

Administração Intraperitoneal da Mistura com Excesso Enantiomérico de 50% de Bupivacaína (S75-R25) para Analgesia Pós-Operatória em Colectomias Videolaparoscópicas*

Intraperitoneal Administration of 50% Enantiomeric Excess (S75-R25) Bupivacaine in Postoperative Analgesia of Laparoscopic Cholecystectomy*

João Batista Santos Garcia, TSA¹, Antônio M. Alencar Júnior², Carlos Eduardo Claro dos Santos, TSA³

RESUMO

Garcia JBS, Alencar Júnior AM, Santos CEC — Administração Intraperitoneal da Mistura com Excesso Enantiomérico de 50% de Bupivacaína (S75-R25) para Analgesia Pós-Operatória em Colectomias Videolaparoscópicas.

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: O efeito analgésico de infusões intraperitoneais de anestésicos locais após colectomia videolaparoscópica é controverso e os resultados descritos vão de alívio considerável à pequena redução da dor. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia da administração intraperitoneal da mistura com excesso enantiomérico de 50% de bupivacaína (S75-R25) para o alívio da dor no pós-operatório de colectomia videolaparoscópica.

MÉTODO: Estudo aleatório, placebo-controlado e duplamente encoberto com 40 pacientes submetidos à colectomia videolaparoscópica divididos em dois grupos: GI (n = 20) que recebeu 80 mL de solução de bupivacaína S75-R25 a 0,125% intraperitoneal no fim da operação; GII (n = 20) que recebeu 80 mL de solução fisiológica a 0,9%. Ambos os grupos receberam 40 mg de tenoxicam e 30 mg.kg⁻¹ de dipirona, por via venosa, pouco antes do fim da operação. A analgesia no pós-operatório (PO) foi feita com tramadol. Foram avaliados os escores de dor em repouso, ao sentar e à manobra de Valsalva, segundo a escala numérica ao despertar e 2, 4, 8, 12 e 24 horas no PO; a presença de dor no ombro; o tempo para a primeira solicitação do analgésico; e o seu consumo cumulativo.

RESULTADOS: Houve diferença estatística significativa entre os escores de dor às 12 horas no PO com o paciente em repouso (GI < GII). O tempo da primeira solicitação de tramadol foi maior no GI e o seu consumo menor neste grupo, porém essas diferenças não foram significativas.

CONCLUSÕES: A instilação intraperitoneal de 80 mL de bupivacaína S75-R25 a 0,125% proporcionou baixos escores de dor em repouso de forma significativa somente às 12 horas de PO de colectomia videolaparoscópica.

Unitermos: ANALGESIA: pós-operatória; ANESTÉSICOS, Local: Bupivacaína S75-R25; TÉCNICA ANALGÉSICA: intraperitoneal; CIRURGIA, Abdominal: colectomia videolaparoscópica.

SUMMARY

Garcia JBS, Alencar Júnior AM, Santos CEC — Intraperitoneal Administration of 50% Enantiomeric Excess (S75-R25) Bupivacaine in Postoperative Analgesia of Laparoscopic Cholecystectomy.

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The analgesic effect of intraperitoneal administration of local anesthetics after laparoscopic cholecystectomy is a controversial issue, and the results described vary from considerable pain relief to little reduction in pain. The objective of this study was to evaluate the efficacy of the intraperitoneal administration of 50% enantiomeric excess bupivacaine (S75-R25) for the postoperative pain relief of laparoscopic cholecystectomy.

METHODS: A randomized, double blind, placebo controlled study was conducted with 40 patients undergoing laparoscopic cholecystectomy, who were divided in two groups: GI (n = 20) received 80 mL of intraperitoneal 0,125% S75-R25 bupivacaine at the end of the procedure; and GII (n = 20) received 80 mL of intraperitoneal normal saline. Both groups received 40 mg of tenoxicam and 30 mg.kg⁻¹ of intravenous dypirone shortly before the end of the surgery. Tramadol was used for postoperative analgesia (PO). Pain scores were evaluated at rest, sitting up, and during the Valsalva maneuver, according to a numeric scale upon waking up and 2, 4, 8, 12, and 24 hours postoperatively; the presence of shoulder pain was assessed, as well as the length of time until the first request of analgesic and its cumulative consumption.

RESULTS: There was a statistically significant difference in resting pain scores at 12 hours PO (GI < GII). The length of time until the first request of tramadol was greater in GI and this group presented smaller consumption of this drug, but these differences were not statistically significant.

CONCLUSIONS: The intraperitoneal instillation of 80 mL of 0.125% S75-R25 bupivacaine provided for lower resting pain scores, which was statistically significant only at the 12th postoperative hour.

Key Words: ANALGESIA: postoperative; ANESTHETICS, Local: Bupivacaine S75-R25; ANALGESIC TECHNIQUE: intraperitoneal; SURGERY, Abdominal: laparoscopic cholecystectomy.

*Recebido do (Received from) Hospital Universitário Materno-Infantil da Universidade Federal do Maranhão (HU/UFMA), São Luís, MA

1. Professor Adjunto Doutor da Disciplina de Anestesiologia da UFMA. Responsável pelo Serviço de Dor do HU/UFMA

2. Médico Residente do HU/UFMA; Membro da Liga de Dor do Maranhão

3. Médico Assistente do Serviço de Anestesiologia do Maranhão

Apresentado (Submitted) em 28 de junho de 2006

Aceito (Accepted) para publicação em 08 de março de 2007

Endereço para correspondência (Correspondence to):

Dr. João Batista S. Garcia

Av. dos Holandeses, 213/701 — Ponta D'Areia

65085-450 São Luís, MA

E-mail: jbgarcia@uol.com.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2007

INTRODUÇÃO

Comparada com a técnica convencional, a colecistectomia videolaparoscópica, técnica minimamente invasiva, está associada ao menor trauma cirúrgico¹. Apesar disso, está associada à dor intra-abdominal, incisional e na região supraclavicular², sobretudo no pós-operatório imediato³. Como se trata de operação caracterizada por curta permanência hospitalar, o controle da dor nesse período é imperioso⁴.

O efeito analgésico de infusões intraperitoneais de anestésicos locais após colecistectomia videolaparoscópica é controverso, e os resultados descritos na literatura vão desde o alívio considerável da dor até uma redução não-significativa da mesma⁵.

Um dos anestésicos locais mais utilizados para esse fim é a bupivacaína, porém esta possui considerável toxicidade cardíaca e para o sistema nervoso central⁶. A alternativa para esse problema é a levobupivacaína, o S(-) enantiômero da bupivacaína, que tem intensidade e duração de efeito analgésico similares aos da mistura racêmica, com menor risco de toxicidade sistêmica⁷.

A modificação da relação enantiomérica da bupivacaína racêmica tornou possível a criação de um novo anestésico, a mistura com excesso enantiomérico de 50% de bupivacaína S75-R25, com toxicidade semelhante à da levobupivacaína. Ela, portanto, é menor que a da mistura racêmica, porém possui a mesma eficácia que a mistura racêmica em relação ao bloqueio nervoso⁸. Até agora não se encontrou na literatura estudos que avaliem a eficácia da instilação intraperitoneal desse fármaco no controle da dor.

O objetivo desse estudo foi avaliar a eficácia da administração intraperitoneal da bupivacaína S75-R25 para o alívio da dor intra-abdominal no pós-operatório de colecistectomia videolaparoscópica.

MÉTODO

Foram selecionados 40 pacientes com estado físico ASA I e II, de ambos os sexos, submetidos a colecistectomia videolaparoscópica eletiva.

A amostra foi dividida em dois grupos, o Grupo I (GI) e o Grupo II (GII), ambos com 20 pacientes, de forma aleatória e duplamente encoberta, através de envelopes lacrados sorteados logo antes do procedimento, sem que o investigador tivesse conhecimento do grupo até o final do estudo. O protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário bem como o consentimento, por escrito.

Foram excluídos do estudo pacientes com histórico de alergia a antiinflamatórios não-hormonais ou ao anestésico local, com disritmias ou cardiopatias, com déficit cognitivo e aqueles que se recusaram a participar da pesquisa.

Os pacientes de ambos os grupos receberam como medicação pré-anestésica midazolam (1 mg) por via venosa, na sala cirúrgica. A indução anestésica foi realizada com pro-

folol (2,5 mg.kg⁻¹) (titulado) até a perda de consciência e alfentanil (30 a 50 µg.kg⁻¹). A intubação traqueal foi realizada após a administração de cisatracúrio (0,15 mg.kg⁻¹). A anestesia foi mantida com sevoflurano e bloqueador neuromuscular que foi repetido, na dose de um terço da dose inicial, quando houve necessidade. Foi administrada metoclopramida no fim do ato cirúrgico.

Os pacientes foram monitorizados com oxímetro de pulso, cardioscópio na derivação D_{II}, capnógrafo e pressão arterial não-invasiva com medidas em intervalos de cinco minutos. Os pacientes do Grupo I receberam 80 mL de bupivacaína S75-R25 a uma concentração de 0,125% por instilação intraperitoneal, no fim do ato operatório. Os pacientes do Grupo II receberam 80 mL de solução fisiológica a 0,9% por instilação intraperitoneal no fim da operação.

A solução para instilação peritoneal foi preparada por um membro da equipe que não teve mais nenhuma participação no estudo. A instilação intraperitoneal foi feita no leito vesical, na região supra-hepática e proximidades.

Ambos os grupos receberam também dipirona (30 mg.kg⁻¹) e tenoxicam (40 mg), por via venosa, pouco antes do fim da operação.

A analgesia no pós-operatório foi feita com tramadol administrado conforme solicitação do paciente ou quando houve dor maior ou igual a 3 na escala numérica, em intervalo de até quatro horas, na dose de 100 mg por via venosa.

A enfermagem foi orientada a administrar as doses de medicação analgésica prontamente de acordo com a necessidade de cada paciente, não tendo conhecimento com qual grupo estava trabalhando.

A intensidade da dor intra-abdominal no pós-operatório imediato foi mensurada pela escala numérica nos seguintes momentos: logo após a recuperação da consciência e 2, 4, 8, 12 e 24 horas após o procedimento anestésico-cirúrgico com o paciente em repouso; ao levantar-se da posição supina para sentar; e ao realizar manobra de Valsalva. Na escala numérica, o paciente atribuiu à dor um valor em números inteiros que variava de 0 a 10, considerando-se 0 a ausência de dor e 10 a pior dor imaginável. Também foi registrada a presença ou a ausência de dor no ombro nas 24 horas após o término da operação. O intervalo de tempo entre a extubação e a primeira solicitação expressa de analgésico foi registrado.

O consumo total de analgésico (tramadol) e o consumo cumulativo foram registrados e, ao fim de 24 horas, comparados entre os dois grupos. Outros efeitos adversos foram colocados em observação, como náuseas, vômitos, tinidos, abalos musculares, dormências, etc.

Os dados colhidos foram organizados em tabelas no programa *Excel* e, depois, analisados estatisticamente no programa *Stata*, utilizando-se os seguintes testes: *t* de Student para as variáveis idade, altura e duração da intervenção cirúrgica; Qui-quadrado para as variáveis raça, sexo, classificação ASA, presença de dor supraclavicular e efeitos adversos; Mann-Whitney para as variáveis peso, escores de

dor intra-abdominal (escala numérica) e tempo de solicitação do analgésico (tramadol) pela primeira vez e consumo total de tramadol nas 24 horas de internação hospitalar; e Kolmogorov-Smirnov para a análise do consumo cumulativo de tramadol.

Para a análise estatística dos dados foram utilizadas mensurações de tendência central (médias) e de dispersão (desvio-padrão). O nível de significância estatística foi fixado em $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

O estudo foi concluído com uma amostra de 32 pacientes, e 19 destes foram do Grupo I (GI), que recebeu a solução de bupivacaína S75-R25 a 0,125%, e 13 pacientes do Grupo II (GII), no qual foi administrada a solução fisiológica a 0,9% (placebo). Foram excluídos um paciente do GI e sete pacientes do GII por impossibilidade da realização completa do protocolo.

Não houve diferença estatística significativa entre GI e GII em relação a idade, peso, altura, sexo e cor (Tabela I).

Em GI, 63,16% foram classificados como estado físico ASA I e 36,84% como ASA II, enquanto em GII 100% dos pacientes foram classificados como ASA I ($p = 0,013$).

A duração da operação no GI foi, em média, de 44,21 minutos e no GII, de 41,15 minutos, não havendo diferença estatística significativa entre os dois grupos ($p = 0,6028$).

Os escores de dor intra-abdominal (escala numérica) em repouso nos dois grupos, avaliados ao acordar (M0), 2 (M2), 4 (M4), 8 (M8), 12 (M12) e 24 horas (M24) após a operação, foram significativamente menores no GI apenas em M12 (Tabela II).

Os escores de dor intra-abdominal pela escala numérica ao levantar-se da posição supina para a sentada e durante a realização da manobra de Valsalva pelo paciente nos momentos correspondentes a 2 (M2), 4 (M4), 8 (M8), 12 (M12) e 24 horas (M24) após o procedimento não apresentaram diferença estatística entre os grupos (Tabelas III e IV).

Tabela I – Dados Demográficos

Variável	GI	GII	p
Idade (anos)*	45,73 ± 13,71	46,76 ± 14,53	ns
Peso (kg)*	65,21 ± 15,64	64 ± 15,54	ns
Altura (cm)*	160,47 ± 6,91	158,69 ± 10,17	ns
Sexo n (%)			ns
Masculino	3 (15,79)	3 (23,08)	
Feminino	16 (84,21)	10 (76,92)	

* Valores expressos em Média ± DP.

$p \leq 0,05$; ns = não significativo; n = número de pacientes.

Teste t de Student (idade e altura); teste de Mann-Whitney (peso); teste do Qui-quadrado (sexo).

A dor no ombro ocorreu em dois pacientes (10,53%) no GI e em quatro pacientes (30,77%) no GII, porém não houve diferença estatística significativa entre os grupos (Tabela V). O tempo decorrido desde o final da operação até a solicitação do analgésico (tramadol) pelo paciente da primeira vez

Tabela II – Escores de Dor Intra-abdominal em Repouso Avaliados pela Escala Numérica nos Momentos Determinados após o Término da Operação

Momentos (h)	GI	GII	p
M0	2,15 ± 2,94	4 ± 4,22	ns
M2	2,26 ± 2,28	2,92 ± 2,28	ns
M4	1,15 ± 1,89	1,53 ± 2,33	ns
M8	0,68 ± 1,37	1,46 ± 2,02	ns
M12	0,52 ± 1,61	1,38 ± 1,80	s
M24	0,42 ± 1,30	1,07 ± 1,75	ns

Valores expressos em Média ± DP (teste de Mann-Whitney). $p \leq 0,05$; ns = não significativo; s = significativo; $p = 0,0202$.

Tabela III – Escores de Dor Intra-Abdominal ao Levantar-se da Posição Supina para Sentar, Avaliados pela Escala Numérica nos Momentos Determinados após o Término da Operação

Momentos (h)	GI	GII	p
M2	3,73 ± 3,54	4,15 ± 3,15	ns
M4	2,21 ± 2,17	2,21 ± 2,17	ns
M8	2,26 ± 2,62	2 ± 1,87	ns
M12	1,42 ± 2,21	1,92 ± 1,97	ns
M24	1,47 ± 2,31	1,92 ± 2,21	ns

Valores expressos em Média ± DP (teste de Mann-Whitney). $p \leq 0,05$; ns = não significativo.

Tabela IV – Escores de Dor Intra-Abdominal ao Realizar Manobra de Valsalva Avaliados pela Escala Numérica nos Momentos Determinados após o Término da Operação

Momentos (h)	GI	GII	p
M2	4,73 ± 2,95	4,84 ± 2,91	ns
M4	3 ± 2,44	3,07 ± 3,04	ns
M8	3,15 ± 2,71	2,53 ± 2,10	ns
M12	2,47 ± 2,73	2,46 ± 2,36	ns
M24	2,05 ± 2,34	2,53 ± 2,81	ns

Valores expressos em Média ± DP (teste de Mann-Whitney). $p \leq 0,05$; ns = não significativo.

e o consumo médio total de tramadol ao fim das 24 horas de internação hospitalar também não apresentaram diferenças estatísticas significativas entre os dois grupos. O primeiro foi em média 92,63 minutos no Grupo I e de 31,15 minutos no Grupo II ($p = 0,2397$); e o último de 94,73 mg para o Grupo I e de 130,76 mg para o Grupo II ($p = 0,3380$). A diferença entre o consumo cumulativo de tramadol entre os dois grupos não foi significativa do ponto de vista estatístico (Tabela VI).

Tabela V – Dor no Ombro nas 24 Horas após o Término da Operação

Dor no ombro	GI n (%)	GII n (%)	p
Presença	2 (10,53)	4 (30,77)	ns
Ausência	17 (89,47)	9 (69,23)	ns

Teste do Qui-quadrado; n = número de pacientes.
 $p \leq 0,05$; ns = não significativo.

Tabela VI – Consumo Cumulativo de Tramadol nos Momentos Determinados após a Operação

Momentos (h)	GI	GII	p
M0	700 mg	700 mg	ns
M2	1.000 mg	800 mg	ns
M4	1.200 mg	1.100 mg	ns
M8	1.700 mg	1.500 mg	ns
M12	1.800 mg	1.600 mg	ns
M24	1.800 mg	1.700 mg	ns

ns = não significativo (teste de Kolmogorov-Smirnov).

Efeitos adversos foram observados em 6 (31,58%) dos 19 pacientes do GI, ocorrendo náuseas em cinco (26,31%) pacientes, vômito em três (15,78%), tontura em dois (10,52%) e epigastralgia em um (5,26%). No GII, também ocorreram efeitos adversos em 6 (46,15%) dos 13 pacientes, dos quais cinco (38,46%) apresentaram náuseas e quatro (30,76%) apresentaram vômitos. Não houve diferença estatística significativa entre os dois grupos ($p = 0,403$; Qui-quadrado). Não foi observado prejuízo das funções cardíacas ou do SNC em nenhum dos pacientes estudados.

DISCUSSÃO

Não houve diferença estatística significativa entre GI e GII em relação a todos os dados demográficos, o que demonstra a homogeneidade da amostra obtida para o estudo. Além disso, a média de idade e a distribuição entre os sexos estão de acordo com os apresentados na literatura, que rela-

ta a ocorrência de litíase biliar em 20% das pessoas entre 40 e 60 anos de idade, com predomínio da afecção no sexo feminino. Sua presença é sete vezes mais comum em mulheres do que em homens na juventude, sendo tal diferença de apenas duas vezes em pessoas acima dos 60 anos⁹. Portanto, a amostra também tem uma boa representatividade em relação à população geral. No GI, 63,16% foram classificados como estado físico ASA I e 36,84% como ASA II, enquanto no GII 100% dos pacientes foram classificados como ASA I ($p = 0,013$), porém isso não acarretou prejuízo ao estudo.

Não houve diferença estatística significativa entre os dois grupos estudados em relação à duração da intervenção cirúrgica ($p = 0,6028$). O tempo médio foi menor que uma hora, o que está de acordo com a literatura, mostrando que a técnica de colecistectomia por videolaparoscopia é rápida e gera menor tempo de trauma cirúrgico. Contudo, ela está associada à dor intra-abdominal, incisional e no ombro², e normalmente tem sido tratada por meio de uma abordagem multimodal. Esta envolve o uso de opióides, anti-inflamatórios não-hormonais (AINH), paracetamol e anestésicos locais¹⁰.

Embora os AINH proporcionem um efeito poupador de morfina, eles não proporcionam isoladamente analgesia pós-operatória eficaz para intervenções laparoscópicas¹¹. Além disso, eles têm a desvantagem de causar irritação gástrica, além de plaquetopenia e prejuízo da função renal no período perioperatório, quando muitos pacientes estão sob risco de apresentarem essas desordens, devido ao jejum forçado, desidratação e trauma tecidual¹⁰.

A vantagem do uso dos anestésicos locais é que eles não possuem os mesmos efeitos adversos dos opióides, que podem acarretar demora da recuperação e da alta hospitalar. Estes incluem náusea, sedação, prejuízo no retorno da motilidade gastrointestinal e prurido¹⁰.

Os anestésicos locais vêm sendo administrados na cavidade peritoneal durante procedimentos como a colecistectomia laparoscópica e laparoscopias ginecológicas para esterilização e diagnóstico¹². A razão para a utilização dessa via de administração é que o peritônio está exposto ao bloqueio da condução nociceptiva visceral provendo, assim, um mecanismo adicional de analgesia. Porém, a absorção através da grande superfície peritoneal também pode ocorrer, e este pode ser um mecanismo mais tardio de analgesia¹⁰. O uso dos anestésicos locais é um método atrativo, pois teoricamente melhora o controle da dor nesse período, além de diminuir o consumo de opióides¹².

Uma revisão sistemática de 13 ensaios clínicos de administração intraperitoneal de 50 a 200 mg de bupivacaína em volumes de 10 a 100 mL após colecistectomia videolaparoscópica reduziu de forma significativa os escores de dor global, abdominal e no ombro em sete dos estudos, mas não nos outros seis. Além disso, o consumo de analgésico foi reduzido em cinco desses estudos¹². Essa análise revelou uma diferença estatística significativa, porém uma

relevância clínica questionável. Assim, parece que a administração intraperitoneal de anestésicos locais em colecistectomia videolaparoscópica produz analgesia modesta que pode não ser adequada para uso rotineiro¹⁰. Em laparoscopia ginecológica sua utilização demonstrou uma analgesia mais efetiva, possivelmente por se tratar de um procedimento menos traumático que a colecistectomia¹².

É interessante observar que em um estudo a combinação de 200 mg de lidocaína e 20 mg de tenoxicam em instilação intraperitoneal reduziu os escores de dor e o consumo de opióides em comparação com placebo ou lidocaína intraperitoneal mais tenoxicam por via venosa¹³.

As diferenças nos resultados desses estudos de instilação intraperitoneal de anestésicos locais podem resultar do tipo de operação realizada e da localização, dose, tipo e tempo de instilação. O fracasso em alguns estudos em mostrar um efeito analgésico pode resultar da rápida diluição do anestésico local na cavidade peritoneal¹⁴. Não é possível, entretanto, aumentar a dose sem elevar o risco de toxicidade sistêmica. Embora potencialmente mais tóxica que a lidocaína, a bupivacaína tem a vantagem de ter ação mais prolongada. Contudo, em ensaios clínicos os efeitos analgésicos da bupivacaína têm demonstrado ser de curta duração¹⁰.

Uma alternativa é a levobupivacaína, o S(-) enantiômero da bupivacaína, que possui intensidade e duração de efeito analgésico similar ao da mistura racêmica, com menor risco de toxicidade sistêmica⁷. A alternativa mais recente é a mistura com excesso enantiomérico de 50% de bupivacaína S75-R25, com toxicidade semelhante à da levobupivacaína e com a mesma eficácia que a mistura racêmica em relação ao bloqueio nervoso⁸.

Esse novo anestésico apresentou maior tempo de analgesia e menor grau de bloqueio motor em comparação com o grupo em que foi utilizada bupivacaína racêmica em pacientes submetidos à anestesia peridural para procedimentos cirúrgicos vasculares ou ortopédicos no membro inferior¹⁵. Outro estudo demonstrou não haver diferença na duração, nem no tempo necessário para alcançar o máximo bloqueio motor entre a bupivacaína racêmica e a S75-R25. Contudo, a intensidade do bloqueio motor foi muito menor no grupo S75-R25¹⁶.

Em comparação com ropivacaína, em anestesia peridural para cesarianas, a S75-R25 e a bupivacaína racêmica (todos associados ao fentanil) apresentaram menor duração da analgesia e, ao fim do procedimento, o grupo da S75-R25 apresentou bloqueio motor muito menor que os outros dois¹⁷.

Entretanto, não foi encontrado na literatura nenhum estudo com a instilação intraperitoneal da mistura S75-R25 da bupivacaína, o que o torna pioneiro nessa experiência.

Nesse estudo, os escores de dor intra-abdominal em repouso ao recuperar a consciência, às 2, 4, 8 e 24 horas após a operação, não apresentaram diferenças estatísticas significativas. Em estudo controlado realizado com a instilação intraperitoneal de bupivacaína em pacientes submetidas à

laparoscopia ginecológica, os escores de dor no grupo que recebeu esse anestésico e o grupo-controle também não apresentaram diferença significativa nas 4 e 24 horas do período pós-operatório¹⁸. Outro estudo, no qual foi administrada solução de bupivacaína a 0,5% em pacientes submetidos à colecistectomia laparoscópica, mostrou não haver diferença significativa entre os escores de dor em 1, 2, 4 e 14 horas de pós-operatório em relação ao grupo placebo⁴. No presente estudo, essa diferença ocorreu às 12 horas após o ato cirúrgico. Às 24 horas, a diferença ficou próxima à significância estatística ($p = 0,0942$). Um estudo realizado com bupivacaína intraperitoneal em colecistectomia laparoscópica mostrou que a dor foi mais intensa em todos os momentos avaliados nas 24 horas do pós-operatório no grupo placebo e que, após as primeiras oito horas, houve diferença estatística significativa entre os dois grupos¹⁹. Em contrapartida, em estudo placebo-controlado em que foi utilizada bupivacaína intraperitoneal em pacientes colecistectomizados por videolaparoscopia, a dor foi reduzida de forma significativa nos pacientes que receberam a bupivacaína apenas nas seis primeiras horas após a operação²⁰. Contudo, observa-se que em todos os momentos as médias dos escores de dor intra-abdominal do GI foram sempre menores que as do GII.

Os escores de dor intra-abdominal ao levantar-se da posição supina para sentar e ao realizar manobra de Valsalva não foram muito diferentes entre GI e GII em nenhum dos momentos avaliados (M2, M4, M8, M12 e M24).

No presente estudo, a dor no ombro teve uma prevalência praticamente três vezes maior no GII que no GI (30,77% *versus* 10,53%), mesmo assim não houve diferença estatística entre os grupos. Em um estudo placebo-controlado com instilação intraperitoneal de 80 mL de bupivacaína a 0,125% em pacientes submetidos à colecistectomia videolaparoscópica, a incidência de dor no ombro foi de 30% e não houve diferença estatística significativa entre os dois grupos²¹. O tempo de solicitação do tramadol pela primeira vez, em minutos, também não apresentou diferença significativa entre os grupos, mas pode-se observar que a solicitação do analgésico no GI ocorreu, em média, mais de uma hora (61,48 minutos) após a solicitação no GII (92,63 minutos *versus* 31,15 minutos).

Autores demonstraram não haver diminuição no tempo de administração do analgésico pela primeira vez após a intervenção cirúrgica em pacientes submetidos à colecistectomia videolaparoscópica que receberam solução de bupivacaína intraperitoneal²². Em outro estudo, no mesmo tipo de operação, 200 mg de lidocaína diluídos em 200 mL de solução foram instilados, por via intraperitoneal, na superfície diafragmática direita proporcionando aumento do tempo de solicitação do analgésico de 25 para 105 minutos²³.

A diferença entre o consumo médio total de tramadol entre os grupos em 24 horas de internação hospitalar não teve significância estatística, embora tenha sido menor no GI (94,73 mg) do que no GII (130,76 mg).

Um estudo mostrou que a solicitação de analgésicos no pós-operatório por pacientes que não receberam anestesia local foi significativamente maior do que nos pacientes nos quais foi infiltrada solução de bupivacaína a 0,5% na pele, subcutâneo, fáscia e peritônio parietal. Dentro deste último grupo, o consumo de analgésico foi maior nos pacientes nos quais a infiltração foi feita antes da inserção dos trocartes em comparação com o grupo que recebeu a bupivacaína após a operação ²⁴. Em contrapartida, em outro estudo placebo-controlado em pacientes que receberam bupivacaína intraperitoneal o consumo total de morfina para a analgesia no pós-operatório não foi significativamente diferente entre os grupos em estudo ²⁵.

Outros autores mostraram que em pacientes submetidos à colecistectomia videolaparoscópica, o consumo cumulativo de metamizol foi menor no grupo que recebeu 30 mL de bupivacaína a 0,25% do que em outros dois grupos que receberam a mesma quantidade de solução fisiológica a 0,9% ou de bupivacaína a 0,25% associada à morfina ²⁶. No estudo atual, o consumo cumulativo de tramadol não foi significativamente diferente entre GI e GII.

A toxicidade dos anestésicos locais é um problema grave que limita a sua dose e eficácia. É tradição utilizar a bupivacaína por ela ter uma longa duração de ação; contudo, a sua administração implica toxicidade cardiovascular e do SNC, já tendo sido relatados morte acidental e parada cardíaca com o seu uso ²⁷. As concentrações plasmáticas entre 0,92 e 1,14 µg.mL⁻¹ alcançadas após instilação intraperitoneal de 100 a 150 mg de bupivacaína estão bem abaixo da concentração tóxica de 3 µg.mL⁻¹. Concentrações sistêmicas similares produziram sintomas neurológicos como parestesia e formigamento em voluntários não-anesesiados durante infusão, por via venosa, de bupivacaína. Porém, permanece não esclarecido se essas concentrações produzem analgesia pós-operatória efetiva ¹⁰.

A levobupivacaína, o S(-) enantiômero da bupivacaína racêmica, está relacionada com uma menor toxicidade no SNC e uma menor ocorrência de disritmias fatais do que esta última em experimentos com animais ²⁸. Em estudos com voluntários humanos, a levobupivacaína foi relacionada com uma menor redução no índice de infarto, aceleração e fração de ejeção do que a bupivacaína ²⁹. A bupivacaína S75-R25 apresenta um padrão de resposta semelhante ao da levobupivacaína, sem a depressão cardiocirculatória induzida pela mistura racêmica ⁸.

Não foram observados disritmias, parada cardíaca, convulsões ou outros sintomas relacionados com o SNC ou cardiovasculares nesse estudo, e os efeitos adversos encontrados (náuseas, vômitos, tontura e epigastralgia) estão dentro dos níveis aceitáveis de incidência. Não foi possível avaliar as concentrações sistêmicas da mistura enantiomérica S75-R25.

Os resultados desse estudo estão em consonância com os apresentados na literatura com outros anestésicos locais. Supõe-se, entretanto, que uma amostra maior poderia tra-

zer resultados mais positivos, pois é possível observar a proximidade de alguns dados da significância estatística, ainda que não a tenham alcançado. Sugere-se, portanto, a realização de estudos semelhantes com esse novo anestésico (bupivacaína S75-R25), inclusive com maiores amostras para resultados mais apurados e com dosagem plasmática do fármaco.

Concluiu-se que a instilação intraperitoneal de 80 mL de bupivacaína S75-R25, a uma concentração de 0,125%, proporcionou baixos escores de dor em repouso, no grupo que a recebeu, de forma significativa somente às 12 horas de PO de colecistectomia videolaparoscópica.

Intraperitoneal Administration of 50% Enantiomeric Excess (S75-R25) Bupivacaine in Postoperative Analgesia of Laparoscopic Cholecystectomy*

João Batista Santos Garcia, TSA, M.D.; Antônio M. Alencar Júnior, M.D.; Carlos Eduardo Claro dos Santos, TSA, M.D.

INTRODUCTION

Compared with the conventional surgery, laparoscopic cholecystectomy, a minimally invasive technique, is associated with a smaller surgical trauma ¹. But it is associated with intra-abdominal and incisional pain, as well as pain in the supraclavicular ² region, especially in the immediate postoperative period ³. Since this surgery entails a short hospital stay, pain control in this period is paramount ⁴.

The analgesic effects of intraperitoneal infusion of local anesthetics after laparoscopic cholecystectomy is controversial, and the results described in the literature range from considerable pain relief to absence of pain relief ⁵.

Bupivacaine is one of the local anesthetics used more often in this setting, but it has considerable cardiac and central nervous system toxicity ⁶. Levobupivacaine, the S(-) enantiomer of bupivacaine, whose intensity and duration of the analgesic effect is similar to the racemic mixture, with decreased systemic toxicity, is an alternative for this problem ⁷.

The change in the enantiomeric ratio of racemic bupivacaine made it possible to create a new anesthetic, the 50% enantiomeric excess mixture, S75-R25, whose toxicity is similar to that of levobupivacaine, therefore smaller than that of the racemic mixture, while maintaining the same efficacy regarding the nervous blockade ⁸. We have not found in the literature studies evaluating the intraperitoneal instillation of this drug for pain control.

The objective of this study was to evaluate the efficacy of the administration of intraperitoneal S75-R25 bupivacaine for relief of postoperative pain in laparoscopic cholecystectomy.

METHODS

Forty patients, physical status ASA I and II, of both genders, who underwent elective laparoscopic cholecystectomy, were included in this study.

The study population was randomly divided in two groups: Group I (GI) and Group II (GII), both with 20 patients each, for a double-blind study, using sealed envelopes chosen immediately before the procedure. The investigator was unaware which group the patient belonged to until the end of the study. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Hospital Universitário and patients signed an informed consent.

Patients with a history of allergies to non-steroidal anti-inflammatories and to the local anesthetic, cardiac arrhythmias or cardiopathy, and cognitive deficits were excluded from the study, as well as those who refused to participate. Patients in both groups received intravenous midazolam (1 mg) in the operating room. Titrated doses of propofol (2.5 mg.kg⁻¹) were used for the anesthetic induction until the patient lost consciousness and alfentanyl (30 to 50 µg.kg⁻¹). Tracheal intubation was done after the administration of cisatracurium (0.15 mg.kg⁻¹). Anesthesia was maintained with sevoflurane and a muscle relaxant, which was repeated at one third of the original dose if needed. Metochlopramide was administered at the end of the surgical procedure.

Monitoring included pulse oximetry, cardioscope on the D_{II} derivation, capnograph, and non-invasive blood pressure, which were measured at 5-minute intervals.

Patients in Group I received the intraperitoneal instillation of 80 mL of 0.125% S75-R25 bupivacaine at the end of the surgical procedure. Patients in Group II received 80 mL of normal saline at 0,9% for intraperitoneal instillation at the end of the surgery.

The solution for intraperitoneal instillation was prepared by a member of the team who had no other role in the study. The intraperitoneal instillation was performed in the vesical bed, in the supra-hepatic region, and adjacent areas.

Both groups also received intravenous dypirone (30 mg.kg⁻¹) and tenoxicam (40 mg) shortly before the end of the procedure.

Postoperative analgesia was composed of intravenous tramadol administered upon the request of the patient or when the patient experienced pain equal or greater than 3 in the numeric scale, up to a four-hour interval, at a dose of 100 mg. The nursing staff was oriented to administer the doses of the analgesics according to the needs of each patient, unaware of which group the patient belonged to.

Intra-abdominal pain immediately after the surgery was measured by a numeric scale at the following times: shortly after the patient regained consciousness, and 2, 4, 6, 8, 12, and 24 hours after the surgery with the patient at rest, raising to the sitting position, and during the Valsalva maneuver. In the numeric scale, the patient attributed numbers to the pain intensity that varied from 0 to 10, where 0 was the absence of pain and 10 the worse pain imaginable. The presence or

absence of shoulder pain at 24 hours and the length of time between extubation and the first request for pain medication were also recorded.

The total and cumulative consumption of analgesics (tramadol) were recorded after 24 hours and compared between both groups. Other side effects, such as nausea, vomiting, tinnitus, muscle spasms, tingling, and etc. were recorded.

The data gathered were organized in tables using the Excel software and posteriorly analyzed statistically by the Stata software using the following tests: test *t* Student for age, height and duration of the surgery; Chi-square test, for race, gender, ASA classification, presence of supraclavicular pain, and side effects; Mann-Whitney test, for weight, intra-abdominal pain scores (numerical scale), length of time until the first request for pain medication (tramadol), and total consumption of tramadol during the 24 hours the patient remained in the hospital; and the Kolmogorov-Smirnov test, to analyze the cumulative consumption of tramadol.

Mean and standard deviation were used to express the results of the statistical analysis. A $p \leq 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

The final study population consisted of 32 patients, 19 in Group I (GI), who received 0.125% S75-R25 bupivacaine, and 13 in Group II (GII), who received normal saline (placebo). One patient in GI and 7 in GII were excluded due to the impossibility of completing the protocol.

There were no statistically significant differences between GI and GII regarding age, weight, height, gender, and race (Table I).

In GI, 63.16% of the patients were classified as physical status ASA I and 36.84%, ASA II; in GII, 100% of the patients were ASA I ($p = 0.013$).

The mean duration of the surgery was 44.21 minutes in GI and 41.15 minutes in GII, which did not show a statistically significant difference ($p = 0.6028$).

Table I – Demographic Data

Variable	GI	GII	p
Age (years)*	45.73 ± 13.71	46.76 ± 14.53	ns
Weight (kg)*	65.21 ± 15.64	64 ± 15.54	ns
Height (cm)*	160.47 ± 6.91	158.69 ± 10.17	ns
Gender n (%)			ns
Male	3 (15.79)	3 (23.08)	
Female	16 (84.21)	10 (76.92)	

* Values expressed as Mean ± SD.

$p \leq 0.05$; ns = non-significant; n = number of patients.

Test *t* Student (age and height); Mann-Whitney test (weight); Chi-square test (gender).

INTRAPERITONEAL ADMINISTRATION OF 50% ENANTIOMERIC EXCESS (S75-R25) BUPIVACAINE
IN POSTOPERATIVE ANALGESIA OF LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY

The intra-abdominal pain scores (numeric scale) at rest in both groups, evaluated upon waking up (M0), 2 hours (M2), 4 hours (M4), 8 hours (M8), 12 hours (M12), and 24 hours (M24) after the surgery were significantly lower in GI only at M12 (Table II).

The intra-abdominal pain scores on sitting up and during the Valsalva maneuver 2 hours (M2), 4 hours (M4), 8 hours (M8), 12 hours (M12), and 24 hours (M24) after the surgical procedure did not show any statistically significant differences between both groups (Tables III and IV).

Two patients in GI (10.53%) and 4 patients in GII (30.77%) experienced shoulder pain, but this was not statistically significant (Table V).

The length of time between the end of the surgery until the first request of analgesic (tramadol) and the total mean consumption of tramadol at the end of the 24 hours of hospital stay did not show statistically significant differences between both groups. The first request occurred a mean of 92.63 minutes after the surgery in Group I, and 31.15 minutes in Group II ($p = 0.2397$); the mean total consumption of tra-

madol in Group I was 94.73 mg, and 130.76 mg in Group II ($p = 0.3380$).

The difference in the cumulative consumption of tramadol between both groups was not statistically significant (Table VI).

Side effects were observed in 6 (31.58%) patients in Group I, with 5 (26.31%) experiencing nausea, 3 (15.78%) vomiting, 2 (10.52%) dizziness, and 1 (5.26%), epigastric pain. In GII, 6 patients (46.15%) experienced side effects; 5 of those (38.46%) experienced nausea, and 4 (30.76%) vomiting. There were no statistically significant differences between both groups ($p = 0.403$; Chi-square). Patients in both groups did not show any changes in cardiac and CNS functions.

Table II – Intra-abdominal Pain Scores at Rest Evaluated by the Numeric Scale at the Designated Moments after the End of the Surgery

Moments (h)	GI	GII	p
M0	2.15 ± 2.94	4 ± 4.22	ns
M2	2.26 ± 2.28	2.92 ± 2.28	ns
M4	1.15 ± 1.89	1.53 ± 2.33	ns
M8	0.68 ± 1.37	1.46 ± 2.02	ns
M12	0.52 ± 1.61	1.38 ± 1.80	s
M24	0.42 ± 1.30	1.07 ± 1.75	ns

Values expressed as Mean ± SD (Mann-Whitney test).
 $p \leq 0.05$; ns = non-significant; s = significant; $p = 0.0202$.

Table III – Intra-abdominal Pain Scores upon Sitting Up Evaluated by the Numeric Scale at the Designated Moments after the Surgery

Moments (h)	GI	GII	p
M2	3.73 ± 3.54	4.15 ± 3.15	ns
M4	2.21 ± 2.17	2.21 ± 2.17	ns
M8	2.26 ± 2.62	2 ± 1.87	ns
M12	1.42 ± 2.21	1.92 ± 1.97	ns
M24	1.47 ± 2.31	1.92 ± 2.21	ns

Values expressed as Mean ± SD (Mann-Whitney test).
 $p \leq 0.05$; ns = non-significant.

Table IV – Intra-abdominal Pain Scores during the Valsalva Maneuver Evaluated by the Numeric Scale at the Designated Moments after the Surgery

Moments (h)	GI	GII	p
M2	4.73 ± 2.95	4.84 ± 2.91	ns
M4	3 ± 2.44	3.07 ± 3.04	ns
M8	3.15 ± 2.71	2.53 ± 2.10	ns
M12	2.47 ± 2.73	2.46 ± 2.36	ns
M24	2.05 ± 2.34	2.53 ± 2.81	ns

Values expressed as Mean ± SD (Mann-Whitney test).
 $p \leq 0.05$; ns = non-significant.

Table V – Shoulder Pain 24 Hours after the Surgery

Shoulder pain	GI n (%)	GII n (%)	p
Present	2 (10.53)	4 (30.77)	ns
Absent	17 (89.47)	9 (69.23)	ns

Chi-square test; n = number of patients.
 $p \leq 0.05$; ns = non-significant.

Table VI – Cumulative Consumption of Tramadol at the Designated Moments after the Surgery

Moments (h)	GI	GII	p
M0	700 mg	700 mg	ns
M2	1,000 mg	800 mg	ns
M4	1,200 mg	1,100 mg	ns
M8	1,700 mg	1,500 mg	ns
M12	1,800 mg	1,600 mg	ns
M24	1,800 mg	1,700 mg	ns

ns = non-significant (Kolmogorov-Smirnov Test).

DISCUSSION

There were no statistically significant differences between GI and GII regarding the demographic data, demonstrating the homogeneity of the study population. Besides, the mean age and gender distribution were in line to that presented in the literature, which reports the incidence of gallbladder stones in 20% of the patients between 40 and 60 years, with a predominance of females. It is seven times more frequent in young women than young men, but only twice as frequent in women than man above 60 years⁹. Therefore, the study population was a good representation of the general population. In GI, 63.16% were classified as ASA I and 36.84%, ASA II, while in GII, 100% of the patients were ASA I ($p = 0.013$); however, this did not hinder the study.

There were no statistical differences between both groups regarding the duration of the surgical procedure ($p = 0.6028$). The mean time was 1 hour, which conforms to the literature, demonstrating that laparoscopic cholecystectomy is a fast technique, decreasing the duration of the surgical trauma. However, it is associated with intra-abdominal, incisional, and shoulder pain², which is usually treated using a multimodal approach. It includes the use of opioids, non-steroidal anti-inflammatories (NSAIDs), paracetamol, and local anesthetics¹⁰.

Although NSAIDs have a morphine-sparing effect, by themselves they cannot produce enough postoperative analgesia for laparoscopic interventions¹¹. Besides, they cause gastric irritation, decrease the number of platelets, and decrease renal function postoperatively, when patients are at risk for developing anyone of those disorders due to forced fasting, dehydration, and tissue trauma¹⁰.

Local anesthetics do not possess the same side effects of opioids that can delay recovery and increase hospital stay. These effects include nausea, delayed return of gastrointestinal motility, and pruritus¹⁰.

Local anesthetics have been administered in the peritoneal cavity during procedures such as laparoscopic cholecystectomy, and gynecological laparoscopies for sterilization and diagnosis¹². The reason for this route of administration is that the peritoneum is exposed to the blockade of the visceral nociceptive conduction, with an additional mechanism of analgesia. However, the local anesthetic can also be absorbed through this large peritoneal surface, which may be responsible for the prolongation of the analgesia¹⁰.

The use of local anesthetics is an attractive method because, in theory, it improves pain control during this period, besides decreasing the consumption of opioids¹².

A systematic revision of 13 clinical studies on the intraperitoneal administration of 50 to 200 mg of bupivacaine in volumes of 10 to 100 mL after laparoscopic cholecystectomy demonstrated a significant reduction in global, abdominal, and shoulder pain scores in seven studies, but not in the remaining six. Besides, in five of those studies the consumption of analgesics was reduced¹². This analysis

revealed a statistically significant difference, but a questionable clinical relevance. Thus, it seems that the intraperitoneal administration of local anesthetics in laparoscopic laparotomies produces moderate analgesia that may not be adequate for routine use¹⁰. Its use in gynecological laparoscopy demonstrated a more effective analgesia, possibly because this procedure is less traumatic than cholecystectomy¹².

It is interesting to observe that in a study, the intraperitoneal instillation of a combination of 200 mg of lidocaine and 20 mg of tenoxicam reduced pain scores and opioid consumption when compared to placebo or intraperitoneal lidocaine associated with intravenous tenoxicam¹³.

The differences in the results of intraperitoneal instillation of local anesthetics may result from the type and location of the surgery, and dose, type and time of instillation. The failure of some studies to demonstrate an analgesic effect can be due to the fast dilution of the local anesthetic in the peritoneal cavity¹⁴. However, it is not possible to increase the dose without increasing the risk of systemic toxicity. Although potentially more toxic than lidocaine, the action of bupivacaine is more prolonged. However, clinical studies have demonstrated that the analgesic effects of bupivacaine are short acting¹⁰.

Levobupivacaine, the S(-) enantiomer of bupivacaine, whose intensity and duration of the analgesic effect is similar to that of the racemic mixture, with reduced systemic toxicity, may be an alternative⁷. The 50% enantiomeric excess bupivacaine, S75-R25, is the most recent alternative. Its toxicity is similar to that of levobupivacaine and has the same efficacy of the racemic mixture regarding the nervous blockade⁸.

This new anesthetic showed longer duration of analgesia and decreased motor blockade compared with the racemic bupivacaine group in patients who underwent epidural anesthesia for vascular or orthopedic surgical procedures of the lower limbs¹⁵. Another study did not demonstrate any differences in the duration or in the length of time necessary to achieve maximal motor blockade between racemic and S75-R25 bupivacaine. However, the intensity of the motor blockade was significantly smaller in the S75-R25 group¹⁶.

Comparing ropivacaine in epidural anesthesia for cesarean sections with S75-R25 and racemic bupivacaine (all in association with fentanyl), had a smaller duration of analgesia and, at the end of the procedure, the S75-R25 group had a significant reduction in motor blockade than the other two groups¹⁷.

However, we did not find in the literature studies on the intraperitoneal instillation of S75-R25 bupivacaine, making this a pioneer study.

In this study, the intra-abdominal pain scores at rest upon regaining consciousness, 2, 4, 8, and 24 hours after the surgery did not show statistically significant differences. In a controlled study using the intraperitoneal instillation of bupivacaine in patients who underwent gynecological laparoscopy, the comparison of the pain scores between the group

that received this anesthetic and the control group did not show a statistically significant difference 4 and 24 hours after the surgery¹⁸. Another study, in which 0.5% bupivacaine was administered to patients undergoing laparoscopic cholecystectomy, did not demonstrate significant differences in pain scores between the study and control groups 1, 2, 4, and 14 hours after the procedure⁴.

In the present study, this difference occurred 12 hours after the surgical procedure. At 24 hours, the difference was close to the statistic significance ($p = 0.0942$). One study using intraperitoneal bupivacaine for laparoscopic cholecystectomy demonstrated that the pain was more severe at every evaluation in the first 24 postoperative hours in the placebo group and that, after the first eight hours, there was a statistically significant difference between both groups¹⁹. On the other hand, a placebo-controlled study using intraperitoneal bupivacaine in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy demonstrated that the pain was reduced significantly in the patients who received bupivacaine only in the first 6 postoperative hours²⁰.

However, one could observe at each moment that the mean intra-abdominal pain scores in GI were always lower than in GII.

Intra-abdominal pain scores upon sitting up and during the Valsalva maneuver were not significantly different in both groups at any moment (M2, M4, M8, M12, and M24).

In this study, the prevalence of shoulder pain was almost 3 times greater in GII than in GI (30.77% *versus* 10.53%), but this difference was not statistically significant. A placebo-controlled study of intra-peritoneal instillation of 80 mL of 0.125% bupivacaine in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy demonstrated a 30% incidence of shoulder pain, without statistically significant differences between groups²¹.

The length of time (in minutes) until the first request for tramadol showed no statistically significant differences between both groups, but one could observe that in GI this request occurred an average of more than 1 hour (61.48 minutes) after the first request in GII (92.63 minutes *versus* 31.15 minutes). Some authors demonstrated that the length of time until the first dose of analgesic did not decrease after the surgical intervention in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy who received intraperitoneal bupivacaine²². In another study, with the same type of surgery, 200 mg of lidocaine diluted in 200 mL of solution instilled intraperitoneally, in the right diaphragmatic surface, increased the length of time until the first request for analgesics from 25 to 105 minutes²³.

The difference between the mean total tramadol consumption between both groups during the 24 hours of hospitalization was not statistically significant, although it was smaller in GI (94.73 mg) than in GII (130.76 mg).

One study demonstrated that the postoperative request for analgesics by patients who did not receive local anesthesia was significantly higher than by patients who received 0.5%

bupivacaine in the subcutaneous tissue, fascia, and parietal peritoneum. In this last group, the consumption of analgesics was greater in patients whose infiltration was done before the insertion of the trocar when compared with the groups who received bupivacaine after the surgery²⁴.

On the other hand, in another placebo-controlled study with patients who received intraperitoneal bupivacaine, the total morphine consumption for postoperative analgesia was not significantly different between the study groups²⁵.

Other authors demonstrated that, in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy, the cumulative consumption of metamizol was smaller in the group that received 30 mL of 0.25% bupivacaine than in the other two groups who received the same amount of normal saline or 0.25% bupivacaine associated with morphine²⁶. In the current study, the cumulative consumption of tramadol was not significantly different between GI and GII.

The toxicity of local anesthetics is a serious problem, which limits its dose and efficacy. Bupivacaine is used traditionally due to its long action; however, it has cardiovascular and CNS toxicity, and accidental death and cardiac arrest have been reported²⁷. Plasma concentrations between 0.92 and 1.14 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ achieved after the intraperitoneal instillation of 100 to 150 mg of bupivacaine are below the toxic concentration of 3 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$. Similar systemic concentrations produced neurological symptoms, such as paresthesia and tingling sensation in non-anesthetized volunteers during intravenous infusion of bupivacaine. However, it remains unknown whether these concentrations produce effective postoperative analgesia¹⁰.

Levobupivacaine, the S(-) enantiomer of racemic bupivacaine, has reduced CNS toxicity and decreased incidence of fatal arrhythmias than racemic bupivacaine in animal studies²⁸. In studies with human volunteers, levobupivacaine was related with a smaller reduction in the rate of infarction, acceleration index, and ejection fraction than bupivacaine²⁹. S75-R25 bupivacaine demonstrates a response pattern similar to that of levobupivacaine, without the cardiovascular depression induced by the racemic mixture⁸.

We did not observe arrhythmias, cardiac arrest, convulsion, or other CNS or cardiovascular symptoms, and the side effects observed (nausea, vomiting, dizziness, and epigastric pain) were within the acceptable levels of incidence. It was not possible to evaluate the systemic concentrations of the S75-R25 enantiomeric excess mixture.

The results of the current study confirm those found in the literature regarding other local anesthetics. However, one can suppose that a larger study population could have provided more positive results, because we could observe the close relationship of some significant data, even though it was not statistically significant. Therefore, we suggest that similar studies should be undertaken with this new anesthetic (S75-R25 bupivacaine), including larger study populations, for more accurate results, and bupivacaine plasma concentration analysis.

We concluded that the intraperitoneal instillation of 80 mL of S75-R25 bupivacaine, at a concentration of 0.125%, provided low pain scores at rest in the bupivacaine group, which were significant only 12 hours after the surgical procedure of laparoscopic cholecystectomy.

REFERÊNCIAS – REFERENCES

01. Widdison AL — Systematic review of the effectiveness and safety of laparoscopic cholecystectomy. *Ann R Coll Surg Engl*, 1996;78:476.
02. Labaille T, Mazoit JX, Paqueron X et al. — The clinical efficacy and pharmacokinetics of intraperitoneal ropivacaine for laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg*, 2002;94:100-105.
03. Ure BM, Troidl H, Spangenberg W et al. — Pain after laparoscopic cholecystectomy. Intensity and localization of pain and analysis of predictors in preoperative symptoms and intraoperative events. *Surg Endosc*, 1994;8:90-96.
04. Zmora O, Stolik-Dollberg O, Bar-Zakai B et al. — Intraperitoneal bupivacaine does not attenuate pain following laparoscopic cholecystectomy. *J Soc Laparosc Surg*, 2000;4:301-304.
05. Elfberg BA, Sjoval-Mjoberg S — Intraperitoneal bupivacaine does not effectively reduce pain after laparoscopic cholecystectomy: a randomized, placebo-controlled and double-blind study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2000;10:357-359.
06. McLeod GA, Burke D — Levobupivacaine. *Anaesthesia*, 2001;56:331-341.
07. Foster RH, Markham A — Levobupivacaine: a review of its pharmacology and use as a local anaesthetic. *Drugs*, 2000; 59:551-579.
08. Simonetti MPB, Ferreira FMC — Does the D-isomer of bupivacaine contribute to the improvement of efficacy in neural block? *Reg Anesth and Pain Med*, 1999;24(suppl):43.
09. Macedo EP, Ferrari Jr AP — *Litíase Biliar, em: Prado FC, Ramos J, Valle JR — Atualização Terapêutica 2003*, 21ª ed. São Paulo, Artes Médicas, 2003;477-479.
10. Ng A, Smith G — Intraperitoneal administration of analgesia: is this practice of any utility? *Br J Anaesth*, 2002;89:535-537.
11. Alexander JI — Pain after laparoscopy. *Br J Anaesth*, 1997; 79:369-378.
12. Moiniche S, Jorgensen H, Wetterslev J et al. — Local anesthetic infiltration for postoperative pain relief after laparoscopy: a qualitative and quantitative systematic review of intraperitoneal, port-site infiltration and mesosalpinx block. *Anesth Analg*, 2000;90:899-912.
13. Elhakim M, Amine H, Kamel S et al. — Effects of intraperitoneal lidocaine combined with intravenous or intraperitoneal tenoxicam on pain relief and bowel recovery after laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2000;44:929-933.
14. Schulte-Steinberg H, Weninger E, Jokisch D et al. — Intraperitoneal versus interpleural morphine or bupivacaine for pain after laparoscopic cholecystectomy. *Anesthesiology*, 1995; 82:634-640.
15. Gonçalves RF, Lauretti, GR, Mattos AL — Estudo comparativo entre bupivacaína a 0,5% e mistura enantiomérica de bupivacaína (S75-R25) a 0,5% em anestesia peridural. *Rev Bras Anestesiologia*, 2003;53:169-176.
16. Tanaka PP, Souza RO, Salvalaggio MFO et al. — Estudo comparativo entre a bupivacaína a 0,5% e a mistura enantiomérica de bupivacaína (S75-R25) a 0,5% em anestesia peridural em pacientes submetidos a cirurgia ortopédica de membros inferiores. *Rev Bras Anestesiologia*, 2003;53:331-337.
17. Cortês CAF, Oliveira AS, Castro LFL et al. — Estudo comparativo entre a bupivacaína a 0,5%, mistura enantiomérica de bupivacaína S75-R25 a 0,5% e ropivacaína a 0,75%, associadas ao fentanil em anestesia peridural para cesarianas. *Rev Bras Anestesiologia*, 2003;53:177-187.
18. Buck L, Varras MN, Miskry T et al. — Intraperitoneal bupivacaine for the reduction of postoperative pain following operative laparoscopy: a pilot study and review of the literature. *J Obstet Gynaecol*, 2004;24:448-451.
19. Mraovi B, Jurisi T, Kogler-Majeric V et al. — Intraperitoneal bupivacaine for analgesia after laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1997;41:193-196.
20. Szem JW, Hydo L, Barie PS — A double-blinded evaluation of intraperitoneal bupivacaine vs saline for the reduction of postoperative pain and nausea after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*, 1996;10:44-48.
21. Lepner U, Goroshina J, Samarutel J — Postoperative pain relief after laparoscopic cholecystectomy: a randomised prospective double-blind clinical trial. *Scand J Surg*, 2003;92:121-124.
22. Jiranantarat V, Rushatamukayanunt W, Lert-akyamane N et al. — Analgesic effect of intraperitoneal instillation of bupivacaine for postoperative laparoscopic cholecystectomy. *J Med Assoc Thai*, 2002;85(suppl):s897-s903.
23. Elhakim M, Elkott M, Ali NM et al. — Intraperitoneal lidocaine for postoperative pain after laparoscopy. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2000;44:280-284.
24. Inan A, Sen M, Dener C — Local anesthesia use for laparoscopic cholecystectomy. *World J Surg*, 2004;28:741-744.
25. Fuhrer Y, Charpentier C, Boulanger G et al. — Analgesie pres cholecystectomie par voie coelioscopique par administration intraperitoneale de bupivacaine. *Ann Fr Anesth Reanim*, 1996; 15:128-134.
26. Hernandez-Palazon J, Tortosa JA, Nuno de la Rosa V et al. — Intraperitoneal application of bupivacaine plus morphine for pain relief after laparoscopic cholecystectomy. *Eur J Anaesthesiol*, 2003;20:891-896.
27. Albright GA — Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology*, 1979;51:285-287.
28. Huang YF, Pryor ME, Mather LE et al. — Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous levobupivacaine and bupivacaine in sheep. *Anesth Analg*, 1998;86:797-804.
29. 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 J Clin Pharmacol*, 1998;46:245-249.

RESUMEN

Garcia JBS, Alencar Júnior AM, Santos CEC — Administración Intraperitoneal de la Mezcla con Exceso Enantiomérico de 50% de Bupivacaína (S75-R25) para Analgesia Postoperatoria en Colectectomías Videolaparoscópicas.

JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS: El efecto analgésico de infusiones intraperitoneales de anestésicos locales después colecistectomía videolaparoscópica es controvertido y los resultados descritos van desde el alivio considerable a la pequeña reducción del dolor. El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia de la administración intraperitoneal de la mezcla con exceso enantiomérico de 50% de bupivacaína (S75-R25) para el alivio del dolor en el postoperatorio de colecistectomía videolaparoscópica.

MÉTODO: Estudio aleatorio, placebo-controlado y doblemente encubierto con 40 pacientes sometidos a colecistectomía videolaparoscópica divididos en dos grupos: G1 (n = 20) que recibió 80 mL

INTRAPERITONEAL ADMINISTRATION OF 50% ENANTIOMERIC EXCESS (S75-R25) BUPIVACAINE
IN POSTOPERATIVE ANALGESIA OF LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY

de solución de bupivacaína S75-R25 a 0,125% intraperitoneal al final de la operación; y GII (n = 20) que recibió 80 mL de solución fisiológica a 0,9%. Los dos grupos recibieron 40 mg de tenoxicán y 30 mg.kg⁻¹ de dipirona, por vía venosa, poco antes del final de la operación. La analgesia en el postoperatorio (PO) se hizo con tramadol. Se evaluaron las puntuaciones de dolor en reposo, al sentarse y en la maniobra de Valsalva, según la escala numérica al despertar y 2, 4, 8, 12 y 24 horas en el PO; la presencia de dolor en el hombro; el tiempo para la primera solicitud del analgésico y su consumo acumulativo.

RESULTADOS: Hubo una diferencia estadística significativa entre los puntajes de dolor a las 12 horas en el PO con el paciente en reposo (GI < GII). El tiempo de la primera solicitud de tramadol fue mayor en el GI y en su consumo menor en este grupo, sin embargo esas diferencias no fueron significativas.

CONCLUSIONES: La instilación intraperitoneal de 80 mL de bupivacaína S75-R25 a 0,125%, proporcionó bajos puntajes de dolor en reposo de forma significativa solamente a las 12 horas de PO de colecistectomía videolaparoscópica.