativamente ( $p = 0,011$ ,  $\delta_{20^\circ\text{C}} > \delta_{25^\circ\text{C}} > \delta_{37^\circ\text{C}}$ ). A densidade mediana de cada anestésico local e de cada adjuvante foi significativamente diferente nas diversas temperaturas: o valor foi mais alto a  $20^\circ\text{C}$  quando comparado com  $25^\circ\text{C}$  e  $37^\circ\text{C}$  ( $\delta_{20^\circ\text{C}} > \delta_{25^\circ\text{C}} > \delta_{37^\circ\text{C}}$ ). Da mesma forma, com os adjuvantes avaliados (morfina, fentanil, sufentanil e clonidina) diminuiu a densidade com o aumento da temperatura ( $\delta_{20^\circ\text{C}} > \delta_{25^\circ\text{C}} > \delta_{37^\circ\text{C}}$ ).

O aumento da temperatura diminuiu as densidades das soluções hiperbáricas, porém permanecendo em todas as

temperaturas hiperbáricas (Tabela I). A densidade das soluções preparadas como "isobáricas" (lidocaína a 2%, bupivacaína a 0,5% e bupivacaína em excesso enantiomérico de 50% a 0,5%) diminuem abaixo do limite inferior do LCR. Estas soluções são hipobáricas em todos os testes (Tabela I e Figura 1). O aumento da temperatura diminuiu significativamente as densidades das soluções hipobáricas, porém todas permaneceram hipobáricas (Tabela I).

As densidades dos anestésicos e suas misturas com adjuvantes, nas doses comumente utilizadas na instituição onde o estudo foi realizado, a 37°C, estão apresentadas na tabela II. A 37°C, todos os anestésicos hipobáricos são hipobáricos. A adição de qualquer adjuvante aos anestésicos hipobáricos diminuiu significativamente a densidade dessas soluções, mantendo-as hipobáricas. A 37°C todos os anestésicos isobáricos são hipobáricos. A adição de qualquer adjuvante aos anestésicos isobáricos diminuiu mais ainda a densidade dessas soluções, contudo permanecendo hipobáricas. A 37°C, todos os anestésicos hiperbáricos são hiperbáricos. A adição de qualquer adjuvante às soluções hiperbáricas diminuiu suas densidades, porém permanecem hiperbáricas.

A tabela III mostra os anestésicos locais puros comparados com a adição dos adjuvantes nas doses habituais e a 37°C, mostrando que a adição diminuiu significativamente a densidade de todas as soluções.

Na tabela IV estão os resultados da mistura das soluções isobáricas (lidocaína a 2%, bupivacaína a 0,5% e bupivacaína em excesso enantiomérico de 50% a 0,5%) com as soluções hiperbáricas (lidocaína a 1,5%, lidocaína a 2%, bupivacaína a 0,5% e bupivacaína em excesso enantiomérico de 50% a 0,5%, todas com glicose a 8%) na proporção de 50%, mostrando que a diminuição da glicose para 4% correspondeu à diminuição significativa da densidade ( $p < 0,0005$ ) mantendo, porém a solução final hiperbárica. A adição dos adjuvantes à mistura de 50% das soluções isobáricas com hiperbáricas diminuiu significativamente as densidades das misturas que, porém, permaneceram hiperbáricas (Tabela III).

A figura 1 mostra as densidades de todas as medicações estudadas com seu valor de hipobaricidade e hiperbaricidade.

Tabela I – Densidade da Água Destilada, dos Anestésicos Locais e Adjuvantes em Diferentes Temperaturas

	20°C	25°C	37°C	P
Água destilada	0,99823 (0,00001)	0,99710 (0,00000)	0,99330 (0,00000)	0,011 — 20 > 25 > 37
Bupi 0,5% Iso	1,00440 (0,00000)	1,00318 (0,00001)	0,99930 (0,00000)	0,011 — 20 > 25 > 37
S75:R25 0,5 Iso	1,00450 (0,00000)	1,00326 (0,00002)	0,99940 (0,00000)	0,043 — 20 > 25 > 37
Bupi 0,5% Hiper	1,03017 (0,00005)	1,02874 (0,00006)	1,02360 (0,00020)	0,043 — 20 > 25 > 37
S75:R25 0,5% Hiper	1,02929 (0,00000)	1,02793 (0,00010)	1,02370 (0,00010)	0,011 — 20 > 25 > 37
Bupi 0,15% Hipo	0,99995 (0,00000)	0,99878 (0,00001)	0,99510 (0,00010)	0,043 — 20 > 25 > 37
S75:R25 0,15% Hipo	1,00007 (0,00000)	0,99894 (0,00004)	0,99510 (0,00010)	0,011 — 20 > 25 > 37
Lido 2% Iso	1,00417 (0,00002)	1,00294 (0,00001)	0,99900 (0,00010)	0,011 — 20 > 25 > 37
Lido 0,6% Hipo	1,03157 (0,00000)	1,03019 (0,00002)	0,99950 (0,00010)	0,043 — 20 > 25 > 37
Lido 2% Hiper	1,03080 (0,00001)	1,02943 (0,00001)	1,02600 (0,00000)	0,011 — 20 > 25 > 37
Lido 1,5% Hiper	1,03080 (0,00001)	1,02943 (0,00001)	1,02520 (0,00000)	0,011 — 20 > 25 > 37
Bupi 0,5% Hiper + Bupi 0,5% Iso (50:50)	1,01698 (0,00002)	1,01604 (0,00002)	1,01200 (0,00010)	0,043 — 20 > 25 > 37
S75:R25 0,5% Hiper + S75:R25 0,5% Iso (50:50)	1,01696 (0,00000)	1,01566 (0,00004)	1,01130 (0,00020)	0,011 — 20 > 25 > 37
Lido 1,5% Hiper + Lido 2% Iso (50:50)	1,01786 (0,00000)	1,01656 (0,00000)	1,01200 (0,00000)	0,011 — 20 > 25 > 37
Lido 2% Hiper + Lido 2% Iso (50:50)	1,01800 (0,00004)	1,01681 (0,00002)	1,01140 (0,00050)	0,043 — 20 > 25 > 37
Morfina	1,00512 (0,00002)	1,00395 (0,00006)	0,99980 (0,00010)	0,043 — 20 > 25 > 37
Fentanil	0,99897 (0,00001)	0,99784 (0,00001)	0,99410 (0,00000)	0,043 — 20 > 25 > 37
Sufentanil	1,00448 (0,00006)	1,00331 (0,00001)	0,99930 (0,00000)	0,011 — 20 > 25 > 37
Clonidina	1,00539 (0,00007)	1,00415 (0,00001)	0,99940 (0,00000)	0,043 — 20 > 25 > 37

Tabela II – Densidade da Água Destilada, dos Anestésicos Locais Acrescidos de Adjuvantes na Temperatura de 37°C

	+ Mo = 100µg	+ Fenta = 20µg	+ Sufenta = 5µg	+ Clo = 30µg
Água destilada	0,99390 (0,00030)	0,99350 (0,00000)	0,99420 (0,00010)	0,99400 (0,00010)
Bupi 0,5% Iso	0,99930 (0,00010)	0,99810 (0,00020)	0,99930 (0,00000)	0,99927 (0,00010)
S75:R25 0,5 Iso	0,99850 (0,00520)	0,99820 (0,00020)	0,99930 (0,00010)	0,99900 (0,00060)
Bupi 0,5% Hiper	1,01920 (0,00040)	1,01850 (0,00020)	1,01910 (0,00010)	1,02280 (0,00030)
S75:R25 0,5% Hiper	1,02070 (0,00020)	1,01760 (0,00010)	1,01800 (0,00050)	1,02250 (0,00020)
Bupi 0,15% Hipo	0,99540 (0,00030)	0,99470 (0,00040)	0,99560 (0,00040)	0,99530 (0,00030)
S75:R25 0,15% Hipo	0,99540 (0,00040)	0,99420 (0,00030)	0,99540 (0,00030)	0,99540 (0,00010)
Lido 2% Iso	0,99860 (0,00030)	0,99810 (0,00010)	0,99890 (0,00010)	0,99700 (0,00140)
Lido 0,6% Hipo	0,99530 (0,00030)	0,99440 (0,00020)	0,99570 (0,00020)	0,99530 (0,00000)
Lido 2% Hiper	1,02380 (0,00020)	1,02050 (0,00080)	1,02180 (0,00030)	1,02350 (0,00090)
Lido 1,5% Hiper	1,02280 (0,00020)	1,02010 (0,00000)	1,02090 (0,00010)	1,02350 (0,00010)
Bupi 0,5% Hiper + Bupi 0,5% Iso (50:50)	1,01100 (0,00010)	1,00860 (0,00030)	1,00930 (0,00000)	1,01080 (0,00090)
S75:R25 0,5% Hiper + S75:R25 0,5% Iso (50:50)	1,00990 (0,00050)	1,00790 (0,00020)	1,00900 (0,00010)	1,01090 (0,00030)
Lido 1,5% Hiper + Lido 2% Iso (50:50)	1,01059 (0,00020)	1,00890 (0,00030)	1,00920 (0,00030)	1,01120 (0,10010)
Lido 2% Hiper + Lido 2% Iso (50:50)	1,01150 (0,00010)	1,00950 (0,00000)	1,01050 (0,00000)	1,01150 (0,00030)

Mo – morfina; Fenta – fentanil; Sufenta – sufentanil; Clo – clonidina.

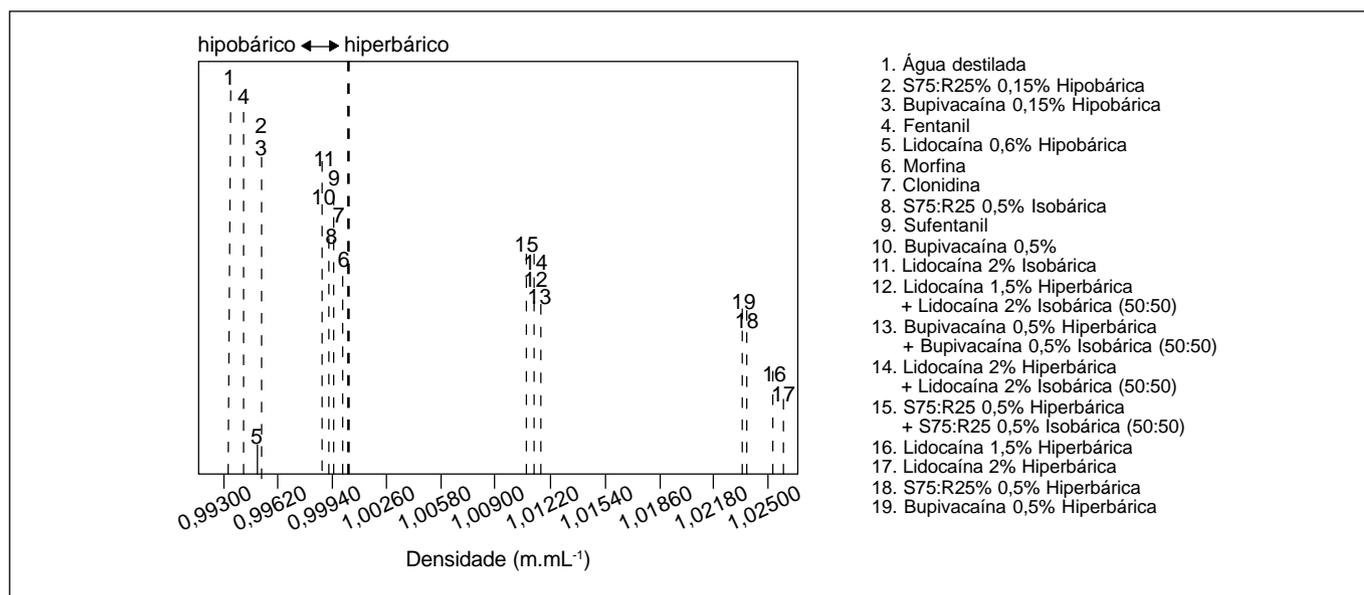
Tabela III — Mediana das Densidades da Água Destilada, dos Anestésicos Locais Comparada com a Adição de Adjuvantes na Temperatura de 37°C

	SP	+ Mo	+ Fenta	+ Sufenta	+ Clo	p
Água destilada	0,99330	0,99390	0,99350	0,99420	0,99400	0,05 SP < F < C, M < S
Bupi 0,5% Iso	0,99930	0,99930	0,99810	0,99930	0,99927	0,25
S75:R25 0,5 Iso	0,99940	0,99850	0,99820	0,99930	0,99900	0,005 F < C < S < SP; M < S < SP
Bupi 0,5% Hiper	1,02360	1,01920	1,01850	1,01910	1,02280	0,015 F < S, M < C < SP
S75:R25 0,5% Hiper	1,02370	1,02070	1,01760	1,01800	1,02250	0,015 F < S < M < C < SP
Bupi 0,15% Hipo	0,99510	0,99540	0,99470	0,99560	0,99530	0,050 F < SP,C,M,S; SP < M < S
S75:R25 0,15% Hipo	0,99510	0,99540	0,99420	0,99540	0,99540	0,047 F < SP < C, S; F < S
Lido 2% Iso	0,99900	0,99860	0,99810	0,99890	0,99700	0,005 C < F < M < S, SP
Lido 0,6% Hipo	0,99500	0,99530	0,99440	0,99570	0,99530	0,015 F < SP < M, C < S
Lido 2% Hiper	1,02520	1,02380	1,02050	1,02180	1,02350	0,015 F < S < C, M < SP
Lido 1,5% Hiper	1,02520	1,02280	1,02010	1,02090	1,02350	0,015 F < S < M, C < SP
Bupi 0,5% Hiper + Bupi 0,5% Iso (50:50)	1,01200	1,01100	1,00860	1,00930	1,01080	0,015 F < S < M, C < SP
S75:R25 0,5% Hiper + S75:R25 0,5% Iso (50:50)	1,01130	1,00990	1,00790	1,00900	1,01090	0,015 F < S < M < S < SP
Lido 1,5% Hiper + Lido 2% Iso (50:50)	1,01200	1,01059	1,00890	1,00920	1,01120	0,015 F < M, SP, C; S < M, SP, C
Lido 2% Hiper + Lido 2% Iso (50:50)	1,01140	1,01150	1,00950	1,01050	1,01150	0,050 F < S < M, C, SP

Mo – morfina; Fenta – fentanil; Sufenta – sufentanil; Clo – clonidina; SP – Solução padrão.

Tabela IV – Densidade da Mistura das Soluções Isobáricas com as Soluções Hiperbáricas com Glicose a 8% na Proporção de 50%.

	37°C	P
Bupi 0,5% Hiper	1,02360 (0,00020)	< 0.0005
Bupi 0,5% Hiper + Bupi 0,5% Iso (50:50)	1,01200 (0,00010)	
S75:R25 0,5% Hiper	1,02370 (0,00010)	< 0.0005
S75:R25 0,5% Hiper + S75:R25 0,5% Iso (50:50)	1,01130 (0,00020)	
Lido 2% Hiper	1,02520 (0,00000)	< 0.0005
Lido 2% Hiper + Lido 2% Iso (50:50)	1,01140 (0,00050)	
Lido 1,5% Hiper	1,02520 (0,00000)	< 0.0005
Lido 1,5% Hiper + Lido 2% Iso (50:50)	1,01200 (0,00000)	

Figura 1. Densidades das Soluções Relativas ao Limite Superior de Hipobaricidade e Hiperbaricidade<sup>8</sup>

## DISCUSSÃO

Este estudo mediu as densidades dos diversos anestésicos locais e adjuvantes utilizados frequentemente na raquianestesia, em diversas temperaturas, usando densímetro de última geração (DMA 4500) que utiliza técnica de oscilação mecânica por ressonância e sua precisão é de  $\pm 0,00001 \text{ g.mL}^{-1}$  (faixa de 0 a  $3 \text{ g.mL}^{-1}$ ). O DMA 4500 é calibrado diariamente com ar seco e água destilada. O aumento da temperatura de  $20^\circ\text{C}$  para  $25^\circ\text{C}$  ou  $37^\circ\text{C}$  correspondeu à diminuição significativa na densidade de todas as soluções utilizadas. Muitas das substâncias estudadas são isobáricas na temperatura da sala, mas quando avaliadas a  $37^\circ\text{C}$  ou quando são aquecidas ao se encontrar com o LCR tornam-se hipobáricas.

A baricidade e a temperatura dos anestésicos locais são importantes fatores que afetam a dispersão cranial na raquianestesia<sup>1-3</sup>. O LCR é um líquido aquoso isotônico com

constituição similar ao líquido intersticial. Os termos densidades, densidade específica e baricidade definem as características físicas, mas frequentemente são usados de maneira pouco precisa, gerando grande confusão. Densidade é definida como o peso por unidade de volume ( $\text{g.mL}^{-1}$ ) de uma solução em determinada temperatura, enquanto densidade específica de uma solução é calculada pela densidade da água. A densidade do LCR humano não é uniforme, podendo variar de acordo com a idade, sexo, gravidez e diversas doenças, da mesma forma a baricidade também pode variar. A dinâmica do fluxo do LCR e a farmacocinética dos fármacos após administração espinal não são completamente entendidas. Quando se referem às soluções injetadas no espaço leptomenigeo, as densidades proporcionam informações mais precisas do que as baricidades.

Baricidade é a relação entre a densidade de uma solução em relação à densidade do LCR. Por definição, quando a

baricidade de uma solução é 1,0000 a solução é isobárica; > 1,0000 é hiperbárica e < 1,0000 é hipobárica. Alguns autores<sup>8</sup> sugerem que as soluções usadas para raquianestesia sejam consideradas hipobáricas quando suas densidades são menores que o limite inferior do intervalo de confiança da densidade do LCR humano e hiperbáricas quando suas densidades estão acima do limite superior do intervalo de confiança do LCR humano. Isto parece ser matematicamente correto.

Muitos dos valores para a densidade, densidade específica e baricidade das soluções dos anestésicos locais ou adjuvantes citados na literatura têm sido realizados sem fazer referência à temperatura, dificultando a comparação entre os resultados. Em razão disto, as densidades foram avaliadas em três temperaturas (20°C, 25°C e 37°C), porém a baricidade foi calculada a partir da densidade obtida a 37°C e utilizada densidade recentemente publicada<sup>8</sup>. Os resultados da avaliação da densidade nas três temperaturas (20°C, 25°C e 37°C) mostraram que ocorreu uma diminuição significativa com o aumento da temperatura com todos os anestésicos estudados assim como com os adjuvantes. Na temperatura do corpo humano (37°C) todas as soluções consideradas hipobáricas se mostraram hipobáricas na avaliação com o densímetro. Porém a temperatura do corpo modificou a densidade de todas as soluções isobáricas transformando-as em soluções hipobáricas, de acordo com outro trabalho<sup>9</sup>. A temperatura do corpo não modificou a densidade das soluções hiperbáricas. A adição de adjuvantes modificou significativamente as densidades de todas as soluções estudadas.

O resultado da densidade dos anestésicos locais e de suas misturas foi consistente com picnômetro<sup>1</sup>, equação da reta<sup>7</sup> e método oscilométrico<sup>9</sup>. Porém, os resultados deste estudo diferem de outro<sup>10</sup> que determinou a densidade dos anestésicos locais e dos adjuvantes usando método similar. O densímetro utilizado por eles<sup>10</sup> proporciona precisão de 0,0001 g.mL<sup>-1</sup>, que é inadequada para diferenças pequenas na densidade entre as soluções. Por essa razão, no presente estudo foi utilizado um densímetro com precisão de 0,00001 g.mL<sup>-1</sup>. Todas as soluções puras de lidocaína, bupivacaína e ropivacaína em excesso enantiomérico (S75:R25) são hipobáricas quando medidas a 37°C. Esses resultados estão de acordo com estudos realizados com bupivacaína e ropivacaína usando a mesma técnica com precisão de cinco casas decimais<sup>8,9,11</sup>. Todas as soluções hipobáricas (lidocaína a 0,6%, bupivacaína a 0,15% e ropivacaína em excesso enantiomérico de 50% a 0,15%) são hipobáricas na temperatura do corpo humano.

Os adjuvantes são frequentemente adicionados aos anestésicos locais com objetivo de melhorar a anestesia e prolongar a analgesia pós-operatória. As densidades dos opioides ( morfina, fentanil e sufentanil) e clonidina se mostraram hipobáricas na temperatura de 37°C e quando adicionados aos anestésicos locais reduzem a densidade da nova solução tornando-a mais hipobárica, de acordo com

outro trabalho<sup>12</sup>, mas parece não apresentar efeito na prática clínica<sup>10,13</sup> sugerindo que a mudança na densidade é muito pequena. Embora a mudança na densidade seja mínima e clinicamente sem efeito, uma diminuição da densidade de 0,0006 g.mL<sup>-1</sup> pode influenciar a dispersão do anestésico local<sup>2</sup>.

Ao misturar partes iguais da solução isobárica de lidocaína a 2% com solução hiperbárica de lidocaína a 1,5% ou a 2% (glicose 8%) ocorreu diminuição na concentração de glicose para 4%, alterando significativamente a densidade da nova mistura, porém mantendo-a ainda hiperbárica. O mesmo ocorreu quando se misturaram soluções isobáricas de bupivacaína a 0,5% e bupivacaína com excesso enantiomérico a 0,5% com suas correspondentes soluções hiperbáricas (glicose a 8%). Desta forma, é possível diminuir a quantidade de glicose em 50% e as soluções permanecerem hiperbáricas.

O DMA 4500/5000 é o primeiro densímetro a utilizar o método do tubo de oscilação em formato de U a fazer medidas de densidade em uma grande faixa de viscosidade e de temperatura. Em razão da densidade do LCR não ter uma grande variação em condições clínicas, é possível prever com precisão a baricidade dos anestésicos e adjuvantes em relação ao LCR. Este estudo em laboratório mostrou que todos os anestésicos hiperbáricos ou hipobáricos são modificados pela adição de adjuvantes, porém permanecem hiperbáricos ou hipobáricos. Os resultados demonstraram que algumas soluções comumente chamadas isobáricas são na realidade hipobáricas.

---

## ***Assessment of the Densities of Local Anesthetics and Their Combination with Adjuvants. An Experimental Study***

Luiz Eduardo Imbelloni, TSA, M.D.; Adriano Dias Moreira, M.D.; Flávia Cunha Gaspar, M.D.; Marildo A. Gouveia, TSA, M.D.; José Antônio Cordeiro

### **INTRODUCTION**

The relationship between the density of the local anesthetic and the cerebrospinal fluid (CSF), known as baricity, is one of the most important determinants of the distribution of the local anesthetic in the leptomeningeal space<sup>1-3</sup>. The baricity of the solution being injected and the position of the patient are the primary determinants of the dispersion of the drug<sup>3,4</sup>. Several expressions (specific mass, absolute density, specific weight, relative density) are frequently used to describe the characteristics of the solutions used in spinal blocks. The absolute density of a solution is determined by the coefficient between the mass of the solution and the vo-

The results of the density of local anesthetics and their mixtures were consistent with the pycnometer <sup>1</sup>, straight-line equation <sup>7</sup>, and oscillometric method <sup>9</sup>. However, the results of the present study differ somewhat from another study <sup>10</sup> that determined the density of local anesthetics and adjuvants using similar methodology. The densimeter used in that study <sup>10</sup> had a precision of 0.0001 g.mL<sup>-1</sup>, which is not adequate for small differences in the density of different solutions. For this reason, in the present study, a densimeter with a precision of 0.00001 g.mL<sup>-1</sup> was used. All pure solutions of lidocaine, bupivacaine and enantiomeric excess (S75:R25) bupivacaine are hypobaric at 37°C. Those results are in agreement with those of studies with bupivacaine and ropivacaine using the same technique and with the same degree of precision <sup>8,9,11</sup>. All hypobaric solutions (0.6% lidocaine, 0.15% bupivacaine, and 50% enantiomeric excess 0.15% bupivacaine) are hypobaric at body temperature.

Adjuvants are frequently added to local anesthetics to improve anesthesia and prolong postoperative analgesia. Opioids (morphine, fentanyl, and sufentanil) and clonidine showed to be hypobaric at 37°C and, when added to local anesthetics, they reduce the density of the new solution, making it more hypobaric, according to another study <sup>12</sup>, but it does not seem to have any effect on clinical practice <sup>10,13</sup> suggesting that the change in density is very small. Although the change in density is minimal and clinically unimportant, a reduction in density of 0.0006 g.mL<sup>-1</sup> can influence the dispersion of the local anesthetic <sup>2</sup>.

When mixing equal parts of the isobaric solution of 2% lidocaine with the hyperbaric solution of 1.5% or 2% (8% glucose) lidocaine, the concentration of glucose decreased to 4%, changing significantly the density of the new mixture, but still maintaining it hyperbaric. The same happened when isobaric solutions of 0.5% bupivacaine and enantiomeric excess 0.5% bupivacaine were mixed with their corresponding hyperbaric solutions (8% glucose). Thus, it is possible to decrease the amount of glucose by 50% while the solutions remain hyperbaric.

The DMA4500/5000 is the first densimeter to use the U-tube oscillation method and measure densities over a wide range of viscosities and temperature. Since the density of the CSF does not show wide variation in clinical conditions, it is possible to predict with precision the baricity of local anesthetics and adjuvants in relation to the CSF. This experimental study showed that all hyperbaric or hypobaric local anesthetics are changed by the addition of adjuvants; however, they remain hyper- or hypobaric. The results demonstrated that some solutions commonly called isobaric are, in reality, hypobaric.

## REFERÊNCIAS – REFERENCES

- Horlocker TT, Wedel DJ — Density, specific gravity, and baricity of spinal anesthetic solutions at body temperature. *Anesth Analg*, 1993;76:1015-1018.
- Stienstra R, Gielen M, Kroon JW et al. — The influence of temperature and speed of injection on the distribution of a solution containing bupivacaine and methylene blue in a spinal canal model. *Reg Anesth*, 1990;15:6-11.
- Greene NM — Distribution of local anesthetic solutions within the subarachnoid space. *Anesth Analg* 1985;64:715-730.
- Stienstra R, Greene NM — Factors affecting the subarachnoid spread of local anesthetic solutions. *Reg Anesth*, 1991;16:1-6.
- Levin E, Muravchick S, Gold MI — Density of normal human cerebrospinal fluid and tetracaine solutions. *Anesth Analg*, 1981;60:814-817.
- Davies H, King WR — Densities of cerebrospinal fluid of human beings. *Anesthesiology*, 1954;15:666-672.
- Cangiani LM — Determinação da densidade e da baricidade das misturas para anestesia subaracnóidea. *Rev Bras Anesthesiol*, 2000;50:92-94.
- Lui ACP, Polis TZ, Cicutti NJ — Densities of cerebrospinal fluid and spinal anaesthetic solutions in surgical patients at body temperature. *Can J Anaesth*, 1998;45:297-303.
- Richardson MG, Wissler RN — Densities of dextrose-free intrathecal local anesthetics, opioids, and combinations measured at 37°C. *Anesth Analg*, 1997;84:95-99.
- Nicol ME, Holdcroft A — Density of intrathecal agents. *Br J Anaesth*, 1992;68:60-63.
- Hallworth SP, Fernando R, Stocks GM — Predicting the density of bupivacaine and bupivacaine-opioid combinations. *Anesth Analg*, 2002;94:1621-1624.
- Parlow JL, Money P, Chan PS et al. — Addition of opioids alters the density and spread of intrathecal local anesthetics? An in vitro study. *Can J Anaesth*, 1999;46:66-70.
- Patterson L, Avery N, Chan P et al. — The addition of fentanyl does not alter the extent of spread of intrathecal isobaric bupivacaine in clinical practice. *Can J Anaesth*, 2001;48:768-772.

## RESUMEN

Imbelloni LE, Moreira AD, Gaspar FC, Gouveia MA, Cordeiro JA — Evaluación de la Densidad de los Anestésicos Locales y de la Combinación con Adyuvantes. Estudio en Laboratorio.

**JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS:** *Una de las más importantes propiedades físicas que afectan el nivel de la analgesia obtenida después de la inyección subaracnóidea de un anestésico local, es su densidad relativa a la densidad del líquido cefalorraquídeo (LCR) a 37°C. El objetivo de este trabajo fue determinar la densidad de las soluciones de anestésicos locales con y sin glucosa y la combinación de anestésico local con adyuvantes a 20°C, 25°C y 37°C en evaluación laboratorial.*

**MÉTODO:** *La densidad (g.mL<sup>-1</sup>) se midió con la ayuda de un densímetro DMA 450 sensible a ± 0.00001 g.mL<sup>-1</sup>. La densidad y sus variaciones con la temperatura se obtuvieron de todos los anestésicos locales y de sus combinaciones con opioides a 20°C, 25°C y 37°C. La solución es hiperbárica si su densidad excede a 1.00099, la solución es hipobárica cuando la densidad está por debajo de 1,00019 y es isobárica cuando la densidad es mayor que 0,00019 y menor que 1,00099.*

**RESULTADOS:** *Ambos anestésicos locales y los adyuvantes, arrojan una reducción de la densidad cuando se aumenta la temperatura. A 37°C, todas las soluciones que contienen glucosa son hiperbáricas. Con la falta de glucosa, todas las soluciones son hipobáricas. A 37°C, morfina, fentanil, sufentanil y clonidina son hipobáricas.*

**CONCLUSIONES:** *La densidad de los anestésicos locales y adyuvantes se reduce con el aumento de la temperatura y aumenta con la adición de glucosa. El conocimiento de la baricidad, densidad relativa, ayuda a la selección del anestésico local más adecuado y de los adyuvantes para uso subaracnoideo.*