

## Efeitos da Bupivacaína e da Associação Bupivacaína - Bicarbonato de Sódio no Bloqueio Peridural ‡

Lino Boin Júnior ¶, Dimas Tadeu da Costa Megna ¶, João Baptista Bassi ¶, Luiz Antonio Vane § & José Reinaldo Cerqueira Braz †

Boin Júnior L, Megna D T C, Bassi J B, Vane L A, Braz J R C — Efeitos da bupivacaína e da associação bupivacaína-bicarbonato de sódio no bloqueio peridural. Rev Bras Anest 31: 4: 297 - 304, 1981.

Os autores estudaram em 32 pacientes os efeitos da bupivacaína a 0,5% e da associação bupivacaína a 0,5% com bicarbonato de sódio (soluções de bupivacaína com adrenalina 1: 200.000) no bloqueio raquídeo peridural.

Os parâmetros estudados foram: início do bloqueio sensitivo, bloqueio analgésico completo (tempo de latência), grau do bloqueio motor e início da regressão do bloqueio analgésico. Os valores da frequência de pulso e da pressão arterial complementaram o estudo.

Os bloqueios realizados com a associação bupivacaína-bicarbonato mostraram uma diminuição significativa dos tempos de início do bloqueio sensitivo e do bloqueio analgésico completo, em relação aos bloqueios realizados somente com bupivacaína. Quanto ao início da regressão do bloqueio analgésico, intensidade do bloqueio motor, frequência de pulso e pressão arterial não houve diferença significativa nos dois grupos estudados.

Unitermos: TÉCNICA ANESTÉSICA: regional, peridural lombar; ANESTÉSICOS: local, bupivacaína; INTERAÇÃO DE DROGAS: bicarbonato de sódio, bupivacaína.

**A** BUPIVACAÍNA, um anestésico local do grupo das anilinas, é muito utilizada para realização de bloqueios peridurais, devido principalmente a algumas de suas propriedades farmacológicas, como a duração de ação<sup>6, 9, 17</sup>, o maior poder de fixação em proteínas plasmáticas<sup>22</sup> e a sua baixa toxicidade nas doses utilizadas nos bloqueios peridurais<sup>14</sup>.

‡ Prêmio "Iniciação à Pesquisa" de 1980 da SAESP. Trabalho realizado no Departamento de Anestesiologia e CET da Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP)

¶ Residentes do 2º ano do CET de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

§ Auxiliar de Ensino do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

† Orientador, Chefe do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

Correspondência para José Reinaldo Cerqueira Braz  
Rua João Simões, 253 - 18600 - Botucatu, SP

Recebido em 27 de março de 1981

Aceito para publicação em 3 de junho de 1981

© 1981, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Este anestésico local apresenta como desvantagens: o longo período de latência, tempo compreendido entre a deposição do anestésico local no espaço peridural e o aparecimento do bloqueio sensitivo, quando comparado com outros anestésicos locais<sup>3, 7, 10, 17, 21, 23, 24</sup> e uma intensidade de bloqueio motor, nas concentrações existentes em nosso meio, inferior à da lidocaína<sup>3, 5, 8, 13</sup> e da etidocaína<sup>5, 6, 12</sup>.

O presente trabalho tem por finalidade o estudo dos efeitos da bupivacaína e da associação bupivacaína-bicarbonato de sódio no bloqueio raquídeo peridural, em relação aos períodos de início do bloqueio sensitivo, bloqueio analgésico completo (período de latência), grau do bloqueio motor e regressão do bloqueio sensitivo.

Para complementação do estudo foram estudados os valores do pH das soluções de anestésicos locais empregadas, das pressões sanguíneas arteriais e da frequência do pulso.

### METODOLOGIA

Foram estudados 32 pacientes de ambos os sexos (21 do sexo feminino e 11 do sexo masculino), com idade variando entre 19 e 50 anos e com estado físico I de acordo com a classificação da ASA, submetidos a cirurgias eletivas, em área abaixo de 11.º metâmero torácico.

Os pacientes receberam como medicação pré-anestésica a associação de atropina (0,5 mg) e diazepam (10 mg), ambos por via muscular, 45 minutos antes da entrada no Centro Cirúrgico.

Os pacientes foram divididos em 2 grupos:

Grupo I — 16 pacientes submetidos à anestesia peridural com bupivacaína a 0,5% com adrenalina (1: 200.000).

Grupo II — 16 pacientes submetidos à anestesia peridural com bupivacaína a 0,5% com adrenalina (1: 200.000) associada a bicarbonato de sódio.

O bicarbonato de sódio foi adicionado à solução de bupivacaína no momento da injeção, na dose de 0,3 ml de bicarbonato de sódio a 5% para 20 ml de bupivacaína a 0,5% com adrenalina 1: 200.000.

Em todos os pacientes foram injetados 19,5 ml do anestésico local. Para medida do pH foram retirados de cada solução de bupivacaína, com ou sem bicarbonato, 0,5 ml da solução colhida, em seringa de vidro estéril. As seringas foram mantidas com sua extremidade ocluída até a realização das medidas do pH, feitas durante o prazo máximo de 2 horas após a colheita do material.

O bloqueio peridural foi realizado com todos os pacientes na posição sentada. As punções foram realizadas com agulha de Tuohy 80 x 16 no espaço interver-

tebral L<sub>3</sub> - L<sub>4</sub>; o espaço peridural foi indentificado através do teste da perda da resistência à injeção de ar.

Após a injeção do anestésico, o paciente era imediatamente colocado em decúbito dorsal horizontal com leve céfalo-declive (5 a 10.º), para que o nível da anestesia sensitiva ficasse sempre ao nível desejado do décimo metâmero torácico. Os pacientes, nos quais não se conseguiu ou se ultrapassou o nível do décimo metâmero torácico, foram excluídos do trabalho.

Antes da realização dos bloqueios, os pacientes receberam, por via venosa, 500 ml de soro fisiológico a 0,9%. Medidas de pressão arterial e frequência de pulso foram determinadas antes e após a realização do bloqueio anestésico, a cada 5 minutos durante os primeiros 30 minutos, e a seguir, a cada 15 minutos, até a ocorrência da regressão do bloqueio sensitivo.

Durante as cirurgias foram utilizados, para sedação, diazepam, quando necessário.

Além dos dados referentes a idade, peso corporal e altura dos dois grupos, foram analisados os seguintes parâmetros:

a) início do bloqueio sensitivo - intervalo de tempo decorrido entre o final da deposição do anestésico local no espaço peridural e o aparecimento de sensação de "calor ou de adormecimento" nos membros inferiores, informados pelos pacientes.

b) bloqueio analgésico completo - (tempo de latência) - intervalo de tempo decorrido entre o final da deposição do anestésico local no espaço peridural e o aparecimento de analgesia cutânea ao nível de T<sub>10</sub>, pesquisado com auxílio de uma pinça sem dente.

c) grau do bloqueio motor - pesquisado 30 minutos após a deposição do anestésico no espaço peridural e estimado segundo o seguinte critério:

Grau 0 - habilidade em levantar os membros inferiores sem dobrar os joelhos. Nenhum bloqueio motor.

Grau 1 - habilidade em levantar os membros inferiores dobrando os joelhos.

Grau 2 - habilidade em flexionar apenas os dedos dos pés.

Grau 3 - imobilidade completa do membro inferior. Completo bloqueio motor.

d) início da regressão do bloqueio analgésico - intervalo do tempo decorrido entre o final da deposição do anestésico local e o desaparecimento da analgesia cutânea, dois dermatômos abaixo (T<sub>12</sub>) do nível analgésico anterior (T<sub>10</sub>).

e) medida do pH das soluções de bupivacaína com adrenalina (1: 200.000) empregadas com ou sem adição de bicarbonato de sódio.

## MÉTODOS ESTATÍSTICOS

O método estatístico da Correlação Canônica entre dois conjunto de variáveis<sup>11</sup> foi aplicado para cada um dos grupos separadamente, visando determinar a possível correlação entre o conjunto de variáveis características (idade, peso e altura) e o conjunto de variáveis resposta (início do bloqueio sensitivo, bloqueio analgésico completo e início da regressão do bloqueio analgésico).

Visando comparações entre os grupos 1 e 2, para cada uma das variáveis estudadas, foram efetuadas teste T (independentes) de acordo com o preconizado por Berquó e col, 1980<sup>1</sup>.

Devido à natureza dos dados obtidos na intensidade do grau de bloqueio motor, optou-se pelo teste não paramétrico de Kolmogorov-Smirnov, para duas variáveis independentes, segundo Siegel<sup>18</sup>, cuja estatística é o  $\chi^2$ .

## RESULTADOS

1 - Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à idade, ao peso corporal e à altura, o que indica que os grupos podem ser considerados homogêneos quanto aos critérios adotados (Tabela I).

Tabela I - Média, desvio padrão e coeficiente de variação das variáveis idade, peso corporal e altura nos grupos 1 e 2.

Grupo	Idade (anos)		Peso corporal (kg)		Altura (cm)	
	G 1	G 2	G 1	G 2	G 1	G 2
x	37,31	32,88	64,58	62,46	162,50	161,75
s	9,13	8,64	11,43	11,39	9,49	10,58
cv	24,5	26,28	17,70	18,23	5,84	6,54

t<sub>crit</sub> = 2,04

t<sub>cal</sub> = 1,41

t<sub>cal</sub> = 0,52

t<sub>cal</sub> = 0,21

2 - Correlação canônica – Grupo 1: com a amostra estudada para  $\alpha = 0,05$ , não foi possível constatar correlação significativa entre o conjunto de variáveis características (idade, peso e altura) e as variáveis principais (início do bloqueio sensitivo, bloqueio analgésico completo e início da regressão do bloqueio analgésico) (Tabela II).

3 - Correlação canônica – Grupo 2: Como  $X^2_{\text{calc}} < X^2_{\text{crit}}$ , conclui-se que existe uma influência das variáveis características em relação às variáveis resposta, sendo que quanto maiores as médias características, menores serão as variáveis resposta. Assim, quanto maior a idade do paciente, menor o tempo de início do bloqueio sensitivo; quanto maior o peso do paciente, menor o tempo do bloqueio analgésico completo (tempo de latência); quanto maior a altura, menor será o tempo de bloqueio analgésico completo e quanto maior o tempo de início do bloqueio sensitivo, maior será o tempo do bloqueio analgésico completo (Tabela III).

4 - Início do bloqueio sensitivo: houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, sendo os valores encontrados no grupo 2 menores (37%) do que os do grupo 1 (Tabela IV).

5 - Bloqueio analgésico completo: houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, sendo os valores do grupo 2 menores (40%) que os do grupo 1 (Tabela V).

6 - Grau de bloqueio motor: não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Tabela VI).

7 - Início da regressão do bloqueio analgésico: não houve diferença estatisticamente entre os grupos (Tabela VII).

8 - As soluções de bupivacaína com adrenalina 1:200000 empregadas apresentaram um pH constante de 3,90. As soluções de bupivacaína com adrenalina 1: 200.000 em associação com 0,3 ml de bicarbonato de sódio a 5% apresentaram em média um pH de  $6,36 \pm 0,2$ . Tivemos o cuidado de não elevar o pH da solução acima de 6,90 para não ocorrer precipitação da adrenalina.

9 - As variações da pressão arterial foram de pequena intensidade nos 2 grupos, não se observando em nenhum caso a ocorrência de queda da pressão arterial superior a 25% da pressão inicial. Em nenhum caso houve a necessidade de sua correção. Em relação à frequência de pulso as variações também foram de pequena intensidade e, em geral, com tendência a uma pequena diminuição (20% em média) nos 2 grupos.

## DISCUSSÃO

Início do bloqueio sensitivo e bloqueio analgésico completo – em comparação aos bloqueios peridurais rea-

Tabela II – Correlação canônica entre as variáveis características e as variáveis principais do grupo I.

Correlação entre	Peso	Altura	Início do bloqueio sensitivo	Bloqueio analgésico completo	Início da regressão do bloqueio analgésico
idade	0,57	0,54	- 0,03	0,13	0,44
peso	-	0,74	0,33	- 0,15	0,35
altura	-	-	- 0,66	- 0,01	0,05
início do bloqueio sensitivo	-	-	-	- 0,12	- 0,28
bloqueio analgésico completo	-	-	-	-	0,24

$X^2_{\text{crit}} = 16,92$

$X^2_{\text{calc}} = 12,45$

Tabela III – Correlação canônica entre as variáveis características e as variáveis principais do grupo 2.

Correlação entre	Peso	Altura	Início do bloqueio sensitivo	Bloqueio analgésico completo	Início da regressão do bloqueio analgésico
idade	0,43	- 0,26	- 0,51 *	- 0,24	- 0,04
peso	-	0,47	- 0,37	- 0,59 *	- 0,16
altura	-	-	- 0,04	- 0,56 *	- 0,14
início do bloqueio sensitivo	-	-	-	0,60 *	- 0,47
bloqueio analgésico completo	-	-	-	-	0,32

 $X^2_{crit} = 16,92$ 
 $X^2_{calc} = 18,60$ 

lizados somente com bupivacaína, a adição de bicarbonato de sódio resultou em uma diminuição do início do bloqueio sensitivo e do bloqueio analgésico completo (Tabela IV e V).

Ritchie e col, 1965<sup>15</sup> demonstraram que o bloqueio de nervos isolados foram mais eficazes quando o anestésico local utilizado foi preparado em solução alcalina.

Ritchie e Ritchie, 1968<sup>16</sup> demonstraram que, quando se trata de bloqueio de nervo com bainha conjuntiva, a alcalinização dos anestésicos locais os torna mais ativos, e quando se trata de bloqueio em nervo sem bainha, a acidificação os torna mais ativos.

O pH da solução anestésica influencia na dissociação iônica, de acordo com a fórmula:

$$pH = pka - \frac{\log(\text{cátion})}{\log(\text{base})}$$

ou

$$pka - pH = \frac{\log(\text{cátion})}{\log(\text{base})}$$

Portanto, para que exista quantidades iguais de cátions e de base, é necessário que o pH seja igual ao pka da solução. O pka da bupivacaína é de 8,05<sup>4</sup> e o pH da solução bupivacaína com adrenalina (1: 200.000) existente

Tabela IV – Início do bloqueio sensitivo. Valores absolutos (minutos), média, desvio padrão e coeficiente de variação dos valores obtidos nos grupos 1 e 2.

Paciente	Grupo 1	Grupo 2
1	3,58	1,25
2	2,00	1,91
3	2,00	1,00
4	2,00	1,41
5	2,50	1,25
6	3,00	1,50
7	2,50	2,50
8	2,33	2,00
9	3,50	1,50
10	4,00	1,50
11	2,50	1,50
12	2,00	2,00
13	3,00	2,50
14	2,50	2,00
15	2,00	3,00
16	3,00	1,50
$\bar{x}$	2,65	1,77
s	0,63	0,54
cv	23,76	30,51

t crit = 2,04

t calc = 4,22

no comércio é de 3,9, conforme verificamos, tendo portanto um predomínio da fração ionizada (cátion).

Para que o anestésico local penetre no nervo é necessário sua neutralização pelos líquidos intersticiais do espaço peridural, sendo provavelmente o responsável pelo grande tempo de latência<sup>20</sup>. Quanto menos ácida estiver a solução anestésica, maior quantidade de base se formará, aumentando a quantidade da parte penetrável da solução anestésica.

A adição de bicarbonato de sódio à bupivacaína com adrenalina (1: 200.000) elevou o pH do anestésico de 3,90 para uma média de 6,36, fazendo com que a penetrabilidade do anestésico aumentasse, diminuindo assim o tempo de latência, bem como o início do bloqueio sen-

sitivo.

Resultados semelhantes, quanto à diminuição do período de latência, foram obtidos por Szendro e col 1980<sup>20</sup> ao associarem bupivacaína com bicarbonato de sódio em anestesia peridural.

Grau do bloqueio motor – Apesar de não haver diferença significativa entre os grupos, verificou-se que a adição de bicarbonato de sódio à solução de bupivacaína fez com que ocorresse incidência de graus maiores de bloqueio motor, quando comparados com os da bupivacaína isoladamente (Tabela VI). Esta, como já observaram vários autores 3, 7, 8, 12, 13, 21, apresenta pequeno efeito bloqueador motor.

Início da regressão do bloqueio analgésico – A bupi-

Tabela V – Bloqueio analgésico completo. Valores absolutos (minutos), média, desvio padrão e coeficiente de variação dos valores obtidos nos grupos 1 e 2.

Paciente	Grupo 1	Grupo 2
1	17,00	7,00
2	18,00	8,50
3	14,00	8,00
4	17,00	6,25
5	13,50	9,00
6	12,00	7,00
7	11,00	7,00
8	20,00	8,00
9	15,00	8,00
10	18,00	7,00
11	9,00	9,00
12	18,00	12,00
13	13,00	10,00
14	7,00	9,00
15	11,00	13,00
16	12,00	8,00
$\bar{x}$	14,09	8,55
s	3,67	1,84
cv	26,04	21,52

 $t_{crit} = 2,04$  $t_{calc} = 5,38$ 

Tabela VI – Grau de bloqueio motor. Valores obtidos nos grupos 1 e 2.

	BLOQUEIO MOTOR			
	0	1	2	3
Grupo 1	2	4	9	1
Grupo 2	0	4	10	2

 $X^2_{crit} = 5,99$  $X^2_{calc} = 0,50$

vacaína a 0,5% com adrenalina 1: 200.000 é um dos anestésicos locais que apresenta maior tempo de regressão do bloqueio analgésico que se conhece. Varia segundo os autores de  $192 \text{ min}^3$ ,  $196 \pm 31,3 \text{ min}^7$ ,  $290 \pm 13 \text{ min}^{21}$ ,  $210 \pm 7,8 \text{ min}^2$ . Em nosso trabalho verificamos a média de  $215,94 \pm 41,84$ .

Nossos resultados mostraram, que em relação aos bloqueios realizados com bupivacaína a 0,5%, a adição de bicarbonato de sódio não alterou significativamente a duração do bloqueio analgésico (Tabela VII).

Pressão arterial e frequência de pulso — Na maioria dos pacientes dos 2 grupos encontramos uma diminuição não significativa dos valores das pressões sanguíneas arte-

riais (menor do que 25%, em relação aos valores iniciais), acompanhada de pequenas quedas dos valores da frequência de pulso. Isto se deve, provavelmente, à infusão antes da realização dos bloqueios anestésicos de, pelo menos, 500 ml de solução salina, em todos os pacientes.

A queda dos valores da pressão sanguínea arterial tem como causa principal o bloqueio simpático vasomotor determinado pelo anestésico local. A queda discreta da frequência cardíaca, provavelmente se deve ao bloqueio dos nervos cardioaceleradores<sup>19</sup> determinado pelo anestésico local ou/e ao término da ação da medicação parasimpática empregada na medicação pré-anestésica.

Tabela VII — Início da regressão do bloqueio analgésico. Valores absolutos (minutos), média, desvio padrão e coeficiente de variação dos valores obtidos nos grupos 1 e 2.

Paciente	Grupo 1	Grupo 2
1	225	255
2	210	210
3	270	180
4	240	255
5	150	240
6	175	210
7	280	200
8	200	225
9	225	270
10	175	220
11	235	180
12	190	180
13	170	200
14	210	300
15	200	160
16	300	195
x	215,94	217,50
s	41,84	38,04
cv	19,38	17,99

$t_{\text{crit}} = 2,04$

$t_{\text{calc}} = 0,11$

Boin Júnior L , Megna D T C , Bassi J B , Vane L A , Braz J R C — Bupivacaine and bupivacaine - sodium bicarbonate mixture effects on peridural. *Rev Bras Anest* 31:4: 297 - 304, 1981.

#### Effects of bupivacaine and of the association bupivacaine-bicarbonate in lumbar epidural block.

In 32 patients, the authors studied the effects of bupivacaine associated or not with bicarbonate in the lumbar epidural block.

The following parameters were observed: onset of the sensitive block (initiation sensitive block), complete analgesic block, degree of motor block and regression of analgesic block.

They concluded that, in comparison with the blocks accomplished with bupivacaine alone, there were a significant diminution in the time of onset of sensitive block and in the time of complete analgesic block, when the blocks were accomplished with the association bupivacaine-bicarbonate. In the case of motor block and regression of analgesic block there weren't differences between the two groups.

**Key - Words:** ANESTHETIC TECHNIQUE: regional, lumbar epidural; ANESTHETICS, local, bupivacaine; DRUGS INTERACTIONS: sodium bicarbonate, bupivacaine.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Berquó E S , Souza J M P de , Gotlieb S L D — Bioestatística. São Paulo, Editora Pedagógica e Universitária, 1980 325 p.
- Braz J R C , Vianna P T G , Castiglia Y M M , Vane L A , Carvalho I L , Neto B B — Efeitos da bupivacaína e da associação bupivacaína-lidocaína no bloqueio peridural. *Rev Bras Anest* 5: 568 - 577, 1978.
- Bromage P R — A comparison of bupivacaine and tetracaine in epidural analgesia for surgery. *Can Anaesth Soc J* 16: 37 - 45, 1969.
- Bromage P R — Epidural Analgesia. Philadelphia, W B Saunders, 1978. p 79.
- Bromage P R — Mechanism of action of extradural analgesia. *Br J Anesth* 47: 199 - 211, 1975.
- Bromage P R , Gertel M — An evaluation two local anaesthetics for major conduction blockade. *Can Anaesth Soc J* 17: 557 - 564, 1970.
- Gitschmann J , Nolte H — Comparative study with etidocaine and bupivacaine in epidural block. *Acta Anaesthesiol Scand (suppl)* 60: 55 - 59, 1975.
- Linhares S F , Gesser N , Peixoto A J , Silva E M — Peridural contínua com bupivacaína em cirurgia geral. *Rev Bras Anest* 25: 213 - 219, 1975.
- Lund P C , Cwik J C , Gannon R T — Extradural anaesthesia: choice of local anaesthetic agents. *Br J Anaesth* 47 (suppl): 313 - 321, 1975.
- Lund P C , Cwik J C , Vallesteros F — Bupivacaine a new long acting local anesthetic agent: a preliminary clinical and laboratory report. *Anesth Analg (Cleve)* 49: 103 - 114, 1970.
- Morrison D F — Multivariate statistical methods. New York, McGraw-Hill, 1967 338 p.
- Niesel H C , Munch I — Experience with etidocaine and bupivacaine in epidural analgesia. *Acta Anaesth Scand (suppl)* 60: 60 - 63, 1975.
- Nocite J R , Costa Neto M E , Zucolotto S N , Machado Filho J F — Emprego da bupivacaína, associada ou não à adrenalina em anestesia peridural. *Rev Bras Anest* 24: 112 - 119, 1974.
- Ritchie J M , Ritchie B , Greengard P — The effect of the nerves sheath on the action of local anesthetics. *J Pharmacol Exp Ther* 150: 160 - 164, 1965.
- Ritchie J M , Rotchie B — Effect of pH on activity. *Science* 162: 1394 - 1395, 1968.
- Rubin A P , Lawson D I F — A controlled trial of bupivacaine: a comparason with lidocaine. *Anaesthesia* 23: 327 - 330, 1973.
- Siegel S — Estatística não paramétrica. São Paulo, Mc Graw-Hill do Brasil, 1975. 350 p.
- Stanton-Hicks M d'A — Cardiovascular effects of intradural anaesthesia. *Br J Anaesth* 47: 253 - 261, 1975.
- Szendro P , Miguel L M , Esteban S M — Acortamiento del periodo de latência en peridural: nuestra experiencia. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 26: 439 - 447, 1979.
- Tammisto T , Rosemberg P , Tigerstedt I — Comparison between bupivacaine and etidocaine in lumbar epidural block for urological surgery. *Acta Anaesth Scand (suppl)* 60: 68 - 71, 1975.
- Tucker T G , Boyes R N , Bridenbaugh P D , Moore D C — Binding of anilide type local anaesthetics in human plasma. *Anesthesiology* 33: 287 - 303, 1970.
- Waters H R , Rosen N , Perkins D H — Extradural blockade with bupivacaine: a double-blind trial of bupivacaine and adrenaline 1: 200000 and bupivacaine plain. *Anaesthesia*, 25: 184 - 189, 1970.
- Watt M J , Akhtar M , Atkinson R S — Clinical comparison of bupivacaine and methocaine: onset and duration in extradural blockade. *Anaesthesia* 25: 24 - 29, 1970.

AGRADECIMENTO: Ao Prof Paulo Roberto Curi (Departamento de Bioestatística - Instituto Básico de Biologia Médica e Agrícola - Campus de Botucatu - UNESP) pela orientação estatística.