

Ropivacaína: Estado Atual e Perspectivas Futuras*

Maria dos Prazeres B Simonetti, TSA¹

Simonetti MPB - Ropivacaine: Current Status and Future Perspectives

KEY WORDS: ANESTHETICS, Local: ropivacaine

A existência de um composto com propriedades anestésicas locais, do grupo aminoamida, de longa duração de ação e relacionado à bupivacaína, foi anunciada por Covino, em 1986¹ e divulgada em nosso meio através da Revista Brasileira de Anestesiologia^{2,3}. Tratava-se do composto B, depois codificado como LEA 103, que posteriormente recebeu o nome genérico de ropivacaína, enquanto eram avaliadas suas propriedades anestésicas locais, em animais de laboratório⁴. Os resultados favoráveis que foram obtidos nesta fase pré-clínica permitiam expandir os ensaios para a espécie humana, encontrando-se a ropivacaína, atualmente, na fase 1 de investigação clínica.

A Origem Bizarra da Ropivacaína

Em 1957, Ekenstam e col⁵ sintetizaram uma série homóloga de composto com substituições N-alquílicas (metil, propil e butil) na estrutura pipecolil xilidida (Figura 1). Quando a substituição ocorreu com a introdução do radical metil, foi obtido o N-metil pipecolil xilidida ou metil PPX (mepivacaína); com o radical butil, o composto resultante foi o N-butil pipecolil-xilidida ou butil PPX (bupivacaína); finalmente com o radical propil, obteve-se o N-propil pipecolil xilidida, que viria a ser a ropivacaína. Inexplicavelmente este composto permaneceu guardado e incognito por quase 40 anos sem que fossem reveladas as razões pelas quais o propil PPX, não foi investigado na ocasião.

* Trabalho realizado no Laboratório de Anestésicos Locais do Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo
¹ Prof. Assistente Doutora

Correspondência para Maria dos Prazeres B Simonetti
Alameda Franca 1436 ap 161
01422-001 São Paulo - SP

Apresentado em 31 de agosto de 1994
Aceito para publicação em 10 de outubro de 1994

© 1995, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Revista Brasileira de Anestesiologia
Vol. 45: Nº 2, Março - Abril, 1995

O Caminho que Conduziu a Ropivacaína

A cardiotoxicidade da bupivacaína foi o determinante na investigação do composto propil PPX (ropivacaína).

A bupivacaína surgiu depois de um hiato de mais de 10 anos, desde a introdução da etidocaína. Esta foi logo abandonada devido não

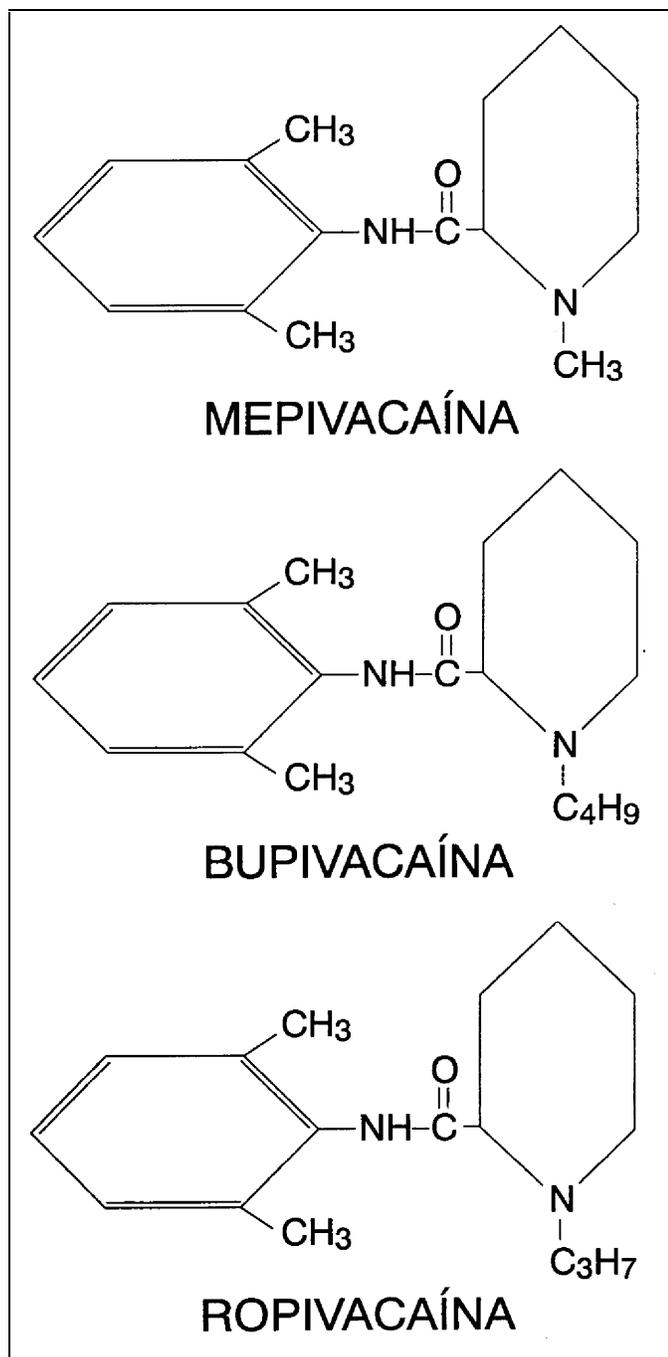


Fig 1 - Substituições N-alquílicas (metil, propil e butil) na estrutura pipercolil xilidida

só a sua alta lipossolubilidade como também por causar um bloqueio diferencial inverso, isto é, paralisia motora com analgesia inadequada⁶. Face ao insucesso da etidocaína, a bupivacaína passou a ser o anestésico local de eleição para a anestesia peridural, particularmente em Anes-

tesia Obstétrica.

A preferência pela bupivacaína decorreu de sua elevada potência e longa duração de ação, somando-se a estes atributos a vantagem de promover bloqueio diferencial sensitive-motor. A supremacia da bupivacaína porém foi logo questionada pelos relatos de grave toxicidade cardíaca, devido à superdosagem absoluta (injeção intravascular acidental) ou relativa, particularmente em parturientes⁷. Este efeito colateral grave ensejou inúmeros experimentos animais, e pelas conclusões obtidas comprovou-se que a bupivacaína exibe uma margem de segurança estreita, entre as concentrações plasmáticas que produzem convulsões e àquelas que resultam no colapso cardiovascular, se comparada à lidocaína. Por outro lado, a bupivacaína representa perigo potencial devido a sua propriedade arritmogênica, tendo se constatado arritmias ventriculares em pacientes⁸. As pesquisas animais, visando esclarecer esta arritmogenicidade, demonstraram que a bupivacaína produz alterações eletrofisiológicas, responsáveis pelo fenômeno de reentrada e taquicardia ventricular, não observados com a lidocaína^{9,10}.

Estando a cardiotoxicidade da bupivacaína bem documentada, foram desenvolvidos métodos para a prevenção da injeção intravenosa não intencional durante a realização de bloqueios anestésicos, e propostos meios terapêuticos, visando reverter a toxicidade cardíaca da bupivacaína^{11,13}. Apesar disso, quando o efeito tóxico da bupivacaína se manifesta no sistema cardiovascular, a reversão tem se mostrado difícil de ser administrada¹⁴, resultando por vezes, em êxito letal.

Essas evidências, culminaram na tentativa de obtenção de um agente anestésico local, que apresentasse as vantagens da bupivacaína, quanto a potência e duração de ação, porém com menor toxicidade cardíaca e menor propriedade arritmogênica. E não pareceu surpreendente que a busca do agente com este perfil recaísse no composto propil PPX, quimicamente relacionado à bupivacaína.

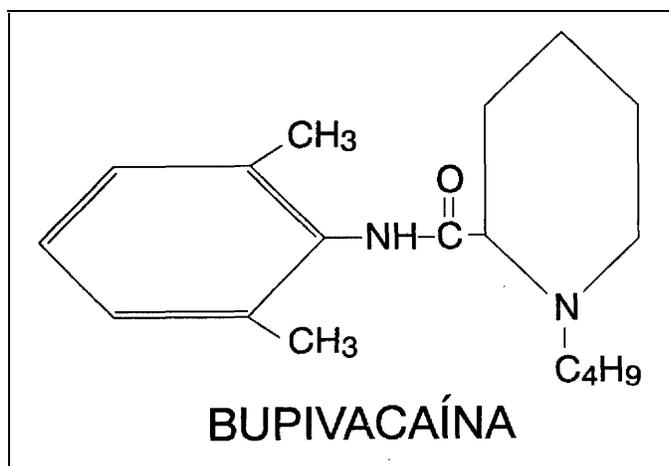


Fig 2 - Configuração da fórmula estrutural da bupivacaína

Cardiotoxicidade da Bupivacaína: Um Capricho Estereoisomérico?

A partir de 1969, os pesquisadores retomaram o interesse pela estereoquímica^{15,16}. É de se lamentar que este interesse não tenha surgido mais precocemente, pois sabe-se que em 1920, Maier havia descrito as diferenças nas respostas biológicas aos enantiômeros da cocaína¹⁷. Apesar disso, somente com o conhecimento da estereoisomeria foi possível, senão desvendar a toxicidade cardíaca da bupivacaína, pelo menos encontrar uma alternativa que viesse minimizar este efeito colateral: a procura de um anestésico local menos cardiotoxicó.

A bupivacaína é comercializada como uma mistura racêmica, contendo 2 isômeros óticos: o enantiômero R(+) e o enantiômero S(-). A existência de 2 isômeros óticos, ou enantiômeros, resulta da configuração da fórmula estrutural (Figura 2).

O composto butil pipercolil xilidida contém um carbono assimétrico ou quiral (de mão em Grego) ao qual se ligam grupos de átomos formando isômeros óticos que são imagens de espelho em 3 dimensões, com forma de uma

“mão direita” ou de “mão esquerda” e que não se superpõem. Os isômeros óticos se distinguem em solução por desviarem o plano da luz polarizada para a direita, no sentido dos ponteiros do relógio (direito ou *rectus*); ou por desviarem o plano da luz polarizada para a esquerda, no sentido contrário dos ponteiros do relógio (esquerdo ou *sinistro*).

Os isômeros são designados R(+) e S(-), respectivamente, de acordo com a nomenclatura moderna que obedece a um conjunto de regras, relacionadas aos grupos de átomos ligados ao carbono quiral 18. A bupivacaína, sendo racêmica, é óticamente neutra, pois o desvio da luz polarizada exercido por cada isômero ótico se anula.

Um aspecto importante em termos de estereoisomeria diz respeito ao uso clínico de compostos racêmicos. Tucker¹⁹ chama a atenção para a bupivacaína, que é uma mistura de 2 enantiômeros (RS-bupivacaína), que quando administrada ao paciente, na verdade, se está administrando 2 substâncias na proporção de 50:50, as quais embora tenham as mesmas propriedades físicoquímicas, são diferentes quanto a seus efeitos farmacológicos.

Com as pesquisas, pelas quais se investigaram os enantiômeros R(+) e S(-) da bupivacaína isoladamente, foi possível observar essa diferença em termos de efeitos: farmacológicos e toxicológicos. Quando os enantiômeros foram comparados quanto à potência e a duração da anestesia, concluiu-se que a S(-)-bupivacaína, se equivale ou até suplanta a R(+)-bupivacaína²⁰. Com o estudo da DL50, em animais, obteve-se que a R(+)-bupivacaína por via intravenosa ou subcutânea^{15,16}, matava camundongos, ratos e coelhos com doses 30% a 40% menores as da S(-)-bupivacaína, o que permitiu concluir que este enantiômero é menos cardiotoxicó. Enquanto Vanhoutte e cols 21 demonstraram a estereoseletividade dos enantiômeros da bupivacaína para os sítios de ligação dos canais rápidos de sódio. Os enantiômeros da bupivacaína foram investigados no músculo papilar isolado de cobaia e através de dados

eletrofisiológicos ficou demonstrado que a R(+)-bupivacaína deprime mais intensamente a V_{max} e induz um bloqueio frequência-dependente, bastante pronunciado. Esta estereoespecificidade foi também demonstrada em termos de permanência dos enantiômeros nos canais de sódio. Lee-Son e cols.²² provaram que o R(+)enantiômero se liga mais firmemente ao canal de sódio e se dissocia deste mais lentamente do que o enantiômero S(-). Assim, esta diferença entre os enantiômeros responde pela menor cardiotoxicidade do último. Seguramente o comportamento fast-in, *slow-out*, da bupivacaína descrito na década passada²³ e um atributo do enantiômero R(+).

Interação “Quirállica” Droga/Receptor

A estrutura do composto químico desempenha um papel decisivo na interação droga/receptor e, dependendo dessa, há diferenças nas respostas biológicas. Neste particular se enquadram os compostos quirállicos, que permitem a coexistência de 2 isômeros óticos, que embora tenham as mesmas propriedades físico-químicas têm perfil farmacológico diferente. Estes enantiômeros vão interagir no organismo, que é considerado um meio quiral por center macromolecular, (proteínas do receptor, por exemplo, dos canais iônicos) constituídas de aminoácidos estereoisoméricos. Os centros ativos destas proteínas, de certo, se modificaram em função da estereoisomeria dos aminoácidos constituintes. Para o entendimento da interação quirállica droga/receptor, utiliza-se a analogia com a “luva e a mão”. Neste sentido a luva direita (receptor) veste perfeitamente a mão direita (droga) e na hipótese da droga ser mão esquerda esta não se ajustaria à luva direita (receptor), O ajuste perfeito irá produzir um efeito biológico. Se o receptor é aquiral, ou suficientemente flexível, a comparação se faz com a “meia”, que veste indistintamente ambos os pés

(droga). Desta forma, procura-se explicar (embora de maneira simplista) as diferenças dos enantiômeros nos efeitos farmacológicos, para os quais contribuem a configuração dos receptores. Essas diferenças também se estendem a farmacocinética, pois proteínas, enzimas e sistema carregadores, são de natureza quiral. Com o advento da técnica de ensaios estereoseletivos de drogas pode-se atualmente selecionar estereoisômeros com vantagens quanto a efeitos: farmacológicos e toxicológicos, e com a avançada tecnologia na obtenção de isômeros puros, é possível, prepará-los em escala comercial¹⁹.

Ropivacaína: O Anestésico Local “Sinistro”

A semelhança dos seus congêneres, o composto propil pipecolil xilidida tem uma estrutura química contendo um carbono assimétrico, ao qual se ligam grupos diferentes de átomos. Coexistem nesta estrutura química dois isômeros óticos: o enantiômero R(+) e o enantiômero S(-). Os ensaios estereo-seletivos a que foram submetidos os isômeros e avaliados isolada e comparativamente, permitiram concluir a supremacia do isômero “sinistro” ou enantiômero S(-) (Figura 3).

Assim, *in vitro*²⁴, foi demonstrado que o enantiômero S(-) é menos arritmogênico e nos estudos *in vivo*²⁵, comprovou-se ser menos letal. De importância ainda, e que o enantiômero S(-) exibe uma potência bloqueadora do impulso nervoso e uma duração de ação que se equivalem a bupivacaína racêmica⁴. A eficácia do enantiômero S(-) e sua menor toxicidade potencial, favoreceram o nascimento da ropivacaína, como anestésico local para uso clínico.

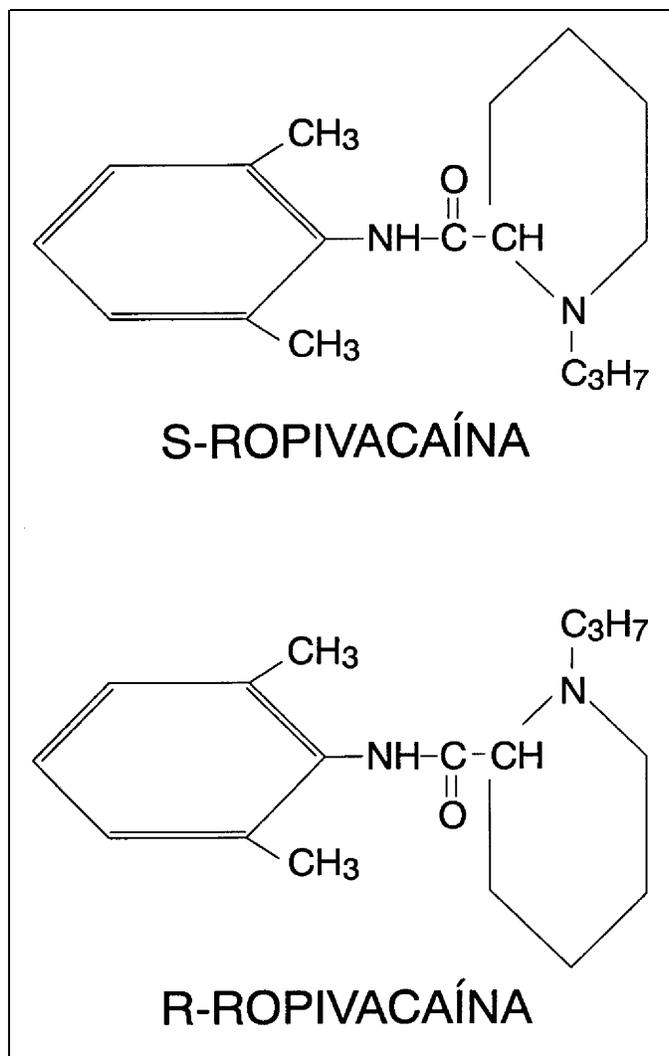


Fig 3 - Os dois isômeros óticos: o enantiômero R(+) e o enantiômero S(-) da ropivacaína.

Ropivacaína: Uma Estratégia Mercadológica?

Os resultados experimentais obtidos com o estudo individual dos estereoisômeros da bupivacaína, permitiram concluir que o enantiômero S(-) se mostrou tão potente em termos de efeitos farmacológicos quanto seu antípoda, o R(+), porém consideravelmente menos cardiotoxic. Face a estas vantagens, foi questionada a determinação de se investir na ropivacaína, e não se ter comercializado o enantiômero S(-) bupivacaína. Ao invés, preferiu-se retirar da es-

tante o composto propil pipercolil xilidida, onde esteve guardado durante quase 40 anos. Tucker¹⁹ insinua que houve razões comerciais nesta tomada de decisão.

Ropivacaína: Propriedades Físioquímicas

A ropivacaína apresenta a peculiaridade que a diferencia dos anestésicos convencionais (mepivacaína, prilocaína, bupivacaína e etidocaína) no que concerne a sua apresentação para uso clínico. Enquanto esses são comercializados como misturas racêmicas, a ropivacaína é preparada na forma do isômero puro, isto é 99% de isômero S(-).

A ropivacaína é apresentada como um sal: o cloridrato monohidratado do S(-) -propil-2'-6'-pipercolil xilidida. Seu peso molecular é 274 na forma básica, e 310 na forma de sal¹⁷.

As propriedades físicoquímicas são muito semelhantes as da bupivacaína, com exceção da lipossolubilidade. O coeficiente de partição da ropivacaína situa-se entre o da lidocaína e a da bupivacaína, e foi obtido pela medida da captação no tecido nervoso e na gordura extramural humana²⁶. A ropivacaína se liga 95% às proteínas plasmáticas e os valores do pKa, são iguais aos da mepivacaína e aos da bupivacaína, cerca de 8,1 (tabela I).

Tabela I - Propriedades Físicoquímicas da Ropivacaína e Bupivacaína

	Ropivacaína	Bupivacaína
Apresentação	Isômero S(-)	Mistura Racêmica
Peso Molecular	310	324
Coeficiente de Partição em n-heptano/água:* (lipossolubilidade)	6,1 (± 0,6)*	20,5 (± 2,1)
pKa	8,07	8,16
Ligação protéica	94%	96,6%

*Rosenberg e *cop*²⁶

Ropivacaína: A Fase Pré-Clínica

Em 1988, Akerman e col⁴ comprovaram a eficácia da ropivacaína como anestésico local. Experimentando a ropivacaína em preparações com nervo vago e nervo frênico, demonstraram que a ropivacaína bloqueia mais intensamente as fibras Aλ e C, enquanto que em outros modelos experimentais, o bloqueio motor foi de menor intensidade e duração, quando comparado ao da bupivacaína²⁵.

Este perfil anestésico, específico da ropivacaína para fibras sensoriais, se confirmou na fase I da investigação clínica, quando a ropivacaína foi usada em diferentes técnicas de anestesia regional.

Ropivacaína: A Fase I da Experimentação Clínica

Os primeiros estudos clínicos com a ropivacaína foram realizados na anestesia peridural tendo se mostrado um agente anestésico eficaz e de longa duração de ação^{27,28}. Na concentração de 0,5%, a ropivacaína mostrou-se semelhante a bupivacaína a 0,5% quanto ao bloqueio sensitivo, porém o bloqueio motor foi menos intenso e de menor duração. Entretanto quando a concentração da ropivacaína foi ensaiada nas concentrações de 0,75% e 1%, obteve-se diminuição da latência como também aumento da duração tanto do bloqueio sensitivo como do bloqueio motor²⁹. A ropivacaína foi também ensaiada no bloqueio do plexo braquial, equivalendo-se à bupivacaína quanto à instalação de efeito, extensão e duração da anestesia e também quanto à profundidade. Quando a ropivacaína foi usada na concentração de 0,25%, contudo, houve uma alta incidência de falhas, por isso a ropivacaína na concentração de 0,5% é recomendada para o bloqueio do plexo braquial³⁰.

A utilização da ropivacaína foi recentemente investigada na raquianestesia³¹. Na concentração de 0,75% sem adição de glicose, obteve-se uma analgesia excelente e o bloqueio motor foi de boa qualidade, concluindo-se que a ropivacaína é segura e eficaz quando injetada intratecalmente.

Ropivacaína: Farmacocinética

Os estudos sobre a farmacocinética da ropivacaína são poucos e limitados. Uma avaliação mais completa aguarda a passagem da fase I da investigação para as fases subseqüentes, nas quais os ensaios clínicos são realizados em profundidade.

Em voluntários sadios, foi observada uma disponibilidade rápida da ropivacaína, cujo nível sanguíneo venoso, após uma injeção intravenosa, caiu de 1,5 µg para baixo de 10 ng, 6 horas após. Nenhum dos 6 indivíduos apresentou efeitos colaterais ou toxicidade³². Scott e col³³, procurando obter a média de concentração plasmática que fosse sintomática em termos de sinais premonitórios de intoxicação (zumbidos, gosto metálico ou visão dupla), encontraram que a ropivacaína produz estes sintomas entre os níveis de 1 a 2 µg/ml. Além desses níveis serem 25% mais alto, em relação à bupivacaína, os sintomas foram fugazes, comprovando a rápida disponibilidade da ropivacaína. A avaliação quanto a biotransformação da ropivacaína está na dependência de um ensaio clínico futuro. De momento, especula-se que a biotransformação da ropivacaína se assemelhe a da bupivacaína e a da mepivacaína. Desta forma aceita-se que, como ocorre com a bupivacaína³⁴, o PPX, seja o principal metabólito, o qual é produto da dealkilação hepática, cuja toxicidade representa 1/8 do produto originário. A ropivacaína *in natura* é excretada pelos rins numa quantidade muito baixa, entre 1% e 2%³⁵. Tomando-se como referência a excreção do PPX da bupivacaína,

que é altamente excretado pelos rins (na ordem de 50%), Rosenberg e Heavner³⁴ sugerem que a excreção do PPX deva ser auto-limitante, o que permite pressupor a ocorrência de acumulação na vigência da infusão prolongada com a bupivacaína e, por extensão, com a ropivacaína. Também espera-se que a ropivacaína se metabolize, dando a ropivacaína hidroxilada, ou PPX, além de produtos de conjugação, como ocorre no metabolismo da bupivacaína e mepivacaína.

No estudo da farmacocinética comparada Tucker¹⁹ recomenda cautela nas conclusões, pelo fato de que um simples isômero está sendo comparado com misturas racêmicas (mepivacaína e bupivacaína), isto é 1 contra 2.

Ropivacaína na Anestesia Obstétrica

Consoante as normas que regem a investigação clínica de um medicamento novo, é vedada a experimentação em pacientes grávidas, na fase I³⁶. Em razão disto, até 1992, não existiam relatos da utilização da ropivacaína na gravidez humana. Contudo, pelas conclusões das pesquisas em animais, foi possível anteciper que a ropivacaína viesse ocupar um lugar de destaque na Anestesia Obstétrica. A favor desta perspectiva, a ropivacaína exhibe a característica de produzir bloqueio sensitivo-motor mais pronunciado do que a bupivacaína, acrescida da vantagem de ser expressivamente menos cardiotoxicidade^{4,26,37}. Este perfil farmacológico, por si só, favorece a Anestesia Obstétrica.

O primeiro estudo, comparando bupivacaína à ropivacaína pela técnica peridural no alívio da dor de parto em humanos, foi conduzido por McCrae e col³⁸. A este se seguiu, o trabalho de Camann e col³⁹, no qual compararam ambos os anestésicos locais no bloqueio peridural para cesariana eletiva. As conclusões obtidas nessas investigações, confirmam a eficácia da ropivacaína exibindo um perfil farmacológico semelhante à bupivacaína, diferindo

apenas quanto à maior latência e menor duração do bloqueio. Todavia, em termos de vitalidade fetal, avaliada pelo índice de Apgar, estado ácido-básico e teste neurocomportamental, não houve diferença entre os dois anestésicos locais.

Como subsídio para a utilização da ropivacaína na Anestesia Obstétrica, existem os estudos realizados por Santos e col⁴⁰, permitindo concluir que a ropivacaína não compromete o fluxo sanguíneo uterino de ovelhas prenhas, bem como a infusão intravenosa, não induziu complicações materno-fetais,

Embora a ropivacaína se caracterize pela propriedade vasoconstritora, evidenciada pela diminuição do fluxo sanguíneo peridural humano⁴¹, essa característica não afetou a circulação placentária de ovelhas prenhas. Em contrapartida, a vasoconstrição se mostrou vantajosa no sentido de aumentar a eficácia e duração do bloqueio peridural²⁴,

Na avaliação farmacocinética na gravidez, tem-se que levar em conta a diminuição do metabolismo hepático das drogas. Atribui-se esta particularidade à inibição competitiva entre as oxidases microsossomais e os hormônios da gravidez: progesterone e β estradiol¹⁷. Com os estudos farmacocinéticos conduzidos em ovelhas prenhas e não prenhas, os níveis plasmáticos da ropivacaína encontrados nas ovelhas prenhas foram 30% mais altos. Apesar disso, estes aumentos não interferiram no fluxo sanguíneo placentário, na vitalidade fetal, ou na toxicidade materna e fetal, mesmo com níveis plasmáticos de 2,5 μ g/ml⁴². Este resultado favorável é atribuído, em parte, à afinidade da ropivacaína pelas proteínas plasmáticas, na gravidez⁴³.

Ropivacaína: Toxicidade Sistêmica

A escolha do enantiômetro S(-) do composto propil pipecolil xilidida, foi precedida de estudos realizados comparativamente entre seus isômeros óticos, em termos de estereoespecificidade para os canais de sódio do nervo e

do coração. Como já mencionado, o enantiômero S(-) ou ropivacaína se mostrou eficaz como um agente anestésico local e expressivamente menos cardiotoxic, restando portanto a investigação mais acurada da toxicidade sistêmica em humanos.

A ropivacaína, ou enantiômero S(-), vem sendo exaustivamente comparada à bupivacaína quanto a sua toxicidade sistêmica em animais. Utilizando-se um modelo experimental com cães ⁴⁴, a toxicidade aguda foi estudada nas doses que induzisse convulsão, comparando ropivacaína com bupivacaína. A conclusão a que chegaram os pesquisadores foi que, tanto um quanto o outro anestésico induz convulsão, nas mesmas doses. Entretanto, a bupivacaína provocava um número maior de mortes e arritmias ventriculares. Estes resultados permitiram concluir que a ropivacaína tem uma margem de segurança maior entre a dose convulsivante e a dose letal, além de menor poder arritmogênico.

Com a injeção de ropivacaína ou de bupivacaína na artéria coronária anterior descendente de porcos ⁴⁵, foram estudadas as alterações sobre o ECG. Ambos os anestésicos locais alargaram o complexo QRS, entretanto, foi necessária uma dose duas vezes maior de ropivacaína para induzir esta alteração. Posteriormente foi realizada *in vitro* a comparação da toxicidade dos dois anestésicos locais. Moller e Covino ⁴⁶ utilizando a preparação fibra de Purkinje-músculo ventricular, obtiveram depressão dos potenciais de ação tanto na fibra de Purkinje como no músculo ventricular e bloqueio de condução entre ambos, e que foram consistentemente menos intensos com a ropivacaína.

Em humanos, apesar das limitações impostas na investigação de toxicidade aguda, pode-se avaliar o potencial cardiotoxic entre anestésicos locais. Desta forma, Scott e col ³³ infundiram ropivacaína e bupivacaína em voluntários, realizando um estudo duplamente encoberto, para detectar os sintomas de toxicidade dos dois anestésicos locais, no sistema nervoso central e cardiovascular. As alterações observadas em ambos os sistemas ocorriam com os

níveis plasmáticos 25% mais altos de ropivacaína em relação aos da bupivacaína.

Estas conclusões quanto à menor toxicidade de ropivacaína, por certo, contribuíram para o prosseguimento na avaliação deste anestésico local, a julgar pelo grande número de pesquisa básica e clínica em quase todo o mundo, e cujos resultados demonstram haver unanimidade na comprovação da menor toxicidade cardíaca e eficácia da ropivacaína, como anestésico local. Em última análise, tenha sido a cardiotoxicidade da bupivacaína e suas consequências a mola propulsora para a busca de um agente mais seguro, entende-se o alto investimento voltado à experimentação básica e clínica com a ropivacaína, visando sua introdução na Anestesia Clínica.

Concluindo, parece ser a ropivacaína um anestésico local eficaz e com toxicidade sistêmica consideravelmente menor, prometendo não só suceder a bupivacaína, como suplantá-la. Contribui para tanto, sua formulação simples, que deve poupar o organismo de ter que lidar com dois compostos, cada qual com seu perfil estereoisomérico particular.

Simonetti MPB - Ropivacaína: Estado Atual e Perspectivas Futuras

UNITERMOS: ANESTÉSICOS, Local: ropivacaína

Agradecimentos

Ao Prof Dr Jaime Antonio Aboin Sertie, pela contribuição afetuosa e competente, na revisão do texto.

REFERÊNCIAS

01. Covino BG - One hundred years plus two of Regional Anesthesia. Labat lecture, 1986, 11 th Annual Scientific Meeting of the American Society of Regional Anesthesia. San Antonio, Texas-USA.

02. Simonetti MPB - Cem anos mais dois de Anestesia Regional: Rev Bras Anesthesiol, (Cartas ao Editor), 1986; 36: 339-334.
03. Simonetti MPB - Cloridrato monoidratado de ropivacaína: O sucessor da bupivacaína? Rev Bras Anesthesiol (Cartas ao Editor), 1987; 37: 149-150.
04. Akerman B, Helberg IB, Trossvik C-Primary evaluation of the amino amide agent ropivacaína (LEA 103). Acta Anesthesiol Scand, 1988; 32: 571-578.
05. Ekénstram BAF, Egner B, Pettersson G - N-alkil pyrrolidine and N-alkil piperidine carboxylic acid amides. Acta Chem Scand, 1957; 11: 1183-90.
06. Gissen AJ, Covino BG, Gregus J - Differential sensitivity of fast and slow fibers in mammalian nerves.III. Effect of etidocaine and bupivacaine on fast/slow fibers. Anesth Analg, 1982; 61: 570-575.
07. Albright GA - Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine and bupivacaine. Anesthesiology, 1979; 285-7.
08. Mallampati SR, Liu PL, Knapp RM - Convulsions and ventricular tachycardia from bupivacaine with epinephrine: successful resuscitation. Anesth Analg, 1984; 63: 856-9.
09. Kotelko DM, Shnider SM, Dailey PA et al - Bupivacaine-induced cardiac arrhythmia in sheep. Anesthesiology, 1984; 60: 10-18.
10. Hotvedt R, Refsum H, Helgesen KG - Cardiac electrophysiologic and hemodynamic effects related to plasma levels of bupivacaine in the dog. Anesth Analg, 1985; 64: 388-394.
11. Davis NL, de Jong RH - Successful resuscitation following massive bupivacaine overdose. Anesth Analg, 1982; 61: 62-64.
12. Kasten GW, Martin ST - Bupivacaine cardiovascular resuscitation after massive intravenous bupivacaine overdosage in anesthetized dog. Anesth Analg, 1985; 64: 491-497.
13. Kasten GW, Martin ST - Bupivacaine cardiovascular toxicity: comparison of treatment with bretylium and lidocaine. Anesth Analg, 1985; 64: 911-916.
14. Long WB, Rosenblum S, Grady IP - Successful resuscitation of bupivacaine-induced cardiac arrest using cardiopulmonary bypass. Anesth Analg, 1989; 69: 403-406.
15. Luduena FP - Duration of local anaesthesia. Ann Rev Pharmacol, 1969; 503-520.
16. Aberg G - Toxicological and local anaesthetic effect of optically active isomers of two local anaesthetic compound. Acta Pharmacol Toxicol, 1972; 31: 273-286.
17. De Jong RH - Local anesthetics. St. Louis, Mosley-Year Book, 1994.
18. Morrison and Boyd - organic chemistry. 5th edition, Allynand Bacon, Inc, 1959; 123-163.
19. Tucker GT- Stereoisomerism. 18th Annual Meeting ASRA, 1993; 272-275.
20. Aps C, Reynolds F - An intradermal study of the local anaesthetic and vascular effect of the isomers of bupivacaine. Br J Clin Pharmacol, 1978; 6: 63-68.
21. Vanhoutte F, Vereecke J, Verbeke N, Carmeliet E - Stereoselective effects of the enantiomers of bupivacaine on the electrophysiological properties of the guinea pig papillary muscle, Br J Pharmacol, 1991; 103: 1275-1281.
22. Lee Son, Wang GK, Concus A et al - Stereoselective inhibition of neuronal sodium channel by local anesthetics. Evidence for two sites for action? Anesthesiology, 1992; 77: 324-335.
23. Clarkson CW, Hondeghem LM - Mechanism for bupivacaine depression of cardiac conduction: fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery from block during diastole. Anesthesiology, 1985; 62: 396-405.
24. Arlock P - Actions of three local anaesthetics: lidocaine, bupivacaine and ropivacaine on guinea pig papillary muscle sodium channels (V. max), Pharm Toxicol, 1988, 63: 96-104.
25. Feldmann HS, Covino BG - Comparative motor-blocking effects of bupivacaine and ropivacaine, a new amino amide local anesthetic, in the rat and dog. Anesth Analg, 1967; 1042-1047.
26. Rosenberg PH, Kytta J, Alila A - Absorption of bupivacaine, etidocaine, lignocaine and ropivacaine into N-heptane, rat sciatic nerve and human extradural and subcutaneous. Br J Anaesth, 1986; 58: 310-314.
27. Brown D, Carpenter R, Thompson G - Comparison of 0,5% ropivacaine and 0.5% bupivacaine for epidural anesthesia in patients undergoing lower extremity surgery. Anesthesiology, 1990; 72: 633-636.
28. Conception M, Arthur G, Steele S, Bader A, Covino B - A new local anesthetic ropivacaine. Its epidural in humans. Anesth Analg, 1990; 70: 80-85.
29. Zaric D, Axelsson K, Nydahl P et al - Sensory and motor blockade during epidural analgesia with 1%, 0.75% and 0.5% ropivacaine-a double-blind study. Anesth Analg, 1991; 72: 509-515.
30. Winnie A - Ropivacaine: its use for brachial plexus block. 16th Annual Meeting ASRA, 1991; 70.
31. Kleef JW, Veering Bth, Burro AGL - Spinal anes-

- thesis with ropivacaine: a double-blind study on the efficacy and safety of 0.5% and 0.75% solution in patients undergoing minor lower limb surgery. *Anesth Analg*, 1994; 1125-1130.
32. Lee A, Fagan D, Lamont M et al - Disposition kinetics of ropivacaine in humans. *Anesth Analg*, 1989; 69:736-738.
 33. Scott BD, Lee A, Fagan D et al - Acute toxicity of ropivacaine compared with that bupivacaine. *Anesth Analg*, 1989; 563-569.
 34. Rosenberg PH, Heavner J E - Acute cardiovascular and central nervous system toxicity of bupivacaine and desbutylbupivacaine in the rat. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1992; 36:138-141.
 35. Rutten AJ, Mather LE, Nancarrow C et al - Cardiovascular effects and regional clearances of intravenous ropivacaine in sheep. *Anesth Analg*, 1990; 70:577-582.
 36. Sertie JAA, Basile AC - Princípios gerais de avaliação de fármacos. Em: *Farmacologia Integrada*. Vol II, São Paulo, Atheneu, 1988; 17:23.
 37. Reiz S, Haggmarks, Johansson G, Nath S - Cardiotoxicity of ropivacaine - a new amide local anesthetic agent. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1989; 33:93-98.
 38. McCrae AF, Jozwiak H, McClure JH - Bupivacaine versus ropivacaine in obstetric epidural analgesia. *Reg Anesth (Supp)*, 1993; 64.
 39. Camann W, Datta S, Bader A et al - Comparison of 0.5% bupivacaine and 0.5% ropivacaine for elective cesarean section. *Anesthesiology (Supp)*, 1994; 18: A1131.
 40. Santos AC, Arthur GR, Roberts DL et al - Effect of ropivacaine and bupivacaine on uterine blood flow in pregnant ewes. *Anesth Analg*, 1992; 74:62-67.
 41. Dahl JB, Simonsen L, Mogensen T et al - The effect of 0,5% ropivacaine on epidural blood flow. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1990; 34:308-310.
 42. Santos AC, Pedersen H, Sallusto et al - Pharmacokinetics in non pregnant and pregnant ewes, *Anaesth Analg*, 1990; 70:262-266.
 43. Santos AC, Arthur GR, Pedersen H et al - Systemic toxicity of ropivacaine during ovine pregnant. *Anesthesiology*, 1991; 75:137-141.
 44. Feldman H, Arthur GR, Covino BG - Comparative systemic toxicity of convulsant and supraconvulsant doses in intravenous ropivacaine, bupivacaine and lidocaine in the conscious dog. *Anesth Analg*, 1989; 69:794-801.
 45. Reiz S, Haggmark S, Johansson G, Nath S - Cardiotoxicity of ropivacaine – a new amide local anesthetic agent. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1989; 33:93-98.
 46. Moller RA, Covino BG - Cardiac electrophysiology properties of bupivacaine and lidocaine compared with those of ropivacaine, a new amide local anesthetic, *Anesthesiology*, 1990; 72:322-329.