

Comparação entre Bupivacaína Racêmica e Levógira a 0,5%. Estudo em Anestesia Peridural para Cirurgia de Varizes *

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

RESUMO

Delfino J, Vale NB, Magalhães Filho E - Comparação entre Bupivacaína Racêmica e Levógira a 0,5%. Estudo em Anestesia Peridural para Cirurgia de Varizes

Justificativa e Objetivos - A bupivacaína racêmica RS(±) apresenta dois isômeros ópticos: o dextrógiro D(+) e o levógiro S(-), que é menos cardiotoxico. A finalidade deste trabalho foi comparar a eficácia entre a bupivacaína racêmica e a levógira na anestesia peridural lombar para cirurgia de varizes.

Método - O estudo envolveu 30 pacientes com idades entre 15 e 65 anos, estado físico ASA I ou II, programados para cirurgia eletiva de varizes dos membros inferiores. Em teste aleatório e duplamente encoberto, os pacientes foram divididos em dois grupos de 15: Grupo racêmico (20 ml - 100 mg de bupivacaína racêmica pura a 0,5%) e grupo levógiro (20 ml - 100 mg de bupivacaína levógira a 0,5% sem adjuvante). Foram comparadas as características do bloqueio sensitivo e motor bem como a incidência de efeitos colaterais.

Resultados - Não houve diferença significativa em relação a latência, a qualidade, ao nível máximo do bloqueio sensitivo e a duração da analgesia obtidos. O bloqueio motor foi significativamente mais intenso no grupo da bupivacaína racêmica. Foi mínima a incidência de efeitos colaterais em ambos os grupos.

Conclusões - Os resultados confirmaram a influência da quiralidade da bupivacaína na eficácia do bloqueio peridural. Os resultados obtidos sugerem que a levobupivacaína a 0,5% estará bem indicada em cirurgias dos membros inferiores e, especialmente, naquelas em que o relaxamento muscular profundo não seja obrigatório.

UNITERMOS - ANESTÉSICOS: Local, bupivacaína, levobupivacaína; TÉCNICAS ANESTÉSICAS: Regional, peridural

SUMMARY

Delfino J, Vale NB, Magalhães Filho E - Comparison Between 0.5% Racemic and Levogyrous Bupivacaine in Epidural Anesthesia for Varicose Vein Surgery

Background and Objectives - RS(±) bupivacaine is a racemic drug with two enantiomers: R(+) and S(-) which is less cardiotoxic. The aim of this study was to evaluate the clinical efficacy of 0.5% plain RS(±) bupivacaine as compared to 0.5% plain S(-) bupivacaine in lumbar epidural anesthesia for elective varicose vein surgery.

Methods - This randomized double-blind study involved 30 patients aged 15 to 65 years, physical status ASA I or II, scheduled for elective lower limb varicose vein surgery and allocated into two different groups: racemic group (20 ml - 100 mg of 0.5% RS(±) plain bupivacaine) and levogyrous group (20 ml - 100 mg of 0.5% S(-) plain bupivacaine). Characteristics of sensory and motor block as well as the incidence of side effects were investigated.

Results - There were no significant differences as to onset, spread and duration of sensory. Motor block was significantly deeper in the racemic group. Block side effects were negligible for both groups.

Conclusions - Findings have confirmed bupivacaine's chirality in epidural block. Evidences suggest that S(-) bupivacaine should be better indicated for lower limb surgery whenever a deep muscle relaxation is not required.

KEY WORDS - ANESTHETICS: Local, bupivacaine, levogyrous bupivacaine; ANESTHETIC TECHNIQUES: Regional, epidural

* Trabalho realizado na Clínica Materna - Natal - RN

1. Professor de Anestesiologia da UFRN; Responsável pelo CET/SBA de Natal, RN

2. Professor de Farmacologia e Anestesiologia da UFRN; Co-responsável pelo CET/SBA de Natal, RN

3. Anestesiologista do Hospital Universitário Onofre Lopes - UFRN; Instrutor do CET/SBA de Natal, RN

Apresentado em 13 de julho de 1998

Aceito para publicação em 25 de setembro de 1998

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

© 1999, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

A cardiotoxicidade intrínseca da bupivacaína racêmica, até agora comercializada com finalidade anestésico-cirúrgica, constituiu-se no grande obstáculo para sua ratificação como agente de escolha definitivo na anestesia regional para cirurgias de longa duração¹⁻³. Estudos clínicos experimentais com a amino-amida S(-) ropivacaína, isômero levógiro puro, demonstraram maior segurança clínica, em função de sua menor cardiotoxicidade, intensificando pesquisas sobre o fenômeno da estereo-seletividade enantiomérica dos anestésicos locais⁴⁻⁸. Estudos básicos e pré-clínicos têm demonstrado que o enantiômero S(-) bupivacaína também é menos cardiotoxico, ainda quando mantidas as propriedades farmacológicas da mistura racêmica⁴⁻¹¹.

O presente estudo teve por objetivo comparar a eficácia da bupivacaína racêmica (RS(±)) com a levógira (S(-)) na anes-

tesia peridural lombar para cirurgia de varizes dos membros inferiores.

MÉTODO

Após aprovação da Comissão de Ética e o consentimento formal, participaram do estudo 30 pacientes do sexo feminino, com idade entre 15 e 65 anos, estado físico ASA I ou II, escaladas para cirurgias de varizes e submetidas a anestesia peridural, em estudo duplamente encoberto e aleatório, com bupivacaína racêmica ou levógira.

As amostras foram fornecidas codificadas pelo laboratório e a equipe de anestesiologia desconhecia o tipo de anestésico local de cada apresentação. As ampolas foram descodificadas somente por ocasião da análise dos dados, quando então foram constituídos os grupos Racêmico (RS(±) Bupivacaína a 0,5%) e Levógira (S(-) Bupivacaína a 0,5%), com quinze pacientes em cada grupo.

Na visita pré-anestésica não foi prescrita nenhuma medicação.

Após venóclise e monitorização (PA, FC, SpO₂), foi iniciada infusão de solução glicosada a 5% e realizado bloqueio peridural no espaço L₃₋₄ com a paciente em posição sentada, logo após a infiltração da pele e subcutâneo com lidocaína a 1% sem adrenalina. O espaço peridural foi identificado pela perda de resistência à injeção de ar sob pressão contínua, sendo injetado lentamente (4,0 ml/min) o volume de 20 ml (100 mg) de uma das soluções de bupivacaína previamente codificadas.

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

1. Latência - tempo decorrido entre o final da injeção peridural e a ausência de dor à picada de agulha na área sensitiva correspondente ao nível de punção.
2. Nível superior do bloqueio - Nível mais alto de ausência de resposta à picada de agulha (intervalo de 2 min) após três estimulações sucessivas.
3. Tempo máximo de dispersão cranial - tempo decorrido entre a injeção peridural e o momento em que foi atingido o nível máximo de bloqueio sensitivo.
4. Duração da analgesia cirúrgica - tempo decorrido entre a injeção peridural e o momento em que o paciente apresentasse a primeira queixa espontânea de dor não estimulada, levando à prescrição de analgésico por via sistêmica.
5. Na avaliação do bloqueio motor, utilizou-se a escala de Bromage¹².

A monitorização consistiu em: Pressão Arterial (PA), Frequência Cardíaca (FC), Eletrocardiograma (ECG) e saturação da hemoglobina pelo oxigênio no oxímetro de pulso (SpO₂). A aferição da PA foi feita em tempos programados na sala de operação (SO): antes da punção; após a injeção do anestésico e retorno ao decúbito dorsal; a cada cinco minutos na primeira hora; a cada 15 minutos após a 2ª hora.

Foram registradas intercorrências adversas na SO e na sala de recuperação pós-anestésica (SRPA) dor à injeção, tremores, náuseas, vômitos, bradicardia (igual ou inferior a 50 bpm), hipotensão arterial (redução igual ou superior a 25% do controle) e diminuição da SpO₂ (abaixo de 90%).

A comparação estatística entre as medidas intervalares (dados demográficos, latência, duração e tempo de dispersão) foi feita pelo teste em *t* de Student. A comparação das medidas não paramétricas foi feita pelo teste exato de Fisher (moda do nível de dispersão) e pelo Qui-quadrado (mediana dos graus de Bromage e da incidência de efeitos colaterais).

RESULTADOS

As características demográficas dos pacientes não exibiram diferenças significativas entre os dois grupos. No entanto, a duração da cirurgia de varizes foi significativamente menor (*p*<0,01) para o grupo da levobupivacaína (Tabela I).

Tabela I - Características Demográficas e Duração da Cirurgia

Parâmetros	Grupo Racêmico	Grupo Levógira
Idade (anos)	43,6±8,6 (29-53)	37,8±13,4 (15-59)
Peso (kg)	65,2±12,9 (50-92)	55,1±6,9 (52-76)
Altura (m)	1,61±0,09 (1,47-1,81)	1,57±0,06 (1,46-1,72)
Duração da Cirurgia (min)	151±60 (65-235)	88±38* (45-165)

Média ± DP: * *p*<0,01 (*t* de Student)

Na tabela II estão representados a latência da analgesia pesquisada com picada de agulha, bem como o nível mais alto de bloqueio sensitivo. Não houve diferença no tempo de latência, bem como no nível de bloqueio em ambos os grupos.

Tabela II - Latência de Analgesia e Tempo para Atingir Nível mais Alto de Bloqueio Sensitivo

	Grupo Racêmico	Grupo Levógira
Latência de analgesia (min)	7,9±4,3	6,5±5,3
Tempo de dispersão máxima (min)	15,5±5,6	17,2±2,2
Nível máximo (moda)	T9 (T3-T10)	T10 (T4-T12)

Média ± DP: Sem diferença estatística significante

Na tabela III estão expressos o tempo entre o início da analgesia após a injeção peridural e a primeira queixa espontânea de dor no local da cirurgia. Apenas três pacientes do grupo racêmico (26,6%) necessitaram de analgésico após a sétima hora de pós-operatório e três do grupo levógira (26,6%) após a quarta hora. Não houve diferença significativa entre os grupos.

Tabela III – Tempo da Primeira Queixa Espontânea de Dor

	Grupo Racêmico	Grupo Levógiro
Tempo de Analgesia Residual (h)	8,6±4,3	6,9±1,7
Intervalo	(5-23h)	(3-9,5h)
Nº de Pacientes que solicitaram analgésico no pós-operatório	3(26,6%)	3(26,6%)

Sem significância estatística

Não houve diferença significativa quanto ao nível mais alto de bloqueio sensitivo (Tabela II). No entanto, o grau de bloqueio motor (escala de Bromage-1978) foi mais intenso no grupo da bupivacaína racêmica (Figura 1).

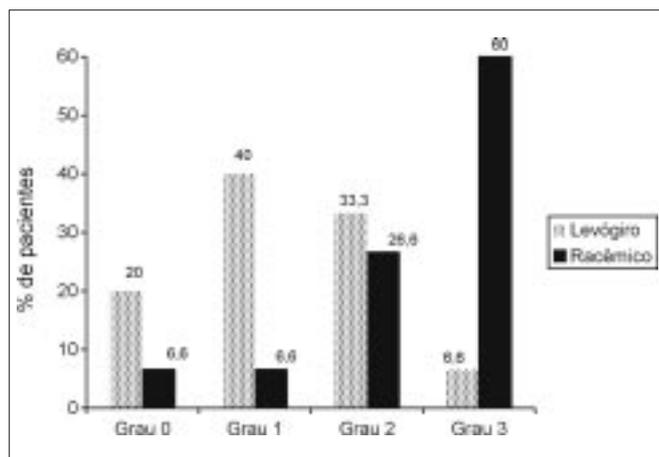


Figura 1 - Graus de Bloqueios Motor (Bromage)

Os eventos adversos mais comuns estão representados na tabela IV. A baixa incidência de efeitos colaterais nos dois grupos refletiu a boa qualidade analgésica dos dois isômeros da bupivacaína na anestesia peridural. Clinicamente, o único fato que preocupou foi a ocorrência de parestesia prolongada em uma paciente (23 horas) no grupo da bupivacaína racêmica.

Tabela IV – Incidência de Eventos Adversos na Per-Operatórios

	Grupo Racêmico	Grupo Levógiro
Hipotensão Arterial *	3 (26,6%)	2 (13,3%)
Bradycardia **	0	0
Tremores	0	1 (6,6%)
Parestesia prolongada	1 (6,6%)	0
Náuseas e Vômitos	0	0
Dor à injeção	3 (26,6%)	1(6,6%)

* PAS < 25% do controle

** FC < 50 bpm

A qualidade da analgesia obtida foi suficiente para a realização de cirurgia de varizes sem nenhuma analgesia complementar.

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo demonstraram que a anestesia peridural lombar com a levobupivacaína proporciona boa analgesia com finalidade cirúrgica similar a da bupivacaína racêmica na concentração de 0,5% (100 mg), desde que não seja necessário relaxamento profundo da musculatura esquelética. Possivelmente, para obter da S(-)bupivacaína um relaxamento motor mais adequado, seria necessário aumentar sua concentração, como tem sido observado nos trabalhos publicados com a ropivacaína que é, também, um enantiômero levógiro puro⁴⁻⁷.

A presença do carbono quirálico ou assimétrico em algumas amino-amidas anestésicas locais permite a resolução de enantiômeros com perfil farmacológico diverso (exceto lido-caína que não possui carbono quirálico). Os estudos sobre o perfil farmacológico e a eficácia anestésico- cirúrgica dos anestésicos locais do grupo amida exibem resultados muito promissores em função da quiralidade, sobretudo quando ficou demonstrado ser a forma levógira menos cardiotoxica que a forma racêmica ou que o isômero dextrógiro¹³⁻¹⁵.

Por um lado, a menor toxicidade sistêmica poderia estar relacionada com o efeito vasoconstritor intrínseco da forma levógira, assegurando menor absorção a partir do local de injeção com redução do nível plasmático, peculiaridade, já há muito conhecida da cocaína, o primeiro anestésico natural levógiro^{9,16-18}. Por outro, a D(+)bupivacaína exibe maior potencial depressor cardíaco do que a forma levógira ou racêmica^{4,11,13-15}. Os canais de sódio, receptores-alvo mais importantes do miocárdio no efeito sistêmico dos anestésicos locais, são constituídos de amino-ácidos levógiros. Entretanto, com relação à bupivacaína racêmica, sua especificidade é mais pronunciada com o isômero R(+) do que com o S(-)^{9,16}.

Quando agem no organismo, as substâncias o fazem a partir de uma relação preferencial levógira, uma vez que as proteínas e enzimas têm esta disposição e a interação do fármaco será tanto melhor quanto maior for o encaixe com o receptor^{9,16}.

Por ser um meio quirálico, o organismo possui receptores farmacológicos e de transporte formados de aminoácidos passíveis de estereoisomeria. Os efeitos biológicos das drogas poderiam diferenciar-se quantitativa e qualitativamente, a depender também da configuração dos receptores que com elas interagem. A ligação com proteínas, enzimas e transportadores poderia, também, implicar em importantes diferenças farmacocinéticas⁹⁻¹¹⁻¹⁶.

Tais evidências facilitariam, em parte, o raciocínio sobre a cardiotoxicidade da forma RS(±) bupivacaína, que possui ambos os enantiômeros em proporção equimolecular (50%). Entretanto permite uma aparente e paradoxal mais fácil ligação com sua forma dextrógiro (R+), inclusive proporcionando efeito mais prolongado⁹.

Embora utilizando método aleatório, a distribuição dos pacientes não foi uniforme quanto à duração média das cirurgias, pois o tempo cirúrgico foi significativamente menor no grupo levógiro (88 ± 38 minutos) em relação ao racêmico (152 ± 60

minutos) (Tabela I). No entanto, a duração e a qualidade da analgesia obtida foi adequada para a realização do ato cirúrgico em ambos os grupos. A tendência para analgesia mais prolongada no grupo racêmico em relação ao levógiro não apresentou significância estatística. Vale salientar que, mesmo sem medicação pré-anestésica, nenhum paciente necessitou de medicação analgésica suplementar no per-operatório. Apenas um paciente do grupo levógiro foi medicado no per-operatório com 25 mg de meperidina para controle de tremores, efeito colateral comum na anestesia peridural e mais relacionado com o desequilíbrio térmico após o bloqueio¹⁹⁻²⁰. A maioria dos pacientes não necessitou de analgésico ou sedativo nas primeiras 24 horas de pós-operatório. Somente após a sétima hora, três pacientes do grupo racêmico necessitaram de analgésico sistêmico complementar (bloqueador de ciclo-oxigenase) bem como três do grupo levógiro, após a quarta hora de pós-operatório. Esta analgesia residual prolongada representou benefício clínico em ambos os grupos. No entanto, não se pode descartar a vantagem da menor cardiotoxicidade da forma levógiro na utilização de bloqueios regionais que implicam na utilização de grandes massas de anestésico local, como a peridural.

A diferença mais evidente entre os grupos ocorreu no bloqueio motor (Fig. 1), pois o grau de relaxamento muscular máximo alcançado no grupo racêmico (grau 3) foi mais intenso do que no levógiro (grau 1). A maioria dos pacientes do grupo levógiro ajudou ativamente a enfermagem na passagem da mesa cirúrgica para a maca de transporte para a SRPA. A presença do bloqueio diferencial sensitivo-motor da bupivacaína e, especialmente da ropivacaína, reproduziu-se na anestesia peridural com a levobupivacaína, ou seja: a analgesia duradoura contrasta com o bloqueio motor de menor intensidade e de menor duração. O bloqueio motor menos intenso poderia ser mais vantajoso em cirurgias onde o relaxamento muscular fosse menos importante, como a correção cirúrgica de varizes dos membros inferiores e nos procedimentos ambulatoriais em que a alta precoce é uma exigência para o gerenciamento do custo hospitalar.

Quanto ao aparecimento de intercorrências clínicas adversas no per-operatório, vale salientar que não foram clinicamente relevantes para o êxito da cirurgia.

Apenas um paciente do grupo levógiro (6,6%) e três do racêmico (26,6%) queixaram-se de desconforto à injeção apesar da baixa velocidade empregada (Tabela IV). Foi nula a presença de náuseas ou vômitos e de diminuição da SpO₂ (nenhum paciente necessitou de oxigênio complementar). Somente um paciente do grupo levógiro apresentou tremores na primeira meia hora, que foram controlados com meperidina por via venosa. As alterações hemodinâmicas foram de pequena monta, não necessitando de correção farmacológica. Três pacientes do grupo racêmico (26,6%) apresentaram hipotensão arterial, contra dois do grupo levógiro (13,3%), no final da primeira hora de cirurgia.

Concluindo, ambas as apresentações da bupivacaína a 0,5% utilizadas em bloqueio peridural promoveram adequadas condições para a realização de cirurgia de varizes dos

membros inferiores. Além da experimentalmente reconhecida menor cardiotoxicidade, a levobupivacaína proporciona analgesia residual de boa qualidade, conferindo bem-estar duradouro ao paciente no pós-operatório, passando a ser mínima a necessidade de analgésico sistêmico. Além disso, a levobupivacaína por via peridural mantém o bloqueio diferencial sensitivo-motor em função da menor intensidade e duração do bloqueio motor. O relaxamento muscular menos intenso será provavelmente útil em procedimentos nos quais é essencial a manutenção da atividade motora abdominal, como na analgesia de parto, por exemplo. A enfermagem observou a facilidade do paciente em passar da maca no translado para a SRPA.

Embora haja necessidade de se testar a levobupivacaína em diferentes concentrações e em outras técnicas de anestesia regional, parece-nos que o isômero levógiro a 0,5% e sem adjuvantes é um anestésico local útil e eficiente para a prática clínica da anestesia peridural em cirurgias que necessitem analgesia duradoura, com menor bloqueio motor e mínima incidência de efeitos colaterais.

RESUMEN

Delfino J, Vale NB, Magalhães Filho E - Comparación entre Bupivacaína Racémica y Levógiro a 0,5%. Estudio en Anestesia Peridural para la Cirugía de Várices

Justificativa y Objetivos - La bupivacaína racémica RS (\pm) presenta dos isómeros ópticos: el dextrógiro D(+) y el levógiro S(-), que es menos cardiotóxico. El propósito de este trabajo fue comparar la efectividad entre la bupivacaína racémica y la levógiro en la anestesia peridural lumbar para la cirugía de várices.

Método - El estudio involucró 30 pacientes con edades entre 15 y 65 años, estado físico ASA I ó II, programados para la cirugía electiva de várices de los miembros inferiores. En prueba aleatoria y duplamente oculta, los pacientes fueron divididos en dos grupos de 15: Grupo racémico (20 ml - 100 mg de bupivacaína racémica pura a 0,5%) y el grupo levógiro (20 ml - 100 mg de bupivacaína levógiro sin adyuvante a 0,5%). Se compararon las características del bloqueio sensitivo y motor, así como la incidencia de efectos colaterales.

Resultados - No hubo ninguna diferencia significativa en relación a la latencia, la calidad, al nivel máximo del bloqueo sensitivo y duración de la analgesia obtenida. El bloqueo motor fue significativamente más intenso en el grupo de la bupivacaína racémica. Fue mínima la incidencia de efectos colaterales en ambos grupos.

Conclusiones - Los resultados confirmaron la influencia de la quiralidad de la bupivacaína en la efectividad del bloqueo peridural. Los resultados obtenidos sugieren que la levobupivacaína a 0,5% será bien indicada en cirugías de los miembros inferiores y, sobre todo, en aquellos en que el relajamiento muscular profundo no sería obligatorio.

REFERÊNCIAS

- 01 - Akerman B, Bhelberg IB, Trossik C - Primary evaluation of the local anesthetic properties of amino amide agent ropivacaine (LEA103). *Acta Anesthesiol Scand*, 1988;32:571-578.
- 02 - Albright GA - Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine and bupivacaine. *Anesthesiology*, 1979;51:285-286.
- 03 - Clarkson C, Hondeghem L - Mechanism for bupivacaine depression of cardiac conduction: fast block of sodium channels during action potential with slow recovery from block during diastole. *Anesthesiology*, 1985;62:396-405.
- 04 - Scott DB, Lee A, Fagan A et al - Acute toxicity of ropivacaine compared with that of bupivacaine. *Anesth Analg*, 1989; 69: 563-569.
- 05 - Brockway MS, Bannister J, McClure JH et al - Comparison of extradural ropivacaine and bupivacaine. *Br J Anaesth*, 1991;66: 31-37.
- 06 - Zaric D, Nydahl P, Phillipson L et al - The effect of continuous lumbar epidural infusion of ropivacaine (0.1%, 0.2% and 0.3%) and 0.25% bupivacaine on sensory or motor blockade in volunteers: a double-blind study. *Reg Anesth*, 1996;21:14-22.
- 07 - Nociti JR, Cagnolati CA, Nunes AMM et al - Ropivacaína a 0,75% e 1% em anestesia peridural para cirurgia: estudo comparativo. *Rev Bras Anesthesiol*, 1998;48:169-176.
- 08 - Calvey TH - Chirality in anesthesia. *Anaesthesia*, 1992;47: 93-94.
- 09 - Simonetti MPB - A contribuição da quiralidade na qualidade total na anestesia regional. *Rev Bras Anesthesiol*, 1997;47:86-88.
- 10 - Simonetti MPB, Valinetti EA, Ferreira FMC - Avaliação da atividade anestésica local da S(-)bupivacaína: estudo experimental, in vivo em nervo ciático de rato. *Rev Bras Anesthesiol*, 1997; 47:425-434.
- 11 - Simonetti MPB - S(-) bupivacaine and RS (+) bupivacaine: a comparison of effects on the right and left atria of the rat. *Reg Anesth*, 1997;22:(supp 2S):58.
- 12 - Bromage PR - Epidural analgesia, 1st Ed, Philadelphia, WB Saunders, 1978;144.
- 13 - Aberg G - Toxicological and local effects of optically active isomers of two local anaesthetic compounds. *Acta Pharmacol Toxicol*, 1972;31:273-286.
- 14 - Vanhoutte F, Vereecke J, Verbeken N et al - Stereoselective effects of the enantiomers of bupivacaine on the electrophysiological properties of the guinea-pig papillary muscle. *Br J Pharmacol*, 1991;103:1275-1278.
- 15 - Gristwood R, Bardsley H, Baker H - Reduced cardiotoxicity of levobupivacaine compared with racemic bupivacaine (marcaine): new clinical evidence. *Exp Opin Invest Drugs*, 1994;3: 1209-1212.
- 16 - Simonetti MPB, Batista RA, Ferreira FMC - Estereoisomeria: A interface da tecnologia industrial de medicamentos e da racionalização terapêutica. *Rev Bras Anesthesiol*, 1998;48:5: 390-399.
- 17 - Kristensen JD, Karlsten R, Gorth T - Spinal cord flow after intrathecal injection of ropivacaine: a screening for neurotoxic effects. *Anesth Analg*, 1996;82:3:636-640.
- 18 - Lida H, Watanabe Y, Dohi S et al - Direct effects of ropivacaine and bupivacaine on spinal vessels in canine. *Anesthesiology*, 1997;87:75-81.
- 19 - Giesbrecht GG - Human thermoregulatory inhibition by regional anesthesia. *Anesthesiology*, 1994; 81:277-281.
- 20 - Leslie MBBS, Sessler D - Reduction in the shivering threshold is proportional to spinal block height. *Anesthesiology*, 1996;84: 1327-1331.