

Estudo Comparativo entre Ropivacaína 0,5% e 0,75% Isobáricas na Anestesia Subaracnóidea para Cirurgia Ortopédica *

José Delfino, TSA¹, Nilton Bezerra do Vale, TSA², Esaú Magalhães Filho, TSA³

RESUMO

Delfino J, Vale NB, Magalhães Filho E - Estudo Comparativo entre Ropivacaína 0,5% e 0,75% Isobáricas na Anestesia Subaracnóidea para Cirurgia Ortopédica

Justificativa e Objetivos - A ropivacaína exibe maior índice terapêutico por sua menor cardiotoxicidade, menor bloqueio motor, ação vasoconstritora intrínseca e menor ardor à infiltração. O objetivo deste estudo foi comparar a qualidade do bloqueio sensitivo e motor entre duas diferentes concentrações de ropivacaína, sem adjuvantes, na raquianestesia para cirurgia ortopédica de membros inferiores.

Método - Participaram do estudo 30 pacientes com idades entre 16 e 65 anos, estado físico ASA I ou II, programados para cirurgia ortopédica eletiva de membro inferior, sob anestesia subaracnóidea com ropivacaína em diferentes concentrações. Os pacientes foram divididos aleatoriamente em dois grupos de 15: Grupo R0,5% que recebeu 3 ml (15 mg) de ropivacaína a 0,5% e Grupo R0,75%, que recebeu também 3 ml (22,5 mg) de ropivacaína a 0,75%. Foram avaliados e comparados os seguintes parâmetros: latência, nível superior do bloqueio, tempo máximo de dispersão cranial, duração da analgesia e a latência e duração do bloqueio motor. Foram anotados também o grau de satisfação dos pacientes e os efeitos colaterais.

Resultados - No grupo R0,75% a latência dos bloqueios sensitivo e motor foram menores. O tempo máximo de dispersão cranial, a duração da analgesia e o tempo de reversão do bloqueio motor foram maiores nesse grupo. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao nível do bloqueio. O grau de satisfação dos pacientes foi idêntico.

Conclusões - A ropivacaína a 0,5% e a 0,75% por via subaracnóidea proporciona boa analgesia e bloqueio motor suficientes para finalidade cirúrgica, mas a forma mais concentrada exibe maior atividade sem aumento de efeitos colaterais.

UNITERMOS - ANESTÉSICOS, Local: ropivacaína; TÉCNICAS ANESTÉSICAS, Regional: subaracnóidea

Trinta e quatro anos após a publicação dos primeiros resultados clínicos no país¹, do primeiro anestésico local de ação prolongada em forma de mistura racêmica - bupivacaína (LAC-43) - iniciaram-se os primeiros trabalhos com outra amino-amida de longa duração do grupo das pipe-

SUMMARY

Delfino J, Vale NB, Magalhães Filho E - Comparative Study between 0.5% and 0.75% Isobaric Ropivacaine in Spinal Anesthesia for Orthopedic Surgery

Background and Objectives - Ropivacaine has a better therapeutic index due to its lower cardiotoxicity, lower motor blockade degree, intrinsic vasoconstriction and less injection pain. The aim of this study was to compare the quality of sensor and motor block with two different ropivacaine concentrations without adjuvants in spinal anesthesia for lower limb orthopedic surgeries.

Methods - Participated in this study 30 patients aged 16 to 65 years, physical status ASA I or II, scheduled for elective lower limb orthopedic surgery under spinal anesthesia with different ropivacaine concentrations. Patients were randomly assigned to two groups (n=15): Group R0.5% received 3 ml (15 mg) of 0.5% plain ropivacaine and Group R0.75% received 3 ml (22.5 mg) of 0.75% plain ropivacaine. The following parameters were evaluated and compared: blockade onset time, upper blockade level, time to upper blockade level, analgesia duration and motor blockade onset and duration. Patients level of satisfaction and side effects were also recorded.

Results - Sensory and motor block onset times were shorter for Group R0.75%. Time to reach upper blockade level, analgesia duration and motor blockade reversion time were longer for that group. There have been no significant differences between groups in upper blockade level. Patients level of satisfaction was identical.

Conclusions - Spinal anesthesia with both 0.5% and 0.75% plain ropivacaine provides a good analgesia and an adequate motor blockade for surgical purposes, but the most concentrated form (0.75%) is more effective without increasing the incidence of side effects.

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

col-xilididas - ropivacaína (LEA-103) - primeiro enantiômero levógiro puro²⁻⁴. Tem sido demonstrado em animais e humanos que seus efeitos no sistema nervoso central (SNC) e cardiovascular (SCV) são menos tóxicos do que os da bupivacaína racêmica ou dextrógira^{2,5-7}. Estudos clínicos também têm evidenciado maior margem de segurança na realização de bloqueios regionais que demandam grandes massas de anestésicos locais, por conta do distanciamento entre a dose terapêutica e a tóxica, o que torna o enantiômero levógiro mais adequado, sem prejuízo da eficácia analgésica⁷⁻¹³.

Entretanto, a utilização da ropivacaína por via subaracnóidea tem sido ainda muito pouco explorada em humanos¹⁴⁻¹⁷.

O objetivo deste estudo foi comparar a qualidade do bloqueio sensitivo e motor entre duas concentrações de ropivacaína isobárica e sem vasoconstritor na raquianestesia para cirurgia ortopédica de membros inferiores.

* Trabalho realizado no CET/SBA de Natal, RN

1. Professor de Anestesiologia da UFRN; Responsável pelo CET/SBA
2. Professor de Farmacologia e Anestesiologia da UFRN; Co-responsável pelo CET/SBA
3. Anestesiologista do Hospital das Clínicas da UFRN - Instrutor do CET/SBA

Apresentado em 24 de agosto de 1999
Aceito para publicação em 17 de dezembro de 1999

Correspondência para Dr. José Delfino
Rua Prof Antônio Fagundes, 1849
59054-390 Natal, RN

© 2000, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

MÉTODO

Após a aprovação da Comissão de Ética, participaram do estudo 30 pacientes com idade igual ou superior a 16 anos, estado físico ASA I ou II, escalados para cirurgia ortopédica de membro inferior. Além da recusa do paciente, os critérios de exclusão foram doenças neurológicas, cardiopulmonares, hepato-renais e psiquiátricas, além do abuso de drogas. Os pacientes foram divididos de forma aleatória em dois grupos de 15, correspondentes às concentrações das soluções de ropivacaína injetadas no espaço subaracnóideo. Grupo R0,5%: ropivacaína isobárica a 0,5% (15 mg); Grupo R0,75%: ropivacaína isobárica a 0,75% (22,5 mg).

Na visita pré-anestésica não foi prescrita medicação sedativa.

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

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

- a) Latência - tempo decorrido entre o final da injeção subaracnóidea e ausência de dor à picada de agulha na área sensitiva correspondente ao nível da punção;
- b) Nível do bloqueio - nível mais alto sem resposta à picada de agulha (intervalo de dois min) após três estimulações sucessivas;
- c) Tempo de dispersão cranial máximo - tempo decorrido entre a injeção subaracnóidea e o momento em que foi atingido o nível máximo de bloqueio sensitivo;
- d) Duração da analgesia cirúrgica - tempo decorrido entre a injeção subaracnóidea e o momento em que o paciente apresentasse a primeira queixa espontânea de dor não estimulada, levando à prescrição de analgésico não esteróide ou opióide por via sistêmica;
- e) Latência e duração do bloqueio motor - tempos decorridos para a instalação e reversão do bloqueio motor máximo, respectivamente, através da escala de Bromage (0-3);
- f) 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.

Constaram do protocolo para correção de eventuais intercorrências na SO e na sala de recuperação pós-anestésica (SRPA): aumento de velocidade de infusão de cristalóides para queda na PAS até 20% da inicial; atropina em caso de FC abaixo de 60 bpm; fenilefrina em caso de PAS diminuída

em 25% da inicial; oxigênio (cateter nasal) para SpO₂ abaixo de 90%; bem como meperidina para abolir tremores. Foi pesquisada, também, a incidência de cefaléia pós-punção da dura-máter no pós-operatório. O grau de satisfação referido pelo paciente foi obtido através de impressões subjetivas: excelente, bom, ruim e péssimo.

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

RESULTADOS

Não houve diferença significativa entre os dois grupos, quanto às características demográficas (Tabela I).

Tabela I - Características Demográficas e Tempo Cirúrgico

	R0,5%	R0,75%
Número de Pacientes	15	15
Idade (anos)	32,0 ± 16	44,5 ± 14
Intervalo	(16 - 65)	(17 - 57)
Peso (kg)	66,0 ± 16	68,4 ± 12
Intervalo	(51 - 88)	(49 - 90)
Altura (m)	1,62 ± 0,9	1,66 ± 0,6
Intervalo	(1,52 - 1,86)	(1,62 - 1,88)
Sexo		
Masculino	12	10
Feminino	03	05
Estado Físico		
ASA I	13	14
ASA II	02	01
Tempo cirúrgico (min)	55,8 ± 14	60,6 ± 21

Não há diferenças significantes (*t* de Student e χ^2)

Na tabela II estão representadas as características do bloqueio nos dois grupos. O tempo de latência sensitiva foi maior no grupo da ropivacaína a 0,5%. O tempo de dispersão máxima foi maior no grupo da ropivacaína a 0,75%.

Tabela II - Características dos Bloqueios Sensitivo e Motor

	R0,5% (n=15)	R0,75% (n=15)
Latência sensitiva (min)	3,5 ± 2,7*	1,7 ± 0,6
Tempo de Dispersão Máxima (min)	11,4 ± 4,4	19,6 ± 7,3*
Duração (min) para a 1ª queixa de dor	150,5 ± 8	305,0 ± 10,5*
Nível de bloqueio (moda)	T10	T8
Latência do bloqueio motor (grau 3) min	69,3 ± 26*	18,2 ± 9,6
Reversão (horas) do bloqueio motor (grau 0)	1,5 ± 0,5	3,7 ± 1,2*

*dados significativos (*t* de Student, Teste de Fisher)

O tempo para aparecimento de dor não estimulada na região operada foi significativamente menor no grupo da ropivacaína

na a 0,5%. Também, a duração do bloqueio motor foi significativamente menor no grupo da ropivacaína 0,5%.

Os eventos adversos mais comuns, a necessidade de administração de sedativos no per-operatório e o grau de satisfação dos pacientes estão representados na tabela III.

Tabela III - Intercorrências Per-Operatórias e Avaliação dos Pacientes

	R 0,5% (n=15)	R 0,75% (n=15)
Bradycardia	0	3 (20%)
Hipotensão arterial	1 (6,6%)	3 (20%)
Tremores	0	1 (6,6%)
Cefaléia	1 (6,6%)	3 (20%)
Necessidade de Sedação	6 (40%)*	1 (6,6%)*
Grau de satisfação do paciente		
Excelente	13	15
Bom	2	0
Ruim	0	0
Péssimo	0	0

* valor significativo (teste de Fisher)

DISCUSSÃO

Excetuando-se a lidocaína (aquiralica), estudos sobre o perfil farmacológico e a eficácia dos anestésicos locais do grupo amino-amida exibem resultados muito promissores, sobretudo os que exibem estereoisomeria óptica levógira, como a ropivacaína e a levobupivacaína. Por sua atividade nas membranas biológicas e por uma afinidade preferencial e potencial seletividade aos receptores no interior do canal de sódio da membrana neural, os anestésicos locais levógiros propiciam diferentes graus de cardiotoxicidade e neurotoxicidade, quando comparados aos isômeros dextrógiros e às formas racêmicas²⁻⁵. Este perfil toxicológico favorável poderia, também, estar relacionado com o efeito vasoconstrictor intrínseco das formas levógiros, assegurando menor absorção a partir do local de injeção com redução de nível plasmático e maior segurança em seu emprego clínico, como também com a menor lipossolubilidade determinada pela presença do radical propil na molécula da ropivacaína¹⁸⁻²¹.

Comparadas com massas equivalentes de RS(±)bupivacaína, a ropivacaína produz bloqueio sensitivo semelhante quanto ao tempo de latência e menor duração, ao lado de um bloqueio motor menos pronunciado¹²⁻¹⁶.

Experimentações *in vitro* e *in vivo* têm demonstrado que a ropivacaína é menos neuro-cardiotóxica, além de exibir a capacidade intrínseca de produzir vasoconstricção e menor bloqueio motor¹⁶⁻¹⁹. Em ratos, altas concentrações de ropivacaína causam uma redução no fluxo sanguíneo medular; no entanto, o mesmo não acontece quando doses clínicas são empregadas, acarretando apenas modificações mínimas e transitórias. Resultados semelhantes foram obtidos, também em cães^{20,21}. A vasoconstricção intrínseca da ropivacaína é dependente da concentração e os mecanismos envolvidos parecem não serem mediados via adrenorecep-

tor α ou β da vasculatura medular¹⁸. Vale lembrar que a maioria das drogas α adrenérgicas utilizadas no controle da hipotensão arterial na anestesia regional são estereoisômeros levógiros (efedrina, fenilefrina, metaraminol), enquanto que suas formas dextrógiros são praticamente destituídas de efeito vasopressor¹⁹.

É interessante também notar que, nos experimentos em que houve a adição de adrenalina a 1:200.000 à solução, apesar do efeito vasoconstrictor intrínseco da droga, não houve aumento de duração dos bloqueios sensitivo e motor em animais nem repercussões neurológicas transitórias de monta. 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 extensas²¹. A combinação ropivacaína - sufentanil - adrenalina (1:200.000) em bloqueio peridural vem sendo utilizada. A análise de 940 casos conclui sobre a eficácia do método para cirurgias de parede e intracavitárias, sem referências à neurotoxicidade¹³. Tais evidências sugerem que a ropivacaína poderia ser usada no espaço subaracnóideo sem acarretar alterações relevantes do ponto de vista clínico, quando relacionadas às alterações no fluxo sanguíneo medular.

No presente estudo, com o método aleatório utilizado em trinta pacientes submetidos a anestesia subaracnóidea com ropivacaína a 0,5% e a 0,75, a duração e a qualidade da analgesia obtidas foram consideradas adequadas para a realização dos atos cirúrgicos propostos. A distribuição dos dados demográficos se mostrou homogênea (Tabela I); apesar da ampla faixa etária intergrupar (16 a 65 anos) não há diferença estatisticamente significativa. A analgesia pós-operatória foi significativamente mais prolongada no grupo em que foi administrada a maior massa da ropivacaína (22,5 mg). Inclusive, a necessidade de sedação durante o ato cirúrgico foi significativamente maior (40%) no grupo da ropivacaína menos concentrada (0,5%). Ficou evidente a necessidade da utilização mais precoce de medicação analgésica pós-operatória no grupo da ropivacaína a 0,5%, o que aponta para a maior potência analgésica da ropivacaína a 0,75% (Tabela II).

A incidência de alterações hemodinâmicas foi pequena e sem significação estatística: três pacientes do grupo da ropivacaína a 0,75% apresentaram hipotensão arterial, contra apenas um paciente do grupo da ropivacaína a 0,5%. Três pacientes do grupo da ropivacaína a 0,75% apresentaram frequência cardíaca abaixo de 60 bpm (estatisticamente não significante), que foi facilmente corrigida com atropina por via venosa.

No presente estudo, ocorreram quatro casos de cefaléia pós-punção (1 no Grupo R0,5% e 3 no Grupo R0,75%) em evidente contraste com um grupo de 40 pacientes estudado por outros autores que observaram 12 casos¹⁴.

Foram observados um maior tempo de latência sensitiva e um menor tempo de regressão total do bloqueio no grupo da ropivacaína a 0,5%. Todos os pacientes atingiram o grau máximo de bloqueio motor pela escala de Bromage, embora com diferenças intergrupais (tempo-dependente) estatisti-

camente significativas (Tabela II). Alguns autores tentam justificar o menor bloqueio motor do enantiômero levógiro com a possibilidade de receptores diferentes nos nódulos de Ranvier (fibra A) em função da complementaridade estereoquímica do anestésico local com os amino-ácidos do canal de sódio, como também uma maior especificidade para a fibra C amielínica²²⁻²³. Pista farmacológica importante para justificar o menor bloqueio motor obtido com os AL levógiros está no efeito mais duradouro do anti-arrítmico D-tocainida em relação ao isômero L sobre os canais rápidos de Na⁺ do miocárdio, bem como a menor potência bloqueadora neuromuscular da L-tubocurarina em relação ao seu enantiômero D na placa motora^{24,25}.

Quanto ao aparecimento de intercorrências adversas no per-operatório, vale salientar que não foram clinicamente relevantes para o comprometimento do êxito da cirurgia e não exibiram significância estatística. A baixa incidência de efeitos colaterais refletiu a eficácia e a segurança deste enantiômero, quando utilizado por via subaracnóidea. A falta de equivalência analgésica intergrupar obtida pela injeção de menor massa de anestésico local justificaria a maior necessidade de sedação per-operatória no grupo da ropivacaína a 0,5% (40%). Na totalidade dos casos estudados, entretanto, a qualidade da anestesia obtida foi suficiente para a realização das cirurgias propostas sem uso de drogas analgésicas suplementares e a maioria dos pacientes classificou o método anestésico como excelente ou bom. É importante assinalar que a reduzida cardiotoxicidade da ropivacaína não ensejaria, *per se*, vantagem prática do ponto de vista clínico, pois a própria técnica subaracnóidea já oferece segurança, na medida em que a reduzida massa de anestésico local impede que sejam alcançados níveis sanguíneos tóxicos no SNC e SCV. Repercussões neurológicas reversíveis relacionadas à vasoconstrição por isquemia medular, obtidas com emprego de altas doses em animais de experimentação, não foram reproduzidas neste ou nos outros estudos até agora empreendidos em humanos^{11,14-16}.

Os resultados deste estudo, entretanto, demonstraram que esta droga na concentração de 0,5% e, sobretudo, a 0,75% sem vasoconstrictor e sem glicose, por via subaracnóidea, proporciona analgesia de excelente qualidade, segundo a óptica do paciente, e bloqueio motor suficiente para a realização da cirurgia ortopédica.

Finalmente, de acordo com os dados obtidos, soluções de ropivacaína a 0,5% e 0,75% proporcionam boa analgesia e bloqueio motor suficiente para cirurgia, quando empregadas por via subaracnóidea, mas a forma mais concentrada exibe maior atividade sem aumento da incidência de efeitos colaterais.

RESUMEN

Delfino J, Vale NB, Magalhães Filho E - Estudio Comparativo entre Ropivacaína 0,5% y 0,75% Isobáricas en la Anestesia Subaracnóidea para Cirugía Ortopédica

Justificativa y Objetivos - La ropivacaína exhibe mayor índice terapéutico por su menor cardiotoxicidad, menor

bloqueo motor, acción vasoconstrictora intrínseca y menor ardor a la infiltración. El objetivo de este estudio fue comparar la calidad del bloqueo sensitivo y motor entre dos diferentes concentraciones de ropivacaína sin adyuvantes en la raquianestesia para cirugía ortopédica de miembros inferiores.

Método - Participaron del estudio 30 pacientes con edades entre 16 y 65 años, estado físico ASA I ó II, programados para cirugía ortopédica electiva de miembros inferiores, bajo anestesia subaracnóidea con ropivacaína en diferentes concentraciones. Los pacientes fueron divididos aleatoriamente en dos grupos de 15: Grupo R0,5% que recibió 3 ml (15 mg) de ropivacaína a 0,5% e Grupo R0,75%, que recibió también 3 ml (22,5 mg) de ropivacaína a 0,75%. Fueron evaluados y comparados los siguientes parámetros: latencia, nivel superior del bloqueo, tiempo máximo de dispersión craneal, duración de la analgesia y la latencia y duración do bloqueo motor. Fueron anotados, también, el grado de satisfacción de los pacientes y los efectos colaterales.

Resultados - En el grupo R0,75% la latencia de los bloqueos sensitivo y motor fueron menores. El tiempo máximo de dispersión craneal, la duración de la analgesia y el tiempo de reversión del bloqueo motor fueron mayores. No hubo diferencia significativa entre los grupos cuanto al nivel del bloqueo. El grado de satisfacción de los pacientes fue idéntico.

Conclusiones - La ropivacaína a 0,5% y a 0,75% por vía subaracnóidea proporciona buena analgesia y bloqueo motor suficientes para la finalidad quirúrgica, solo que, la forma más concentrada muestra mayor actividad sin aumento de efectos colaterales.

REFERÊNCIAS

- Fortuna A, Cardoso MA, Brusarosco FF et al - LAC-43: primeiros resultados com o seu uso em anestesia peridural. Rev Bras Anesthesiol, 1965;15:501-506.
- Calvey TN - Chirality in anaesthesia. Anaesthesia, 1992;47:93-94.
- Simonetti MPB - Ropivacaína: estado atual e perspectiva futuras. Rev Bras Anesthesiol, 1995; 45:131-140.
- Simonetti MPB, Batista RA, Ferreira MCF - Estereoisomeria: a interface da tecnologia industrial de medicamentos e da racionalização terapêutica. Rev Bras Anesthesiol, 1998;48:390-399.
- 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.
- 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. Anaesthetist, 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 Anesthesiol, 1998;48:169-176.
- Ganem EM, Vianna PTG, Takata IH et al - Peridural com ropivacaína a 1%: experiência com volume proporcional à estatura. Rev Bras Anesthesiol, 1998;48:283-288.
- Delfino J, Vale NB, Magalhães Filho E - Comparação entre bupivacaína racêmica e levógiro a 0,5%. Estudo em anestesia peridural para cirurgia de varizes. Rev Bras Anesthesiol, 1999; 49:4-8.
- Wahedi W, Nolte H, Klein P - Ropivacaine for spinal anesthesia. A dose-finding study. Anaesthetist, 1996;45:737-744.

ESTUDO COMPARATIVO ENTRE ROPIVACAÍNA 0,5% E 0,75% ISOBÁRICAS NA ANESTESIA SUBARACNOÍDEA PARA CIRURGIA ORTOPÉDICA

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. Portella AAV, Portella AA, Correa VAO et al - Ropivacaína 0,75% com sufentanil e adrenalina em procedimentos cirúrgicos - análise de 940 casos. *Rev Bras Anesthesiol*, 1999;49: Supl 24: CBA 018.
14. 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.
15. McDonald SB, Liu SS, Kopacz DJ et al - Hyperbaric spinal ropivacaine: a comparison to bupivacaine in volunteers. *Anesthesiology*, 1999;90:971-977.
16. Delfino J, Pontes S, Gondim D et al - Estudo comparativo entre bupivacaína 0,5% e ropivacaína 0,5% isobáricas na anestesia subaracnoídea para cirurgia ortopédica. *Rev Bras Anesthesiol*, 1999;49:160-164.
17. 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.
18. 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.
19. Hofmann BB, Lefkowitz RJ - Catecholamines, Sympathicomimetic Drugs, Adrenergic Receptor Antagonists. em: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB et al - *Godman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th Ed, New York, McGraw-Hill, 1995;199-248.
20. Vane LA, Ganem EM, Vianna PTG et al - Efeito da ropivacaína sobre a medula espinhal. Estudo experimental em cães. *Rev Bras Anesthesiol*, 1997;47:(supl 22): CBA158.
21. Ganem EM, Vianna PTG, Castiglia YMM et al - Efeitos de grandes volumes de lidocaína 2% ropivacaína 1% sobre a medula espinhal de cães após injeção subaracnoídea. *Rev Bras Anesthesiol*, 1998;48:(Supl 23): CBA024.
22. Lee-Son MB, Wang GK, Concus A et al - Stereoselective inhibition of neuronal sodium channels by local anesthetics. *Anesthesiology*, 1992;77: 324-335.
23. 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.
24. Taylor P - Agents acting at neuromuscular junction and autonomic ganglia, em: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB et al - *Godman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th Ed, N. York, McGraw-Hill, 1995;177-198.
25. Roden DM - Antiarrhythmic drugs, em: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB et al - *Godman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th Ed, N. York, McGraw-Hill, 1995; 839-874.