

Ropivacaína e Levobupivacaína a 0,45% Associadas a Opióides em Anestesia Peridural para Cesariana: Estudo Comparativo *

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

RESUMO

Delfino J, Vale NB, Magalhães F^o E - Ropivacaína e Levobupivacaína a 0,45% Associadas a Opióides em Anestesia Peridural para Cesariana: Estudo Comparativo

Justificativa e Objetivos – A S(-)bupivacaína e a S(-)ropivacaína proporcionam menor cardiotoxicidade e bloqueio motor quando comparadas às suas formas racêmicas. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia da analgesia e bloqueio motor da levobupivacaína e da ropivacaína a 0,45% associadas a morfina e sufentanil em peridural para cesarianas.

Método – O estudo envolveu 30 parturientes com idade entre 16 e 40 anos, gestação a termo, ASA I, submetidas à cesariana eletiva sob anestesia peridural. As parturientes foram aleatoriamente divididas em dois grupos. O grupo I (n=15) recebeu 27 ml de uma solução de levobupivacaína a 0,5% associada a 2 mg de morfina (2 ml) e 25 µg de sufentanil (1 ml), correspondendo a um volume total de 30 ml e concentração final de 0,45%. No grupo II (n=15) foi administrada solução de ropivacaína a 0,5%, morfina e sufentanil com volume, massa e concentração final idênticas. Foram pesquisadas as características do bloqueio sensitivo e motor, o aparecimento de efeitos colaterais, bem como a vitalidade fetal.

Resultados – Foi alta a incidência de desconforto durante a limpeza da cavidade peritoneal, após a histerorrafia, especialmente no grupo da levobupivacaína. A intensidade do bloqueio motor não ultrapassou ao grau I (Bromage) na maioria dos casos. Foi mínima a incidência de efeitos colaterais.

Conclusões – Embora haja necessidade de mais ensaios clínicos com concentrações mais elevadas, as evidências relatadas sugerem a exequibilidade de aplicação de ambos enantiômeros associados a opióides em cesarianas.

UNITERMOS – ANALGÉSICOS, Opióides: morfina, sufentanil; ANESTÉSICOS, Local: levobupivacaína, ropivacaína; CIRURGIA, Obstétrica: cesariana; TÉCNICAS ANESTÉSICAS, Regional: peridural

SUMMARY

Delfino J, Vale NB, Magalhães Filho E – 0.45% Ropivacaine and Levobupivacaine associated to Opioids in Epidural Anesthesia for Cesarean Section: A Comparative study

Background and Objectives – S(-)bupivacaine and S(-)ropivacaine provide less cardiotoxicity and motor blockade compared to their racemic forms. The aim of this study was to evaluate analgesia and motor block efficacy of 0.45% S(-)bupivacaine and S(-)ropivacaine associated to morphine and sufentanil in epidural anesthesia for cesarean section.

Methods – The study involved 30 at term parturient women aged 16 to 40 years, physical status ASA I, scheduled for elective cesarean section under epidural anesthesia. Patients were randomly divided into two groups. Group I (n=15) received 27 ml of 0.5% levobupivacaine associated to 2 mg morphine (2 ml) and 25 µg sufentanil (1 ml), corresponding to a total volume of 30 ml and final concentration of 0.45%. Group II (n=15) received 0.5% ropivacaine, morphine and sufentanil with identical volume, mass and final concentration. Characteristics of sensory and motor block, the incidence of side effects and fetal vital signs were investigated.

Results – There was a high incidence of discomfort during peritoneal cavity cleaning after hysterorrhaphy, especially in the levobupivacaine group. Motor block intensity did not go beyond level I (Bromage) in most cases. Side-effects incidence was minimal.

Conclusions – Although there is a need for more clinical trials with higher concentrations, evidences suggest the feasibility of administering both enantiomers associated to opioids for Cesarean sections.

KEY WORDS – ANALGESICS, Opioids: morphine, sufentanil; ANESTHETICS, Local: levobupivacaine, ropivacaine; ANESTHETIC TECHNIQUES, Regional: epidural; SURGERY, Obstetric: cesarean section

Aquiralidade de alguns agentes anestésicos, em função da presença de carbono assimétrico em sua molécula, tem permitido a resolução de isômeros ópticos com estereoseletividade, sob ponto de vista físico-químico e bioló-

gico, ensejando reavaliação de conceitos farmacodinâmicos.

A capacidade dos enantiômeros dos anestésicos locais em desviar a luz polarizada para a esquerda ou para direita, permite modificações no acoplamento do complexo droga versus receptor farmacológico na biofase, uma vez que os amino-ácidos constituintes dos canais iônicos da membrana são levógiros¹⁻³. Com certeza, foi a maior cardiotoxicidade decorrente da injeção venosa acidental ou sobredose da bupivacaína racêmica, forma como ela vem sendo comercializada há mais de trinta anos, o grande obstáculo para sua ratificação como o agente de escolha definitivo na anestesia regional para cirurgias que demandam bloqueio sensitivo e motor de longa duração¹⁻⁶.

Estudos clínicos experimentais com enantiômeros levógiros de anestésicos locais demonstraram maior segurança clíni-

* Trabalho realizado na Clínica Materna – Natal, RN

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

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

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

Apresentado em 23 de novembro de 1998

Aprovado em 22 de fevereiro de 1999

Correspondência para Dr. José Delfino

Rua Prof. Antônio Fagundes, 1849

59054-390 Natal, RN

© 1999, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

ca em função de menor cardiotoxicidade e motivaram o atual incremento das pesquisas sobre a estereo-seletividade. Estudos básicos e pré-clínicos têm demonstrado que a forma levógira S(-) também é menos cardiotóxica, mesmo conservando a propriedade vasoconstrictora intrínseca¹⁻¹¹. Desde a década de 80, a melhoria na qualidade da analgesia do bloqueio espinal vem sendo relatada com a associação da bupivacaína racêmica a opióides hidrossolúveis e lipossolúveis¹²⁻¹⁴.

O presente estudo teve por objetivo comparar a eficácia entre a ropivacaína e a levobupivacaína a 0,45%, associadas aos opióides morfina e sufentanil em anestesia peridural para cesarianas, analisando os seguintes parâmetros: latência, nível de bloqueio, bloqueio motor, duração da analgesia, efeitos adversos e vitalidade fetal.

MÉTODOS

Após a aprovação da Comissão de Ética do Hospital e consentimento formal, participaram do estudo 30 parturientes com idade entre 16 e 40 anos, gestação de termo, estado físico ASA I, submetidas à cesariana eletiva exclusivamente por diagnóstico de desproporção céfalo-pélvica. Foram excluídas todas as variáveis relacionadas ao sofrimento fetal. As pacientes foram aleatoriamente divididas em dois grupos. O grupo I (n=15) recebeu 27 ml de uma solução de levobupivacaína a 0,5% associada a 2 ml de uma solução de morfina (2 mg) e 1 ml de uma solução de sufentanil (25 µg), correspondendo a um volume total de 30 ml, com concentração final da mistura anestésica de 0,45%. Ao grupo II (n=15) foi administrada uma solução de ropivacaína a 0,5%, morfina e sufentanil com volume, massa e concentração final idênticas ao grupo I. Na visita pré-anestésica não foi prescrita nenhuma medicação.

Após a monitorização e venoclise com infusão de solução glicosada a 5% (500 ml), foi realizado bloqueio peridural lombar no espaço L₃-L₄ com a paciente em posição sentada, após infiltração da pele e subcutâneo com lidocaína a 1% sem adrenalina. Identificado o espaço peridural pela perda de resistência à injeção de ar sob pressão contínua, injetava-se lentamente (4 minutos) o volume de 30 ml de uma das soluções. Imediatamente após a injeção da mistura anestésica a paciente era colocada em decúbito dorsal, providenciando-se a seguir a descompressão aorto-cava por deslocamento manual contínuo do útero para o lado esquerdo, até a antisepsia da pele.

Foram avaliados os seguintes parâmetros:

- a) Latência – Tempo decorrido entre o final da injeção peridural e a ausência de dor à picada de agulha na área correspondente ao nível da punção.
- b) Nível superior do bloqueio – Nível mais alto sem resposta à picada de agulha após três estimulações sucessivas (intervalo de 2 minutos).
- c) Tempo máximo de dispersão cranial – tempo decorrido entre a injeção peridural e o momento em que foi atingido o nível máximo de bloqueio sensitivo.

- d) Intervalo histerotomia – nascimento (H-N) – Tempo (em minutos) decorrido entre a incisão do útero e a extração do feto.
- e) Observação de desconforto ou dor no momento da revisão e limpeza da cavidade peritoneal, logo após a histerorráfia.
- f) Vitalidade do recém-nascido – Avaliada pela escala de Apgar no primeiro e no quinto minuto de vida, sendo anotados eventuais efeitos colaterais.
- g) Duração da analgesia – Tempo decorrido entre a injeção peridural e o momento em que a paciente apresentasse a primeira queixa espontânea de dor não estimulada, levando à prescrição de analgésico antiinflamatório não esteróide por via sistêmica.
- h) Na avaliação do bloqueio motor, utilizou-se a escala de Bromage¹⁵.

A monitorização consistiu em: Pressão Arterial (PA), Frequência Cardíaca (FC), Eletrocardiograma (ECG) e saturação da hemoglobina pelo oxigênio através de oxímetro de pulso (SpO₂). A aferição da PA foi feita em tempos programados na sala operatória (SO): antes da punção; após a injeção do anestésico e retorno ao decúbito dorsal; a cada cinco minutos na 1ª meia hora; a cada 10 minutos após a 1ª hora. Foram registradas intercorrências adversas na SO e na sala de recuperação pós-anestésica (SRPA) como: dor à injeção, tremores, náuseas, vômitos, bradicardia (inferior a 50 bpm), hipotensão arterial (redução em 25% do controle), disfunção respiratória (SpO₂ < 90%), sonolência, prurido e apnéia. A comparação entre as medidas intervalares entre os dois grupos foi analisada pelo teste *t* de Student, sendo o grau de significância de 5%. Os dados não paramétricos foram analisados pelo teste exato de Fisher, com o mesmo nível de significância.

RESULTADOS

As características demográficas das pacientes estão expressas nas tabelas I. Não houve diferença significativa entre os dois grupos com relação às variáveis idade e altura; o grupo levobupivacaína apresentou peso médio mais elevado (*p* < 0,05).

Encontram-se na tabela II as características obstétricas. Os resultados foram semelhantes quanto a duração do procedimento cirúrgico e ao intervalo histerotomia-nascimento. Dois recém-nascidos no grupo II exibiram índice de Apgar < 7 no primeiro minuto. Os escores analisados no quinto minuto não apresentaram diferenças significativas.

Na tabela III estão representados a latência da analgesia, o nível máximo de bloqueio sensitivo, o tempo máximo de dispersão cranial, a regressão total da anestesia e a solicitação de analgésico nas primeiras 24 horas. As variáveis não exibiram diferenças intergrupais significativas, apesar de 46,6% das pacientes do grupo I terem solicitado analgésico nas primeiras 24 horas contra 33,3% no grupo II.

Tabela I – Características Demográficas das Pacientes

Parâmetros	Grupo Levo	Grupo Ropi
Idade (anos)	27,6 ± 4	28,5 ± 7
Intervalo	(19 - 36)	(16 - 40)
Peso (kg)	70,2 ± 9*	62,3 ± 7
Intervalo	(55 - 97)	(52 - 75)
Altura (m)	1,59 ± 0,06	1,58 ± 0,02
Intervalo	(1,52 - 1,73)	(1,55 - 1,65)

* Teste t de Student p<0,05

Tabela II – Características Obstétricas*

	Grupo Levo	Grupo Ropi
Duração da Cesariana (minutos)	65,3±11	54,0±8
Intervalo	(50-85)	(40-65)
Intervalo H-N (min)	1,49±0,5	2,1±0,5
Intervalo	(0,55-3,45)	(0,40-4,30)
Índice de Apgar <7 1º min	0/15	2/15 (13,3%)
5º min	0/15	0/15

Sem significância estatística

Tabela III – Características da Anestesia Peridural*

	Grupo Levo	Grupo Ropi
Latência sensitiva (min)	5,6 ± 2	4,3 ± 2
Nível superior máximo sensitivo (moda)	T5	T6
Intervalo	(T8 - T2)	(T8 - T1)
Tempo de fixação do bloqueio (min)	19,5 ± 4	19,4 ± 4
Regressão total da anestesia (h)	10,9 ± 4,7	9,6 ± 4,0
Solicitação de analgésico nas 24 h	7(46,6%)	5(33,3%)

Sem significância estatística

Os eventos adversos mais comuns estão representados na tabela IV. A analgesia obtida em ambos os grupos foi suficiente para a realização das cesarianas. A incidência de dor à injeção, hipotensão e náusea foi mínima para os dois grupos.

Tabela IV – Incidência de Efeitos Adversos*

	Grupo Levo	Grupo Ropi
Dor à injeção	2 (13,3%)	2 (13,3%)
Queixa à revisão peritoneal	7 (46,6%)	3 (20,0%)
Hipotensão arterial	3 (20,0%)	2 (13,3%)
Sonolência	4 (26,6%)	5 (33,3%)
Prurido	6 (40,3%)	8 (53,3%)
Náusea	2 (13,3%)	1 (6,6%)

* Sem significância estatística

Sete pacientes do grupo I (46,6%) referiram desconforto durante a revisão e limpeza da cavidade peritoneal contra três do grupo II (20%). Apesar de altas, a incidência de sonolência per-operatória e de prurido pós-operatório também não apresentaram diferenças estatísticas, para ambos os grupos.

Na figura 1 estão representados os graus de bloqueio motor com as respectivas freqüências nos dois grupos. A ausência de bloqueio motor (grau zero na escala de Bromage) foi mais observada no grupo II (p < 0,05, teste de Fisher).

DISCUSSÃO

A utilização de anestésico local de longa duração por via pe-

na (Figura 1). A ausência de bloqueio motor (grau zero na escala de Bromage) foi mais observado no grupo II (ropivacaína) em relação ao grupo I. Este achado poderia estar mais correlacionado com diferenças farmacocinéticas em função do pKa, lipossolubilidade, ligação com proteínas plasmáticas e a presença molecular dos radicais propil (ropivacaína) e butil (levobupivacaína).

A qualidade da analgesia devida em parte à associação dos opióides de curta latência (sufentanil) e de prolongada duração (morfina), exerceu importante papel para o êxito do ato cirúrgico. A potencialização do efeito analgésico diminuiu a necessidade de um maior relaxamento muscular compatível ao tipo do procedimento cirúrgico, o que não foi proporcionado pelos anestésicos levógiros via espinhal. Maior miorelaxamento exigiria aumento na concentração do anestésico local.

A relação entre os índices de Apgar no primeiro minuto e o intervalo histerotomia - nascimento (H-N), embora sem significância estatística, sugere uma importância clínica relativa, na medida em que, quanto mais longo foi o intervalo H-N em função da dificuldade obstétrica da retirada fetal, menor foi o índice de Apgar.

A analgesia duradoura acompanhada de bloqueio motor menos intenso poderia ser vantajoso em cirurgias onde é menos importante o relaxamento muscular, como na analgesia para o parto vaginal.

É importante salientar que as intercorrências clínicas adversas no per-operatório, não foram clinicamente relevantes ao ponto de comprometerem o êxito da cirurgia e o conforto das pacientes. A incidência de prurido pós-operatório foi considerada alta: Oito pacientes no grupo da ropivacaína (53,3%) exibiram prurido de média intensidade contra seis do grupo levobupivacaína (40,3%) Este para-efeito do receptor μ é atribuído aos dois opióides adjuvantes, mas não houve necessidade de tratamento específico.

As alterações hemodinâmicas foram de pequena monta: 20,0% das pacientes do grupo I e 13,3% no grupo II apresentaram hipotensão arterial. Um único caso de bradicardia (< 50 bpm) foi tratado eficazmente com atropina. Foi mínima a incidência de náusea e nula a ocorrência de disfunção respiratória (nenhuma paciente necessitou de oxigênio complementar). Quando inquiridas, todas as pacientes aceitariam submeter-se novamente ao método anestésico para uma futura cirurgia. Apenas uma delas não considerou o método como excelente.

Concluindo, a levobupivacaína ou a ropivacaína a 0,45% associadas a morfina e sufentanil em bloqueio peridural lombar proporcionaram condições para a realização da cirurgia proposta. Embora não tenha havido significância estatística, a alta incidência (20 a 46,6%) de queixas das pacientes durante a manipulação da cavidade peritoneal aponta para a necessidade de mais ensaios clínicos, com concentrações mais elevadas ou com outras associações farmacológicas. As evidências ora relatadas sugerem a exequibilidade de aplicação peridural de ambos enantiômeros associados a opióides em cesarianas.

RESUMEN

Delfino J, Vale NB, Magalhães Filho E - Ropivacaína y Levobupivacaína a 0,45% Asociadas a Opióides en Anestesia Peridural para Cesárea: Estudio Comparativo

Justificativa y Objetivos - La S(-)bupivacaína y la S(-)ropivacaína proporcionan menos cardiotoxicidad y bloqueo motor cuando comparadas a sus formas racémicas. El objetivo de este estudio fue evaluar la efectividad de la analgesia y el bloqueo motor de la levobupivacaína y de la ropivacaína a 0,45% asociadas a la morfina y sufentanil en peridural para cesárea.

Método - El estudio involucró 30 parturientas con edad entre 16 y 40 años, gestación al término, ASA I, sometidas a cesáreas electivas bajo anestesia peridural. Las parturientas fueron aleatoriamente divididas en dos grupos. El grupo I (n=15) recibió 27 ml de una solución de levopubivacaína a 0,5% asociada a 2 mg de morfina (2ml) y 25 μ g de sufentanil (1ml), correspondiendo a un volumen total de 30 ml y concentración final de 0,45%. En el grupo II (n=15) se administró solución de ropivacaína a 0,5%, morfina y sufentanil con volumen, masa y concentración final idéntica. Se investigaron las características del bloqueo sensitivo y motor, el apareamiento de efectos colaterales, así como la vitalidad fetal.

Resultados - Fue alta la incidencia de desconformidad durante la limpieza de la cavidad peritoneal, después de la histerorrafia, sobre todo en el grupo de la levobupivacaína. La intensidad del bloqueo motor no superó al grado I (Bromage) en la mayoría de los casos. Era mínima la incidencia de efectos colaterales.

Conclusiones - Aun cuando haya necesidad de más ensayos clínicos con concentraciones más altas, las evidencias relatadas hacen pensar en la forma exequible de aplicación de ambos enantiómeros asociados a opióides en cesáreas.

REFERÊNCIAS

- Calvey TN - Chirality in anesthesia. *Anaesthesia*, 1992;47: 93-94.
- Simonetti MPB - A contribuição da quiralidade na qualidade total na anestesia regional. *Rev Bras Anesthesiol*, 1997; 47:86-88.
- Simonetti MPB, Valilnetti 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.
- 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.
- 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.
- Albright GA - Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine and bupivacaine. *Anesthesiology*, 1979;51:285-287.
- Clarkson C, Hondeghem L - 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.
- Scott DB, Lee A, Fagan A et al - Acute toxicity of ropivacaine compared with that of bupivacaine. *Anesth Analg*, 1989;69: 563-569.
- Brockway MS, Bannister J, McClure JH et al - Comparison of extradural ropivacaine and bupivacaine. *Br J Anaesth*, 1991;66: 31-37.

ROPIVACAÍNA E LEVOBUPIVACAÍNA A 0,45% ASSOCIADAS A OPIÓIDES EM ANESTESIA PERIDURAL PARA CESARIANA: ESTUDO COMPARATIVO

10. 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;21:14-25.
11. 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.
12. Gordon K, Lima RT, Yamashita AM - Anestesia subaracnóidea para cesariana com bupivacaína hiperbárica a 0,5% associada a sufentanil e fentanil. *Rev Bras Anesthesiol*, 1997;47:211-218.
13. Videira RLR, Lousada MC, Neto BN - Fentanil melhora a analgesia peridural para cesariana com bupivacaína e morfina. *Rev Bras Anesthesiol*, 1997;47:219-225.
14. Gozanni JL, Bussoloti RM, Vasconcellos ACM - Associação de meperidina e bupivacaína por via peridural em cesarianas. *Rev Bras Anesthesiol*, 1996;46:114-121.
15. Bromage PR - *Epidural analgesia*, 1st Ed, Philadelphia, WB Saunders, 1978;144.
16. Vertommen JD, Van Aken H - Maternal and neonatal effects of adding epidural sufentanil to 0.5% bupivacaine for cesarean delivery. *J Clin Anesth*, 1991;3:371-376.