

Efeitos Hemodinâmicos da Intoxicação Aguda com Bupivacaína, Levobupivacaína e Mistura com Excesso Enantiomérico de 50%. Estudo Experimental em Suínos*

Hemodynamic Effects of the Acute Intoxication with Bupivacaine, Levobupivacaine and 50% Enantiomeric Excess Mixture. An Experimental Study in Pigs

Artur Udelsmann, TSA¹, Sílvia Elaine Rodolfo de Sá Lorena², Samira Ubaid Girioli³, William Adalberto Silva⁴, Ana Cristina de Moraes⁴

RESUMO

Udelsmann A, Lorena SERS, Girioli SU, Silva WA, Moraes AC — Efeitos Hemodinâmicos da Intoxicação Aguda com Bupivacaína, Levobupivacaína e Mistura com Excesso Enantiomérico de 50%. Estudo Experimental em Suínos.

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Até recentemente, a bupivacaína tem sido o anestésico de escolha nos bloqueios locoregionais em razão da qualidade da anestesia proporcionada e pela sua duração. Apesar disso, sua toxicidade cardiovascular preocupa os anesthesiologistas que procuram novas opções farmacológicas com menor grau desse inconveniente. Uma destas é o seu isômero levógiro, a levobupivacaína, que por uma menor afinidade aos receptores dos canais de sódio da célula cardíaca, seria menos cardiotoxicidade. Em nosso meio está disponível a apresentação contendo 75% do isômero levógiro e 25% do isômero dextrógiro, denominada mistura com excesso enantiomérico de 50%. O objetivo deste estudo foi avaliar as repercussões hemodinâmicas da injeção intravascular de dose tóxica desses três agentes, buscando encontrar qual deles tem menor impacto em caso de acidente.

MÉTODO: Suínos da raça Large White foram anestesiados com tiopental, intubados e ventilados mecanicamente, sendo em seguida instalada monitorização hemodinâmica com cateter de Swan-Ganz e pressão invasiva para estudo das variáveis hemodinâmicas. Após repouso, foram divididos de forma aleatória em três grupos e realizada intoxicação duplamente encoberta com um dos agentes na dose de 4 mg.kg⁻¹. Os resultados hemodinâmicos foram avaliados durante 30 minutos. Aos resultados foram aplicados testes estatísticos para comparação entre os grupos.

RESULTADOS: A mistura com excesso enantiomérico de 50% e a levobupivacaína causaram maiores repercussões hemodinâmicas do que a mistura racêmica, sendo estas mais pronunciadas com o primeiro agente. Esses resultados se opõem aos encontrados em

humanos, sobretudo quando da utilização do isômero levógiro puro, mas estão de acordo com resultados recentes também em animais. Extrapolar dados obtidos em suínos para seres humanos exige muita cautela e novos estudos são necessários.

CONCLUSÕES: Em suínos, a mistura com excesso enantiomérico de 50% particularmente, e a levobupivacaína mostraram-se mais tóxicas quando administradas por via venosa do que a bupivacaína racêmica.

Unitermos: ANESTÉSICOS, Local: bupivacaína, mistura com excesso enantiomérico de 50%, levobupivacaína; ANIMAL: porco; COMPLICAÇÕES: hemodinâmica.

SUMMARY

Udelsmann A, Lorena SERS, Girioli SU, Silva WA, Moraes AC — Hemodynamic Effects of the Acute Intoxication with Bupivacaine, Levobupivacaine and 50% Enantiomeric Excess Mixture. An Experimental Study in Pigs.

BACKGROUND AND METHODS: Until recently, bupivacaine had been the anesthetic of choice for loco-regional blocks due to the quality and duration of the anesthesia. But its cardiovascular toxicity is a source of concern for anesthesiologists who seek new pharmacological options with a smaller degree of this problem. Its levorotatory isomer, levobupivacaine, that would be less cardiotoxic due a smaller affinity for the receptors of the sodium channels of the cardiac cell, is one of these options. In Brazil, a presentation containing 75% of the levorotatory isomer and 25% of the dextrorotatory isomer, called 50% enantiomeric excess mixture is available. The aim of this study was to evaluate the hemodynamic repercussions of the intravascular injection of a toxic dose of those three agents to determine which one has the least impact in the case of an accident.

METHODS: Large White pigs were anesthetized with thiopental, intubated, and placed on mechanical ventilation. Hemodynamic monitoring was achieved with a Swan-Ganz catheter and invasive blood pressure. After a period of rest, the animals were randomly divided in three groups. The intoxication was performed, on a double-blind fashion, with 4 mg.kg⁻¹ of one of the drugs. Hemodynamic parameters were evaluated during 30 minutes. Analytical tests were used to compare the results among the groups.

RESULTS: The 50% enantiomeric excess mixture and levobupivacaine had greater hemodynamic repercussions than the racemic mixture, which were more pronounced with the first drug. These results go against those found in humans, especially regarding the pure levorotatory isomer, but are similar to recent results reported in animals. One should be careful when extrapolating the data obtained in pigs to humans and further studies are necessary.

CONCLUSIONS: In pigs, the 50% enantiomeric excess mixture, in particular, and levobupivacaine were more toxic when administered intravenously than racemic bupivacaine.

Key Words: ANESTHETICS, Local: bupivacaine, 50% enantiomeric excess mixture, levobupivacaine; ANIMAL: pig; COMPLICATIONS: hemodynamic.

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

1. Professor-Doutor do Departamento de Anestesiologia FCM/UNICAMP; Laboratório de Anestesia Experimental do Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental da FCM/UNICAMP

2. Pós-Graduanda do Departamento de Cirurgia da FCM/UNICAMP

3. Médica Cardiologista, Pós-Graduanda do Departamento de Farmacologia da FCM/UNICAMP

4. Biólogo do Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental da FCM/UNICAMP

Apresentado (Submitted) em 08 de maio de 2006

Aceito (Accepted) para publicação em 27 de novembro de 2006

Endereço para correspondência (Correspondence to):

Dr. Artur Udelsmann

Av. Prof. Atilio Martini, 213

13083-830 Campinas SP

E-mail: audelsmann@yahoo.com.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2007

INTRODUÇÃO

Alguns procedimentos anestésicos necessitam de doses elevadas de anestésicos locais e sempre há o risco de reações tóxicas, sobretudo nos sistemas cardiovascular e nervoso central, em caso de injeções intravasculares inadvertidas. A bupivacaína, em razão da qualidade de sua anestesia e de sua ação prolongada, é um dos anestésicos locais mais utilizados^{1,2}. Entretanto, desde a publicação em 1979 de editorial na revista *Anesthesiology* sobre os graves efeitos cardiovasculares da intoxicação com esse fármaco³, pesquisas têm sido direcionadas no sentido de encontrar novos anestésicos locais de longa ação e com menor potencial tóxico. Embora a bupivacaína seja sintetizada na forma de dois isômeros dextrógiro R(+) e levógiro L(-)⁴, até há pouco, era ela comercializada somente na forma de uma mistura racêmica contendo 50% de cada um destes isômeros. Contudo, desde 1972 já era conhecida a menor toxicidade do isômero levógiro^{5,6}. Recentemente esse isômero levógiro, denominado levobupivacaína, começou a ser estudado e, em modelos animais, mostrou-se que sua dose letal seria até 1,6 vez maior que a da mistura racêmica⁷! Em seres humanos a levobupivacaína teria menor efeito inotrópico negativo e produziria menor prolongamento dos intervalos PR e QT do eletrocardiograma, características da intoxicação da mistura racêmica. Entretanto, esse novo agente, embora com a mesma potência analgésica⁸ não é isento de inconvenientes: menor intensidade de bloqueio motor⁹. Por essa razão a indústria farmacêutica fornece, além da levobupivacaína, um produto com 75% do isômero levógiro e 25% do isômero dextrógiro conhecido como “mistura com excesso enantiomérico de 50%”. Por se tratar de produto genuinamente nacional, este estudo propôs-se a averiguar qual seu impacto hemodinâmico no caso de uma intoxicação acidental, comparando-o com os efeitos da intoxicação com levobupivacaína e com a mistura racêmica.

MÉTODO

Sessenta suínos da raça Large White, em bom estado de saúde após avaliação veterinária, de ambos os sexos, com peso variando entre 17 e 29 kg, foram submetidos ao seguinte protocolo após aprovação do Comitê de Ética de Experiências em Animais da UNICAMP:

1. Jejum de véspera com livre acesso à água.
2. Na manhã do protocolo o animal foi pesado e após acesso venoso numa das orelhas, a anestesia foi induzida com tiopental sódico 2,5% na dose¹¹ de 25 mg.kg⁻¹.
3. Em seguida o animal foi intubado e conectado a um respirador pneumático através de sistema com reinalação parcial e absorvedor de CO₂ com volume corrente de 15 mL.kg⁻¹ mantendo uma frequência respiratória adequada para obter P_{ET}CO₂ entre 32 e 34 mmHg. Ao sistema acrescentou-se fluxo adicional de O₂ de um litro e mediu-se a saturação da hemoglobina pelo oxigênio com

sensor colocado na língua do animal. O objetivo foi manter valor superior a 97%.

4. Foi monitorizado o ECG.
5. A manutenção da anestesia foi realizada por via venosa com infusão de 5 mg.kg⁻¹.h de tiopental.
6. Em seguida realizou-se anestesia local na face interna de uma das coxas do animal com 5 mL de lidocaína a 1% sem vasoconstritor para incisão e cateterização da artéria femoral e medida da pressão arterial. Posteriormente, e pela mesma incisão, foi dissecada a veia femoral e introduzido cateter de Swan-Ganz 7F até um dos ramos de uma das artérias pulmonares. A posição correta do cateter foi confirmada pela morfologia da curva de pressão, no monitor multiparamétrico Engstrom AS/3. Através dele foram medidos o débito cardíaco (DC) por termodiluição, a pressão arterial média (PAM), a pressão de artéria pulmonar média (PAPm), a pressão venosa central (PVC) e a pressão capilar pulmonar (PCP). Por meio de fórmulas clássicas consagradas na literatura, o monitor realizou também os cálculos dos demais parâmetros hemodinâmicos que foram: índice cardíaco (IC), índice sistólico (IS), índice da resistência vascular sistêmica (IRVS), índice da resistência vascular pulmonar (IRVP), índice do trabalho sistólico do ventrículo esquerdo (ITSVE), índice do trabalho sistólico do ventrículo direito (ITSVD). Nesse primeiro momento colheu-se amostra sanguínea para dosagem de hematócrito e hemoglobina dos animais.
7. Calculou-se a superfície corpórea do animal (BSA) em metros quadrados através de fórmula clássica¹²: $S = (9 \times \text{peso em gramas}^{2/3}) \times 10^{-4}$, introduzindo-a nos parâmetros do monitor para cálculo dos valores dos índices corpóreos.
8. Após período de cerca de 30 minutos de estabilização e repouso foi realizada a primeira série de medidas hemodinâmicas e estas foram consideradas o padrão (M1).
9. Em seguida os animais foram aleatoriamente divididos em três grupos: grupo bupivacaína (GB), grupo mistura com excesso enantiomérico de 50% (GE), grupo levobupivacaína (GL) e neles foi administrada, por via venosa, dose tóxica de 4 mg.kg⁻¹ do anestésico local¹³ correspondente.
10. Novas medidas hemodinâmicas foram realizadas aos 1, 5, 10, 15, 20 e 30 minutos após a intoxicação (M2 a M7 respectivamente).
11. Ao término o animal foi sacrificado, ainda sob o efeito da anestesia, com administração, por via venosa, de 10 mL de cloreto de potássio a 19,1%.

Os resultados das variáveis categóricas foram analisados através do teste de Qui-quadrado e, quando necessário, o teste Exato de Fisher. Para comparar a distribuição de variáveis contínuas, medidas em um único momento, foi utilizada a Análise de Variância simples (ANOVA *one-way*) e para estudo das variáveis contínuas medidas nos vários momentos foi utilizada a Análise de Variância para medidas repeti-

das (ANOVA). O nível de significância adotado foi de 5%, ou seja, $p \geq 0,05$; resultados entre 5% e 10% foram considerados somente como tendência.

RESULTADOS

A Tabela I apresenta a distribuição nos grupos por peso e as médias e desvios-padrão dos pesos, superfície corpórea, hematócrito e hemoglobina, encontrados.

Os grupos foram homogêneos na distribuição por sexo ($p = 0,803$), peso ($p = 0,88$), hematócrito ($p = 0,58$), hemoglobina ($p = 0,2$) e superfície corpórea ($p = 0,91$). Não houve diferença entre os grupos no repouso em nenhum dos parâmetros hemodinâmicos medidos.

Após a intoxicação houve diminuição do índice cardíaco (Figura 1) nos três grupos, esta porém foi mais importante nos grupos GE e GL ($p = 0,0051$). Os valores de GB mantiveram-se superiores aos de GE até M6 e aos de GL até M4 ($p = 0,0001$). A pressão arterial média (Figura 2) teve diminuição significativa nos três grupos em M2 mas esta foi mais importante em GE e em GL. O grupo GB manteve valores superiores aos dos outros dois grupos até M7 ($p = 0,0001$). A pressão

Tabela I – Distribuição dos Grupos por Peso, Superfície Corpórea, Hematócrito e Hemoglobina

Sexo	GB	GE	GL
Macho	13	12	14
Fêmea	7	8	6
Peso*	22,7 ± 1,87	23 ± 1,86	22,7 ± 2,75
Ht*	29,87 ± 2,04	29,35 ± 2,06	29,27 ± 1,84
Hb*	10 ± 0,74	9,7 ± 0,69	9,61 ± 0,74
BSA*	0,71 ± 0,04	0,72 ± 0,04	0,71 ± 0,06

*Valores expressos pela Média ± DP

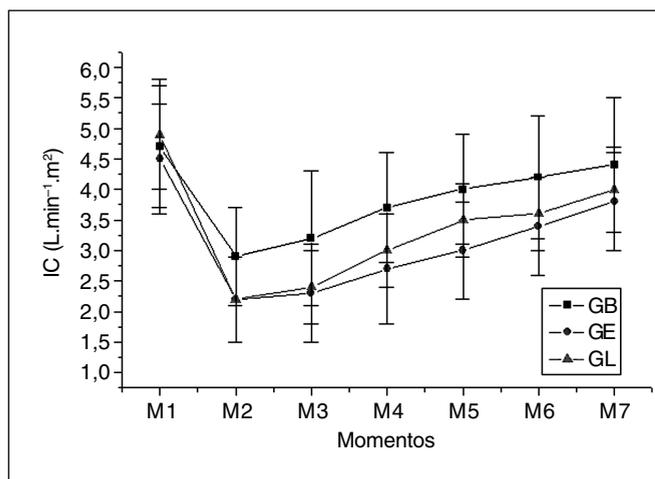


Figura 1 – Índice Cardíaco

recuperou valores semelhantes aos de repouso em M4 no grupo GB, em M5 no grupo GL e em M6 grupo GE ($p = 0,0001$). A frequência cardíaca (Figura 3) após a intoxicação teve diminuição nos três grupos mantendo essa diferença até o fim do experimento ($p = 0,0001$); no Grupo GE essa diminuição apresentou diferença estatística significativa mantendo essa diferença em relação ao Grupo GB até o fim do experimento e até M3 em relação à GL ($p = 0,0007$).

A pressão venosa central (Figura 4) teve aumento significativo nos três grupos após a intoxicação ($p = 0,0001$); este foi, no entanto, mais importante nos grupos GE e GL do que no Grupo GB. Em GE a diferença em relação à GB manteve-se até o fim do experimento, enquanto em GL, a partir de M5, os valores foram semelhantes aos de GB ($p = 0,0311$).

A pressão média da artéria pulmonar (Figura 5) não apresentou diferença entre os grupos, porém, a partir de M4, todos os resultados diferiram dos encontrados em repouso nos três grupos ($p = 0,0001$).

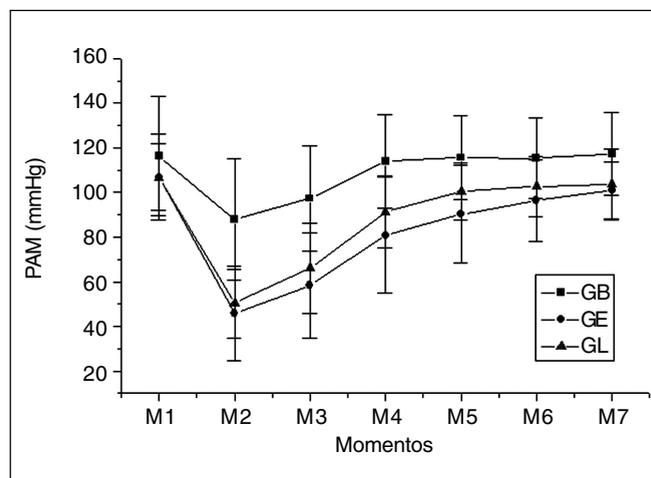


Figura 2 – Pressão Arterial Média

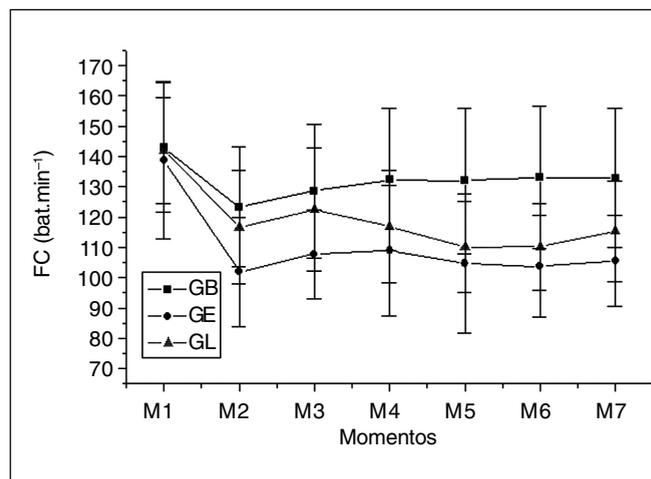


Figura 3 – Frequência Cardíaca

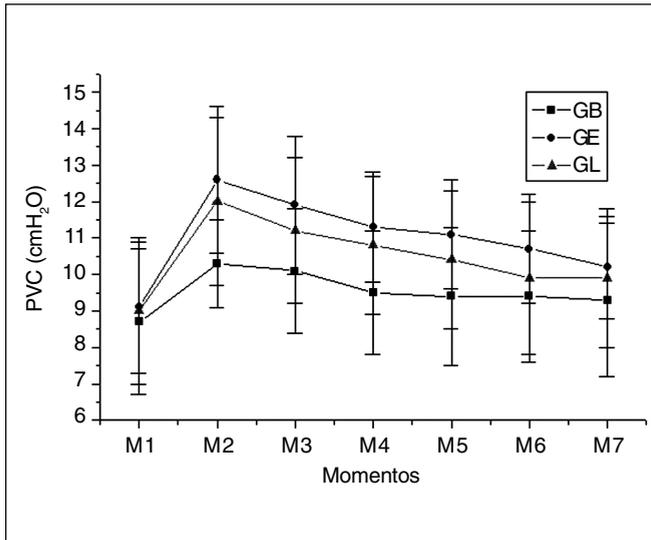


Figura 4 – Pressão Venosa Central

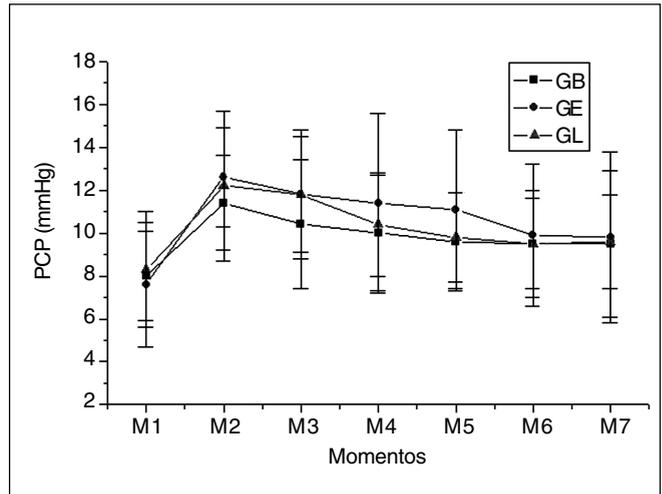


Figura 6 – Pressão Capilar Pulmonar

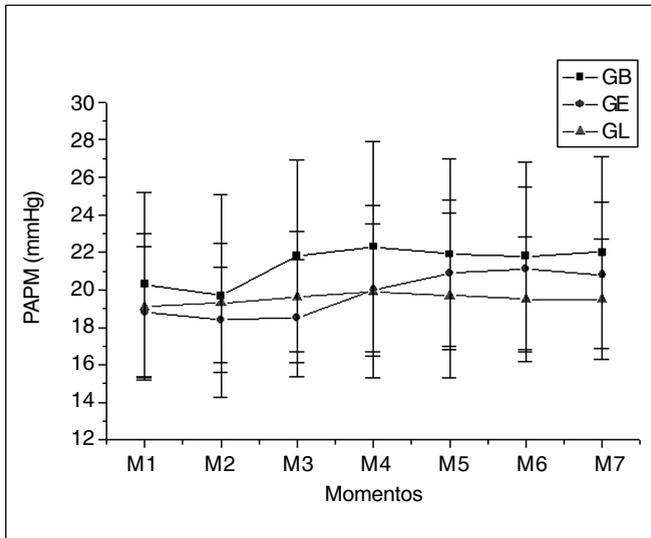


Figura 5 – Pressão Arterial Pulmonar Média

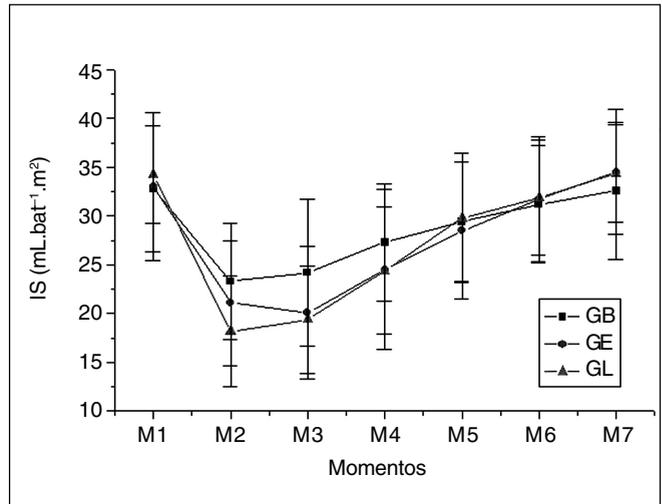


Figura 7 – Índice Sistólico

A pressão capilar pulmonar (Figura 6) em M2 foi diferente de M1 nos três grupos; essa alteração manteve-se até o fim do experimento ($p = 0,0001$), mas sem diferença entre os grupos.

O índice sistólico (Figura 7) apresentou diminuição significativa nos três grupos de M2 até M5 ($p = 0,0001$). Na análise estatística os valores de GL foram inferiores aos de GB até M3 ($p = 0,001$).

O índice de resistência vascular sistêmica (Figura 8) teve variações significativas após a intoxicação nos três grupos ($p = 0,0001$). Em GE e em GL houve diminuição mais importante em GL; em GB, ao contrário, houve um pequeno aumento. Uma diferença significativa de GB em relação a GL e GE foi encontrada ainda em M2 e M3 ($p = 0,0463$).

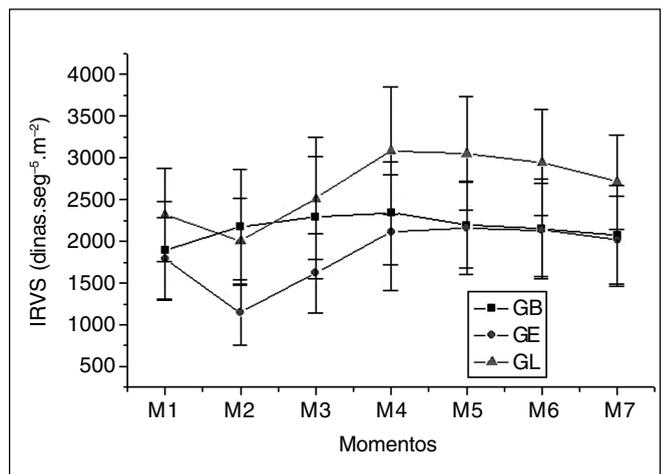


Figura 8 – Índice de Resistência Vascular Sistêmica

O índice de resistência vascular pulmonar (Figura 9) a partir de M2 apresentou valores superiores aos de repouso até o fim do experimento ($p = 0,0001$), porém sem diferença significativa entre os grupos.

O índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo (Figura 10) apresentou diminuição significativa após a intoxicação nos três grupos ($p = 0,0001$), esta permaneceu até M4 em GB e até M5 em GL e GE ($p = 0,0001$). Comparando os grupos notou-se que GB foi superior a GE até M6 e a GL até M4; ainda, GL foi superior a GE em M5 ($p = 0,0005$).

O índice de trabalho sistólico do ventrículo direito (Figura 11) também apresentou diminuição significativa após a intoxicação; os valores encontrados permaneceram inferiores aos de repouso em GB até M3, em GL até M4 e em GE até M5 ($p = 0,0001$). Os valores de GL e GE foram significativamente inferiores aos de GB até M5 ($p = 0,0006$).

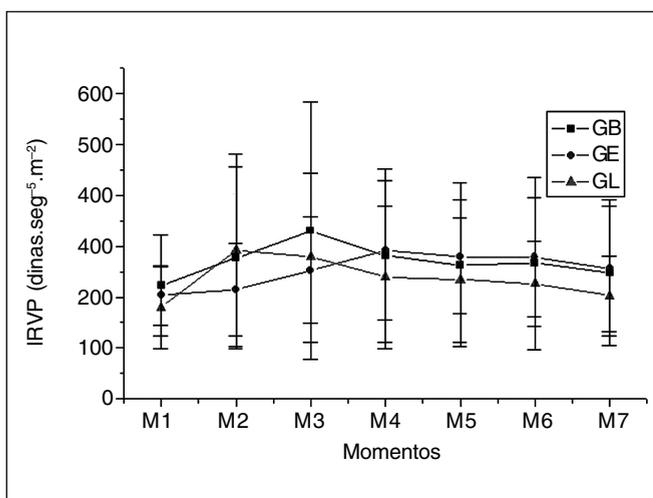


Figura 9 - Índice de Resistência Vascular Pulmonar

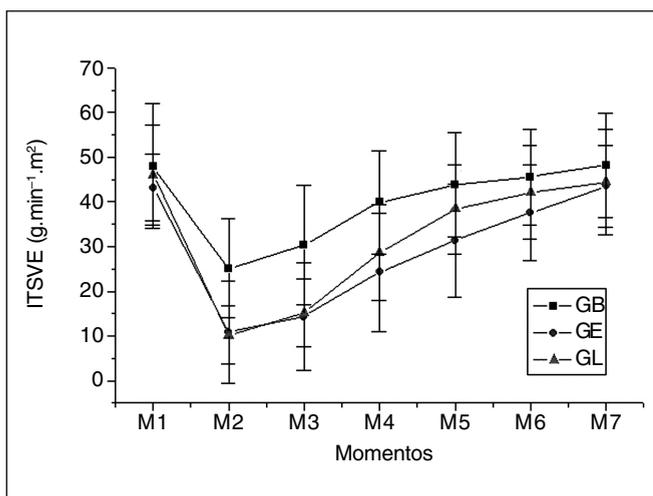


Figura 10 - Índice de Trabalho Sistólico do Ventrículo Esquerdo

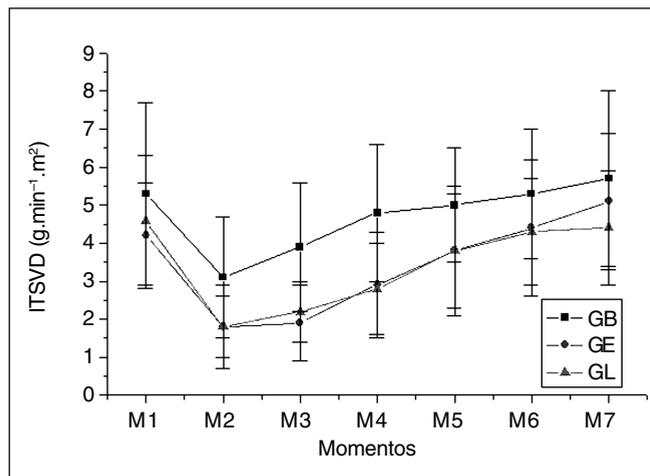


Figura 11 - Índice de Trabalho Sistólico do Ventrículo Direito

DISCUSSÃO

A levobupivacaína proporciona menor bloqueio motor do que a mistura racêmica^{7,14-17}, por isso, talvez houvesse interesse na adição de pequena quantidade do isômero dextrôgiro para minimizar esse efeito¹⁶. A indústria nacional sintetizou esse produto e, desde então, tem ele tido larga utilização em nosso meio, sendo-lhe reputada, inclusive, menor toxicidade. Tratando-se de formulação existente somente em nosso país o presente estudo propôs-se a investigar sua cardiotoxicidade em suínos comparando com os efeitos da bupivacaína racêmica com os da levobupivacaína. A menor toxicidade cardíaca do isômero S(-) seria devida à sua menor afinidade pelos canais de sódio das células cardíacas, inferior àquela do isômero R(+)¹⁸ que foi demonstrada em cobaias. Tais dados, no entanto, devem ser analisados com alguma reserva antes de serem extrapolados para seres humanos. Em consonância com o demonstrado por outros autores, também em animais, comparando levobupivacaína, bupivacaína racêmica, ropivacaína, e que observaram toxicidade semelhante¹⁹, ou mesmo maior^{20,21}, da levobupivacaína, os resultados deste estudo mostraram uma maior repercussão hemodinâmica da mistura com excesso enantiomérico de 50%, seguindo-se da obtida com a levobupivacaína e, em menor grau, com a bupivacaína racêmica em caso de intoxicação aguda num modelo suíno, como a que acontece por ocasião de injeção venosa acidental na prática de uma anestesia locorregional em humanos. Tal é evidente na diminuição significativamente mais importante do índice cardíaco, da pressão arterial média, da frequência cardíaca e do índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo com esses fármacos. Esses resultados confirmam ainda os obtidos anteriormente comparando-se bupivacaína racêmica com a mistura com excesso enantiomérico de 50% em cães²². Resultados em animais devem ser analisados com alguma cautela, pois sua extensão a humanos exige pru-

dência; no entanto, devem permitir algumas reflexões e incentivar estudos mais aprofundados haja vista tratar-se de uma segunda série com resultados semelhantes. Acidentes por ocasião de anestésias locorregionais com injeção intravascular de doses elevadas e reações tóxicas vêm se reduzindo de forma drástica nos últimos 30 anos, diminuindo de 0,2% para 0,01% e os bloqueios nervosos periféricos ainda respondem pela maioria desses casos (7,5 por 10.000) ²³. Tais reflexões devem estimular novos esforços de maneira que se obtenham fármacos e técnicas que permitam alcançar uma morbimortalidade bem pequena. Este objetivo visa a proteger os pacientes de efeitos indesejáveis e imprevisíveis das técnicas de anestesia locorregional com altas doses de anestésicos locais e assim também, proteger o médico anestesista evitando as mazelas das reclamações jurídicas, tão em voga atualmente.

AGRADECIMENTOS

Ao Laboratório Cristália

Hemodynamic Effects of the Acute Intoxication with Bupivacaine, Levobupivacaine and 50% Enantiomeric Excess Mixture. An Experimental Study in Pigs

Artur Udelsmann, TSA, M.D.; Sílvia Elaine Rodolfo de Sá Lorena, M.D.; Samira Ubaid Girioli, M.D.; William Adalberto Silva, M.D.; Ana Cristina de Moraes, M.D.

INTRODUCTION

Some anesthetic procedures require large doses of local anesthetics and there is always the risk of toxic reactions, especially in the cardiovascular and central nervous systems, in case of an accidental intravascular injection. Due to the quality of the anesthesia and the prolonged action, bupivacaine is one of the local anesthetics used more often ^{1,2}. However, since the publication in 1979 of the *Anesthesiology* editorial on the severe cardiovascular effects of the intoxication with this drug ³, several studies have been conducted to find new long-acting local anesthetics with reduced toxic potential. Although bupivacaine is synthesized in the form of two isomers, dextrorotatory R(+) and levorotatory L(-) ⁴, until recently it was commercialized only in the racemic presentation, which contains 50% of each isomer. However, it is known, since 1972, that the levorotatory isomer is less toxic ^{5,6}. Recently, this levorotatory isomer, known as levobupivacaine, became the focus of several studies and, in animal models, it has been shown that its lethal dose would be up to 1.6 times greater than that of the racemic mixture ⁷! In humans, levobupivacaine would have a smaller negative inotropic

effect and would cause a smaller increase in the PR and QT intervals in the electrocardiogram, characteristics of the racemic intoxication. However, although this new agent presents the same analgesic potency ⁸, it is not devoid of problems: decreased motor blockade ⁹. For this reason, besides levobupivacaine, the pharmaceutical industry also manufactures a product with 75% of the levorotatory isomer and 25% of the dextrorotatory isomer, known as "50% enantiomeric excess mixture". Since this is a genuinely national product, the aim of this study was to determine its hemodynamic impact in case of an accidental intoxication, and to compare it with the intoxication with levobupivacaine and the racemic mixture.

METHODS

After approval by the Animal Experiment Ethics Committee of UNICAMP, 60 healthy Large White pigs of both genders, with weight ranging between 17 and 29 kg, were submitted to the following protocol:

1. Fasting since the day before with free access to water.
2. In the morning of the protocol, the animal was weighted and, after venous cannulation in one of its ears, anesthesia was induced with 25 mg.kg⁻¹ of 2.5% sodium thiopental.
3. The animal was then intubated and connected to a pneumatic respirator with a partial rebreather and absorber of CO₂, with a tidal volume of 15 mL.kg⁻¹ and a respiratory rate to maintain P_{ET} CO₂ between 32 and 34 mmHg. An additional flow of O₂ was added to the system, and the hemoglobin saturation was measured by a sensor placed on the tongue of the animal. The aim was to maintain it above 97%.
4. ECG was monitored.
5. Anesthesia was maintained with the intravenous infusion of 5 mg.kg⁻¹.h of thiopental.
6. Monitoring of the blood pressure was accomplished through the catheterization of the femoral artery, which was done after the administration of 5 mL of 1% lidocaine without vasoconstrictor to anesthetize the medial aspect of one of the thighs of the animal. The femoral vein was dissected through the same incision for the placement of a 7F Swan-Ganz catheter, which was introduced until the pulmonary arteries. The proper position of the catheter was determined by the morphology of the pressure curve in the multiparametric Engstrom AS/3 monitor. This catheter provided the following parameters: cardiac output (CO) by thermodilution, mean arterial pressure (MAP), mean pulmonary artery pressure (MPAP), central venous pressure (CVP), and pulmonary capillary wedge pressure (PCWP). Using the classical formulas in the literature, the monitor also calculated other hemodynamic parameters, such as: cardiac index (CI), systolic index (SI), systemic vascular resistance index (SVRI), pulmonary vascular resistance index (PVRI), left ventricle work index (LVWI),

right ventricle work index (RVWI). At this time, blood samples were drawn to determine the hematocrit and hemoglobin.

7. The body surface area (BSA), in square meters, was determined using the classical formula ¹²: $S = (9 \times \text{weight in grams}^{2/3}) \times 10^{-4}$, and the parameters were programmed into the monitor to determine the values of the body indexes.
8. After a 30-minute period of stabilization and rest, the first series of hemodynamic parameters was measured, and these results were considered the standard measurements (M1).
9. The animals were randomly divided in three groups: bupivacaine group (BG), 50% enantiomeric excess group (EG), and levobupivacaine group (LG). They received a toxic dose of 4 mg.kg^{-1} of the local anesthetic intravenously ¹³.
10. Hemodynamic parameters were measured 1, 5, 10, 15, 20, and 30 minutes after the intoxication (M2 to M7, respectively).
11. At the end of the experiment, the animal was sacrificed, while still under the effects of the anesthesia, with the administration of 10 mL of 10.1% potassium chloride IV.

The results of the categorical variables were analyzed by the Chi-square test and, whenever necessary, Fisher Exact test. One-way ANOVA was used to compare the distribution of the continuous variables in one moment, while the ANOVA was used to study the continuous variables measured in several moments. A level of 5%, i.e., $p \leq 0.05$ was considered significant; results between 5% and 10% were considered a tendency.

RESULTS

Table I shows the mean and standard deviation of the weight, body surface area, hematocrit, and hemoglobin of the three groups.

The groups were homogenous regarding gender ($p = 0.803$), weight ($p = 0.88$), hematocrit ($p = 0.58$), hemoglobin ($p = 0.2$), and body surface area ($p = 0.91$). There were no differences in hemodynamic parameters at rest among the groups.

After the intoxication, the cardiac index (Figure 1) was reduced in all three groups, but it was more pronounced in EG and

LG ($p = 0.0051$). The values in BG were higher than EG until M6 and than LG until M4 ($p = 0.0001$).

Mean arterial pressure (Figure 2) demonstrated a marked reduction in the three groups at M2, but it was more pronounced in EG and LG. The bupivacaine group had higher values than the other two groups until M7 ($p = 0.0001$). Blood pressure returned to baseline values in BG at M4, in LG at M5, and in EG at M6 ($p = 0.0001$).

After the intoxication the heart rate (Figure 3) decreased in all three groups, and this difference was maintained until the end of the experiment ($p = 0.0001$). In EG this reduction had a sustained statistically significant difference when compared with BG until the end of the experiment, and until M3 when compared with LG ($p = 0.0007$).

Central venous pressure (Figure 4) showed a marked increase in the three groups after intoxication ($p = 0.0001$); however, it was more pronounced in EG and LG. The difference between EG and BG persisted throughout the experiment.

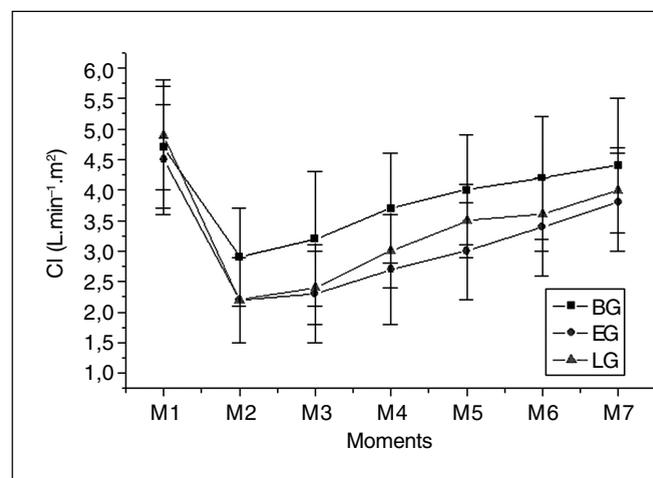


Figure 1 – Cardiac Index

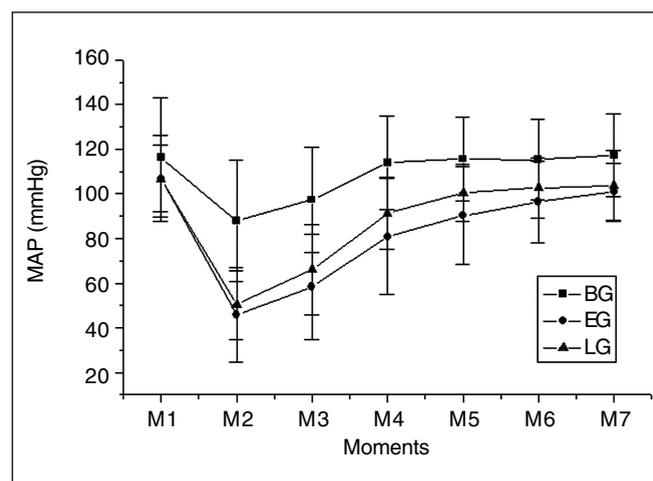


Figure 2 – Mean Arterial Pressure

Table I – Distribution of the Groups by Weight Body Surface Area, Hematocrit and Hemoglobin

Gender	BG	EG	LG
Male	13	12	14
Female	7	8	6
Weight*	22.7 ± 1.87	23 ± 1.86	22.7 ± 2.75
Ht*	29.87 ± 2.04	29.35 ± 2.06	29.27 ± 1.84
Hb*	10 ± 0.74	9.7 ± 0.69	9.61 ± 0.74
BSA*	0.71 ± 0.04	0.72 ± 0.04	0.71 ± 0.06

*Value expressed in Mean ± SD

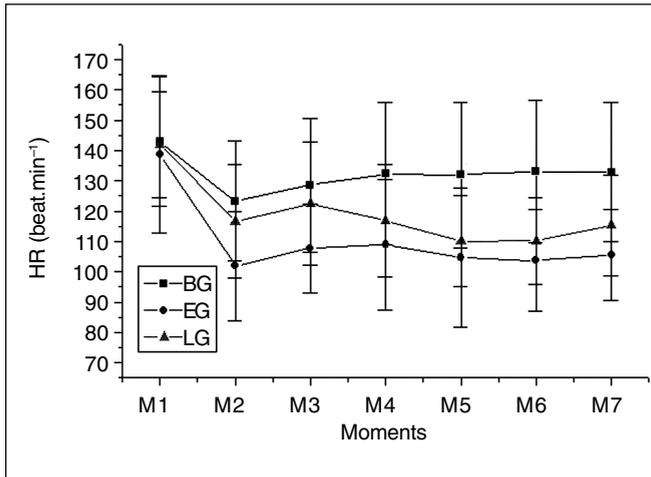


Figure 3 – Heart Rate

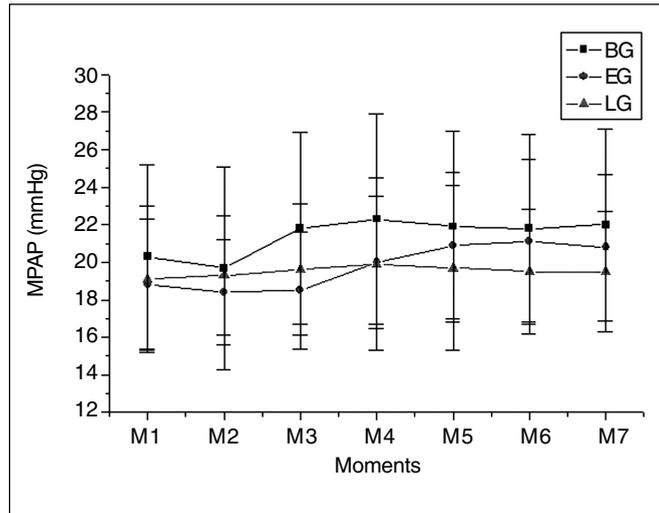


Figure 5 – Mean Pulmonary Artery Pressure

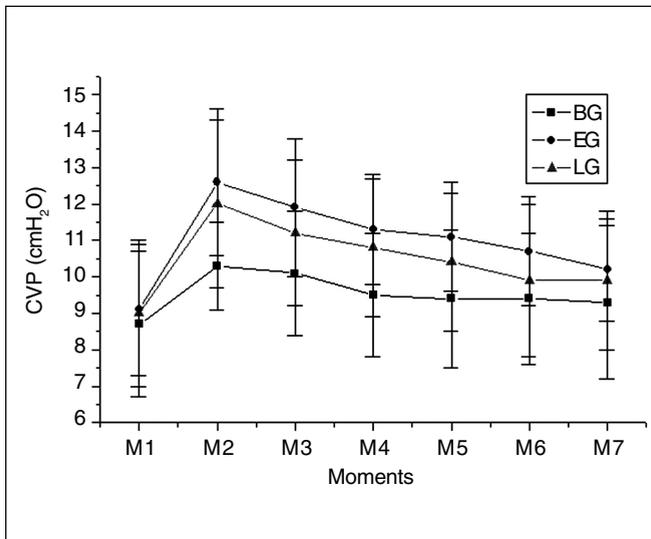


Figure 4 – Central Venous Pressure

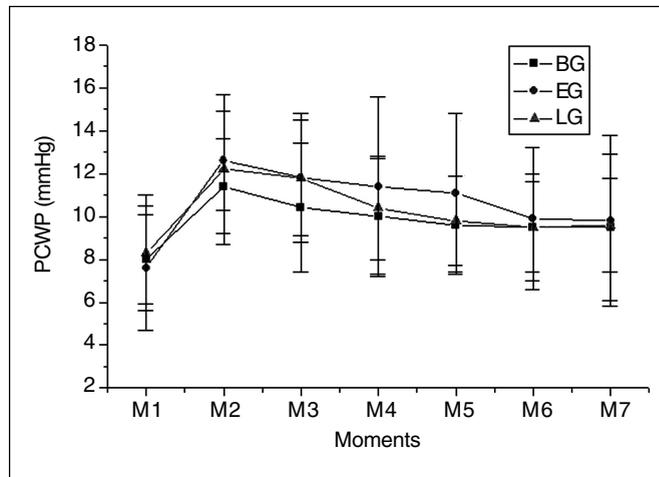


Figure 6 – Pulmonary Capillary Wedge Pressure

periment, while the difference between LG and BG persisted until M5 and from then on both groups had similar parameters ($p = 0.0311$).

There were no differences in MPAP (Figure 5) between the groups but, from M4 on the results were different than those at rest for the three groups ($p = 0.0001$).

Pulmonary capillary pressure (Figure 6) in the three groups at M2 was different than at M1; this change persisted until the end of the experiment ($p = 0.0001$) but without differences among the groups.

There was a marked reduction in the work index (Figure 7) in the three groups from M2 to M5 ($p = 0.0001$). Statistical analysis demonstrated that LG values were smaller than BG values until M3 ($p = 0.001$).

The systemic vascular resistance index (Figure 8) showed important variations after the intoxication in all three groups

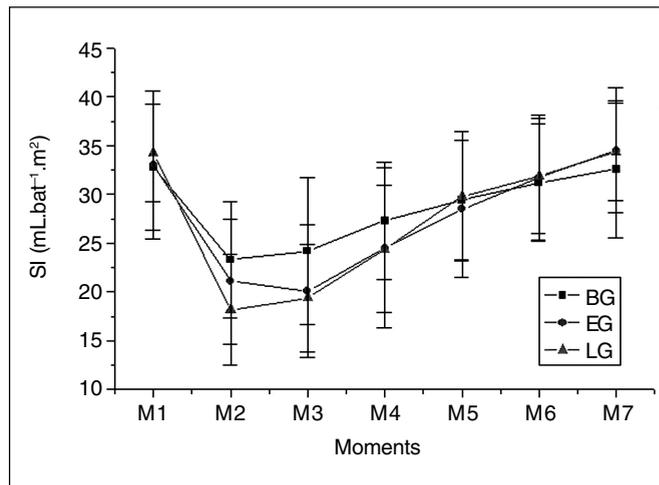


Figure 7 – Systolic Index

($p = 0.0001$). It was more pronounced in LG than in EG but in BG it showed a slight increment. There was a significant difference between BG and LG and EG at M2 and M3 ($p = 0.0463$).

The pulmonary vascular resistance index (Figure 9) was higher than at rest from M2 on ($p = 0.0001$) but there were no significant differences among the groups.

The left ventricle work index (Figure 10) showed a marked reduction in the three groups after intoxication ($p = 0.0001$), and this reduction persisted until M4 in BG and until M5 in LG and EG ($p = 0.0001$). Comparing the groups, BG was higher than EG until M6 and higher than LG until M4; LG was higher than EG at M5 ($p = 0.0005$).

The right ventricle work index (Figure 11) was also decreased after the intoxication and remained so in BG until M3, in LG until M4, and in EG until M5 ($p = 0.0001$). The values in LG and EG were significantly inferior to BG until M5 ($p = 0.0006$).

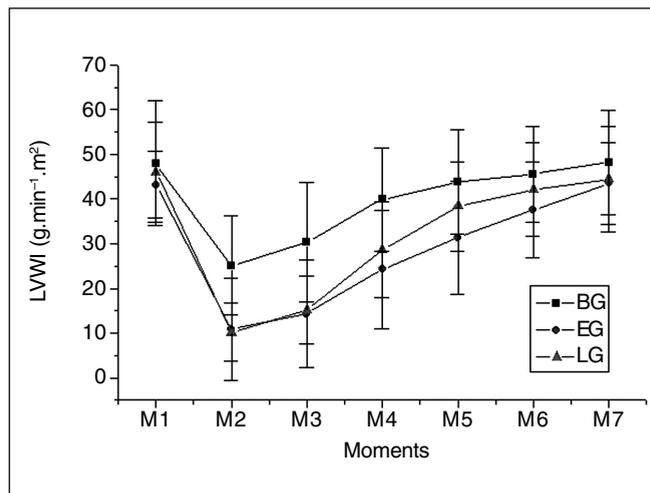


Figure 10 – Left Ventricle Work Index

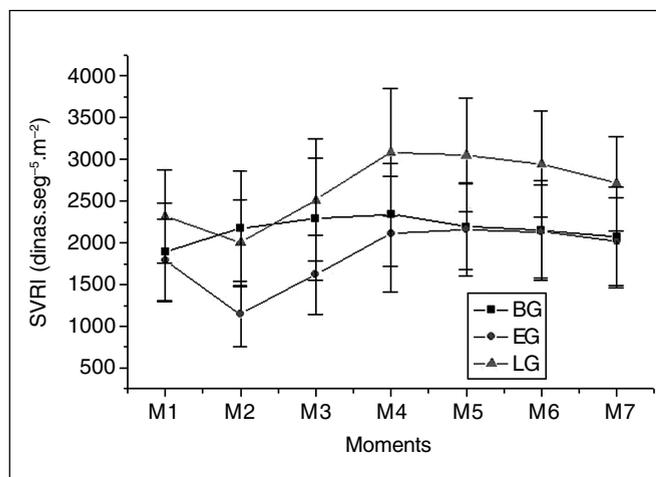


Figure 8 – Systemic Vascular Resistance Index

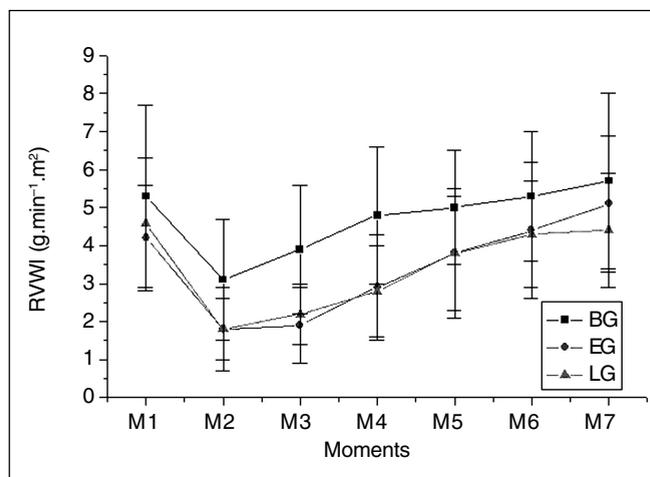


Figure 11 – Right Ventricle Work Index

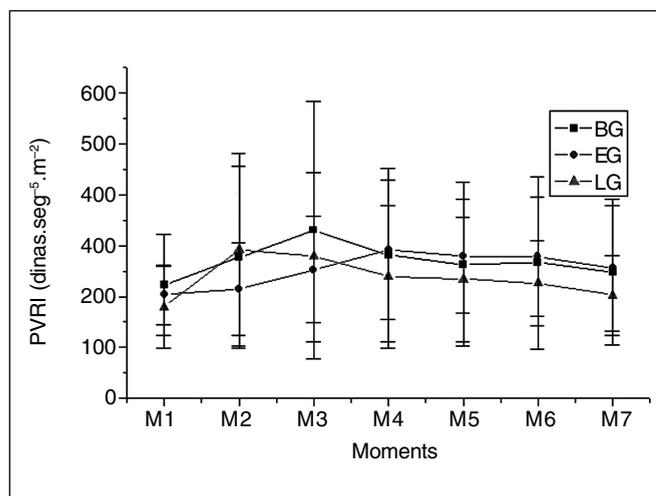


Figure 9 – Pulmonary Vascular Resistance Index

DISCUSSION

Levobupivacaine causes less motor blockade than the racemic mixture^{7,14-17} the reason why the interest in adding a small amount of the dextrorotatory isomer to reduce this effect¹⁶. The national industry synthesized this product and since then it has been widely used, because it is also considered less toxic. Since this presentation is available only in Brazil, the aim of this study was to determine its cardiotoxicity in pigs, comparing it to racemic bupivacaine and levobupivacaine. The decreased toxicity of the S(-) isomer would be a consequence of its decreased affinity for the sodium channels of the cardiac cells, inferior to that of the R(+) isomer¹⁸, which had been demonstrated in animals. Such data should be considered with caution before extrapolating to humans. Like to the animal data of other authors comparing levobupivacaine, racemic bupivacaine, and

ropivacaine showing that levobupivacaine had similar¹⁹, or even greater, toxicity^{20,21}, our results demonstrated that the hemodynamic consequences of the 50% enantiomeric excess mixture were more pronounced, followed by levobupivacaine and racemic bupivacaine in case of an acute intoxication in pigs, similar to the accidental administration of the drug during loco-regional anesthesia in humans. This is evident in the marked reduction of the cardiac index, mean blood pressure, heart rate, and left ventricle work load. These results confirm the data obtained previously comparing racemic bupivacaine and 50% enantiomeric excess mixture in dogs²². Animal results should be analyzed carefully and their extrapolation to humans demand caution. However, these results allow for some reflections and should stimulate further studies, since this is the second series with similar results. The accidental intravenous administration of high doses, with toxic reactions, when applying loco-regional anesthesia have decreased drastically in the last 30 years, from 0.2% to 0.01%, and peripheral nerve blocks account for the majority of the cases (7.5 per 10.000)²³. Such reflections should encourage renewed efforts at developing drugs and techniques that would allow the morbidity and mortality to be closer to zero. This purpose is aimed at protecting patients from undesirable and unforeseen effects resulting from loco-regional anesthetic techniques with high doses of local anesthetics and, therefore, protecting the anesthesiologist, avoiding the consequences of legal actions that are so common nowadays.

ACKNOWLEDGEMENTS

To the Cristália Laboratory.

REFERÊNCIAS – REFERENCES

- Groban L, Deal DD, Vernon JC et al - Cardiac resuscitation after incremental overdose with lidocaine, bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in anesthetized dogs. *Anesth Analg* 2001;92:37-43.
- Chang DH-T, Ladd LA, Copeland S et al - Direct cardiac effects of intracoronary bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine in the sheep. *Br J Pharmacol* 2001;132:649-658.
- Albright GA - Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology* 1979;51:285-287.
- Ohmura S, Kawada M, Ohta T et al - Systemic toxicity and resuscitation in bupivacaine, levobupivacaine, or ropivacaine-infused rats. *Anesth Analg* 2001;93:743-748.
- Åberg G - Toxicological and local anaesthetic effects of optically active isomers of two local anaesthetic compounds. *Acta Pharmacol Toxicol* 1972;31:273-286.
- Luduena FP, Bogado EF, Tullar BF - Optical isomers of mepivacaine and bupivacaine. *Arch Int Pharmacodyn* 1972; 200:359-369.
- Foster RH, Markham A - Levobupivacaine. A review of its pharmacology and use as a local anaesthetic. *Drugs* 2000; 59:551-579.
- Lyons G, Columb M, Wilson RC et al. - Extradural pain relief in labour: potencies of levobupivacaine and racemic bupivacaine. *Br J Anaesth*, 1998;81:899-901.
- Héctor JL, Columb MO: The relative motor blocking potencies of bupivacaine and levobupivacaine in labour. *Anesth Analg*, 2003;97:1509-1513.
- Bardsley H, Gristwood R, Baker H et al - A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and rac-bupivacaine following intravenous administration to healthy volunteers. *Br Clin Pharmacol* 1998;46:245-249.
- Smith AC, Ehler WJ, Swindle MMI - Anesthesia and Analgesia in Swine, em: Kohn DF, Wixson SK, White WJ et al - Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals, 1st ed., New York, Academic Press, 1997;313-336.
- Ettinger SJ: Textbook of Veterinary Internal Medicine, 1st ed., Philadelphia, WB Saunders, 1975
- Lefrant JY, Muller L, de La Coussaye JE et al - Hemodynamic and cardiac electrophysiologic effects of lidocaine-bupivacaine mixture in anesthetized and ventilated piglets. *Anesthesiology* 2003;98:96-103.
- Delfino J, Vale NB do - Bupivacaína levógira a 0,5% pura *versus* mistura enantiomérica de bupivacaína (S75-R25) a 0,5% em anestesia peridural para cirurgia de varizes. *Rev Bras Anesthesiol* 2001;51:474-481.
- Tanaka PP, Souza RO, Salvalaggio MF et al - Estudo comparativo entre bupivacaína a 0,5% e a mistura enantiomérica de bupivacaína (S75-R25) a 05% em anestesia peridural em pacientes submetidos a cirurgia ortopédica de membros inferiores. *Rev Bras Anesthesiol* 2003;53: 331-337.
- Gonçalves RF, Lauretti GR, Mattos AI - Estudo comparativo entre bupivacaína 0,5% e mistura enantiomérica de bupivacaína (S75-R25) em anestesia peridural. *Rev Bras Anesthesiol* 2003;53:169-176.
- Lacassie HJ, Columb MO - The relative motor blocking potencies of bupivacaine and levobupivacaine in labor. *Anesth Analg* 2003;97:1509-1513.
- Valenzuela C, Snyders DJ, Bennett PB et al - Stereoselective block of cardiac sodium channels by bupivacaine in guinea pig ventricular myocytes. *Circulation* 1995;92:3014-3024.
- Royse CF, Royse AG - The myocardial and vascular effects of bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine using pressure volume loops. *Anesth Analg* 2005;101:679-687.
- Masuda R, Takeda S, Yoshii S et al. - Levobupivacaine exerts the most detrimental effect on the cardiovascular system among enantiomers of bupivacaína in anesthetized dogs. *Anesthesiology* 2004;101:A652.
- Jung CW, Lee KH, Choe YS et al. - Comparison of resuscitative effect of insulin between bupivacaine and levobupivacaine induced cardiovascular collapse in dogs. *Anesthesiology* 2004; 101:A649.
- Udelsmann A, Munhoz DC, Silva WA et al - Comparação entre os efeitos hemodinâmicos da intoxicação aguda com bupivacaína racêmica e a mistura com excesso enantiomérico de 50% (S75-R25). Estudo experimental em cães. *Rev Bras Anesthesiol* 2006;56:391-401.
- Cox B, Durieux ME, Marcus MA - Toxicity of local anaesthetics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003;17:111-136.

RESUMEN

Udelsmann A, Lorena SERS, Girioli SU, Silva WA, Moraes AC — Efectos Hemodinámicos de la Intoxicación Aguda con Bupivacaína, Levobupivacaína y Mezcla con Exceso Enantiomérico de 50%. Estudio Experimental en Cerdos.

JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS: La bupivacaína ha sido hasta hace poco tiempo el anestésico por elección en los bloqueos loco-regionales en razón de la calidad de la anestesia proporcionada y por

su duración. A pesar de eso, su toxicidad cardiovascular preocupa a los anestesiólogos que buscan nuevas opciones farmacológicas con un menor grado de ese inconveniente. Una de ellas es su isómero levógiro, la levobupivacaína, que por una menor afinidad con los receptores de los canales de sodio de la célula cardíaca, sería menos cardiopélica. En nuestro medio está disponible la presentación que contiene un 75% del isómero levógiro y un 25% del isómero dextrógiro, denominada mezcla con exceso enantiomérico de 50%. El objetivo de este estudio fue el de evaluar las repercusiones hemodinámicas de la inyección intravascular de dosis tóxica de esos tres agentes, buscando encontrar cuál de ellos registra un menor impacto en caso de accidente.

MÉTODO: Cerdos de la raza Large White fueron anestesiados con tiopental, intubados y ventilados mecánicamente, siendo a continuación instalada la monitorización hemodinámica con catéter de Swan-Ganz y presión invasiva para estudio de las variables hemodinámicas. Después del reposo, fueron divididos aleatoriamente en tres grupos y realizada intoxicación doble encubierta con

uno de los agentes en dosis de 4 mg.kg⁻¹. Los resultados hemodinámicos fueron evaluados durante 30 minutos. A los resultados se les aplicó pruebas estadísticas para la comparación entre los grupos.

RESULTADOS: La mezcla con exceso enantiomérico de 50% y la levobupivacaína causaron mayores repercusiones hemodinámicas que la mezcla racémica, siendo esas más fuertes con el primer agente. Esos resultados se oponen a los ya encontrados en humanos, particularmente cuando se utiliza el isómero levógiro puro, pero están a tono con los resultados recientes también obtenidos en animales. Rebasar los datos obtenidos en cerdos con los obtenidos en seres humanos, exige mucha cautela y nuevos estudios se hacen necesarios.

CONCLUSIONES: En cerdos, la mezcla con exceso enantiomérico de 50% particularmente, y la levobupivacaína fueron más tóxicas cuando se administraron por vía venosa que la bupivacaína racémica.