

Levobupivacaína em Volumes Fixos e Concentrações Diferentes Associada a Opióides em Anestesia Peridural para Cesarianas *

José Delfino, TSA¹, Nilton Bezerra do Vale, TSA²

RESUMO

Delfino J, Vale NB - Levobupivacaína em Volumes Fixos e Concentrações Diferentes Associada a Opióides em Anestesia Peridural para Cesarianas

Justificativa e Objetivos - A levobupivacaína proporciona menor bloqueio motor e menor cardiotoxicidade comparada à sua forma racêmica. O objetivo deste trabalho foi avaliar a eficiência da associação da levobupivacaína em concentrações diferentes e volume fixo com a morfina e o sufentanil por via peridural em maximizar a analgesia cirúrgica em cesarianas.

Método - O estudo envolveu 30 parturientes com idades entre 17 e 37 anos, gestação a termo, estado físico ASA I, submetidas à cesariana eletiva por desproporção céfalo-pélvica. Foram excluídas todas as variáveis relacionadas a sofrimento fetal. As parturientes foram aleatoriamente divididas em dois grupos. O Grupo I (n=15) recebeu 24 ml de uma solução de levobupivacaína a 0,6% associada a 2 ml de uma solução de morfina (2 mg) e 4 ml de uma solução de sufentanil (20 µg), correspondendo a um volume total de 30 ml e a uma concentração final de 0,48%. Ao Grupo II (n=15) foram administrados 28 ml de uma solução de levobupivacaína a 0,6%, associada a 2 ml de uma solução de morfina (2 mg), correspondendo a um volume total de 30 ml e a uma concentração final de 0,56%. Foi realizado bloqueio peridural lombar em L₃-L₄ com a paciente em posição sentada e injetada a mistura anestésica. Foram pesquisadas as características do bloqueio sensitivo e motor, o aparecimento de efeitos colaterais, bem como a vitalidade fetal.

Resultados - A analgesia per e pós-operatória foi de boa qualidade, bem como adequada à proteção do binômio materno-fetal. A diferença mais evidente entre os grupos ocorreu na solicitação de analgésico nas primeiras 24 horas de pós-operatório. Excetuando-se as diferenças intergrupais significativas relacionadas à sonolência, foi mínima a incidência de efeitos colaterais. As intercorrências clínicas adversas no per-operatório não foram clinicamente relevantes a ponto de comprometer o êxito da cirurgia, o conforto das pacientes e a vitalidade fetal.

Conclusões - Embora necessitando corroboração através de mais ensaios clínicos com concentrações mais elevadas e outras associações farmacológicas, as evidências atuais sugerem a exequibilidade do método em cesarianas.

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

SUMMARY

Delfino J, Vale NB - Levobupivacaine in Fixed Volumes and Different Concentrations Associated to Opioids in Epidural Anesthesia for Cesarean Sections

Background and Objectives - Levobupivacaine provides a relatively weaker motor blockade and is less cardiotoxic than its racemic form. This study aimed at evaluating the efficacy of epidural levobupivacaine in different concentrations and fixed volumes, associated to morphine and sufentanil for cesarean sections.

Methods - Participated in this study 30 term pregnant women aged 17 to 37 years, physical status ASA I, scheduled for elective cesarean section. All variables related to fetal suffering were excluded. Patients were randomly divided into two groups. Group I (n=15) received 24 ml of 0.6% levobupivacaine associated to 2 ml of morphine (2 mg) and 4 ml of sufentanil (20 µg), corresponding to a total volume of 30 ml and a final concentration of 0.48%. Group II (n=15) received 28 ml of 0.6% levobupivacaine associated to 2 ml of morphine (2 mg) corresponding to a total volume of 30 ml and a final concentration of 0.56%. Lumbar block was performed in L₃-L₄ with patients in the sitting position. Sensory and motor block characteristics, side-effects and fetal vitality were evaluated.

Results - Analgesic effects of both solutions were of good quality and adequate to protect mother and newborn. The most important difference was related to the need of analgesics during the first 24 postoperative hours. The incidence of side effects was minor for both groups and did not negatively impact surgery, patients comfort and fetal welfare, despite the higher incidence of sedation.

Conclusions - Although the need for more clinical trials with higher concentrations and different pharmacological associations, our current results suggest the feasibility of this method for cesarean sections.

KEY WORDS - ANALGESICS, Opioids: morphine, sufentanil; ANESTHETICS, Local: levobupivacaine; ANESTHETIC TECHNIQUES, Regional: epidural; SURGERY, Obstetrics: cesarean section

* Trabalho realizado na Clínica Materna - Natal, RN

1. Professor de Anestesiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte

2. Professor de Farmacologia e Anestesiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte

Apresentado em 08 de março de 2000

Aceito para publicação em 03 de maio de 2000

Endereço para correspondência Dr. José Delfino
Rua Prof. Antônio Fagundes, 1849
59054-390 Natal, RN
E-mail: delfino@digicom.br

© 2000, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

A tendência atual na prática dos bloqueios regionais é o incremento da segurança em detrimento da potência analgésica, o que já ocorre na anestesia geral balanceada

com halogenados e opióides. Os anestésicos locais (AL) levógiros apresentam-se como drogas promissoras em anestesia regional em função da necessidade habitual de se injetar via peridural massa elevada de agentes bloqueadores de canais de sódio para se obter efetivo bloqueio sensitivo e motor¹. Tais drogas exibem cardiotoxicidade e neurotoxicidade mais baixas do que as formas racêmicas ou dextrógiros. Entretanto, sua menor lipossolubilidade aliada a sua ação vasoconstritora dificulta a difusão e ligação aos canais de sódio nos nódulos de Ranvier, extensamente distribuídos nas longas e grossas fibras motoras A^{2,3}. A solução técnica tem sido até agora a associação com outras drogas como os opióides e mais recentemente os agonistas α_2 -adrenérgicos^{4,5}. A adição de opióides aos AL na anestesia peridural permite a redução de massa e volume com possibilidade de diminuir seus efeitos tóxicos, bem como a extensão do bloqueio simpático espinhal.

A associação de AL de longa duração por via peridural aos opióides lipossolúveis e hidrossolúveis vem sendo utilizada em cesarianas com o intuito de melhorar a analgesia per e pós-operatória em níveis qualitativo e quantitativo^{6,7}. A morfina que propicia analgesia mais prolongada e/ou o sufentanil, opióide de menor latência analgésica, mais potente e com menores efeitos adversos vêm sendo também associados aos anestésicos locais levógiros (ropivacaína e levobupivacaína) por via peridural em cesarianas, com bons resultados. Entretanto, o elevado índice de desconforto referido pelas parturientes constitui, ainda, um fator limitante para a aplicação do método de forma abrangente⁸. Tal evidência sugere a necessidade de ensaios clínicos com concentrações mais elevadas ou com outras associações farmacológicas.

Apesar das evidências da exequibilidade da realização de cesarianas sob anestesia peridural balanceada com levobupivacaína a 0,5% e opióides⁸, optamos neste trabalho por utilizá-la na concentração de 0,6% associando-a a dois opióides com propriedades farmacocinéticas diferentes, no sentido de tentar contornar a analgesia freqüentemente insuficiente, sobretudo durante a limpeza da cavidade abdominal após a histerorráfia.

O objetivo principal do presente estudo foi avaliar a eficiência da associação da levobupivacaína em concentrações diferentes e volume fixo com a morfina (hidrossolúvel) e o sufentanil (lipossolúvel) em maximizar a analgesia cirúrgica em cesarianas.

MÉTODOS

Após a aprovação da Comissão de Ética Hospitalar e consentimento formal, participaram do estudo 30 parturientes com idades entre 17 e 37 anos, gestação a termo, estado físico ASA I, submetidas à cesariana eletiva exclusivamente por diagnóstico de desproporção céfalo-pélvica. Foram excluídas todas as variáveis relacionadas a sofrimento fetal.

As parturientes foram aleatoriamente divididas em dois grupos. O Grupo I (n=15) recebeu 24 ml de uma solução de levo-

bupivacaína a 0,6% associada a 2 ml de uma solução de morfina (2 mg) e 4 ml de uma solução de sufentanil (20 μ g), correspondendo a um volume total de 30 ml e a uma concentração final na mistura anestésica de 0,48%. Ao Grupo II (n=15) foram administrados 28 ml de uma solução de levobupivacaína a 0,6% associada a 2 ml de uma solução de morfina (2 mg) levando a um volume total de 30 ml e a uma concentração final na mistura anestésica de 0,56%. Não foi prescrita nenhuma medicação na visita pré-anestésica.

Após monitorização e venóclise com infusão de solução glicosada a 5% (500 ml), foi realizado bloqueio peridural lombar em L₃-L₄ com a paciente em posição sentada, após a infiltração da pele e subcutâneo com lidocaína a 1% sem epinefrina. Identificado o espaço peridural pela perda de resistência à injeção de ar sob pressão contínua, foi injetado lentamente (5 ml.min⁻¹) o volume de 30 ml de uma das soluções. Imediatamente após a injeção da mistura anestésica a parturiente foi colocada em decúbito dorsal, providenciando-se a seguir a descompressão aorto-cava por deslocamento manual contínuo do útero para a esquerda até a antisepsia da pele.

Foram avaliados os seguintes parâmetros:

- Latência - Tempo decorrido entre o final da injeção peridural e a ausência de dor à picada de agulha na área sensitiva, correspondente ao nível da punção.
- Nível superior do bloqueio - Nível mais alto de não resposta à picada de agulha (intervalo de 2 min) após três estimulações sucessivas.
- Intervalo histerotomia-nascimento (H-N) - Tempo (seg) decorrido entre a incisão do útero e a extração do recém-nado.
- Vitalidade do recém-nado - Avaliada pela escala de Apgar no primeiro e no quinto minuto de vida, sendo anotadas eventuais intercorrências.
- Observação de desconforto ou dor no momento da revisão e limpeza da cavidade peritoneal, logo após a histerorráfia.
- Duração da analgesia - Tempo decorrido entre a injeção peridural e o momento em que paciente apresentasse a primeira queixa espontânea de dor não estimulada, levando à prescrição de analgésico não esteróide por via sistêmica.
- Bloqueio motor nos membros inferiores através da escala de Bromage⁹.
- Grau de satisfação referido pela parturiente através de impressões subjetivas: excelente, bom e ruim.

Foram monitorizadas a pressão arterial (PA), freqüência cardíaca (FC), eletrocardiograma (ECG) e saturação de hemoglobina pelo O₂ pelo 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 5 minutos na 1ª meia hora e a cada 10 minutos em seguida.

Foram registradas intercorrências adversas na SO e na sala de recuperação pós-anestésica (SRPA): dor à injeção, tre-

mores, náuseas, vômitos, bradicardia (FC < 50 bpm), hipotensão arterial (redução em 25% do controle), disfunção respiratória (SpO₂ < 90%), sonolência, prurido e apnéia. Para eventual correção farmacológica estavam à disposição na SO atropina, efedrina, meperidina, oxigênio e naloxona.

A comparação estatística entre as médias nos dois grupos para vários parâmetros foi feita pelo teste *t* de Student, pelo Qui-quadrado e pelo teste Exato de Fisher para as medidas não-paramétricas, com o nível de significância para *p* < 0,05.

RESULTADOS

As características demográficas das parturientes estão relacionadas na tabela I. Não houve diferença significativa entre os dois grupos com relação às variáveis idade, peso e altura.

Tabela I - Características Demográficas das Parturientes

Parâmetros	Grupo I	Grupo II
Idade (anos)	27,4 ± 6,2	28,6 ± 7,3
Intervalo	(19 - 36)	(17 - 37)
Peso (kg)	66,6 ± 10,7	72,6 ± 15,8
Intervalo	(44 - 90)	(53 - 105)
Altura	1,60 ± 0,08	1,60 ± 0,07
Intervalo	(1,49 - 1,75)	(1,47 - 1,72)

Sem diferença estatística

A tabela II exhibe as características obstétricas: Os resultados foram semelhantes quanto à duração do procedimento cirúrgico, ao intervalo H-N (histerotomia-nascimento) e a escala de Apgar. Nenhum recém-nado apresentou índice de Apgar menor que 7 no primeiro ou quinto minutos. Treze parturientes do Grupo I referiram o método como excelente contra cinco do Grupo II.

Tabela II - Características Obstétricas

Parâmetros	Grupo I	Grupo II
Intervalo H-N (seg)	41,3 ± 14	42,0 ± 21
Apgar < 7 (1° min)	0/15	0/15
(5° min)	0/15	0/15
Duração da Cesariana (min)	56,4 ± 8	52,6 ± 10
Avaliação da Parturiente		
Excelente	13*	5
Bom	0	10
Ruim	2	0

p < 0,05 (Qui-quadrado)

Na tabela III estão representados a latência da analgesia, o nível superior do bloqueio sensitivo, a regressão total da anestesia, a primeira solicitação de analgésico nas primeiras 24 horas e o grau de bloqueio motor. Apenas a variável re-

lacionada à primeira solicitação de analgésico exibiu diferença estatística significativa: 60% das pacientes do grupo I solicitou analgésico com intervalo médio de 11,7 ± 4,5 h em contraste com os 26,6% do Grupo II (12,7 ± 5,9 h). Somente três parturientes do Grupo II exibiram bloqueio motor ideal (Bromage 3). Predominou a ausência de bloqueio motor em ambos os grupos (Bromage 0).

Tabela III - Características do Bloqueio Peridural

Parâmetros	Grupo I	Grupo II
Latência sensitiva (min)	5,13 ± 1,4	4,7 ± 1,1
Nível superior sensitivo	T5	T5
Intervalo	(T3-T8)	(T3-T11)
Volta da sensibilidade na incisão (h)	6,2 ± 1,1	7,6 ± 2,1
Solicitação de analgésico (24 horas)	60,0 %*	26,6%
Intervalo (h)	11,7 ± 4,5	12,7 ± 5,9
Bloqueio Motor		
Bromage 0	86,6%	53,0%
Bromage 3	0/15	3/15

* *p* < 0,05 (Teste de Fisher)

Os efeitos colaterais encontram-se relacionados na tabela IV. Apenas a incidência de sonolência exibiu diferença estatística significativa: 53,3% para o Grupo I contra 6,6% para o Grupo II. A qualidade da analgesia em ambos os grupos foi suficiente para a realização das cesarianas. No entanto, o desconforto durante a revisão e limpeza da cavidade alcançou 40% no Grupo II. A incidência de dor à injeção, hipotensão, náusea e tremores foi mínima para ambos os grupos.

Tabela IV - Incidência de Intercorrências

	Grupo I	Grupo II
Queixa à revisão peritoneal	20,0% (3/15)	40,0% (6/15)
Hipotensão + Bradicardia	(0/15)	13,3% (2/15)
Sonolência	53,3% (8/15)*	6,6% (1/15)
Prurido	46,6% (7/15)	60,0% (9/15)
Náusea	6,6% (1/15)	13,3% (2/15)
Tremor	(0/15)	6,6% (1/15)
Dor à injeção	20,0% (3/15)	20,0% (3/15)

* *p* < 0,05 (Teste de Fisher)

DISCUSSÃO

Os estudos sobre o perfil farmacológico e a eficácia anestésico-cirúrgica dos AL do grupo amino-amida exibem resultados muito promissores, sobretudo pelo fato de ser a forma levógira S(-) menos cardiotoxica do que a forma racêmica RS(±) ou de seu enantiômero dextrógiro R(+) correspondente¹⁰⁻¹². A menor toxicidade sistêmica poderia estar relacio-

nada com o efeito vasoconstritor da forma levógira, assegurando menor absorção a partir do local de injeção com conseqüente redução de nível plasmático³.

Um segundo mecanismo mais intrigante procura justificar a menor toxicidade sistêmica da forma levógira dos AL por conta do organismo ser um meio quiral, onde a natureza configurou uma especificidade molecular em sua estrutura biologicamente ativa. Há milhões de anos, condições geofísicas primitivas proporcionaram o processo de seleção natural que eliminou todos os aminoácidos dextrógiros, o que determinou a participação exclusiva dos levógiros na arquitetura dos seres vivos. Neste sentido, são quirálicos todos os 19 L-amino-ácidos (exceção da glicina que não tem carbono assimétrico) que formam as proteínas orgânicas e, por conseqüência, os receptores, ionóferos, enzimas e sistemas transportadores, como também o DNA¹³. A interação droga-receptor se faz de maneira tridimensional, resultando daí as diferenças significativas na afinidade e na atividade intrínseca de cada enantiômero com seu receptor específico. Assim, o efeito farmacológico varia potencialmente em relação direta com quiralidade da droga e do receptor¹⁴.

Os canais iônicos, receptores-alvo mais importantes da membrana neuronal, do miocárdio e feixe de Hiss são responsáveis pelo efeito sistêmico dos AL. Os canais de sódio constituídos de amino-ácidos levógiros permitiriam, no caso específico da bupivacaína, ligação mais fácil e posterior desligamento com o enantiômero levógiro. Entretanto, o encaixe com o enantiômero dextrógiro ou com a forma racêmica, que contém os dois enantiômeros na mesma proporção equimolecular (50:50), proporcionaria efeito depressor maior e mais prolongado, pois a ligação iônica seria mais estável e o desacoplamento mais lento. Como a ligação do AL ao canal de sódio para bloqueio do potencial de ação é voltagem-tempo dependente, há necessidade de se acrescentar o componente quiral para a compreensão do efeito anestésico local¹⁵⁻¹⁷.

Alguns fatos já estão bem estabelecidos: dose elevada de bupivacaína racêmica, em função de seus enantiômeros R(+) e S(-) ou da forma dextrógiro, apresenta maior efeito convulsivante e maior cardiotoxicidade, pois o isômero dextrógiro é três vezes mais potente em se ligar ao canal de sódio e quatro vezes mais lento em se desligar do ionófero de sódio do que a forma levógira¹.

Do ponto de vista quirálico, as substâncias, quando agem no organismo, o fazem a partir de uma relação preferencial levógira encontrada nos canais iônicos, receptores, enzimas e carreadores. A regra farmacodinâmica é que a interação do fármaco será tanto mais fácil (afinidade) quanto maior for o encaixe com o receptor farmacológico (atividade intrínseca) que é formado de amino-ácidos passíveis de estereoisomeria. Por conseguinte, a depender da configuração dos receptores, canais iônicos, proteínas de transporte plasmático, enzimas de metabolização neuromuscular e transportadores transmembranas, há explicação estereoisomérica possível para justificar importantes diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas¹⁹⁻²¹.

Tais evidências facilitariam, em parte, a compreensão sobre a maior cardiotoxicidade das formas RS(±) ropivacaína e RS(±) bupivacaína, que possuem ambas enantiômeros em proporção equimolecular (50:50), o que permitiria também o acoplamento da forma R(+), proporcionando um maior efeito cardiotoxíco, bem como maior duração do bloqueio sensitivo¹².

A analgesia mais prolongada, com o uso rotineiro de opióides por via peridural, tem sua importância relacionada ao conforto da paciente e à redução de custos hospitalares. Entretanto, a qualidade da analgesia espinhal obtida com as formas levóginas associadas a opióides tem se mostrado parcialmente efetiva no per-operatório de cesarianas, principalmente por ocasião da revisão peritoneal após a histerorrafia⁸.

No presente estudo, as características demográficas das parturientes (idade, peso e altura) não exibiram diferenças estatísticas significantes. O mesmo ocorreu com relação às características obstétricas, excetuando-se a avaliação subjetiva das parturientes: Treze do Grupo I referiram o método como excelente contra cinco do Grupo II.

As diferenças entre latência sensitiva, nível superior sensitivo obtido, bem como a volta da sensibilidade no local da incisão para ambos os grupos também não foram estatisticamente significativas.

A solicitação de analgésico nas primeiras 24 horas foi maior no Grupo I (60%) em contraste com o Grupo II (26,6%). Os resultados obtidos com administração do mesmo estereoisômero demonstram que a eficácia da analgesia pode ser manipulada com aumento da concentração final empregada, haja vista a maior duração da analgesia.

A ausência de bloqueio motor (zero na escala de Bromage) foi mais observada no Grupo I (86,6%) em relação ao Grupo II (53%). Apenas três pacientes do Grupo II exibiram bloqueio motor 3 na escala de Bromage e não ajudaram ativamente à enfermagem, quando da passagem da mesa cirúrgica para a maca de transporte para a SRPA. Também, a menor concentração (0,48%) justifica a ausência de bloqueio motor.

A incidência de prurido foi considerada alta para ambos os grupos: Sete parturientes no Grupo I (46,6%) contra 9 (60%) do Grupo II, de média intensidade e sem necessidade de correção farmacológica. Este para-efeito do receptor μ é atribuído aos dois opióides adjuvantes.

A adição de sufentanil à mistura AL-morfina fundamenta o significativo aumento da sonolência nas parturientes, em função do efeito sistêmico mais rápido do opióide lipossolúvel.

As alterações hemodinâmicas foram de pequena monta: apenas duas parturientes no Grupo II (13%) apresentaram hipotensão arterial. Foi mínima a incidência de náuseas e nula a ocorrência de disfunção respiratória (nenhuma paciente necessitou de oxigênio complementar). As associações utilizadas ensejaram adequada analgesia per e pós-operatória, aliada a uma efetiva proteção materno-fetal. Seis pacientes no Grupo II (40%) e três no Grupo I (20%) referiram desconforto no momento da revisão e limpeza da cavidade peritoneal, após a histerorrafia. Esta evidência sugere que

apesar dos opióides serem sinérgicos aos efeitos da levobupivacaína, foram insuficientes para potencializar o efeito analgésico nas concentrações empregadas. O aumento da concentração com diminuição de volume talvez possa otimizar a qualidade do bloqueio. Não obstante, os resultados obtidos sugerem a exequibilidade de aplicação peridural de ambas as soluções empregadas.

RESUMEN

Delfino J, Vale NB - Levobupivacaína en Volúmenes Fijos y Concentraciones Diferentes Asociada a Opioides en Anestesia Peridural para Cesáreas

Justificativa y Objetivos - La levobupivacaína proporciona menos bloqueo motor y menos cardiotoxicidad comparada a su forma racémica. El objetivo de este trabajo fue evaluar la eficiencia de la asociación de la levobupivacaína en concentraciones diferentes y volumen fijo con la morfina y el sulfentanil por vía peridural en maximizar la analgesia cirúrgica en cesáreas.

Método - El estudio envolvió 30 parturientes con edades entre 17 y 37 años, gestación a término, estado físico ASA I, sometidas a cesárea electiva por desproporción céfalo-pélvica. Fueron excluidas todas las variables relacionadas al sufrimiento fetal. Las parturientes fueron aleatoriamente divididas en dos grupos. El Grupo I (n=15) recibió 24 ml de una solución de levobupivacaína a 0,6% asociada a 2 ml de una solución de morfina (2 mg) y 4 ml de una solución de sulfentanil (20 µg), correspondiendo a un volumen total de 30 ml y a una concentración final de 0,48%. Al Grupo II (n=15) fueron administrados 28 ml de una solución de levobupivacaína a 0,6%, asociada a 2 ml de una solución de morfina (2 mg), correspondiendo a un volumen total de 30 ml y a una concentración final de 0,56%. Fue realizado bloqueo peridural lumbar en L₃-L₄ con la paciente en posición sentada e inyectada la mezcla anestésica. Fueron pesquiasadas las características del bloqueo sensitivo y motor, el apareamiento de efectos colaterales, como también la vitalidad fetal.

Resultados - La analgesia per y pós-operatoria fue de buena calidad, como también adecuada a la protección del binomio materno-fetal. La diferencia mas evidente entre los grupos ocurrió en la sollicitación de analgésico en las primeras 24 horas del pós-operatorio. Exceptuándose las diferencias intergrupales significativas relacionadas a la somnolencia, fue mínima la incidencia de efectos colaterales. Las interurrencias clínicas adversas en el per-operatorio no fueron clínicamente relevantes a punto de comprometer el éxito de la cirugía, el confort de las pacientes y la vitalidad fetal.

Conclusiones - No obstante necesitando corroboración a través de mas ensayos clínicos con concentraciones mas elevadas y otras asociaciones farmacológicas, las evidencias actuales sugieren la ejecución del método en cesáreas.

REFERÊNCIAS

01. 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.
02. Calvey TH - Chirality in anesthesia. Anaesthesia, 1992;47:93-94.

03. Lida H, Watanabe Y, Dohi S et al - Direct effects of ropivacaine and bupivacaine on spinal vessels in canine. Anesthesiology, 1997;87:75-81.
04. Mercier FJ, Dounas M, Boaziz H et al - The effect adding a minidose of clonidine to intratecal sufentanil for labor analgesia. Anesthesiology, 1998;89:594-601.
05. Eisenach JC, De Kock M, Klimscha W - α_2 -adrenergic agonists for regional anesthesia: a clinical review of clonidine. Anesthesiology, 1996;85:655-674.
06. Videira RLR, Lousada MC, Brandão Neto M - Fentanil melhora a analgesia peridural para cesariana com bupivacaína e morfina. Rev Bras Anesthesiol, 1997;47:219-225.
07. Gozani JL, Bressolotti RM, Vasconcellos ACM - Associação de meperidina e bupivacaína por via peridural em cesarianas. Rev Bras Anesthesiol, 1996;46:114-121.
08. Delfino J, Vale NB, Magalhães Filho E - Ropivacaína e levobupivacaína a 0,45% associadas a opióides em anestesia peridural para cesariana: estudo comparativo. Rev Bras Anesthesiol, 1999;49:244-248.
09. Bromage PR - Epidural analgesia, 1st Ed, Philadelphia, WB Saunders, 1978;144.
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. Akerman B, Hellberg IB, Trossvik C - Primary evaluation of the local anesthetic properties of amino amide agent ropivacaine (LEA103). Acta Anesthesiol Scand, 1988;32:571-578.
13. Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM - Princípios de Bioquímica. Ed Sarvier, São Paulo, 1995;44.
14. Simonetti MPB, Batista RA, Ferreira FMC - Estereoisomeria: a interface da tecnologia industrial de medicamentos e da racionalização terapêutica. Rev Bras Anesthesiol, 1998;48:390-399.
15. Simonetti MPB, Vale N - Farmacologia dos Agentes Espinhais, em: Imbelloni LE - Raqui-anestesia, Rio de Janeiro, Colina-Revinter, 1995;7-28.
16. Carvalho JCA - Farmacologia dos anestésicos locais. Rev Bras Anesthesiol, 1994;44:75-82.
17. Catterall W, Mackie K - Local Anesthetics, em: Hardman JG, Limbird RE, Molinoff PB et al - Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Ed, New York, McGraw-Hill, 1995;331.
18. Mazoit JX, Boico O, Samii K - Myocardial uptake of bupivacaine. II pharmacokinetics and pharmacodynamics of bupivacaine enantiomers in isolated perfused rabbit heart. Anesth Analg, 1993; 77:477-482.
19. 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.
20. 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.
21. Valinetti E - Estudo dos efeitos da clonidina e da associação clonidina/anestésicos locais no nervo periférico de rato. Tese de Mestrado apresentada na Universidade de São Paulo, 1995.