

Estudo Comparativo entre a Bupivacaína 0,5% e Ropivacaína 0,5% Isobáricas na Anestesia Subaracnóidea para Cirurgia Ortopédica *

José Delfino TSA¹, Suely Pontes², Danielle Gondim³, Nilton Bezerra do Vale TSA⁴

RESUMO

Delfino J, Pontes S, Gondim D, Vale NB - Estudo Comparativo entre a Bupivacaína 0,5% e Ropivacaína 0,5% Isobáricas na Anestesia Subaracnóidea para Cirurgia Ortopédica

Justificativa e Objetivos – A ropivacaína é um anestésico local estruturalmente relacionado a bupivacaína. Embora a duração e extensão do bloqueio sensitivo sejam similares, a ropivacaína apresenta maior índice terapêutico por sua menor cardiotoxicidade. Apesar de empregada nos diversos métodos de anestesia regional, a sua utilização por via subaracnóidea tem sido ainda pouco explorada. O objetivo deste estudo foi comparar a qualidade do bloqueio sensitivo e motor entre a ropivacaína e a bupivacaína racêmica isobáricas a 0,5% sem vasoconstritor na raqui-anestesia para cirurgia ortopédica de membros inferiores.

Método – Participaram do estudo 30 pacientes com idades entre 16 e 72 anos, estado físico ASA I ou II, programados para cirurgia ortopédica eletiva de membros inferiores. Os pacientes foram divididos aleatoriamente em dois grupos de 15: Grupo BUPI: (3 ml – 15 mg de bupivacaína racêmica a 0,5%) e Grupo ROPI: (3 ml – 15 mg – de ropivacaína a 0,5%). Foram pesquisadas as características do bloqueio sensitivo e motor, bem como o aparecimento de efeitos colaterais.

Resultados – Não houve diferenças significativas com relação ao nível máximo de bloqueio sensitivo, nem com o tempo para atingi-lo. O tempo para aparecimento de dor não estimulada na região operada e a duração do bloqueio motor foi menor no grupo da ropivacaína.

Conclusões – A ropivacaína a 0,5% por via subaracnóidea proporciona boa analgesia e bloqueio motor suficiente para finalidade cirúrgica.

UNITERMOS – ANESTÉSICOS, Local: bupivacaína, ropivacaína; TÉCNICAS ANESTÉSICAS, Regional: subaracnóidea

SUMMARY

Delfino J, Pontes S, Gondim D, Vale NB - Isobaric 0.5% Bupivacaine and 0.5% Ropivacaine in Spinal Anesthesia for Orthopedic Surgery - A Comparative Study

Background and Objectives - Ropivacaine is a local anesthetic drug structurally related to bupivacaine. Although duration and depth of sensory block being similar, ropivacaine has a better therapeutic application due to its lower cardiotoxicity. Though being used for different types of regional anesthesia, its spinal application is not yet widely spread. The aim of this study was to compare sensory and motor block quality of isobaric racemic 0.5% ropivacaine and isobaric 0.5% bupivacaine without vasoconstrictors in spinal anesthesia for lower limb orthopedic surgery.

Methods - Thirty patients aged 16 to 72 years, physical status ASA I or II scheduled for elective orthopedic surgery of lower limbs participated in this study. Patients were randomly divided into two groups of 15: BUPI Group: (3 ml - 15 mg of 0.5% racemic bupivacaine) and ROPI Group (3 ml - 15 mg 0.5% ropivacaine). Sensory and motor block in addition to side-effects were observed.

Results - There were no significant differences as to upper sensory block level and the time to reach it. Time for onset of non-stimulated pain at surgical site and motor block duration were shorter for the ROPI group.

Conclusions - 0.5% spinal ropivacaine allows for good analgesia and motor block for surgical purposes.

KEY WORDS – ANESTHETICS, Local: bupivacaine, ropivacaine; ANESTHETIC TECHNIQUES, Regional: spinal block

* Trabalho realizado no Instituto de Traumatologia e Ortopedia de Natal, RN

1. Professor de Anestesiologia da UFRN; Responsável pelo CET de Natal, RN

2. Anestesiologista do Instituto de Ortopedia e Traumatologia de Natal, RN

3. ME₂ do CET de Natal, RN

4. Professor de Farmacologia e Anestesiologia da UFRN; Co-responsável pelo CET de Natal, RN

Apresentado em 19 de agosto de 1998

Aceito para publicação em 20 de novembro de 1998

Correspondência para Dr. José Delfino

Rua Prof. Antônio Fagundes, 1849

59054-390 Natal, RN

© 1999, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

A ropivacaína é um anestésico local amino-amida com fórmula estrutural semelhante a da bupivacaína. Este enantiômero levógiro puro pertence ao grupo das pipecolxilididas, obtido através da resolução da RS (\pm) ropivacaína. Tem sido demonstrado em animais e humanos que seus efeitos no sistema nervoso central e coração são menos tóxicos do que a bupivacaína racêmica¹⁻².

Estudos clínicos também têm demonstrado maior margem de segurança na execução de bloqueios regionais que demandam grandes massas de anestésico local, evidenciando o distanciamento entre a dose terapêutica e a dose tóxica, que o torna mais seguro sem prejuízo da eficácia³.

A utilidade da ropivacaína para anestesia subaracnóideia, no entanto, tem sido ainda pouco explorada⁴.

O objetivo deste estudo foi comparar a qualidade do bloqueio sensitivo e motor entre a ropivacaína e a bupivacaína racêmica isobárica, a 0,5% e sem vasoconstritor, na raquianestesia para cirurgias ortopédicas de membros inferiores

MÉTODOS

Após a aprovação da Comissão de Ética e consentimento formal, participaram do estudo 30 pacientes com idade igual ou superior a 16 anos, estado físico ASA I ou II, escalados para cirurgia ortopédica de membros inferiores. Os pacientes foram divididos de forma aleatória em dois grupos de 15, correspondentes a cada droga utilizada. Grupo BUPI: bupivacaína isobárica pura a 0,5%; Grupo ROPI: ropivacaína isobárica pura a 0,5%.

Na visita pré-anestésica não foi prescrita nenhuma medicação.

Na sala de operação (SO), os pacientes foram monitorizados com esfigmomanômetro (método automático não invasivo) para medida da pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD), oxímetro de pulso, para medida da SpO₂ e ECG contínuo em CM₅. Após a venóclise, com início de infusão de solução glicosada a 5%, foi realizado o bloqueio subaracnóideo com agulha Quincke 25G no espaço L₃-L₄ ou L₄-L₅, em posição lateral e sem infiltração local prévia de pele e subcutâneo. Após identificação do espaço subaracnóideo foi injetado em 60 segundos o volume de três mililitros (15 mg) de uma das soluções.

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

- Latência – tempo decorrido entre o final da injeção subaracnóideia e ausência de dor à picada de agulha no dermatomo correspondente ao nível de punção.
- Nível superior do bloqueio – Nível mais alto sem resposta à picada de agulha (intervalo de 2 min) após três estimulações sucessivas.
- Tempo máximo de dispersão cranial – tempo decorrido entre a injeção subaracnóideia e o momento em que foi atingido o nível máximo de bloqueio sensitivo.
- Duração da analgesia cirúrgica – tempo decorrido entre a injeção subaracnóideia e o momento em que o paciente apresentasse a primeira queixa espontânea de dor não estimulada, levando à prescrição de analgésico não esteróide por via sistêmica.
- Latência e duração do bloqueio motor – tempos decorridos para a instalação e reversão do bloqueio motor, através da escala de Bromage.
- As variações da pressão arterial sistólica (PAS), frequência cardíaca (FC) foram anotadas a cada cinco

minutos na primeira hora e a cada 15 minutos após a segunda hora.

Sedativos ou analgésicos opióides foram usados apenas em caso de necessidade. Constaram do protocolo para correção de eventuais intercorrências na SO e na sala de recuperação pós-anestésica (SRPA): aumento da velocidade de infusão de cristaloídes, para queda na PAS até 20% da inicial; atropina, em caso de FC abaixo de 60 bpm; metaraminol, em caso de PAS diminuída em 25% da inicial; oxigênio, (cateter nasal) para SpO₂ abaixo de 90%; bem como meperidina, para abolir tremores. Foi pesquisada, também, a incidência de cefaléia pós-punção da duramáter no pós-operatório.

A comparação estatística entre as médias nos dois grupos para vários parâmetros foi feita pelo teste *t* de Student; qui-quadrado e o teste exato de Fisher para as medidas não-paramétricas com nível de significância para $p < 0,05$.

RESULTADOS

Quanto às características demográficas dos pacientes, somente com relação à idade houve diferença significativa entre os dois grupos ($p < 0,05$) para o grupo da ropivacaína (Tabela I).

Tabela I - Características Demográficas

	Bupi	Ropi
Número de pacientes	15	15
Idade (anos)	41,3±16	32,0±16*
Intervalo	(24-72)	(16-65)
Peso (kg)	64,6±12	66,0±16
Sexo		
masculino	12	12
feminino	03	03
Estado físico		
ASA I	13	13
ASA II	2	2

* $p < 0,05$ (*t* de Student e χ^2)

Na tabela II estão representadas as características do bloqueio nos dois grupos. Não houve diferença significativa entre os grupos com relação ao nível máximo de bloqueio sensitivo, nem com relação ao tempo para ser atingido o nível máximo de dispersão. O tempo para aparecimento de dor não estimulada na região operada foi significativamente menor no grupo da ropivacaína (150,5 ± 80 minutos). Não houve diferença estatisticamente significativa para a latência em ambos os grupos. No entanto, a duração do bloqueio motor foi significativamente menor no grupo da ropivacaína (91,6 ± 26 minutos).

Tabela II - Características do Bloqueio Sensitivo e Motor

	Bupi	Ropi
Latência sensitiva (min)	3,6±1,3	3,5±2,7
Tempo máximo de dispersão (min)	10,4±3,9	11,4±4,4
Duração (min) 1ª queixa de dor	230,2±20*	150,5±80
Nível de bloqueio (moda)	T10	T8
Latência do bloqueio motor máximo (min)	58,6±25	69,3±26
Reversão total do bloqueio motor (min)	199,8±54	91,6±26*

*p < 0,05 (t de Student)

Os eventos adversos mais comuns e as queixas subjetivas, como a sensação de tato mantida durante a cirurgia em um paciente e a necessidade de administração de sedativos no transoperatório, estão representados na tabela III.

Tabela III - Intercorrências

	Bupi	Ropi
Bradycardia	1	—
Hipotensão arterial	2	1
Cefaléia	—	1
Sensação de tato mantida	—	1
Necessidade de sedação	13,3% (2/5)	40%* (6/5)

*p < 0,05 (teste de Fisher)

DISCUSSÃO

Estudos sobre o perfil farmacológico e a eficácia dos anestésicos locais do grupo amino-amida, com exceção da lidocaína (sem carbono assimétrico), exibem resultados muito promissores em função de sua quiralidade. Sobre tudo por agirem no organismo a partir de uma afinidade preferencial e seletiva aos receptores do canal de sódio, propiciando diferenças nos graus de cardiotoxicidade e neurotoxicidade entre as formas levógiras, dextrógiras e racêmicas^{2,5}. Este perfil toxicológico poderia também estar relacionado com o efeito vasoconstritor intrínseco das formas levógiras, assegurando menor absorção a partir do local de injeção, com redução do nível plasmático e maior segurança em seu emprego clínico⁶⁻⁸.

O enantiômero R(+) bupivacaína exibe um maior potencial depressor da condutibilidade da fibra cardíaca do que a forma levógira ou a bupivacaína racêmica^{1,2,5,6}. Os canais de sódio, do miocárdio e feixe de Hiss, receptores-alvo mais importantes no efeito tóxico sistêmico dos anestésicos locais, são constituídos de amino-ácidos levógiros, o que permitiria ligação mais fácil e desligamento mais rápido com a forma levógira da bupivacaína (bloqueio menos prolongado do potencial de ação). Entretanto, o encaixe com o enantiômero dextrógiro ou com a forma racêmica contendo os dois enantiômeros em proporção equimolecular (50:50) proporcionaria efeito depressor mais arrit-

mogênico, pois sua ligação seria mais prolongada em função de mais lento desligamento do receptor-alvo⁶. Entretanto, vale salientar que não somente a quiralidade explicaria a menor cardiotoxicidade da forma levógira, pois a bupivacaína e a ropivacaína apresentam pKa, lipossolubilidade, Vdss, t_{1/2β} e ligação às proteínas diferentes, que modificam sua cinética na biofase e o efeito depressor cardíaco^{2,5,6}.

Experimentações *in vitro* e em vivo têm demonstrado que a ropivacaína é menos neurotóxica e cardiotoxicidade do que a RS(±) bupivacaína, além de exibir a capacidade intrínseca de produzir vasoconstricção e menor bloqueio motor^{1,6-8}. Em ratos, altas concentrações de ropivacaína causam redução no fluxo sangüíneo medular. No entanto, o mesmo não acontece quando doses clínicas são empregadas, acarretando apenas mínimas modificações, além de transitórias. Resultados semelhantes foram obtidos, também em cães⁹. A vasoconstricção intrínseca da ropivacaína é concentração-dependente e os mecanismos envolvidos parecem não serem mediados via adrenoreceptor alfa ou beta dos vasos medulares⁷.

É interessante também notar que a adição de adrenalina a 1:200.000 à solução não prolongou a duração dos bloqueios sensitivo e motor em animais nem causou repercussões neurológicas transitórias de monta⁸. De fato, utilizando-se grandes volumes de lidocaína a 2% e ropivacaína a 1% sobre a medula espinhal, simulando uma injeção subaracnóidea acidental em cães, a ropivacaína produziu alterações clínicas e histológicas medulares menos extensas¹⁰. Do ponto de vista clínico, tais evidências sugerem que a ropivacaína poderia ser usada no espaço subaracnóideo sem acarretar alterações relevantes, quando relacionadas às alterações no fluxo sangüíneo medular¹¹.

A eficácia relacionada à utilização da droga no espaço peridural já está bem estabelecida. Comparada com massas equivalentes de RS(±) bupivacaína, a ropivacaína produz um bloqueio sensitivo semelhante na latência e com menor duração, ao lado de um bloqueio motor menos pronunciado¹².

Estudo realizado para determinar a eficácia clínica e a segurança da ropivacaína por via subaracnóidea em humanos avaliou quarenta pacientes com idade entre 18 e 75 anos, utilizando soluções a 0,5% (15 mg) e a 0,75% (22,5 mg) sem adição de glicose, em cirurgias de membros inferiores. Não foram detectados efeitos adversos inesperados, além daqueles normalmente relacionados à farmacocinética e farmacodinâmica das drogas envolvidas¹³. Resultados semelhantes, com as mesmas concentrações (0,5% e 0,75%), foram também relatados por outros autores⁴.

No presente estudo, com o método aleatório utilizado, a distribuição dos pacientes não foi uniforme quanto à idade. A duração e a qualidade da analgesia obtidas foram

consideradas adequadas para a realização do atos cirúrgicos propostos para ambos os grupos. A analgesia per e pós-operatória mais prolongada com a bupivacaína em relação a ropivacaína exibiu significância estatística.

A necessidade de sedação durante o ato cirúrgico foi significativamente maior no grupo da ropivacaína (40%). Apenas um paciente deste grupo referiu sensação de tato mantida. Nenhum deles, entretanto, necessitou de medicação analgésica suplementar no per-operatório. Ficou evidente a necessidade da utilização mais precoce de medicação analgésica pós-operatória no grupo da ropivacaína, o que aponta para a maior potência analgésica da bupivacaína.

A incidência de alterações hemodinâmicas foi pequena: dois pacientes do grupo da bupivacaína apresentaram hipotensão arterial, enquanto apenas um paciente do grupo da ropivacaína exibiu redução da pressão arterial sistólica no per-operatório. Um paciente do grupo da bupivacaína apresentou frequência cardíaca abaixo de 60 bpm, tratada com atropina por via venosa.

A incidência de cefaléia pós-punção da dura-máter foi pequena (1/30) apesar da amostra reduzida, em evidente contraste com o grupo estudado por outros autores, em que doze entre quarenta pacientes exibiram cefaléia nos primeiros seis dias^{4,13}.

A presença do bloqueio diferencial sensitivo-motor da ropivacaína a 0,5%, observado na anestesia peridural, reproduziu-se em parte com a técnica subaracnóidea. A diferença não significativa relacionada a latência sensitiva entre as drogas contrastou com o tempo de reversão total do bloqueio motor, significativamente menor no grupo da ropivacaína.

Quanto ao aparecimento de intercorrências clínicas adversas no per-operatório, vale salientar que não foram clinicamente relevantes para o comprometimento do êxito da cirurgia. A baixa incidência de efeitos colaterais refletiu a eficácia e a segurança deste enantiômero quando utilizado por via subaracnóidea. Com exceção do caso de *tato mantido*, a incidência de bradicardia, hipotensão arterial e cefaléia pós-operatória foi semelhante para ambos os grupos. A não equivalência analgésica intergrupar obtida justifica a necessidade de maior sedação per-operatória no grupo da ropivacaína (40%) contra 13,3% no grupo da bupivacaína. Na totalidade dos casos estudados, entretanto, a qualidade da anestesia obtida foi suficiente para a realização das cirurgias propostas, sem o uso de drogas analgésicas suplementares.

É importante assinalar que a reduzida cardiotoxicidade da ropivacaína não ensejaria, por si só, vantagem prática do ponto de vista clínico, pela improbabilidade de serem alcançados níveis sanguíneos tóxicos com as pequenas massas rotineiramente utilizadas com a técnica subaracnóidea. Repercussões neurológicas reversíveis estão relacionadas à vasoconstrição por isquemia medular, ob-

tidas em animais de experimentação com o emprego de altas doses⁶⁻¹⁰. Não foram reproduzidas neste ou nos outros estudos até agora empreendidos em humanos^{4,13}. Os resultados deste estudo, entretanto, demonstraram que esta droga, na concentração de 0,5% e sem vasoconstritor, por via subaracnóidea, proporciona boa analgesia e bloqueio motor suficiente para cirurgia ortopédica, similar ao que se obtém com doses equípotentes de bupivacaína racêmica.

Embora haja necessidade de mais avaliações clínicas, uso de diferentes concentrações e outras proposições metodológicas, as evidências ora relatadas apontam para a exequibilidade, segurança e eficácia terapêutica do cloridrato de ropivacaína em raquianestesia isobárica.

RESUMEN

Delfino J, Pontes S, Gondim D, Vale NB - Estudio Comparativo entre la Bupivacaína 0,5% y Ropivacaína 0,5% Isobáricas en la Anestesia Subaracnóidea para la Cirugía Ortopédica

Justificativa y Objetivos – La ropivacaína es un anestésico local estructuralmente relacionado a la bupivacaína. Aunque la duración y extensión del bloqueo sensitivo sean similares, la ropivacaína presenta mayor índice terapéutico para su menor cardiotoxicidad. A pesar de que es empleada en los diversos métodos de anestesia regional, su uso por vía subaracnóidea no ha sido todavía muy explorado. El objetivo de este estudio fue la comparación de la calidad del bloqueo sensitivo y motor entre la ropivacaína y la bupivacaína racémica isobáricas a 0,5% sin el vasoconstritor en la raquianestesia para la cirugía ortopédica de miembros inferiores.

Método – Participaron del estudio 30 pacientes con edades entre 16 y 72 años, estado físico ASA I ó II, programados para cirugía ortopédica electiva de miembros inferiores. Los pacientes fueron aleatoriamente divididos en dos grupos de 15: Grupo BUPI: (3 ml–15 mg de bupivacaína racémica a 0,5%) y Grupo ROPI: (3 ml–15 mg de ropivacaína a 0,5%). Se investigaron las características del bloqueo sensitivo y motor, así como el aparecimiento de efectos colaterales.

Resultados – No hubo diferencias significantes con relación al nivel máximo de bloqueo sensitivo, ni con el tiempo para alcanzarlo. El tiempo para el aparecimiento del dolor no estimulado en la área operada y la duración del bloqueo motor era más pequeño en el grupo del ropivacaína.

Conclusiones – La ropivacaína a 0,5% por vía subaracnóidea proporciona buena analgesia y bloqueo motor suficiente para el propósito quirúrgico.

REFERÊNCIAS

- Danielsson BR, Danielson MK, Böö EL et al – Toxicity of bupivacaine and ropivacaine in relation to free plasma concentrations in pregnant rats: a comparative study. *Pharmacol Toxicol*, 1997;81:90-96.
- Wulf H – Do "lefthanders" make better local anesthetics? The relevance of stereoisomerism in clinical practice as shown by new local anesthetics. *Anaesthesist*, 1997;46:622-626.
- Nociti JR, Cagnolati CA, Nunes AMM et al – Ropivacaína a 0,75% e 1% em anestesia peridural para cirurgia: estudo comparativo. *Rev Bras Anestesiol*, 1998;48:169-176.

ESTUDO COMPARATIVO ENTRE A BUPIVACAÍNA 0,5% E ROPIVACAÍNA 0,5% ISOBÁRICAS
NA ANESTESIA SUBARACNÓIDEA PARA CIRURGIA ORTOPÉDICA

04. Wahedi W, Nolte H, Klein P – Ropivacaine for spinal anesthesia. A dose-finding study. *Anaesthesist*, 1996;45:737-744.
05. Simonetti MPB, Batista RA, Ferreira MCF – Estereoisomeria: A interface da tecnologia industrial de medicamentos e da racionalização terapêutica. *Rev Bras Anesthesiol*, 1998;48:5: 390-399.
06. Akerman B, Hellberg IB, Trossvik C – Primary evaluation of the local anaesthetic properties of the amino amide agent ropivacaine (LEA 103). *Acta Anaesthesiol Scand*, 1988;32: 571-578.
07. Iida H, Watanabe Y, Dohi S et al – Direct effects of ropivacaine and bupivacaine on spinal pial vessels in canine. Assessment with closed spinal window technique. *Anesthesiology*, 1997;87: 75-81.
08. Feldman HS, Covino BG – Comparative motor-blocking effects of bupivacaine and ropivacaine, a new amino amide local anesthetic, in the rat and dog. *Anesth Analg*, 1988;67:1047-1052.
09. Vane AL, Ganem EM, Vianna PTG et al – Efeito da ropivacaína sobre a medula espinhal. Estudo experimental em cães. *Rev Bras Anesthesiol*, 1997;47:(Supl 22):158.
10. Ganem EM, Vianna PTG, Castiglia YMM et al – Efeitos de grandes volumes de lidocaína 2% e ropivacaína 1% sobre a medula espinhal de cães após injeção subaracnóidea. *Rev Bras Anesthesiol*, 1998;48:(Supl 23):024.
11. Kristensen JD, Karlsten R, Gordh T – Spinal cord blood after intrathecal injection of ropivacaine: a screening for neurotoxic effects. *Anesth Analg*, 1996;82:636-640.
12. McGlade DP, Kalpokas MV, Mooney PH et al – Comparison of 0.5% ropivacaine and 0.5% bupivacaine in lumbar epidural anaesthesia for lower limb orthopaedic surgery. *Anaesth Intensive Care*, 1997;25:262-266.
13. van Kleef JW, Veering BT, Burm AG - Spinal anesthesia with ropivacaine: a double-blind study on the efficacy and safety of 0.5% and 0.75% solutions in patients undergoing minor lower limb surgery. *Anesth Analg*, 1994;78:1125-1130.